

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE VALENCIA

“San Vicente Mártir”

Grado en Medicina

Trabajo de Fin de Grado

**CÁNCER DE MAMA: MANEJO DE LA AXILA
TRAS TRATAMIENTO NEOADYUVANTE**

Revisión sistemática

Autor:

María Tomás Reig

Director:

Dr. Carlos Fuster Diana

Valencia, a 6 de Mayo de 2022

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar quería dar las gracias a mi familia, por apoyarme durante todo el camino, y por inculcarme desde pequeña que con esfuerzo y dedicación no hay meta a la que no pueda llegar, por ayudarme a continuar y a seguir siempre mis sueños y recordarme la importancia del respeto, la humildad y del trabajo duro. A mi padre por abrirme las puertas a esta profesión que tan feliz me hace y que de alguna manera también me acerca a él, por su ayuda brindada siempre, gracias papá. Y a ti mamá por animarme siempre, por ser pilar fundamental y ser luz.

A Valencia, porque me llevo amigos que se han convertido en familia y que me ha permitido conocer a personas que han hecho de estos años una época inolvidable. Y también a mis amigas de toda la vida porque me hace feliz ver que seguimos siendo inseparables, por verlas crecer y porque van a ser médicas maravillosas.

También quería agradecer a mi tutor Carlos Fuster por guiarme y estar pendiente para alumbrarme y que el trabajo llegará a buen puerto.

Por último agradecer a la Universidad Católica de Valencia por permitirme cumplir mi sueño, ser médico.

RESUMEN

Introducción y objetivos

La afectación axilar es uno de los factores pronósticos más importantes en el cáncer de mama. Por ello es imprescindible una correcta estadificación para establecer el plan terapéutico según los resultados obtenidos.

El objetivo propuesto es establecer la mejor actitud terapéutica en pacientes con cáncer de mama y afectación ganglionar axilar que han recibido tratamiento neoadyuvante según la respuesta en la axila.

Material y métodos

Se realizó una revisión sistemática con el objeto de conocer el desarrollo terapéutico y evaluación del tratamiento neoadyuvante administrado así como el posterior manejo de la axila en pacientes con cáncer de mama.

Resultados

A partir de las ecuaciones de búsqueda "Breast Neoplasms", "Neoadjuvant Therapy", "Treatment Outcome", "Axilla", "Sentinel node" utilizando combinaciones mediante operadores booleanos desde el año 2017 hasta ahora, se hallaron 4438 resultados en la base de datos de Pubmed, y fueron aceptados 16 artículos.

Conclusiones

Para estadiar la axila se deberá evaluar esta clínica y ecográficamente previo a la cirugía. La BSGC tendrá lugar tras la neoadyuvancia, con previo marcaje con clips o semillas de los ganglios positivos. Así, se realizará la técnica axilar dirigida que combina BSGC y exéresis de ganglios marcados. Es vital evitar el infraestadiaje de las pacientes ya que de ello depende el tratamiento elegido.

Pacientes con ypN0 tras neoadyuvancia recibirán RT axilar evitando así linfadenectomía.

Si presentan cN2-3 independientemente de los resultados tras neoadyuvancia, recibirán linfadenectomía axilar.

Finalmente aquellas con N1 persistente, se valorará individualmente según una serie de criterios que condicionarán el tratamiento.

Palabras clave:

Cáncer de mama, terapia neoadyuvante, ganglio centinela, resultados de tratamiento, axila.

ABSTRACT

Aim:

Axillary involvement is one of the most important prognostic factors in breast cancer. For this reason, correct staging is essential to establish the therapeutic plan according to the results obtained.

The proposed objective is to establish the best therapeutic plan in patients with breast cancer and axillary lymph node involvement who have received neoadjuvant treatment according to the axillary response.

Material and methods:

A systematic review was carried out to know the therapeutic development and management evaluation at the level of the axilla in patients with breast cancer receiving neoadjuvant treatment.

Results:

From the search equations "Breast Neoplasms", "Neoadjuvant Therapy", "Treatment Outcome", "Axilla", "Sentinel node" and using combinations using boolean operators from 2017 until now, 4438 results were found in Pubmed database, finally 16 articles were accepted.

Discussion and Conclusions:

To correctly stage the axilla, we should proceed to evaluate clinically and by ultrasound prior to surgery. SLNB should take place after neoadjuvant therapy, with prior marking of positive lymph nodes with clips or seeds. Thus, the directed axillary technique will be performed, which combines SLNB and exeresis of marked nodes. It is vital to avoid understaging patients since the chosen treatment depends on it.

Patients with ypN0 after neoadjuvant treatment will receive axillary RT, thus avoiding lymphadenectomy.

Patients who present cN2-3, regardless of the results after neoadjuvant treatment, should receive axillary lymphadenectomy.

Finally, those with persistent N1 will be assessed individually according to a series of criteria that will condition the treatment.

Keywords:

Breast neoplasm, Neoadjuvant therapy, sentinel node, treatment outcome, axilla.

ÍNDICE DE FIGURAS:

- Figura 1: Consenso internacional de expertos de St. Gallen
Figura 2: Dr. William Stewart Halsted
Figura 3: Profesor Umberto Veronesi
Figuras 4 y 5: Imágenes SPECT- TC
Figura 6: Anatomía axilar
Figura 7: Diagrama de flujo PRISMA para la revisión sistemática de la literatura e inclusión de los artículos.

ÍNDICE DE TABLAS:

- Tabla 1: Indicaciones biopsia selectiva de ganglio centinela
Tabla 2: Contraindicaciones realización biopsia selectiva ganglio centinela
Tabla 3: Indicaciones de linfadenectomía axilar
Tabla 4: Factores predictivos de respuesta a quimioterapia y hormonoterapia
Tabla 5: Estrategia de búsqueda empleada
Tabla 6: Análisis del año de publicación de artículos seleccionados.
Tabla 7: Datos de los estudios seleccionados en la Revisión Sistemática



ÍNDICE DE ACRÓNIMOS:

QT: quimioterapia
HT: hormonoterapia
RH: receptores hormonales
RE: receptor de estrógeno
RP: receptor de progesterona
BSGC: biopsia selectiva de ganglio centinela
BAG: biopsia con aguja gruesa
GC: ganglio centinela
LA: linfadenectomía axilar
SPIOs: partículas de óxido de hierro superparamagnéticas
CMI: cadena mamaria interna
OSNA:(one-step nucleic acid amplification)
TSP: terapia sistémica primaria
DAD/TAD: disección/terapia axilar dirigida
BGLM: biopsia del ganglio linfático marcado
ypN: estadificación patológica y postoperatoria
PAAF: punción aspiración con aguja fina
TFN: tasa de falsos negativos

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 Epidemiología y factores de riesgo.....	1
1.2 Detección precoz del cáncer de mama.....	2
1.3 Tratamiento multidisciplinar. Factores pronósticos.....	3
1.3.1. Receptores hormonales. Clasificación.....	4
1.4 Afectación ganglionar en el cáncer de mama.....	6
1.5 Ganglio centinela.....	7
1.6 Linfadenectomía axilar.....	12
1.7 Tratamiento sistémico en cáncer de mama.....	14
1.7.1 Terapia hormonal.....	14
1.7.2 Quimioterapia.....	15
1.7.3 Anticuerpos monoclonales.....	16
1.8 Terapia sistémica primaria en cáncer de mama.....	16
1.9 Ganglio centinela tras terapia sistémica primaria.....	18
1.10 Ganglio centinela y radioterapia.....	19
1.11 Tratamiento quirúrgico tras terapia sistémica primaria.....	20
1.12 Justificación del estudio.....	21
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	22
2.1 Hipótesis.....	22
2.2 Objetivo principal.....	22
2.3 Objetivos secundarios.....	22
3. MATERIAL Y MÉTODOS	22
3.1 Planteamiento metodológico.....	22
3.2 Estrategia de búsqueda.....	23
3.3 Criterios de inclusión y exclusión.....	23
3.4 Extracción de datos.....	24
3.5 Síntesis y análisis de datos.....	25
4. RESULTADOS	26
5. DISCUSIÓN	32
6. CONCLUSIONES	39
7. BIBLIOGRAFÍA	40

1. INTRODUCCIÓN:

1.1 EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

El cáncer de mama es la neoplasia más frecuentemente diagnosticada en mujeres y la tercera a nivel general por detrás del cáncer colorrectal y de próstata. Afecta a una de cada ocho mujeres a lo largo de su vida y es el responsable de la mayor causa de muertes por cáncer en mujeres entre 40 y 55 años en España.

Cada año se diagnostican alrededor de 2 millones de casos nuevos en el mundo, falleciendo más de 600000 mujeres al año por esta causa.

Según informes de la Sociedad Española de Oncología Médica, en nuestro país se diagnostican más de 32000 casos anualmente, con alrededor de 6500 fallecimientos (1,2). La evolución del cáncer de mama en España en los últimos 15 años ha mostrado un aumento cercano al 20% en su incidencia, pero a su vez un importante descenso del 1,5% en su mortalidad.

Aunque la etiología del cáncer de mama es desconocida en la mayoría de los casos, hay factores de riesgo de sobra conocidos, que aumentan las posibilidades de desarrollarlo. De hecho, cerca del 50% de los nuevos casos diagnosticados pueden ser explicados por estos factores. La **prevención** juega un papel fundamental en la morbimortalidad del cáncer.

Factores de riesgo PRINCIPALES

- Sexo: El 99% de los cánceres de mama se presenta en mujeres.
- Edad: La incidencia de cáncer de mama aumenta progresivamente con la edad. Únicamente el 2% de los cánceres de mama se presenta antes de los 30 años. La mayoría lo hacen por encima de los 40 años.
- Antecedentes familiares: Aquellas mujeres con familiares de primer grado, y cáncer bilateral tienen mayor riesgo que la población general. De este modo podríamos diferenciar entre cánceres de mama esporádicos, que son aquellas pacientes que no tienen antecedente oncológico en las dos generaciones anteriores (lo más frecuente), y familiares en las que sí lo hay.
- Hereditario: Es el menos frecuente (5-10% de los cánceres de mama). Se ha comprobado que hay varias mutaciones que se asocian a riesgo alto de cáncer de mama, siendo las más frecuentes las mutaciones de los genes BRCA-1 y BRCA-2.
- Antecedentes personales de cáncer de mama: El riesgo de una mujer que ha presentado cáncer de mama, de presentar otro contralateral es cinco veces mayor que en la población general.
- Menarquia precoz (menores de 12 años) y menopausia tardía (mayores de 50 años)
- Nulíparas y edad del primer embarazo a término después de los 25 años

Factores de riesgo RELEVANTES

- Lactancia materna prolongada reduce el riesgo
- Tratamientos hormonales: Las pacientes que han seguido tratamientos hormonales de fertilidad tienen mayor riesgo
- Alcohol: según el estudio EPIC su consumo se relacionó con el aumento de riesgo del cáncer de mama. Sigue una relación de riesgo dosis-dependiente, mayor riesgo en consumos antes de primer embarazo y en periodos prolongados de consumo.
- Consumo de tabaco previo al primer parto y a la menopausia y hábito tabáquico prolongado.
- La práctica de ejercicio físico es factor protector frente a cáncer de mama
- Obesidad

1.2 DETECCIÓN PRECOZ DEL CÁNCER DE MAMA

Aunque se adopten por parte de las mujeres, estilos de vida saludables con los que probablemente se podría conseguir cierta disminución de la incidencia de nuevos casos, el mayor avance en el control de esta enfermedad se ha conseguido con los programas de **detección precoz** de cáncer de mama.

A pesar de ciertas controversias sobre su eficacia y efectividad, la mayoría de los estudios concluyen que la realización de mamografías periódicas reduce el riesgo de morir por cáncer de mama alrededor del 25-30%.

En cualquier cribado de cáncer no hay beneficios sin que se asuman efectos adversos (falsos positivos y negativos, sobrediagnósticos y sobretratamientos). Lo importante es valorar su frecuencia e impacto.

De todos modos es unánimemente aceptada la realización de mamografía bilateral bienal en mujeres entre 50 y 69 años. La previsión es que en un futuro se implementen estrategias de cribado personalizado atendiendo al riesgo individual, en las que se modifiquen la periodicidad, la técnica diagnóstica, o la edad a la que se realice, para maximizar la relación beneficio/riesgo (3,4,5,6).

El cáncer de mama es habitualmente diagnosticado en estadios iniciales, lo que conlleva, que en países como España, la tasa de supervivencia a 5 años sea superior al 90%. En cualquier caso y pese a estos datos, a fecha de hoy, cerca del 25% de las pacientes con cáncer de mama recaen. La meta del tratamiento que se ofrece a los pacientes debe ser mejorar la supervivencia y reducir las posibilidades de recurrencia, consiguiendo la menor toxicidad posible. No es fácil cuantificar el riesgo de recurrencia, y basar nuestras decisiones en los tradicionales factores clínicos (edad y comorbilidades) y patológicos (tamaño tumoral, afectación ganglionar, grado tumoral, estado de receptores tumorales y sobreexpresión de HER2) podría conllevar que pacientes que deberían recibir tratamiento sistémico no lo reciban, y que otras pacientes sean innecesariamente tratadas. Los progresos en las técnicas genéticas, con la creación de las llamadas “firmas genéticas” podrían ayudar a solventar este grave problema (7).

1.3 TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINAR. Factores PRONÓSTICOS

No hay duda de que el tratamiento del cáncer de mama ha de ser multidisciplinar, mediante la combinación de tratamientos locorregionales (cirugía y radioterapia), así como sistémicos. Cada caso debe ser evaluado dentro de un comité multidisciplinar en el que participen los profesionales de cada especialidad, para así determinar la secuencia óptima de tratamiento para cada paciente.

Tradicionalmente el tratamiento sistémico quedaba relegado para pacientes con tumores localmente avanzados o para aquellos casos que se consideraban inoperables de entrada (cáncer inflamatorio o con afectación cutánea/muscular). Hoy en día el uso de tratamientos sistémicos (quimioterapia-QT y hormonoterapia-HT) ya sea neoadyuvante (primaria) o adyuvante se ha extendido a estadios más iniciales (8).

Los objetivos que se buscan con estos tratamientos son: abordaje sistémico y precoz de posibles células tumorales circulantes, aumentar el número de cirugías conservadoras, reducir la recurrencia local y a distancia, y por encima de todo aumentar la supervivencia.

El tremendo avance de la biología molecular en las últimas décadas ha permitido proporcionar grandes conocimientos en la patología tumoral. De este modo identificamos grupos con muy distintas características biológicas, clínicas y pronósticas.

De este modo se podrían ofrecer tratamientos muchísimo más precisos.

El Dr. Charles Perou en el año 2000 publicó un estudio vital para la nueva clasificación del cáncer de mama (9).

La decisión del tratamiento adyuvante que se ofrece al paciente se debe basar en factores pronósticos del riesgo de recidiva, y factores predictivos de la respuesta al tratamiento, teniendo siempre en cuenta el riesgo de toxicidad y el beneficio del tratamiento.

Dentro de los factores pronósticos en los pacientes con cáncer de mama podemos diferenciar entre aquellos dependientes del propio tumor, y aquellos dependientes del paciente.

Factores dependientes del tumor:

- **Afectación ganglionar:** Es el factor pronóstico histológico más importante, tanto para la supervivencia global como libre de enfermedad. Mientras mayor es el número de ganglios afectados, peor es el pronóstico de la enfermedad.
- **Tamaño tumoral:** Independientemente de la afectación ganglionar, a mayor tamaño tumoral, peor pronóstico (10). La supervivencia y el periodo libre de enfermedad disminuyen con el tamaño tumoral.
- **Tipo histológico:** Dentro de los llamados carcinomas infiltrantes hay variedades histológicas que presentan mejor pronóstico. Entre ellas tenemos al tipo mucinoso y al tubular.
- **Diferenciación histológica**

- Grado histológico de Scarff-Bloom-Richardson o el modificado de Nottingham que incluyen:
 - diferenciación celular,
 - pleomorfismo nuclear
 - índice mitótico (potencial proliferación)
 - Expresión de receptores hormonales (RH)
 - HER2
- Angiogénesis: Se determina mediante inmunohistoquímica (CD31)
Ki67: indica proliferación tumoral.

Factores dependientes del paciente:

- Edad del paciente se considera como factor pronóstico. Se ha visto que el cáncer de mama en las mujeres menores de 40 años es de mayor agresividad, debido a características propias que favorecen las recaídas y por tanto menor supervivencia. Tras la menopausia existe además una correlación importante con la expresión de receptores hormonales y mejor respuesta a hormonoterapia (11).
- Peso
- Comorbilidades

El conjunto de datos clínicos como el tamaño tumoral, la afectación ganglionar, la existencia o no de enfermedad a distancia, así como determinados factores moleculares que sitúan a cada paciente en determinados subgrupos, son recogidos en la clasificación TNM 8ª edición publicada en 2017. **(ANEXO 1)**

1.3.1 CLASIFICACIÓN MOLECULAR

Uno de los factores pronósticos más importantes a tener en cuenta son los receptores hormonales: receptor de estrógeno (RE), receptor de progesterona (RP) y el receptor de factor de crecimiento epidérmico humano HER2. Las pacientes con RH positivos tienen mejor pronóstico, al menos durante los primeros años, aunque más tarde tienen mayor porcentaje de recaída que las pacientes con RH negativos.

En cuanto a las pacientes cuyas células tienen receptor HER2 tienen peor pronóstico, ya que este marcador se ha asociado clásicamente a tumores más avanzados e indiferenciados, y por tanto a menor supervivencia. En el tratamiento sistémico de estas pacientes se asociará el uso de anticuerpos monoclonales.

De este modo se definieron 4 subtipos de cáncer de mama (12):

- Luminal A: RE +, RP \geq 20% ; HER2 -; Ki67 < 20%
- Luminal B: RE+, RP < 20% y/o HER2 + y/o Ki67 \geq 20%
- Basal like (triple negativo): RE -; RP -; HER2 -
- Sobreexpresión de HER2: RE -; RP -; HER2 +

Así, el tipo luminal A, se caracteriza por bajo índice de recaídas, y en caso de producirse, la ósea es la más común. En caso de padecerla tiene: mayor supervivencia, mejor respuesta a hormonoterapia y peor a quimioterapia.

El luminal B representa el de peor pronóstico dentro de los luminales. De haber recidiva su localización más frecuente es la ósea y visceral. Tienen respuesta a HT y QT.

En el triple negativo, el único tratamiento disponible hoy en día para estos tumores es la QT. Presentan sensibilidad a esquemas con antraciclinas y taxanos, además de las sales de platino para las pacientes que expresan el gen BRCA. Desgraciadamente algunas de estas pacientes aunque presentan una respuesta inicial satisfactoria para los agentes quimioterápicos, pueden presentar recidivas precoces. Es lo que se conoce como la “paradoja del triple negativo”.

El tipo HER2 positivo se asocia a un peor pronóstico que los luminales, y son subsidiarios de un tratamiento diana con anticuerpos monoclonales: trastuzumab (Herceptin®), pertuzumab, y lapatinib. Estos tumores tienen alta respuesta a esquemas de QT con antraciclinas y taxanos.

De este modo podemos distinguir subtipos tumorales en el cáncer de mama con evoluciones clínicas muy diferentes. Clásicamente los de mejor pronóstico son el luminal A y B, y el de peor pronóstico el HER2 positivo y sobre todo el basal.

En el consenso de St. Gallen de 2015 (**Figura 1**) se definió la clasificación para los tumores de mama atendiendo a su perfil molecular. Así se distingue el subtipo triple negativo, el subtipo HER2 positivo (con receptor hormonal positivo o negativo). En los tumores con receptor hormonal positivo (luminales) se distingue entre los tumores con ALTA expresión del receptor con baja proliferación (luminal A), los de grado intermedio, y los que tienen BAJA expresión del receptor con alta proliferación (luminal B) (13).

• Luminal A	Luminal A Like	
	RE y RP positivos HER 2 negativo Ki 67 bajo (<20%) Riesgo de recidiva bajo por test genómico	Terapia endocrina (Quimioterapia en casos seleccionados)
• Luminal B	Luminal B Like (HER2 positivo)	
	RE positivo HER 2 amplificado Cualquier Ki 67 Cualquier estado de RP	Terapia endocrina + quimioterapia + terapia antiHER2
	Luminal B Like (HER2 negativo)	
	RE positivo HER 2 negativo Uno de los siguientes criterios Ki 67 alto (>20%) RP "negativo o bajo" Riesgo de recidiva alto por test genómico	Terapia endocrina + quimioterapia (La mayoría)
• HER2- enriquecido	HER2 positivo (no luminal)	
	RE y RP Negativos HER 2 amplificado	Quimioterapia + terapia antiHER2
• Basal Like	Triple negativo	
	RE y RP Negativos HER 2 Negativo	Quimioterapia

RE: receptor de estrógenos. RP: receptor de progestágenos

Figura 1. Consenso internacional de expertos de St. Gallen

1.4 AFECTACIÓN GANGLIONAR EN EL CÁNCER DE MAMA

La enfermedad ganglionar en el cáncer de mama es el factor pronóstico más importante, no solo para la supervivencia global, sino también para la supervivencia libre de enfermedad. El diagnóstico de enfermedad ganglionar precisa de linfadenectomía o de la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC). La valoración clínica o la realización de técnicas no invasivas no presentan la suficiente sensibilidad ni especificidad. Es importante tener en cuenta que cerca de un 65% de las pacientes con adenopatías palpables no presentan afectación metastásica ganglionar, y por otro lado, un 25% sin hallazgos patológicos a la exploración, sí tienen afectación cuando se realiza el estudio histológico. No cabe duda que es preciso conocer el estado ganglionar en esta enfermedad, para poder realizar una correcta estadificación, una buena valoración del tratamiento sistémico a realizar, y para conseguir un adecuado control de la enfermedad a nivel locorregional.

Durante cerca de 70 años, las técnicas de control locorregional del cáncer de mama publicadas por Halsted y Meyer en 1881 fueron las que guiaron el tratamiento de esta enfermedad.(Figura 2)



Figura 2. Dr. William Stewart Halsted

Aunque las modificaciones técnicas de Patey en 1948 y Madden en 1965 supusieron un cambio importante, con la preservación de ambos músculos pectorales, fueron las publicaciones de Amalric y Spitalier en 1960, y sobre todo los estudios randomizados de Veronesi (**Figura 3**) en 1981 y de Bernard Fisher, ambos en 1981 (14,15) los que demuestran que con la cirugía conservadora se consiguen resultados similares a los logrados con las cirugías mutilantes practicadas en la primera mitad del siglo XX.



Figura 3. Profesor Umberto Veronesi

En cualquier caso, la llamada “cirugía conservadora” de mama del Ensayo de Milán que asociaba radioterapia, conllevaba en lo que se refiere a la axila, la linfadenectomía de los tres niveles ganglionares, y para facilitarla se realizaba la extirpación del músculo pectoral menor. Hoy en día no es necesario en los casos en los que se realiza linfadenectomía radical, la realización de este gesto quirúrgico, dado que se considera igualmente válida la disección de los niveles I y II y además se puede extirpar el nivel III respetando el pectoral menor.

De este modo, en las últimas décadas el tratamiento quirúrgico locorregional se ha encaminado a conseguir el máximo número de tratamientos conservadores tanto de la mama como del tejido axilar.

1.5 GANGLIO CENTINELA

Las principales guías clínicas confirman que para poder conocer el pronóstico de la enfermedad es esencial una adecuada estadificación axilar, que permitirá además ofrecer el mejor tratamiento según los resultados de esta.

El objetivo de la prueba es la identificación, pues, de los ganglios centinelas, potencialmente patológicos.

La ecografía axilar es de utilidad, para determinar la afectación patológica de los ganglios. Existen unos criterios ecográficos que definen a los ganglios como patológicos por ecografía. En aquellos casos en los que haya sospecha (cortical ganglionar > 3 mm o en casos de lobulación cortical generalizada) y los que indican afectación metastásica (engrosamiento focal o ausencia de hilio) se debe realizar biopsia con aguja gruesa (BAG).

Aunque la linfogammagrafía prequirúrgica, y la posterior biopsia del ganglio centinela (GC) es aceptada de modo unánime como el patrón oro para lograr una correcta estadificación linfática regional del cáncer de mama, identificando los ganglios con mayor riesgo de presentar afectación metastásica. Incluso aceptando importantes variaciones técnicas en la realización de la misma, se ha demostrado como un método con menos morbilidad que la linfadenectomía axilar (LA), consiguiendo además un control de la enfermedad en la axila, similar. (16,17,18).

El ganglio centinela es el PRIMER ganglio linfático que recibe el drenaje linfático de un tumor primario. Sería por tanto el primer ganglio en verse afectado en caso de diseminación linfática del tumor.

A raíz de la publicación de dos estudios: NSABP (19) y ACOSOG Z 0011 (20) quedó perfectamente establecido que la biopsia del GC permite una adecuada estadificación axilar, y por tanto omitir la LA e incluso podríamos omitir la misma cuando hay afectación de uno o dos ganglios, en casos con baja carga tumoral y cuando realicemos cirugía conservadora de mama con posterior RT.

A continuación se detallan los criterios de inclusión y exclusión para la realización de biopsia selectiva de ganglio centinela, extraídos del documento de consenso acordado en la Oncogía de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia publicada en 2017 (21).

La BSGC estaría indicada en todos los cánceres de mama, excepto en los inflamatorios, siempre que no se evidencie en el momento del diagnóstico o tras la realización de neoadyuvancia, enfermedad ganglionar axilar. Incluso está indicada en algunos casos de carcinoma in situ mamario (**Tabla 1**).

INDICACIONES
Carcinomas infiltrantes $T_1, T_2, T_3 N_0$ siempre que la AXILA sea negativa clínica, ecográfica y patológicamente
Carcinoma intraductal con indicación de mastectomía, pudiendo considerarse en casos de alto riesgo de microinfiltración
El carcinoma de mama en el varón sigue las mismas indicaciones que en la mujer

Tabla 1. Indicaciones biopsia selectiva ganglio centinela

Las contraindicaciones para la realización de biopsia de ganglio centinela quedan contempladas en la **Tabla 2**.

No son sin embargo contraindicación para la misma:

- Biopsia escisional previa
- Cirugía plástica de aumento o reducción mamaria
- Tumores multifocales o multicéntricos
- Segundo ganglio centinela en caso de antecedente de cirugía conservadora con ganglio centinela previo

- Pacientes gestantes o durante la lactancia, siempre que se retire la misma 24 horas antes. En estos casos se aconseja el uso de trazador el mismo día de la cirugía, y no emplear colorantes vitales
- Radioterapia mamaria o axilar previa a dosis bajas
- En pacientes con axila clínica y ecográficamente negativa de inicio (cN0), puede realizarse tanto antes como después del tratamiento neoadyuvante (22).

CONTRAINDICACIONES
Cáncer de mama infiltrante con ganglios metastásicos N₁-N₂
Carcinoma inflamatorio T_{4d}
Radioterapia axilar previa a dosis de 50 Gy
Carcinoma localmente avanzado con infiltración axilar sin tratamiento sistémico previo

Tabla 2. Contraindicaciones realización biopsia selectiva ganglio centinela

Para su realización, se emplea un radiotrazador marcado con tecnecio 99, para de este modo localizar qué áreas ganglionares recogen el drenaje linfático del tumor, y deben ser extirpadas. Los resultados alcanzados con esta técnica son muy superiores a los logrados con los colorantes inicialmente usados. La dosis administrada dependerá del tiempo transcurrido entre la inyección y la intervención quirúrgica.

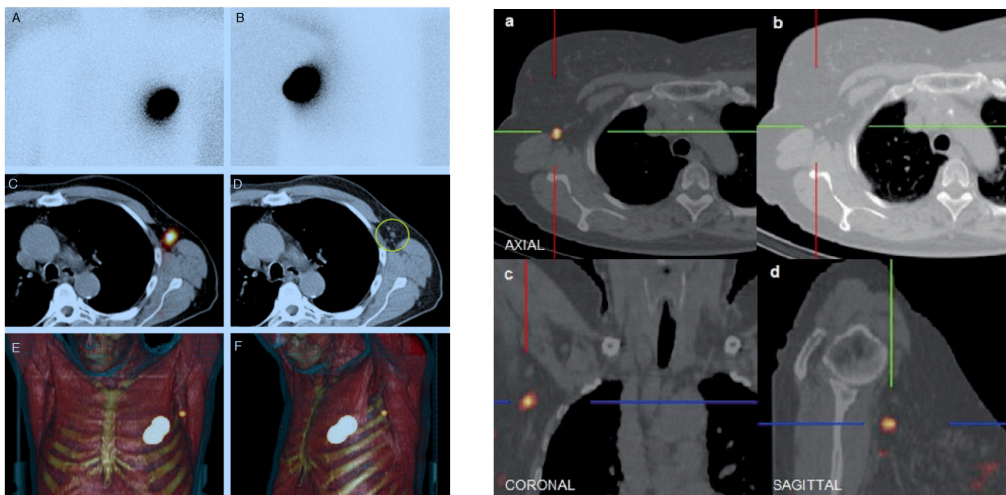
Los colorantes, como el azul de metileno, debido a su elevado peso molecular no pasan a los vasos, sino que se extraen por vía linfática, una vez se inyectan en el tejido subdérmico periareolar. Resecaremos el ganglio más intensamente teñido tras la administración del colorante.

Estas técnicas dependen de la participación de un servicio de Medicina Nuclear, ausente en hospitales comarcales. Para paliar dicha carencia, diferentes estudios multicéntricos, entre ellos el SentiMag y el español IMAGINE, han demostrado que la técnica de Magtrace, antes denominado Sienna, que utiliza como trazador partículas de óxido de hierro superparamagnéticas (SPIOs) es no inferior a las técnicas convencionales en la detección de ganglio centinela (23,24).

Se aconseja el uso de radiotrazador y colorante (técnica dual) en los casos en que se haya realizado neoadyuvancia previamente.

El empleo de verde de indocianina, que es un trazador fluorescente, tiene a favor el menor coste que los radiotrazadores, pero el inconveniente de que es de difícil detección a profundidad mayor de 3 cm.

A los 30 minutos, y a las 2-3 horas de la inyección, se obtienen imágenes en gammacámara. Si disponemos de gammacámaras híbridas, tipo SPECT TC, realizaremos imágenes fusionadas para una localización más sencilla del o de los ganglios centinelas (**Figuras 4 y 5**) (25).



Figuras 4 y 5. Imágenes SPECT- TC

En el momento de la intervención quirúrgica, se debe considerar GC al más radiactivo y a los que tengan al menos el 10% de su emisión radiactiva. En diversos estudios se ha demostrado la variabilidad entre cirujanos en cuanto al número de GC resecaos (26) y su importancia en el pronóstico y tratamiento recibido por el paciente.

Pueden aparecer GC no axilares. Cuando aparece un centinela en la cadena mamaria interna (CMI), si es positivo, empeora el pronóstico y suele cambiar la estadificación. De esta forma, pacientes con afectación ganglionar de la cadena mamaria interna tendrán un estadio pN2b, siendo de peor pronóstico.

Sin embargo, Tan et al. sostienen que la afectación de la CMI es de 8,6%, pero concluyen que las complicaciones derivadas de su exploración podría no aportar beneficios al no cambiar de forma significativa el tratamiento adyuvante que reciben las pacientes. (27)

Lo deseable era realizar el estudio anatomopatológico del GC intraoperatoriamente, dado que el resultado puede modificar la intervención quirúrgica.

Los resultados desde el punto de vista histológico se clasifican en: células tumorales aisladas, micrometástasis (entre 0,2 y 2 mm o más de 200 células tumorales) y macrometástasis (>de 2 mm) que corresponde a ganglio positivo.

En los últimos años se ha comenzado a realizar la evaluación ganglionar mediante técnicas moleculares como el OSNA (one-step nucleic acid amplification). (28,29)

Mediante la detección y amplificación a través de la reacción en cadena de la polimerasa del ARNm de la citoqueratina 19 en todo el ganglio, OSNA permite cuantificar de este modo el número de copias de ARNm. Posee elevada sensibilidad, especificidad y reproducibilidad permitiendo estandarizar el estudio de ganglio centinela. Los resultados se clasifican en:

- Macrometástasis > 5000 copias de ARNm de CK19
- Micrometástasis 250-5000 copias
- Células aisladas 100-250 copias
- Negativo <99 copias

La axila positiva se ha considerado tradicionalmente razón para realizar vaciamiento axilar. El ensayo ACOSOG Z0011 (20) demostró que en casos seleccionados se puede obviar, asumiendo enfermedad residual que se tratará con radioterapia.

La selección de las pacientes a las que se les puede evitar la linfadenectomía, han de cumplir unos criterios:

- Axila con células tumorales aisladas o micrometástasis en el centinela, no precisan más cirugía
- Axila con macrometástasis en el centinela: axila clínica y ecográficamente negativa a las que se realiza cirugía conservadora de mama y por tanto recibirán radioterapia, tumores T1 y T2 y con menos de 3 ganglios afectados.

La recomendación actual de la Sociedad de Senología es que no constituye criterio de linfadenectomía axilar si cumple uno de los siguientes criterios:

- Baja carga tumoral en OSNA: < 2.5×10^4 copias de ARNm-CK19/uL
- Perfil de bajo riesgo: máximo dos ganglios centinela metastásicos, tumor primario menor de 3 cm, paciente postmenopáusica, receptores hormonales positivos, cirugía conservadora, grado histológico I y II, ki-67 menor del 14%.

En el resto de los casos se deberá hacer linfadenectomía axilar, y nunca hay que olvidar que cada caso ha de ser valorado en el Comité de Tumores de mama, que tomará la última decisión.

1.6 LINFADENECTOMÍA AXILAR

Tradicionalmente un componente necesario en la estadificación y en el tratamiento del cáncer de mama, si bien en los últimos años es la BSGC, la opción en los casos precoces. Tiene valor pronóstico, en el control de la enfermedad a nivel regional y tiene utilidad para elegir el tratamiento sistémico necesario (**Tabla 3**).

INDICACIONES LINFADENECTOMÍA AXILAR
Alta carga tumoral en el OSNA ($>2.5 \times 10^4$ copias de ARNm-CK19/uL)
Macrometástasis en el centinela que NO cumple criterios de bajo riesgo
Extensión extranodal extensa
3 o más centinelas positivos
T _{4a, b, c} y para T _{4d}
Axila clínicamente o ecograficamente positiva

Tabla 3. Indicaciones de linfadenectomía axilar

La clave al realizar la LA es encontrar el equilibrio entre realizarla demasiado extensa a costa de una importante morbilidad y por el otro lado dejar enfermedad residual en caso de que sea limitada. Una LA con menos de 5-10 ganglios en la pieza quirúrgica conllevaría una inaceptable tasa de recurrencia.

La anatomía de la axila es compleja (**Figura 6**), y ha de ser bien conocida por quien la realiza para minimizar la lesión de estructuras relevantes. Por ella discurren vasos sanguíneos, linfáticos y nervios del miembro superior. La disección siempre se realizará caudal a la vena axilar. De este modo la arteria y el plexo braquial siempre quedarán craneales.

En la disección respetaremos los nervios motores: torácico largo (transcurre paralelo a la pared torácica, inerva el serrato y su lesión produce escápula alada), toracodorsal (limita la parte posterior de la axila, transcurre anterior al músculo subescapular e inerva al dorsal ancho) y los nervios pectorales. En cuanto a los nervios sensitivos debemos respetar al menos el nervio intercostobraquial superior, que da sensibilidad a la parte medial y proximal del miembro superior.

Los linfáticos axilares se dividen en tres niveles (de Berg) según su relación con el músculo pectoral menor: Nivel I (inferiores y laterales al mismo); nivel II (posteriores) y nivel III (infraclaviculares). La afectación metastásica de este último nivel tiene muy mal pronóstico y la afectación supraclavicular, se consideran pN3.

Lo más habitual es realizar linfadenectomía de niveles I y II con disección del nivel III en los casos en los que hay afectación macroscópica del II.

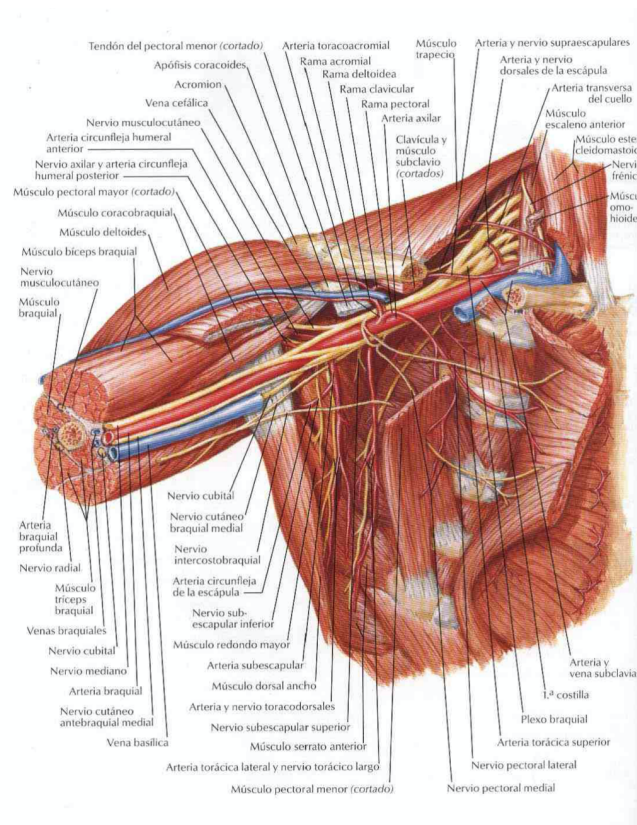


Figura 6. Anatomía axilar

Una de las razones para en los últimos años haber limitado al máximo el número de linfadenectomías axilares que se realizan en la cirugía del cáncer de mama, son las complicaciones postquirúrgicas y las secuelas que originan en los pacientes.

Así, el riesgo de lesión motora mayor es menor del 1%. Sin embargo el de linfedema de brazo puede ascender en algunas series por encima del 35%. Éste se debe a la obstrucción de los conductos linfáticos. Entre los factores que predisponen a su aparición figuran: la realización de mastectomía radical, la LA (la aparición de linfedema tras BSGC reduce la aparición de linfedema por debajo del 10% de los casos), número de ganglios metastásicos, y la combinación de LA con RT.

Otras complicaciones posibles son el sangrado, la rigidez de miembro, las parestesias, el dolor crónico, y la aparición de seromas.

1.7 TRATAMIENTO SISTÉMICO EN CÁNCER DE MAMA

Pese a recibir un correcto tratamiento local de la enfermedad, todas las pacientes diagnosticadas de cáncer de mama podrían presentar enfermedad micrometastásica no detectada en el momento del diagnóstico. El objetivo del tratamiento sistémico será erradicar dichos posibles focos de enfermedad para de este modo disminuir la recurrencia local y a distancia, y a la vez, aumentar la supervivencia.

Será el oncólogo médico quien para reducir al máximo el riesgo de recaída tenga en cuenta los factores clínicos del paciente (edad y comorbilidad); del tumor: tamaño, afectación ganglionar, expresión receptores hormonales, los subtipos tumorales (luminal A y B, HER2 y triple negativo) emplee el arsenal terapéutico del que disponemos a fecha de hoy: agentes quimioterápicos, HT y agentes biológicos.

1.7.1 Terapia hormonal

La evidencia científica ha demostrado que la terapia hormonal aumenta la supervivencia en pacientes intervenidas en estadios iniciales con RH positivos (30,31). Existe un importante número de opciones de tratamiento, y se elegirá la más adecuada a las características de la paciente y al riesgo de recaída de su enfermedad. El tipo de agente que se use (los más empleados son el tamoxifeno y los inhibidores de la aromatasa) y la duración del tratamiento se individualizará y se consensuará con la paciente teniendo en cuenta el riesgo de recaída de la enfermedad, la calidad de vida y el riesgo de complicaciones que pueden aparecer cuando se prolonga el tratamiento (cáncer de endometrio asociado a empleo de tamoxifeno).

En pacientes premenopáusicas con cáncer de mama RH +, el tratamiento hormonal estándar empleado es el tamoxifeno durante 5 años, actúa como antiestrógeno y su beneficio continúa tras su retirada siendo independiente de su asociación o no a QT.

De hecho, el metaanálisis de Oxford demuestra dicha disminución significativa en las tasas de recurrencia y mortalidad siguiendo dicho tratamiento mantenido durante 5 años.

Se puede también asociar la supresión ovárica en pacientes premenopáusicas, lo que parece reducir de manera llamativa el riesgo de recurrencia sobre todo en casos de alto riesgo, especialmente en pacientes de menos de 35 años. Esta se puede realizar mediante maniobras ablativas definitivas (ooforectomía, irradiación ovárica) o de forma química mediante análogos de la LHRH (Goserelina). (32, 33)

En pacientes post-menopáusicas se puede emplear inhibidores de aromatasas (Anastrozol, Letrozol, Exemestano), el empleo de este en lugar de Tamoxifeno fue apoyado en el congreso de St. Gallen.

Actúa impidiendo la conversión de andrógenos a estrógenos a nivel periférico (suprarrenal y tejido adiposo), lo que supone la inhibición de > 90% de estrógenos circulantes en estas pacientes. Antes de pautarlo es importante comprobar el estado menopáusico de la paciente, ya que si el ovario es funcional, el empleo de terapia hormonal podría estimular su síntesis obteniendo el efecto contrario al deseado.

Además, pueden causar osteoporosis e hiperlipidemia por ello es recomendable asociar aportes de calcio y vitamina D y realizar densitometrías de control.

En algunos casos, se asocian inhibidores de ciclinas (Palbociclib, Ribiciclib, Abemaciclib) al tratamiento hormonal con el fin de retrasar la aparición de resistencias o recuperar la sensibilidad al mismo una vez aparecen, su mecanismo se basa en la regulación de la proliferación celular (34).

1.7.2 Quimioterapia

En los pacientes con RH positivos y HER2 negativos se emplea QT en el tratamiento en los tumores de ALTO RIESGO: Tumores T2 a T4, afectación axilar N2-N3, pacientes jóvenes o premenopáusicas, o bien si presenta características tumorales de riesgo.

Por supuesto es preciso individualizar cada caso, especialmente en pacientes de edad avanzada. La combinación de agentes más empleada es la de taxanos + antraciclinas, y la duración óptima es de 5-6 meses. La toxicidad más temida es la cardiológica provocada por las antraciclinas, si bien no es frecuente su aparición siempre que no se superen los límites de toxicidad. En caso de ser inasumible el riesgo, se puede prescindir de su uso (35,36).

En los pacientes con carcinoma de mama infiltrante con subtipo HER2 positivo sabemos que estos pacientes tienen mayor riesgo de metástasis, un menor tiempo para la progresión, y menor supervivencia. Para lograr mejorar este pronóstico se asociarán taxanos al tratamiento con anticuerpos monoclonales (37).

En cuanto a los carcinomas de mama infiltrantes triple negativos, la quimioterapia continúa siendo la base del tratamiento sistémico. Son tumores por lo general, agresivos, y lo habitual es la combinación de taxanos y antraciclinas. Podemos asociar sales de platino si hay expresión del gen BRCA.

En las pacientes en las que no se logra una respuesta patológica completa tras neoadyuvancia, cabría valorar la posibilidad de añadir capecitabina adyuvante (38).

1.7.3 Anticuerpos monoclonales

El receptor HER2 se encuentra amplificado en cerca del 25% de los cánceres de mama, conllevando un riesgo aumentado de aparición de metástasis, mayor riesgo de progresión de la enfermedad y menor supervivencia global aunque en la actualidad está cambiando gracias al uso de anticuerpos diana.

Los anticuerpos monoclonales anti-HER2 son la estrategia fundamental para el tratamiento de estos tumores. El más empleado es trastuzumab (Herceptín). Se ha demostrado un aumento de su eficacia cuando se combinan con taxanos (37). El uso añadido de otros anticuerpos monoclonales como pertuzumab, con un mecanismo de acción distinto al de trastuzumab, mejora los resultados (39).

1.8 Terapia sistémica primaria en cáncer de mama (TSP)

Inicialmente el uso de terapia sistémica primaria (neoadyuvancia) en cáncer de mama, quedaba reservada para las pacientes con tumores avanzados o para aquellos casos de entrada inoperables. En la actualidad se ha extendido su uso para los estadios más iniciales (40).

Los beneficios de este tratamiento primario son:

- Tratamiento de posibles células tumorales circulantes en el momento de diagnosticarse la enfermedad
- Permiten determinar in vivo la respuesta del tumor al tratamiento sistémico
- Aumento de cirugías conservadoras por la reducción del tamaño tumoral.
- Puede negativizar las metástasis axilares.

De este modo la QT neoadyuvante consigue un aumento de las cirugías conservadoras de mama realizadas sin que aumenten las recidivas locales. Las pacientes que alcancen la conocida como “respuesta patológica completa” tienen mejor pronóstico que las que no lo consiguen, y esto es más evidente en pacientes con tumores HER2 positivo y en los triples negativos.

Por contra los posibles inconvenientes serían:

- La posibilidad de progresión durante el tratamiento, estimada en un 3-7%
- Las consecuencias en el pronóstico por la infraestadificación tanto en el tumor primario como en la axila.

QUIMIOTERAPIA	HORMONOTERAPIA
Alto grado histológico	Bajo grado histológico
Ausencia de receptores hormonales	Expresión de receptores hormonales
ki67 > 20-30%	ki67 < 20-30%
Sobreexpresión de HER 2	HER 2 negativo
Infiltrado inflamatorio	

Tabla 4. Factores predictivos de respuesta a quimioterapia y hormonoterapia

Estos factores nos pueden ayudar a pautar el mejor tipo de tratamiento sistémico primario.

En el cáncer de mama tipo luminal, las opciones son HT o QT.

La **hormonoterapia**, que hasta hace unos años quedaba reservada a pacientes ancianas o que no eran candidatas a otros tratamientos, es hoy en día la primera opción para: mujeres postmenopáusicas con cánceres tipo luminal A, algunos B y en las que no es posible realizar cirugía conservadora de mama, y en pacientes con carcinoma de mama localmente avanzado inoperable tipo luminal A. En pacientes premenopáusicas se tratará sólo con HT en los casos en los que esté contraindicada la QT.

Una vez las pacientes hayan sido intervenidas, determinaremos el riesgo de recidiva para ofrecer tratamiento con QT.

La **quimioterapia neoadyuvante** se ofrece a pacientes con tumores avanzados T3-T4, o bien N2-N3, y en estadios iniciales No-1 y T1-2 candidatas a mastectomía para conseguir tratamientos conservadores en mama y axila.

Lo habitual es el tratamiento secuencial combinado de antraciclinas y taxanos durante 6 meses.

En las pacientes con cáncer tipo HER2 positivo, la combinación de trastuzumab y pertuzumab con antraciclinas y taxanos, consiguen un índice de respuesta completa por encima del 60%. Las pacientes a las que se dirige este tratamiento suelen ser las que tienen tumores mayores de 2 cm o bien ganglios positivos.

Las pacientes con cáncer de mama triple negativo, que conlleva un pronóstico peor que los tipos luminal o HER2, en ocasiones están asociadas a mutación en el gen BRCA.

Se tratarán con quimioterapia (antraciclinas + taxanos) pudiendo emplear también sales de platino en pacientes con dicha mutación, asociada a inmunoterapia, las pacientes T2 se beneficiarán de su uso independientemente de la afectación ganglionar.

1.9 Ganglio centinela tras terapia sistémica primaria

Conocer los distintos tipos moleculares del tumor permite no sólo aumentar el porcentaje de cirugías conservadoras de mama, sino de respuesta patológica completa, y ésto tiene importante implicación en el papel que desempeña la BSGC y en su interpretación a la hora de tomar decisiones terapéuticas.

Durante años se mantuvo la controversia sobre si la determinación del GC debía hacerse antes o después del tratamiento sistémico primario. Hoy en día es aceptado que se debe realizar tras la neoadyuvancia, y uno de los motivos de peso es que la respuesta patológica completa axilar, no sólo evita la LA, sino que es factor pronóstico aún más importante que la respuesta del tumor primario (41).

De este modo tenemos dos escenarios posibles:

- **Pacientes cN0:** En estos pacientes queda claro que el estado del GC es predictivo del resto de la axila, del mismo modo que ocurre en las pacientes con cánceres de mama en estadíos iniciales, siendo la tasa de recaída axilar sin realizarse LA igual que en esos estadíos (42,43)
- **Pacientes cN+:** Hay estudios prospectivos que incluyen sobre todo a pacientes N1 que son los que van a determinar la actitud a seguir (44,45,46) y siempre teniendo en cuenta que la conclusión que se extrae de los mismos es únicamente la precisión en la detección del ganglio centinela en estos casos tras la neoadyuvancia.

Lo que se concluye es que la capacidad de detección del GC es menor que en estadíos iniciales de la enfermedad, y que la tasa de falsos negativos es mayor del 10% (lo aceptado en aquellos casos).

De este modo, surgen dos propuestas. En el Memorial Sloan Kettering Center se marca para mejorar estos datos, la realización de la técnica con doble trazador y la determinación de al menos 3 ganglios. De este modo desciende la tasa de falsos negativos hasta el 4% (47).

En la Clínica Mayo y en el MD Anderson se realiza sin embargo el marcaje de los ganglios patológicos clínica o ecográficamente previo a iniciar la neoadyuvancia, el uso de doble trazador y la exéresis de al menos dos ganglios centinelas además de reseca el o los marcados previamente. De este modo se reduce la tasa de falsos negativos al 3% (48).

Hay pues dos propuestas de manejo que coinciden en que si tras la biopsia selectiva de ganglio centinela se determina la existencia de células tumorales aisladas, se realizará linfadenectomía axilar por la alta posibilidad de que haya otros ganglios afectos.

De hecho, según el trabajo realizado por Monica Morrow, la presencia de células tumorales aisladas en la BSGC realizada tras neoadyuvancia implica una carga tumoral mayor a lo establecido en otros estudios y por lo tanto, no es un indicador de bajo riesgo e implica la posibilidad de presentar positividad en otros ganglios, por lo que LA sigue siendo la terapia estándar en estos casos, incluso cuando no se detectan falsos negativos intraoperatoriamente(49).

Hay otros estudios que validan la posibilidad de no vaciar la axila tras neoadyuvancia si la afectación axilar es de micrometástasis.

Lo que NO queda determinado a raíz de estos estudios es la tasa de recaída si no se realiza linfadenectomía axilar, ya que en estos estudios se realizaba la misma.

La publicación de dos estudios (48,50) en los que no se ha evidenciado recidiva ganglionar axilar cuando no se completa el tratamiento con vaciamiento axilar, y tras seguimientos de 61 y 9 meses ha generado la esperanza en que estudios con mayor volumen de pacientes y con seguimientos más largos confirmen estos datos.

1.10 Ganglio centinela y radioterapia

Del mismo modo que el tratamiento regional en el cáncer de mama, quedó claro tras la publicación de los ensayos NSABP-B (51), IBSCG 23-01 y AATRM 048, que no demostraron diferencias significativas según se realizase linfadenectomía axilar o únicamente seguimiento clínico en aquellas pacientes con cáncer de mama precoz y limitada afectación ganglionar, hay controversia con la actitud a tomar en el caso de afectación de 1 o 2 ganglios positivos. El estudio ACOSOG Z0011(52) no mostró diferencias entre una actitud u otra, si bien hay que tener en cuenta el tipo de RT que recibieron las pacientes. Hay en marcha actualmente diversos ensayos clínicos que comparan la LA con la RT axilar en estas pacientes.

En cuanto a la realización de RT axilar tras el tratamiento sistémico primario, existe importante controversia.

En pacientes con respuesta completa patológica tras la misma, los estudios NSABP B18 y B27 demostraron una muy baja tasa de recaída regional lo que hizo cuestionarse tratamientos agresivos a ese nivel.

En estos momentos hay en marcha tres ensayos clínicos que nos darán la información precisa para lograr ofrecer el tratamiento óptimo en cada una de los escenarios clínicos posibles.

El estudio NSABP B51 (53) incluye pacientes en estadíos T1 y T3 N1 con respuesta patológica completa tras la TSP (12 semanas de QT añadiendo trastuzumab y/o HT según las características tumorales). Los pacientes son aleatorizados para recibir RT axilar o bien ningún otro tratamiento axilar (se radiaría únicamente la mama en caso de realizarse cirugía conservadora de la misma)

El segundo estudio es el ALLIANCE A011202 (54) que incluye pacientes con cáncer de mama T1-T3 y con ganglio centinela positivo, en el que se aleatoriza a las pacientes en dos grupos. En uno de ellos trataríamos con RT axilar y en el otro realizaríamos LA después del tratamiento estándar del tumor primario. Ambos grupos recibirían RT mamaria, de la pared torácica, de la cadena mamaria interna supraclavicular.

Y el tercer estudio es el OPTIMAL II que incluye a pacientes con axila positiva previo a la administración de tratamiento sistémico primario, y a las que tras el mismo se les determina el ganglio centinela con técnica de OSNA, pasando a ser negativo.

Las pacientes pasan a ser aleatorizadas en dos grupos. En uno trataría con RT los niveles axilares I y II, mientras que en el otro alcanzaría el nivel III y supraclavicular.

1.11 Tratamiento quirúrgico tras terapia sistémica primaria

La primera cuestión a resolver es el modo mediante el que seremos capaces de corroborar el grado de respuesta tumoral para planificar la intervención quirúrgica, tras el tratamiento sistémico.

La valoración clínica y las pruebas de imagen ofrecen información limitada, siendo entre ellas la ecografía la mejor técnica para estadiar la axila por delante de la RM.

Hay controversia en cuanto a los criterios radiológicos para confirmar el grado de respuesta (55), y en cuanto al momento de realización de la resonancia de control (siempre se debe comparar con una prueba realizada antes de comenzar el tratamiento) una vez iniciado el tratamiento.

Otro aspecto importante es la necesidad de marcaje de la lesión previo a iniciar el tratamiento, no sólo de cara a comparar la respuesta radiológica sino para la planificación de la cirugía, porque hay que tener en cuenta que una paciente puede presentar respuesta radiológica completa, y perfectamente presentar enfermedad residual microscópica, lo que no se debe obviar a la hora de planificar una cirugía oncológicamente correcta. Aunque actualmente se están realizando estudios (56) estamos lejos de poder obviar la necesidad de cirugía por el hecho de constatar respuesta tumoral completa tras tratamiento sistémico primario, aún cuando se lograra identificar los casos subsidiarios de esa actitud.

Desde el punto de vista del tumor primario el principal beneficio es posibilitar cirugías conservadoras de mama en aquellos casos donde inicialmente no era posible. Es preciso para ello conseguir unos márgenes oncológicos adecuados junto a un resultado estético óptimo.

No hay unos criterios estrictos a la hora de rechazar la posibilidad de cirugía conservadora, pero sí hay factores que aumentan la posibilidad de recidiva local precoz, y que nos obligarían a cuestionarnos su realización: afectación ganglionar inicial, invasión linfocelular tumoral, enfermedad residual multifocal, y afectación de márgenes tras la cirugía. En la edición de consenso de St. Gallen de 2017 (57) se consideró el criterio anatomopatológico de “margen libre sin tinta (*no ink*)” como válido para evitar la tan temida afectación de márgenes tras neoadyuvancia.

Son criterios que claramente contraindican la realización de cirugía conservadora: relación inadecuada del tamaño entre el tumor y la mama que impida su resección, afectación irresecable de piel, infiltración extensa de piel y pared torácica, carcinoma inflamatorio, o la imposibilidad de tratar con radioterapia tras la cirugía.

En cuanto al manejo quirúrgico de la axila, para reducir al máximo los casos de falsos negativos y así evitar la LA, y siempre en espera de los resultados obtenidos en los ensayos en curso, las condiciones que han de cumplirse son:

1. Estadios iniciales de enfermedad no superior a cT1-T3 cN1 con menos de 3 ganglios sospechosos o confirmados.
2. Marcaje con clips de los ganglios sospechosos (no más de dos), ya que no tienen por qué ser los mismos que los GC. Pudiendo usar tanto radiosemillas como clips metálicos.
3. Confirmar radiológicamente con RM o preferiblemente ecografía una vez finalizado el tratamiento sistémico primario un estadio ganglionar yN0-1
4. La técnica del centinela se realizará con doble trazador
5. Siempre se deberán extirpar 3 o más ganglios en total, siendo al menos uno de estos el o los marcados junto con 1-2 ganglios centinelas.
6. Los ganglios estudiados deben ser negativos.

Para la estadificación ganglionar en pacientes que reciben TSP, se está comenzando a aplicar la técnica de disección axilar dirigida (DAD). Consiste en la resección de los ganglios obtenidos mediante BSCG junto a la biopsia del ganglio linfático marcado (BGLM), que se basa en el marcaje mediante semillas o clips de los ganglios positivos confirmados por biopsia previo a la neoadyuvancia. Esta técnica reduce la tasa de falsos negativos y permite en los supuestos mencionados anteriormente obviar la LA (58).

1.12 Justificación del estudio

La afectación axilar es el factor pronóstico más importante en el cáncer de mama, neoplasia que se encuentra como la más frecuentemente diagnosticada en mujeres, lo que supone según la Asociación Española Contra el Cáncer 1 de cada 8 mujeres afectadas a lo largo de su vida.

Somos espectadores de la metamorfosis en la que se ha visto envuelto el manejo de la afectación axilar en el cáncer de mama, rechazando paradigmas que hasta hace unos años eran aceptados por la comunidad científica y llevados a cabo.

De hecho, después de tener la oportunidad de estudiar acerca de ello, es sorprendente los constantes cambios hacia una terapia cada día más conservadora y menos mutilante pero siempre cuidando de no infradiagnosticar ni infratatar a las pacientes.

Tal y como hemos expuesto, hoy en día se busca evitar al máximo realizar linfadenectomías a toda paciente que pueda beneficiarse de otra terapia menos agresiva. Surgen por lo tanto líneas de investigación para dilucidar cuál es el manejo adecuado de estas pacientes y de qué forma realizar un adecuado estudio de su afectación tras la recepción de neoadyuvancia. Además, se deberá indagar acerca de qué pacientes son candidatas a terapias que eviten un vaciamiento axilar suponiendo una mejora en su calidad de vida sin que se vean expuestas a una mayor tasa de recaídas y un descenso de supervivencia.

En el presente trabajo nos hemos propuesto investigar acerca de las pautas para el estadiaje correcto y tratamiento de la axila en pacientes que han

recibido neoadyuvancia, siendo este manejo distinto del que siguen pacientes que no han recibido terapia previa.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1 Hipótesis

Existen unas pautas para el estadiaje y tratamiento de la axila tras neoadyuvancia que difieren de las empleadas en pacientes que no han recibido terapia previa y del abordaje de las metástasis axilares hasta el momento.

2.2 Objetivo general

Analizar la evidencia científica acerca de cómo establecer el plan terapéutico en pacientes con cáncer de mama y afectación ganglionar axilar que han recibido neoadyuvancia según la respuesta axilar.

2.3 Objetivos secundarios

- Determinar el mejor método para estadificar la axilar en pacientes que han recibido neoadyuvancia, para reducir al máximo los falsos negativos.
- Establecer criterios de seguridad que avalen un adecuado estudio de la afectación axilar.
- Valoración de la necesidad de marcaje de ganglios afectos previo al inicio de la neoadyuvancia.
- Definir los criterios que contraindican el manejo conservador de la axila en pacientes que han recibido neoadyuvancia y son indicativos de linfadenectomía radical.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 Planteamiento metodológico

Se realizó una revisión sistemática con el objeto de conocer el desarrollo terapéutico y evaluación del tratamiento neoadyuvante administrado así como el posterior manejo de la axila en pacientes con cáncer de mama.

Para estructurar nuestra pregunta de investigación, seguimos la estrategia PICO, formato que permite estructura e identificar la población (P), intervención (I), comparador (C) y el resultado u outcome (O). Estrategia que mejora la búsqueda de información en bases bibliográficas (59-60).

Se exploró como fuente de información la base de datos bibliográfica Medline (Pubmed). Base de referencia de acceso libre y especializada en Ciencias de la Salud con más de 19 millones de referencias bibliográfica. Además, permite realizar búsquedas sencillas, así como más funciones de localización más complejas mediante términos o vocabulario controlado. Además, se empleo Elsevier para la contextualización de la investigación.

3.2 Estrategia de búsqueda

Se estableció una estrategia de búsqueda detallada, sistemática y explícita mediante la identificación de los términos controlados localizados en los Descriptores en Ciencias de la Salud (Desc) y Medical Subject Headings (MeSH) (61): "Breast Neoplasms", "Neoadjuvant Therapy", "Treatment Outcome", "Axilla", "Sentinel node", utilizando combinaciones mediante operadores booleanos (AND – OR) y los truncamientos.

La estrategia de búsqueda se definió en estudios realizados en humanos y publicaciones realizadas en los últimos cinco años, desde el año 2017 hasta la actualidad (febrero 2022) y se realizó el 7 de febrero de 2022 (tabla 1).

Por otro lado, a medida que se incluían estudios relevantes para nuestra investigación, se realizaron búsquedas incluyendo las propias referencias bibliográficas de dichos artículos con el objetivo de detectar otros artículos que pudieran haber pasado desapercibidos durante la búsqueda inicial. Además, aquellos artículos detectados durante la investigación llevada a cabo para realizar la introducción que suscitaron especial interés para analizarlo durante la revisión fueron incluidos.

3.3 Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión:

- Publicaciones realizadas entre 2017/2022
- Artículos publicados en idioma: inglés y español
- Artículos en los que el texto completo estuviera disponible, de descarga libre, de acceso a resumen y a texto completo.
- Tipos de estudios: Case Reports; Classical Article; Clinical Study; Clinical Trial; Clinical Trial Phase I; Clinical Trial Phase II; Clinical Trial Phase III; Clinical Trial Phase IV; Multicenter Study, Observational Study; Pragmatic Clinical Trial; Randomized Controlled Trial (tabla 5).
- Estudios con contenido relevante con el objetivo de investigación, con especial interés para conocer el manejo de pacientes con cáncer de mama y afectación axilar tras recibir neoadyuvancia:
 - Método de estadificación (indicando si se realizaba marcaje o no pre-neoadyuvancia, y si se combinaba o no con ganglio centinela, falsos negativos y comparación de técnicas, número de ganglios biopsiados y si pertenecen a los marcados o no).
 - Estadio axilar pre y post neoadyuvancia, indicando si las pacientes obtenían respuesta patológica completa y en qué medida.
 - Valorar si la detección de micrometástasis en los ganglios analizados implica realización de LA.
 - Supervivencia/recaídas locoregionales

Criterios de exclusión:

- Estudios con contenido irrelevante o no relacionado con el objeto de estudio.
- Publicaciones en idioma distinto a inglés y español
- Tipos de estudios distintos a los seleccionados como inclusión: Systematic Review; Review, Meta-Analysis; Editorial/Letter entre otros,

Definida la pregunta de investigación, estrategia, lenguaje contralado, así como los criterios de inclusión y exclusión, se realizó la búsqueda bibliográfica el 7 de febrero de 2022 (tabla 5).

Tabla 5. Estrategia de búsqueda empleada

Base de datos	Estrategia de búsqueda
Pubmed https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/	((breast neoplasms) AND Neoadjuvant Therapy AND ((Treatment Outcome) OR (axilla)) AND ((Sentinel node) AND ((y_5[Filter]) AND (humans[Filter]))) Filters: Case Reports, Classical Article, Clinical Study, Clinical Trial, Clinical Trial, Phase I, Clinical Trial, Phase II, Clinical Trial, Phase III, Clinical Trial, Phase IV, Multicenter Study, Observational Study, Overall, Pragmatic Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, in the last 5 years, English, Spanish

3.4 Extracción de datos

Para facilitar la tarea de seleccionar los artículos relevantes para nuestro estudio y descartar

aquellos que no responden a la cuestión estudiada ni de forma directa ni complementaria, se empleó el software Rayyan (<https://www.rayyan.ai/>), herramienta de acceso gratuito que facilitó el acceso a la lectura de la evidencia y extracción de datos a través de los títulos y/o resúmenes evaluados según los criterios de inclusión de nuestra búsqueda.

Inmediatamente después, los estudios seleccionados tras este primer filtro, se recopilaron y recuperaron en su versión completa, para una lectura de forma exhaustiva que permitió depurar aún más la búsqueda inicial.

3.5 Síntesis y análisis de datos

Obtenida la muestra, se procedió a diseñar un cuaderno de recogida de datos para el registro de las siguientes variables:

- Título publicación
- Autor/es
- Año de publicación
- Tipo de Estudio
- Tamaño muestra de estudio
- Principales Resultados:
 - Comparación de tasa de falsos negativos obtenida según técnica empleada para estadizar la axila tras la neoadyuvancia.
 - Valoración de respuesta patológica completa alcanzada y búsqueda de subtipos de cáncer primario y factores asociados a la misma.
- Principales Conclusiones
 - Uso de terapia combinada y doble trazador para identificar enfermedad axilar tras neoadyuvancia.
 - Respuesta a la terapia neoadyuvante variable según el subtipo histológico de cáncer primario.
 - El vaciamiento axilar se puede obviar en grupos seleccionados de pacientes.

Para la comunicación de los resultados se siguieron las pautas registradas en la Declaración PRIMA (62,63), identificándose en documento **ANEXO II** la lista de verificaciones o elementos a considerar en la selección de estudios para la revisión sistemática.

4. RESULTADOS

La fuente bibliográfica consultada inicialmente arrojó un total de 4438, de ellos, fueron seleccionados para su inclusión en el análisis final 16 (**tabla 7**), tras aplicar los criterios de selección, tal y como se muestra en la figura 1 del PRISMA.

Podríamos valorar realizar algún análisis con las frecuencias, así comentamos los resultados obtenidos tales como un mayor número de artículos entre los seleccionados publicados en 2021 y 2018 (tabla 6).

Además de nn predominio de estudios observacionales frente a un menor número de ensayos clínicos.

Tabla 6. Análisis del año de publicación de artículos seleccionados.

	Nº artículos	%
2021	6	37,5
2020	3	18,75
2019	2	12,5
2018	5	31,25
2017	0	0
	16	

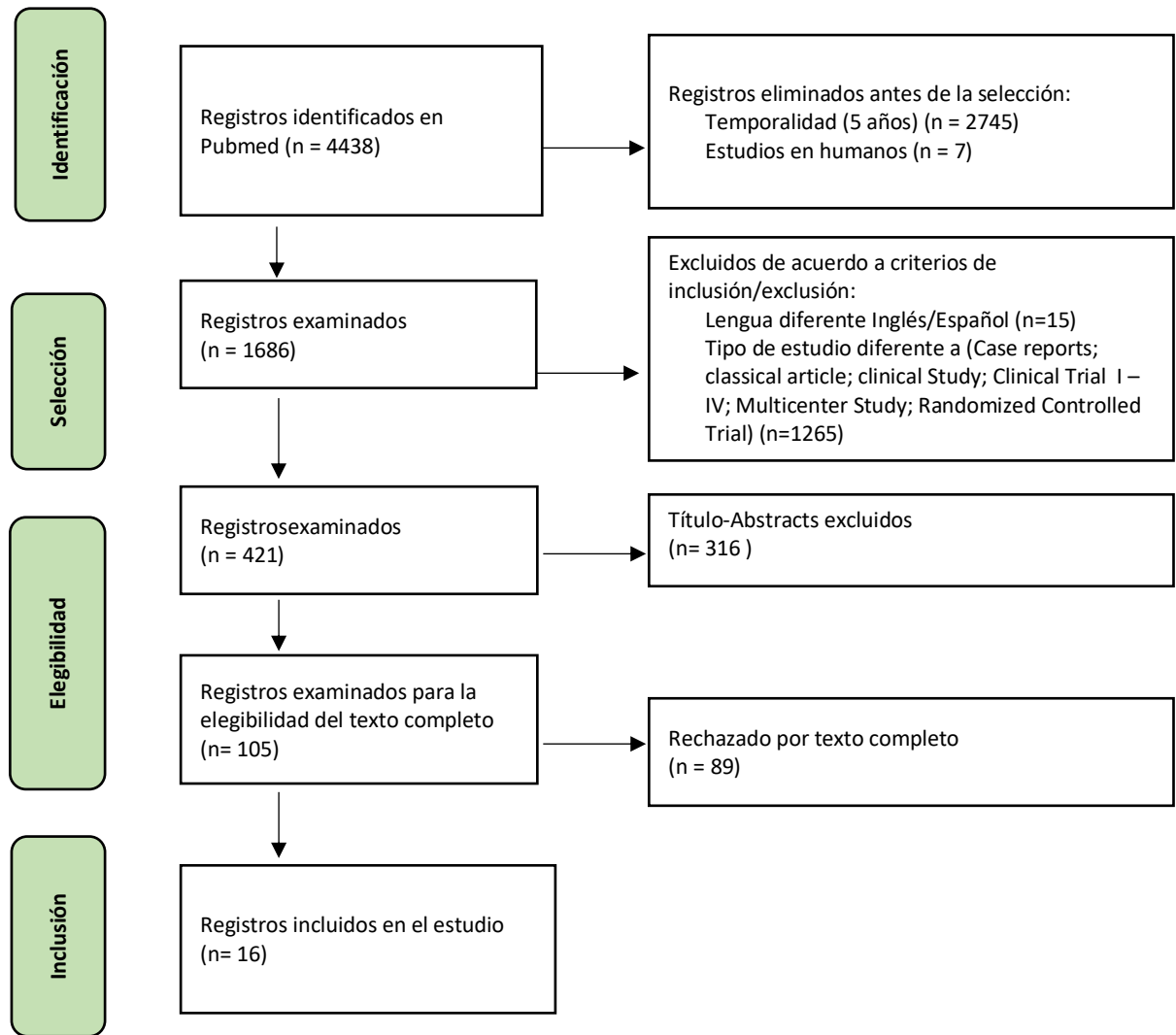


Figura 7. Diagrama de flujo PRISMA para la revisión sistemática de la literatura e inclusión de los artículos.

A continuación:

Tabla 7. Datos de los estudios seleccionados en la Revisión Sistemática. Los estudios se muestran por orden cronológico.

Título	Autor y año	Tipo de estudio	Muestra	Resultados	Conclusiones
Tailored axillary surgery in patients with clinically node-positive breast cancer: Pre-planned feasibility substudy of TAXIS (64)	Weber WP, et al 2021	Ensayo clínico randomizado	n=296	125(42,2%) pacientes recibieron TSP, y el 24% tuvieron respuesta ganglionar patológica. La afectación ganglionar era detectable por imagen en el 49%, y clínicamente en el 51%. En la cirugía axilar "a medida", en la que se eliminan los ganglios centinelas y los palpables, la media de ganglios extirpados fue de 3-7, de los que fueron positivos 1-4. Cuando se completó con LA el porcentaje de pacientes con al menos 1 ganglio positivo fue del 70%, obteniendo una tasa de falsos negativos del 1,8%.	La cirugía axilar a medida consigue reducir la positividad de la axila en pacientes con ganglios positivos previamente al tratamiento neoadyuvante, permitiendo sustituir el vaciamiento axilar posterior por radioterapia axilar para lograr el control de la enfermedad.
Favorable outcome with sentinel lymph node biopsy alone after neoadjuvant chemotherapy in clinically node positive breast cancer at diagnosis: Turkish Multicentric NEOSENTI-TURK MF-18-02-study (65)	Cabioglu N, et al 2021	Estudio multicéntrico	n=303	El 70% de los pacientes tras la TSP eran ypN0 (estadificación patológica y postoperatoria) negativos. De los positivos tan sólo el 43% presentaban macrometástasis ganglionar. En el resto de los casos los hallazgos fueron de células tumorales aisladas o micrometástasis.	El vaciamiento axilar se puede obviar si seleccionamos de manera meticulosa entre los cN + y tras la realización de ganglio centinela post neoadyuvancia, y no solo en los casos con respuesta patológica completa sino incluso en aquellos con bajo volumen residual ganglionar, y que además sean del tipo luminal. Es obligado el uso en estos casos de radioterapia axilar posterior.
Feasibility and validation of the targeted axillary dissection technique in the axillary staging of breast cancer after neoadjuvant therapy: Definitive results (66)	Flores-Funes D, et al 2021	Estudio prospectivo observacional	n=60	Marcaje pre-TSP con clip de ganglio afecto (localización prequirúrgica y marcaje con arpón), ganglio centinela con un sólo trazador (Tecnecio-99m), determinación intraoperatoria con técnica OSNA (se completa el vaciamiento axilar en caso de micrometástasis). Respuesta clínica completa a TAS del 37%; en el 12% de los casos no se localiza ganglio marcado con clip; en el 40% de los casos coincidían el centinela con el marcado; en el 62% de los casos bien el centinela o el marcado eran metastásicos	La tasa de resultados falsos negativos sumando análisis de centinela y ganglios marcados con clip es del 8.3%. Teniendo en cuenta que en el 40% de los casos NO coinciden centinela y ganglio marcado, es de vital importancia la experiencia de radiólogos y cirujanos en el marcaje y en la identificación de los ganglios marcados, para conseguir un tasa de falsos negativos por debajo del 10% y que la disección selectiva de la axila muestre la necesidad o no de completar con vaciamiento axilar.

Título	Autor y año	Tipo de estudio	Muestra	Resultados	Conclusiones
Sentinel node biopsy alone for breast cancer patients with residual nodal disease after neoadjuvant chemotherapy (67)	Chun JW, et al 2021	Estudio retrospectivo	n=324	Se analizan los casos con axila positiva (1 o 2 ganglios afectados como máximo) tras la TSP y las posibilidades en las que es seguro evitar la LA. Así los resultados en supervivencia entre el grupo con únicamente exéresis del GC y LA fueron: 91.6% vs 91.7% en el caso de axila libre de enfermedad; 83.5% vs 81.2% en supervivencia libre de metástasis; 93.6% vs 92.7% en la supervivencia general	No se encontraron diferencias significativas tras 6 años de seguimiento en: supervivencia con axila negativa; sin metástasis a distancia ni supervivencia general entre el grupo con únicamente manejo con ganglio centinela o con vaciamiento axilar
Can we avoid axillary lymph node dissection in N2 breast cancer patients with chemosensitive tumors such as HER2 and TNBC? (68)	García-Tejedor A, et al 2021	Estudio retrospectivo observacional	n=221	221 pacientes cN2 o cN1 con ≥ 3 ganglios afectados al diagnóstico que recibieron TSP fueron incluidos en el estudio. 40.3% obtuvieron respuesta patológica completa y 59.7% presentaban afectación axilar residual. Los factores asociados de forma independiente a ypN0 son: subtipo molecular, ki67, respuesta clínica y radiológica a la neoadyuvancia. Las pacientes con HER2+ consiguieron respuesta completa 7.5 veces más que las de tipo luminal, mientras que los triple negativos lo conseguían 3.5 veces más que los luminales.	De forma habitual, las pacientes con cN2 o cN1 con ≥ 3 ganglios reciben LA, sin embargo, teniendo en cuenta la alta tasa de respuesta patológica completa en pacientes con cáncer de tipo HER2+ o triple negativo se podría evitar de forma segura la LA. Se deberá implementar una correcta forma de estadificación y estudiar el uso de DAD en este subgrupo de pacientes.
Total Tumor Load of mRNA Cytokeratin 19 in the Sentinel Lymph Node as a Predictive Value of Axillary Lymphadenectomy in Patients with Neoadjuvant Breast Cancer (69)	Peña KB, et al 2021	Estudio observacional	n=111	Evaluación a través de técnicas moleculares (OSNA) de si BSGC estadifica correctamente la axila tras recibir neoadyuvancia, con comparación posterior con LA (en aquellos pacientes con positividad). Se estudió a 111 pacientes con cáncer de mama invasivo tras recibir TSP, se realizó BSGC y posterior análisis con OSNA obteniendo ausencia de metástasis en 50.45%. De los 49.55% positivos: 16.36% células tumorales aisladas, 54.55% micrometástasis, 29.09% macrometástasis.	Los resultados de BSGC se correspondieron con los resultados en el grupo con células tumorales aisladas, sin embargo, en algunos micro o macrometástasis si se encuentran ganglios positivos respecto a LA. Por ello, establecen 3 grupos de riesgo según la carga tumoral total (OSNA) y el riesgo de metástasis axilar en LA: (1) muy bajo riesgo, (2) bajo riesgo con <i>probabilidad de 11.11% de metástasis axilares</i> , (3) riesgo alto y <i>probabilidad del 50%</i> . Por lo tanto, OSNA es una técnica sensible y específica para estudiar la axilar tras TSP asociando cuantificación de la carga tumoral total para establecer grupos de riesgo de metástasis axilar.

Título	Autor y año	Tipo de estudio	Muestra	Resultados	Conclusiones
Advantages of preoperative localization and surgical resection of metastatic axillary lymph nodes using magnetic seeds after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer (70)	Mariscal A, et al 2020	Estudio prospectivo de cohortes	n=29	Para maximizar el porcentaje de localización de los ganglios marcados previo a TSP se emplean semillas magnéticas. Esta técnica se realizó por un radiólogo con 27 años de experiencia. En todos los casos tras la localización del centinela y del ganglio marcado se realiza LA. Del 56% de pacientes con ganglios + tras la LA, la tasa de FN tras GC fue del 21,5%, y del 5,9% al combinar GC con la exéresis del ganglio marcado con clip y semilla magnética. Se identificó el ganglio marcado en el 100% de los casos	El empleo de la disección axilar dirigida minimiza el porcentaje de casos en los que no se localiza intraoperatoriamente el ganglio marcado con clip, lo que reduce la tasa de falsos negativos.
Postmastectomy Radiation Therapy Based on Pathologic Nodal Status in Clinical Node-Positive Stage II to III Breast Cancer Treated with Neoadjuvant Chemotherapy (71)	Huang Z, et al 2020	Estudio multicéntrico retrospectivo	n=1813	La supervivencia general, administrando RT pasó del 56% al 74% en los grupos ypN2-3; y no varió en pacientes con menor o nula afectación ganglionar tras la neoadyuvancia	La RT postmastectomía tras TSP consigue aumentar la supervivencia general en los pacientes ypN2-3, pero no en los grupos N0 ni N1, por lo que se podría prescindir de ella.
Neoadjuvant therapy and sentinel lymph node biopsy in HER2-positive breast cancer patients: results from the PEONY trial (72)	Sun X, et al 2020	Estudio randomizado, multicéntrico, doble ciego, fase III	n=329	En las pacientes con afectación clínica axilar previa a la TSP, y del subtipo HER2 + la respuesta completa patológica axilar fue mayor que en el resto de las pacientes. Se halló el GC en el 100% de las pacientes, y la tasa de falsos negativos, atendiendo al número de centinelas resecaos fue del 33% con 1 GC resecao; 14,3% con dos; y del 0% con más de dos o bien si extirpo más de uno además del marcado con clip	En pacientes sin afectación clínica ganglionar axilar previa a la TSP, aquellas con subtipo HER2 positivo tienen una mayor tasa de negatividad histológica, y en ellas se recomienda la determinación del GC tras la TSP. Dado que en pacientes N+ que pasan a ser N- la tasa de FN es alta, se recomienda la técnica de doble trazador, y la determinación de bien dos GC, o bien un GC más un ganglio marcado con clip

Título	Autor y año	Tipo de estudio	Muestra	Resultados	Conclusiones
Excision of both pretreatment marked positive nodes and sentinel nodes improves axillary staging after neoadjuvant systemic therapy in breast cancer (73)	Simons JM, et al 2019	Estudio retrospectivo multicéntrico	n=139	En el 63% de los pacientes se detectó enfermedad ganglionar residual tras TSP cuando se combinaba la exéresis del ganglio marcado con la del GC, mientras que tan sólo se encontró en el marcado en el 23% de los casos, y en el 11% de los centinelas.	La exéresis del ganglio marcado previamente al inicio de la TSP junto a los centinelas en pacientes N+ previo a la misma, se traduce en una mejor identificación de los ganglios afectados, y por tanto en una mejor identificación de la enfermedad residual ganglionar tras la neoadyuvancia
Impact of Radiation on Locoregional Control in Women with Node-Positive Breast Cancer Treated with Neoadjuvant Chemotherapy and Axillary Lymph Node Dissection: Results from ACOSOG Z1071 Clinical Trial (74)	Haffty BG, et al 2019	Ensayo clínico prospectivo	n=701	En el 28% de los pacientes se obtuvo respuesta patológica completa tras el uso de TSP. El 85% de las pacientes recibieron RT. Tras una media de seguimiento de 6 años, el 6% tuvo recaída ganglionar axilar, el 21% desarrollaron metástasis a distancia, y el 20% falleció. Las pacientes con respuesta patológica completa tuvieron mejor supervivencia global, libre de enfermedad, y por el propio cáncer de mama respecto a las que presentaban enfermedad residual tras la TSP.	La administración de RT tras quimioterapia neoadyuvante reduce la tasa de recidiva ganglionar axilar, sin modificar la supervivencia global ni la específica al propio cáncer de mama. Las pacientes con cáncer de mama triple negativo se asocian a un aumento de la tasa de recaída ganglionar axilar.
Sentinel lymph node biopsy without axillary lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy is accurate and safe for selected patients: the GANEA 2 study (75)	Classe JM et al 2018	Estudio prospectivo multicéntrico	n=957	La tasa de falsos negativos tras la realización de GC en pacientes con ganglios positivos pre TSP fue del 12%. Se detectó que aquellas pacientes con afectación ganglionar axilar previo a la TSP, y que negativizan tras la misma, junto a ausencia de afectación linfovascular, y un tumor residual en mama < 5 mm presentaban un riesgo de ganglios positivos al realizar LA del 3,7% independientemente del número de GC extirpados.	En pacientes sin afectación clínica ganglionar axilar previa a la quimioterapia y que obtengan resultado negativo en BSCG se podría evitar la realización de LA con bajo riesgo de recaída. Las pacientes con enfermedad mamaria residual e invasión linfovascular tienen mayor posibilidad de afectación ganglionar axilar. Por lo tanto, en el grupo de pacientes con afectación ganglionar previa a TSP el objetivo es determinar qué grupo de pacientes presenta bajo riesgo de presentar enfermedad ganglionar residual en otros ganglios, siendo candidatas a evitar linfadenectomía.

Título	Autor y año	Tipo de estudio	Muestra	Resultados	Conclusiones
Is it always necessary to perform an axillary lymph node dissection after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer? (76)	Osorio-Silla I et al 2018	Estudio retrospectivo observacional	n=150	La respuesta del tumor primario a la TSP basada en hallazgos en la resonancia magnética, la sobreexpresión de HER2 y una baja a estrógenos son factores indicadores de una mayor respuesta patológica completa ganglionar axilar	Este modelo predictivo podría ser útil para detectar las pacientes en las que se podría obviar la LA tras la TSP en pacientes con afectación ganglionar axilar previa al comienzo de la misma
Decreasing use of axillary dissection in node-positive breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy (77)	Nguyen T et al 2018	Estudio retrospectivo	n=430	De las pacientes con cN1 que reciben TSP, la respuesta patológica completa obtenida fue del 46% , siendo mayor en los grupos con HER2+ (76%) y triple negativos (51%). Se comparó la estadificación ganglionar mediante BSGC unicamente, BSGC con LA posterior y unicamente LA. En comparación a aquellas pacientes con afectación limitada a ganglios centinela, aquellas con mayor probabilidad de presentar ganglios positivos en la linfadenectomía presentaban: mayor número de ganglios positivos en el centinela, afectación extraganglionar, mayor T en la estadificación tumoral de la mama y HER2 –	Este estudio muestra la evolución en el manejo de pacientes con afectación ganglionar axilar que reciben TSP, mostrando el papel del ganglio centinela y la posibilidad en algunas pacientes seleccionadas de evitar la LA.
Is low-volume disease in the sentinel node after neoadjuvant chemotherapy an indication for axillary dissection? (49)	Moo TA, et al 2018	Estudio prospectivo randomizado	n=702	702 pacientes recibieron BSGC tras TSP. Se empleó de forma obligatoria doble trazador en pacientes con cN1. Aquellas pacientes que presentaban ganglios adicionales en la LA habían obtenido en el ganglio centinela: células tumorales aisladas en el 17%, micrometástasis en el 64%.	Debido a los hallazgos de nuevos ganglios afectados no demostrados en la BSGC cuando esta muestra positividad, actualmente se debe realizar linfadenectomía cuando BSCG realizada post neoadyuvancia demuestre cualquier carga tumoral, aunque está presente unicamente células tumorales aisladas.

Título	Autor y año	Tipo de estudio	Muestra	Resultados	Conclusiones
Axillary Ultrasound Identifies Residual Nodal Disease After Chemotherapy: Results From the American College of Surgeons Oncology Group Z1071 Trial(Alliance) (78)	Le-Petross HT, et al 2018	Estudio prospectivo multicéntrico	n=611	Se realizó ECO axilar tras neoadyuvancia en este grupo de pacientes, obteniendo enfermedad residual en 61% de pacientes y respuesta completa en el 39%. La presencia de un diámetro de eje corto más largo, un diámetro de eje largo más largo, engrosamiento de la cortical ganglionar (>3,5 mm) y ausencia de hilio graso se asocia enfermedad axilar residual tras neoadyuvancia.	La ecografía axilar tras neoadyuvancia es una técnica útil para evaluar la respuesta ganglionar axilar a la quimioterapia.

5. DISCUSIÓN

En el presente trabajo hemos tratado de establecer el plan terapéutico en aquellas pacientes con cáncer de mama que padecen afectación ganglionar axilar y que reciben neoadyuvancia.

La afectación axilar es uno de los factores pronósticos más importantes en el cáncer de mama. Su diagnóstico es imprescindible para establecer el abordaje terapéutico individualizado que deberá recibir cada paciente. Por ello, surge la necesidad de realizar una correcta estadificación axilar.

Clásicamente, la linfadenectomía axilar se empleaba para la estadificación y como parte del tratamiento del cáncer de mama. Sin embargo esto implica importantes comorbilidades asociadas tales como linfedema, dolor crónico, rigidez de miembro, seromas, sangrado y parestesias.

Hoy en día, la cirugía axilar ha evolucionado, reemplazando la linfadenectomía en pacientes con cáncer de mama precoz y axila negativa por la biopsia selectiva de ganglio centinela, convirtiéndose en el gold estándar. De hecho, estudios de principio de siglo tales como NSABP-B32 (19) y ACOSOG Z 0011 (20) así lo demostraron, la supervivencia global y libre de enfermedad en estas pacientes es estadísticamente equivalente en ambas técnicas.

Para determinar el tratamiento idóneo para cada paciente, será indispensable realizar una evaluación pre-quirúrgica de la axila mediante palpación y pruebas de imagen (ecografía y RM), valorar el estadio del cáncer primario de la mama y la posibilidad de recibir radioterapia posterior.

Tal y como hemos comentado, la evaluación clínica pre-quirúrgica de la axila nos orienta acerca de la posible afectación, sin embargo, siempre tendremos en cuenta que las técnicas no invasivas solo nos indican cuál es el estudio más adecuada para estadificar la axila.

El estadio **cN1** incluye a pacientes con ganglios palpables clínicamente y a aquellos con sospecha en la ultrasonografía y confirmación patológica de metástasis axilar mediante punción aspiración con aguja fina (PAAF).

En caso de presentar **axila clínica negativa (cN0)** se beneficiará de biopsia selectiva de ganglio centinela, para lo cual se emplean trazadores, como el tecnecio 99, que se inyectan previo a la cirugía y que son rastreadas durante ésta con el fin de hallar los ganglios en los que drena el tumor, permitiendo así estudiar el estado de afectación de la cadena ganglionar.

Pacientes con cáncer de mama precoz y N0-1 se benefician de TSP con QT neoadyuvante, empleando antraciclina y taxanos durante 6 meses, consiguiendo una reducción en la tasa de ganglios metastásicos y en algunas pacientes respuesta patológica completa, siendo un factor de buen pronóstico importante.

Sin embargo, en caso de presentar cN2-3 previo a neoadyuvancia o que persista clínicamente positivo tras neoadyuvancia (ycN1) se deberá proceder a LA independientemente de la respuesta a la misma con irradiación regional posterior.

La primera cuestión que surge y que hemos tratado de responder es cómo realizar una correcta estadificación de la axila en aquellas pacientes que han recibido quimioterapia.

Por un lado, se determinó que el **momento idóneo para realizar BSGC era DESPUÉS de la terapia neoadyuvante** debido a la posibilidad de respuesta patológica completa, ya que esta no solo evitaría la LA, sino que además es un factor pronóstico.

El estudio de Alliance Z1071 (78) mostró el papel de la ecografía axilar en la evaluación de la respuesta ganglionar a la neoadyuvancia, mostrando su utilidad y estableciendo criterios asociados a enfermedad residual nodal.

Además, surge la necesidad de reducir al máximo la tasa de falsos negativos que se observa en el estudio ganglionar tras recibir TSP, ya que la capacidad de detección del ganglio centinela tras la neoadyuvancia es menor que en estadíos iniciales y con una tasa de falsos negativos (TFN) del 12,6% en el estudio ACOSOG Z1071 (44), lo que supera el límite aceptado.

La disección axilar dirigida (TAD), también llamada cirugía axilar a medida por Weber WP emplea una técnica que combina el marcaje del ganglio linfático confirmado mediante biopsia con clip o semillas previo a la neoadyuvancia asociada a la técnica de ganglio centinela (59). Esta técnica ha demostrado reducir los falsos negativos.

Cuando un ganglio resulta positivo, en el ensayo de Caudle et al se procede a su marcaje con una semilla de yodo previo a la TSP, realizando a posteriori terapia axilar dirigida en la cual se reseca el ganglio marcado con clip y los ganglios centinelas, obteniendo una tasa de falsos negativos del 2%. Además, muestra de qué forma la resección del ganglio marcado es capaz de mejorar la precisión del estadiaje en casos en los que solo 2 o menos ganglios sean resecaos ya que obtienen una TFN únicamente con el ganglio marcado del 4,2% (47).

En el ensayo realizado por Mariscal et al en el cual el 56% de ganglios son positivos tras la LA, la tasa de falsos negativos resultó ser del 21,5% al emplear solo ganglio centinela pasando a ser del 5,9% al combinarla con la exéresis del marcado con clip y semilla magnética (70). Simons JM et al respaldan estos resultados demostrando una mejor identificación de enfermedad ganglionar residual tras la neoadyuvancia (73).

Por otro lado, Peña et al evaluaron a través de OSNA la capacidad de BSGC de analizar correctamente la axila tras la neoadyuvancia, mostrando una buena correlación para el grupo de células tumorales aisladas pero presentando discrepancias cuando la carga tumoral era mayor. Por ello, establecieron tres grupos de riesgo de metástasis axilar según el OSNA para predecirlo, y mostraron su utilidad para predecir el estado de afectación axilar (69).

La técnica de TAD también fue empleada en el estudio prospectivo observacional realizado por Flores Funes et al en el cual hallaron respuesta clínica completa en el 37% de los casos. Sin embargo, señalan la dificultad en determinados casos de localizar el ganglio marcado y que la concordancia entre centinela y ganglio marcado era del 40%. Exponiendo así la importancia de la experiencia de los especialistas a la hora de marcar y detectar los ganglios con el fin de obtener tasas

de falsos negativos siempre inferiores al 10% con el fin de conocer los resultados que indican si las pacientes se deben beneficiar o no de LA posterior (66).

La sobreexpresión de HER2 y una baja de estrógenos son factores indicadores de una mayor respuesta patológica completa ganglionar axilar, lo que podría predecir las pacientes que podrían evitar el vaciamiento ganglionar (76).

Nuevamente se observa este fenómeno en el cuál el mayor porcentaje de respuesta completa tras neoadyuvancia se vió en el subgrupo de pacientes con HER2+ siendo de 76% a diferencia de la alcanzada a nivel general que era de 46%.

Además, se analizaron las características que asociaban mayor probabilidad de afectación ganglionar más allá de los centinelas y de positividad en la linfadenectomía: mayor número de ganglios positivos en el centinela, afectación extraganglionar, mayor T en la estadificación tumoral de la mama y HER2 - (77).

El estudio en fase III PEONY coincide y muestra una mayor tasa de respuesta patológica alcanzada en el grupo de pacientes con subtipo HER2+, en este conjunto se recomienda la determinación del ganglio centinela tras la TSP.

Además, en el ensayo se obtuvieron según el número de ganglios resecaos una TFN para 1 GC resecado del 33%, de 14,3% para 2 GC y del 0% para más de dos GC o bien para un GC siempre y cuando se extirpa además el marcado con clip (72)

En 2021, Garcia Tejedor et al verifican en su investigación los factores asociados de forma independiente a ypN0. Siendo estos: subtipo molecular, ki67, respuesta clínica y radiológica a la neoadyuvancia y demuestran que las pacientes con subtipo HER2+ obtienen respuesta patológica completa 7.5 veces más que las de tipo luminal, así como los triple negativo que lo hacen un 3.5 veces más que estos últimos incluso cuando la afectación inicial es de 3 o más ganglios. Por ello, hacen especial hincapié en implementar una correcta estadificación y el empleo de TAD especialmente en este subgrupo de pacientes (68).

Por lo tanto es **imprescindible para reducir al máximo el porcentaje de pacientes a las que se realiza linfadenectomía axilar una vez han concluido la neoadyuvancia, y no infraestadiar el estado axilar, el empleo de la terapia axilar dirigida empleando doble trazador y obteniendo 3 o más GC o bien 1 GC que incluya además al marcado con clip o semilla por el radiólogo.** La principal preocupación es infraestadiar a las pacientes y para poder evitarlo es clave la disponibilidad de medios técnicos y la experiencia del grupo multidisciplinar (radiólogo, patólogo y cirujano).

A continuación, según los resultados obtenidos, se realiza una nueva estadificación axilar.

Si previo a las TSP presentaba **cN0** y tras la neoadyuvancia en la BSGC sigue negativo (**ypN0**): se considera que la BSGC es tratamiento suficiente y no se requiere LA.

En pacientes con **cN1** que obtienen respuesta completa tras TSP (**ypN0**), se podría evitar la LA siempre y cuando nos encontremos ante una de las siguientes situaciones:

- Exéresis de ≥ 2 ganglios centinelas incluyendo o no a los marcados \rightarrow únicamente RT posterior (NO candidatas a LA)
- Exéresis de 1 ganglio centinela que contenga al marcado con clip \rightarrow únicamente RT posterior (NO candidatas a LA).

Por tanto, en aquellas pacientes con resección de 1 solo ganglio que no contenga al marcado con clip o sin ganglios hallados en la BSGC se deberá proceder a LA.

Por otra parte, ante un paciente **cN1** que tras recibir neoadyuvancia persiste positivo (**ypN1**) existe controversia en cuanto al manejo de cara al tratamiento. Actualmente en estos casos se procede a realizar LA, no obstante, estudios actualmente pendientes de publicación de resultados definitivos sugieren la posibilidad de que en determinadas situaciones, y en pacientes seleccionadas, se podría evitar este tratamiento siempre y cuando se cumplan ciertos criterios y siempre teniendo en cuenta que se administrará tratamiento radioterápico dirigido a la axila.

Uno de los temas que está sujeto a mayor controversia y que no se maneja de manera unánime es el grado de afectación tumoral ganglionar necesario para considerar un ganglio como metastásico.

Morrow sostiene la necesidad de realizar linfadenectomía cuando la BSGC realizada post neoadyuvancia demuestre cualquier carga tumoral. Incluso en los casos en los que los patólogos informen de que hay únicamente células tumorales aisladas. Reivindicando que una baja carga tumoral tras TSP no es un indicador de bajo riesgo de presentar ganglios axilares afectos adicionales y que por ello deberán recibir vaciamiento axilar (49).

Por otro lado, en el reciente ensayo NEOSENTI-TURK, un grupo de pacientes **cN+** recibieron TSP y se analizó posteriormente el estadio de afectación axilar obteniendo respuesta completa en el 70%. Todas recibieron RT posterior y se siguió a las pacientes y se comparó supervivencia y recaídas. Observaron que no existían diferencias significativas entre el grupo de pacientes en las que se consiguió respuesta completa (**ypN0**) respecto al grupo de aquellas en las que presentaban células tumorales aisladas **ypN0(i+)** y micrometástasis **pN1mi**.

Finalmente mostraron como la LA se podría obviar si seleccionamos de manera meticulosa entre los **cN+** y tras la realización de BSGC tras TSP, y que no solo es factible en casos en los que se consigue respuesta patológica completa (**ypN0**), sino también en aquellos con bajo volumen residual ganglionar que además sean del tipo luminal. Se insiste en que es obligado el uso de radioterapia axilar posterior (65).

Chun JW coincide con el ensayo turco en la medida en la que compara tratamiento con exéresis de centinela únicamente versus LA en un grupo de pacientes con 1-2 ganglios positivos tras neoadyuvancia. No encontrando diferencias significativas con respecto a ambos brazos de tratamiento en cuanto a supervivencia con axila negativa, metástasis a distancia y supervivencia general tras 6 años de seguimiento (67).

La evaluación de los efectos de la RT postmastectomía tras la TSP según el grado de afectación ganglionar ypN0, ypN1, ypN2-3 mostró un aumento de la supervivencia general en los grupos ypN2-3 sin embargo no varió en pacientes que presentaban menor o nula afectación ganglionar tras la neoadyuvancia. Lo que manifiesta la importancia de emplear RT adyuvante en pacientes con persistencia de afectación ganglionar tras la neoadyuvancia.

Actualmente está en marcha el ensayo POSNOC (PO positivo, S sentinel, NOde) el cual es un ensayo internacional, aleatorizado y controlado que pretende analizar el papel del tratamiento axilar en mujeres con cáncer de mama en estadio inicial con metástasis en 1 o 2 ganglios centinela. Su objetivo es evaluar si la terapia adyuvante sola es peor o no que el tratamiento adyuvante asociado al tratamiento axilar en términos de recurrencia a 5 años. Será necesario evaluar los resultados de este estudio así como de otros futuros (79).

En el ensayo multicéntrico en fase III AMAROS participan pacientes con cáncer de mama primario T1-2 y axila clínica negativa que presentan un ganglio centinela positivo. Compara el grado de recurrencia axilar, supervivencia libre de enfermedad y de efectos adversos según las pacientes reciben de forma randomizada radioterapia axilar o linfadenectomía axilar. Obteniendo para la recurrencia axilar a 5 años, 0,43% en el grupo de linfadenectomía y 1,19% en RT axilar, sin diferencias significativas en la supervivencia global y libre de enfermedad. Por otro lado, la presencia de linfedema es significativamente mayor en el grupo que recibe linfadenectomía axilar.

Por lo tanto, el control axilar mediante radioterapia axilar es no inferior con respecto a LA en pacientes con cáncer de mama T1-2 con axila clínica negativa y un ganglio centinela positivo además, presenta de forma significativa menor morbilidad asociada (80).

Finalmente, de acuerdo con los criterios establecidos en **ACOSOG Z0011** (20), tras la BSGC no se recomienda ampliar el tratamiento axilar en aquellos pacientes que cumplan todos los siguientes criterios:

- Negatividad clínica de los ganglios axilares basado en una adecuada evaluación clínica que incluya estudios de imagen cuando sea necesario.
- Cáncer primario de mama T1 o T2 \leq 5 cm.
- Menos de 3 ganglios centinelas metastásicos en BSGC.
- Pacientes que reciban cirugía conservadora de la mama seguido de radiación de de toda la mama.

Sin embargo, deberán recibir linfadenectomía axilar aquellos pacientes con:

- 3 o más ganglios centinelas metastásicos en la BSGC
- 1 o 2 ganglios centinelas metastásicos en la BSGC pero que no deseen irradiación completa de la mama.

En el presente trabajo se deduce que serán necesarias futuras investigaciones para

profundizar en las medidas que eviten infradiagnosticar a pacientes, aumentando el margen de seguridad y reduciendo la aparición de falsos negativos. Y así poder ofrecer el mejor plan de tratamiento individualizado a cada una de las pacientes.

Será necesario aclarar con las líneas de investigación actuales y que no han finalizado la necesidad de completar o no el tratamiento axilar e incluir a las pacientes que fueron excluidas del estudio Z0011 ya que sus conclusiones no pueden ser extrapoladas a su grupo. Además de estratificar según el grado histológico de afectación (células tumorales aisladas, micrometástasis y macrometástasis) el riesgo y la posibilidad de cada grupo por separado de recibir un tratamiento conservador asociado a radioterapia versus linfadenectomía axilar.

Después de haber analizado la extensa bibliografía existente sobre esta patología tan prevalente es evidente que si hay una patología en el campo de la Cirugía General, sujeta a una continua evolución tanto en el manejo clínico, como en el diagnóstico y terapéutico, es la patología oncológica mamaria. Para el no iniciado en la patología mamaria puede llegar a sorprender que en el transcurso de pocos años, axiomas que no admitían discusión, son puestos en duda, y que de manera unánime un nuevo manejo pasa a ser aceptado. Del mismo modo que hace unas décadas la sustitución del vaciamiento axilar para buena parte de las pacientes por la detección y análisis del ganglio centinela supuso una revolución, plantearse no realizar linfadenectomía axilar a pacientes con afectación clínica ganglionar previamente a recibir tratamiento quimioterápico, y en determinadas situaciones clínicas evitarles la mutilación que supone la LA, es algo que como en su día el ganglio centinela, preocupa en el sentido de no estar infraestadiando a las pacientes y por tanto provocar una recaída de la enfermedad.

Si hay algo que analizados todos estos trabajos queda claro, es la importancia de tener un perfecto engranaje dentro del equipo multidisciplinar tan necesario en el manejo de esta patología. Y no nos podemos abstraer a eso. Como en otros campos de la Cirugía General que nada tienen que ver con la cirugía oncológica de mama, cada equipo en cada centro ha de ser consciente de sus limitaciones y de sus fortalezas en todo lo relacionado con el diagnóstico, y posterior manejo de este subgrupo de pacientes. Es de vital importancia la experiencia en esta ocasión de: radiólogo, equipo quirúrgico, y patólogo. Y además será necesario disponer de la infraestructura en cuanto a medios necesaria para limitar al máximo el porcentaje de falsos negativos. Teniendo en cuenta la altísima prevalencia de esta patología, y sabiendo que en la gran mayoría de centros sanitarios de mediano y gran tamaño se interviene a pacientes con cáncer de mama, la duda surge en el sentido de si para ser consecuente, determinadas pacientes deberían ser derivadas a centros de gran volumen con los medios necesarios y el equipo con la suficiente experiencia para, reducir el porcentaje de pacientes a las que se puede evitar una linfadenectomía axilar, sin que eso conlleve un inaceptable incremento en la tasa de recaídas de la enfermedad y/o reducción de la supervivencia libre de enfermedad.

Limitaciones del estudio:

Debido a la actualidad del tema de estudio y debido a que algunos artículos están pendientes de publicación de resultados definitivos, no han podido ser incluidos en la presente revisión bibliográfica. Sin embargo, este proyecto recoge lo investigado y publicado en la actualidad con el fin de incentivar nuevas líneas de investigación que serán de gran importancia debido al cuantioso número de personas que padecen cáncer de mama y a la necesidad de ser más precisos y conservadores en su manejo.

6. CONCLUSIONES

- 1) El mejor método para estadiar la axila es complementar la exploración clínica con ecografía de la misma.
- 2) Una vez recibida la terapia neoadyuvante y habiendo marcado previamente los ganglios positivos con clips o semillas, el mejor método para estadiar la axila es el uso de doble trazador y terapia axilar dirigida que combina la biopsia selectiva de ganglio centinela con exéresis de ganglios marcados.
- 3) Criterios de seguridad que avalan un adecuado estudio: incluir 3 o más ganglios centinela o bien 1 o más ganglios centinela siempre y cuando al menos uno incluya al marcado con clip/semilla.
- 4) Tras la terapia neoadyuvante, se valoran las indicaciones o contraindicaciones de manejo conservador versus linfadenectomía radical, según:
 - cN0 que persiste tras neoadyuvancia ypN0: BSGC y RT posterior
 - cN1 que consigue respuesta completa tras TSP (indicador de buen pronóstico) y pasa a ypN0: BSGC y RT posterior
 - cN2-3 independientemente de los resultados tras TSP: LA y RT posterior
 - CN1 que tras TSP persiste con afectación axilar: se deberá valorar cada caso individual, el riesgo de recurrencia según el número de ganglios analizados y que resultan positivos así como la carga tumoral que presentan y el subtipo histológico tumoral.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del cáncer en España 2019. <https://seom.org/dmccancer/wp-content/uploads/2019/Informe-SEOM-cifras-cancer-2019.pdf>
2. Galceran J, Ameijide A, Carulla M et al. Cancer incidence in Spain, 2015. Clin Transl Oncol 2017;19(7): 799-825
3. Paci E, EUROSCREEN Working Group. Summary of the evidence of breast cancer service screening outcomes in Europe and first estimate of the benefit and harm balance sheet. Screen J. Med 2012;19 Suppl 1:5-13
4. Rainey L, Van der Waal D, Jervaeus A et al. Are we ready for the challenge of implementing risk- based breast cancer screening and primary prevention? The Breast 2018;39:24-32
5. Shieh Y, Eklund M, Madlensky L, et al. Breast cancer screening in the precision Medicine era: risk-based screening in a population-based trial. J Natl cancer Inst 2017;109(5)
6. Harkness EF, Astley SM, Evans DG. Risk-based breast cancer screening strategies in women. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2020 May;65:3-17
7. Sgroi DC, Brufsky A. Biomarkers for Early-Stage Breast Cancer: Clinical Utility for Extended Adjuvant Treatment Decisions Clin Oncol. 2016 Nov 10;34(32):3941-3942
8. Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis Lancet. 2014 Jul 12;384(9938):164-72
9. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumors. Nature. 2000;406(6797):747-52
10. Saadatmand S, Bretveld R, Siesling S, Tilanus-Linthorst M. Influence of tumour stage at breast cancer detection on survival in modern times: population based study in 173,797 patients. BMJ. 2015 Oct 6;351:h4901
11. Chen HL, Zhou MQ, Tian W, Meng KX, He HF Effect of Age on Breast Cancer Patient Prognoses: A Population-Based Study Using the SEER 18 Database. PLoS One. 2016 Oct 31;11(10):e0165409
12. Tsang JYS, Tse GM. Molecular Classification of Breast Cancer. Adv Anat Pathol. 2020 Jan;27(1):27-35.
13. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, et al. Tailoring therapies- improving the management of early breast cancer: St Gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2015. Ann Oncol 2015;26(8): 1533-46.
14. Veronesi U, Saccozzi R, Del Vecchio M et al. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. N Engl J Med. 1981 Jul 2;305(1):6-11
15. Fisher ER. Findings from NSABP Protocol No. B-04: comparison of radical mastectomy with alternative treatments. II. The clinical and biologic

- significance of medial-central breast cancers. *Cancer*. 1981 Oct 15;48(8):1863-72.
16. Riedel F, Heil J, Golatta M, et al. Changes of breast and axillary surgery patterns in patients with primary breast cancer during the past decade. *Arch Gynecol Obstet*. 2019;299(4):1043-53.
 17. Tyagi NK, Dhesy-Thind S. Clinical practice guidelines in breast cancer. *Curr Oncol*. 2018;25(Suppl 1):S151-S160
 18. Lyman GH, Somerfield MR, Giuliano AE. Sentinel Lymph Node Biopsy for patients with early-stage breast cancer. 2016 American Society of clinical oncology clinical practice guideline update summary. *J Oncolo Pract*. 2017;13(3):196-8
 19. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2010 Oct;11(10):927-33
 20. Giuliano AE, Ballman KV, McCall L et al. Effect of Axillary Dissection vs No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017 Sep 12;318(10):918-926
 21. Oncoguía SEGO. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Cáncer infiltrante de mama. 2017. ISBN 978-84-612-7418-2
 22. Giammarile F, Alazraki N, Aarsvold JN et al. The EANM and SNMMI practice guideline for lymphoscintigraphy and sentinel node localization in breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013 Dec;40(12):1932-47
 23. Alvarado MD, Mittendorf EA, Teshome M, et al. A Non-inferiority Trial Comparing Superparamagnetic Iron Oxide Versus Technetium-99m and Blue Dye in the Detection of Axillary Sentinel Nodes in Patients with Early-Stage Breast Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2019 Oct 26(11):3510-3516.
 24. Karakatsanis A, Daskalakis K, Stålberg P, et al. "Superparamagnetic iron oxide nanoparticles as the sole method for sentinel node biopsy detection in patients with breast cancer." *The British Journal of Surgery*. 2017 Nov 104(12):1675-1685.
 25. Susanne Stanzel, Birgit Pernthaler, Thomas Schwarz et al. Diagnostic and prognostic value of additional SPECT/CT in sentinel lymph node mapping in breast cancer patients. *Nuklearmedizin*. 2018 Jun;57(3):92-99
 26. Dixon JM, Grewar J, Twelves D et al. Factors affecting the number of sentinel lymph nodes removed in patients having surgery for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2020 Nov;184(2):335-343
 27. Tan C, Caragata R, Bennett I. Is Sentinel Node Biopsy of the Internal Mammary Lymph Nodes Relevant in the Management of Breast Cancer? *Breast J*. 2017 Jul;23(4):410-414.
 28. Tamaki Y. One-step nucleic acid amplification assay (OSNA) for sentinel lymph node biopsy. *Breast Cancer*. 2015 May;22(3):230-4.

29. López-Zambrano M, Ruiz N, Soler MT, et al. Estudio comparativo entre el método *One step nucleic acid amplification* y el método convencional en la estadificación en cáncer de mama: un aumento en la detección de micrometástasis. *Rev Senol Patol Mamar*. 2016;29(4):143-9.
30. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005 May 14-20;365(9472):1687-717
31. Davies C, Pan H, Godwin J, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet*. 2017 May 13;389(10082):1884
32. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Davies C, Godwin J, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2011 Aug 27;378(9793):771-84.
33. Francis PA, Regan MM, Fleming GF, et al. "Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer." *N Engl J Med*. 2015 Jun; 372(5):436-46.
34. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, et al. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. *Ann Oncol*. 2009 Aug;20(8):1319-29.
35. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Peto R, Davies C. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet*. 2012 Feb 4;379(9814):432-44
36. Mackey JR, Martin M, Pienkowski T et al. Adjuvant docetaxel, doxorubicin, and cyclophosphamide in node-positive breast cancer: 10-year follow-up of the phase 3 randomised BCIRG 001 trial. *Lancet Oncol*. 2013 Jan;14(1):72-80
37. Perez EA, Romond EH, Suman VJ et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *J Clin Oncol*. 2014 Nov 20;32(33):3744-52
38. Natori A, Ethier JL, Amir E et al. Capecitabine in early breast cancer: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur J Cancer*. 2017 May;77:40-47
39. Von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2017 Jul 13;377(2):122-131
40. Cortazar P, Zhang L, Untch M et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014 Jul 12;384(9938):164-72
41. Rouzier R, Extra JM, Klijanienko J et al. Incidence and prognostic significance of complete axillary downstaging after primary chemotherapy in breast cancer patients with T1 to T3 tumors and cytologically proven axillary metastatic lymph nodes. *J Clin Oncol*. 2002 Mar 1;20(5):1304-10

42. Tan VK, Goh BK, Fook-Chong S et al. The feasibility and accuracy of sentinel lymph node biopsy in clinically node-negative patients after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer--a systematic review and meta-analysis. *J Surg Oncol.* 2011 Jul 1;104(1):97-103
43. 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 Sep 8;11(9):e0162605
44. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA.* 2013 Oct 9;310(14):1455-61
45. Boileau JF, Poirier B, Basik M, Holloway CM et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positive breast cancer: the SN FNAC study. *J Clin Oncol.* 2015 Jan 20;33(3):258-64
46. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol.* 2013 Jun;14(7):609-18
47. Caudle AS, Yang WT, Krishnamurthy S et al. Improved Axillary Evaluation Following Neoadjuvant Therapy for Patients With Node-Positive Breast Cancer Using Selective Evaluation of Clipped Nodes: Implementation of Targeted Axillary Dissection. *J Clin Oncol.* 2016 Apr 1;34(10):1072-8
48. Galimberti V, Ribeiro Fontana SK, Maisonneuve P et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant treatment in breast cancer: Five-year follow-up of patients with clinically node-negative or node-positive disease before treatment. *Eur J Surg Oncol.* 2016 Mar;42(3):361-8
49. Moo TA, Edelweiss M, Hajiyeva S, et al. Is Low-Volume Disease in the Sentinel Node After Neoadjuvant Chemotherapy an Indication for Axillary Dissection?. *Ann Surg Oncol.* 2018 Jun;25(6):1488-1494.
50. Nguyen TT, Hoskin TL, Day CN et al. Decreasing Use of Axillary Dissection in Node-Positive Breast Cancer Patients Treated with Neoadjuvant Chemotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2018 Sep;25(9):2596-2602
51. Galimberti V, Cole BF, Zurrada S et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2013 Apr;14(4):297-305
52. Jagsi R, Chadha M, Moni et al. Radiation field design in the ACOSOG Z0011 (Alliance) Trial. *J Clin Oncol.* 2014 Nov 10;32(32):3600-6
53. Clinicaltrials.gov. Standard of comprehensive radiation therapy in treating patients with early-stage breast cancer previously treated with chemotherapy and surgery. Identifier: NCT01872975
54. Clinicaltrials.gov. Comparison of axillary lymph node dissection with axillary radiation for patients with node-positive breast cancer treated with chemotherapy. Identifier: NCT01901094

55. Jun W, Cong W, Xianxin X et al. Meta-Analysis of Quantitative Dynamic Contrast-Enhanced MRI for the Assessment of Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer. *Am Surg* 2019 Jun 1;85(6):645-653
56. Tasoulis MK, Lee HB, Yang W et al. Accuracy of Post-Neoadjuvant Chemotherapy Image-Guided Breast Biopsy to Predict Residual Cancer. *JAMA Surg.* 2020 Dec 1;155(12)
57. Burstein HJ, Curigliano G, Loibl S et al. Estimating the benefits of therapy for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer 2019. *Ann Oncol.* 2019 Oct 1;30(10):1541-1557
58. Swarnkar PK, Tayeh S, Michell MJ, et al. The Evolving Role of Marked Lymph Node Biopsy (MLNB) and Targeted Axillary Dissection (TAD) after Neoadjuvant Chemotherapy (NACT) for Node-Positive Breast Cancer: Systematic Review and Pooled Analysis. *Cancers (Basel).* 2021 Mar 26;13(7):1539.
59. Peñaherrera Oviedo C, Soria Viteri J. Pregunta de investigación y estrategia PiCOT. *Medicina.* 2015;19:66-69
60. da Costa Santos CM, de Mattos Pimenta CA, Nobre MR. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. *RevLat Am Enfermagem.* 2007;15:508-11
61. Duarte Mertínez MC. Medicina Basada en la Evidencia: búsqueda en bases de datos en Internet y términos MeSH. *Medicina.* 2015;19:2018-222
62. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group . Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA. *J ClinEpidemiol.* 2009;62(10):1006-12.
63. Urrútia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *MedClin (Barc).* 2010;135(11):507–511
64. Weber WP, Matrai Z, Hayoz S, et al. Tailored axillary surgery in patients with clinically node-positive breast cancer: Pre-planned feasibility substudy of TAXIS (OPBC-03, SAKK 23/16, IBCSG 57-18, ABCSG-53, GBG 101). *Breast* 2021 Dec;60:98-110
65. Cabioglu N, Karanlik H, Yildirim N, et al. Favorable outcome with sentinel lymph node biopsy alone after neoadjuvant chemotherapy in clinically node positive breast cancer at diagnosis: Turkish Multicentric NEOSENTI-TURK MF-18-02-study. *Surg Oncol* 2021 Oct;47(10):2506-2514
66. Flores-Funes D, Aguilar J, Martínez M, et al. Feasibility and validation of the targeted axillary dissection technique in the axillary staging of breast cancer after neoadjuvant therapy: Definitive results. *Surg Oncol* 2021 Sep;38:101636
67. Chun JW, Kim J, Chung IY, et al. Sentinel node biopsy alone for breast cancer patients with residual nodal disease after neoadjuvant chemotherapy. *Sci Rep* 2021 Apr 27;11(1):9056

68. García A, Fernández S, Ortega R, et al. Can we avoid axillary lymph node dissection in N2 breast cancer patients with chemo-sensitive tumours such as HER2 and TNBC?. *Breast Cancer Res Treat* 2021 Feb;185(3):657-666
69. Peña K, Kepa A, Cochs A, et al. Total Tumor Load of mRNA Cytokeratin 19 in the Sentinel Lymph Node as a Predictive Value of Axillary Lymphadenectomy in Patients with Neoadjuvant Breast Cancer. *Genes (Basel)*. 2021 Jan 8;12(1):77
70. Mariscal A, Vives I, Salazar A, et al. Advantages of preoperative localization and surgical resection of metastatic axillary lymph nodes using magnetic seeds after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Surg Oncol* 2021 Mar;36:28-33
71. Huang Z, Zhu L, Huang XB, et al. Postmastectomy Radiation Therapy Based on Pathologic Nodal Status in Clinical Node-Positive Stage II to III Breast Cancer Treated with Neoadjuvant Chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2020 Nov 15;108(4):1030-1039
72. Sun X, Wang XE, Zhang ZP, et al. Neoadjuvant therapy and sentinel lymph node biopsy in HER2-positive breast cancer patients: results from the PEONY trial. *Breast Cancer Res Treat* 2020 Apr;180(2):423-428
73. Simons JM, van Pelt ML, Marinelli AW, et al. Excision of both pretreatment marked positive nodes and sentinel nodes improves axillary staging after neoadjuvant systemic therapy in breast cancer. *Br J Surg* 2019 Nov;106(12):1632-1639
74. Haffty BG, McCall L, Ballman K, et al. Impact of Radiation on Locoregional Control in Women with Node-Positive Breast Cancer Treated with Neoadjuvant Chemotherapy and Axillary Lymph Node Dissection: Results from ACOSOG Z1071 Clinical Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019 Sep 1;105(1):174-182
75. Classe JM, Loaec C, Gimbergues P, 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* 2019 Jan;173(2):343-352
76. Osorio I, Gómez A, Sánchez JI, 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 Mar;101(3):186-192
77. Nguyen T, Hoskin T, Day C, et al. Decreasing Use of Axillary Dissection in Node-Positive Breast Cancer Patients Treated with Neoadjuvant Chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2018 Sep;25(9):2596-2602
78. Le-Petross H, McCall L, Hunt K, et al. Axillary Ultrasound Identifies Residual Nodal Disease After Chemotherapy: Results From the American College of Surgeons Oncology Group Z1071 Trial (Alliance). *AJR Am J Roentgenol* 2018 Mar;210(3):669-676
79. Goyal A, Mann GB, Fallowfield L, et al. POSNOC Trialists. POSNOC-POSitive Sentinel NOde: adjuvant therapy alone versus adjuvant therapy plus Clearance or axillary radiotherapy: a randomised controlled trial of axillary

- treatment in women with early-stage breast cancer who have metastases in one or two sentinel nodes. *BMJ Open*. 2021 Dec 2;11(12):054365.
80. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2014 Nov;15(12):1303-10.

ANEXO 1. TNM 8ª edición. 2017

▼ Definición del tumor primario (T) – clínica y patológica.

• Categoría T	• Criterios de T
• TX	El tumor primario no puede ser evaluado
• T0	No hay evidencia de tumor primario
• Tis (CDIS)*	Carcinoma ductal <i>in situ</i>
• Tis (Paget)	Enfermedad de Paget del pezón NO asociada a carcinoma invasivo ni carcinoma <i>in situ</i> (CDIS) en el parénquima mamario subyacente. Los carcinomas en el parénquima mamario asociados a la enfermedad de Paget se clasifican en función del tamaño y las características de la enfermedad parenquimatosa, aunque la presencia de la enfermedad de Paget debe seguir siendo observada
• T1	Tumor ≤ 20 mm en su diámetro mayor
T1mi	Tumor ≤ 1 mm en su diámetro mayor
T1a	Tumor > 1 mm pero ≤ 5 mm en su diámetro mayor (alrededor de cualquier medida 1,0-1,9 mm a 2 mm)
T1b	Tumor > 5 mm pero ≤ 10 mm en su diámetro mayor
T1c	Tumor > 10 mm pero ≤ 20 mm en su diámetro mayor
• T2	Tumor > 20 mm pero ≤ 50 mm en su diámetro mayor
• T3	Tumor > 50 mm en su diámetro mayor
• T4	Tumor de cualquier tamaño con extensión a pared torácica y/o piel (ulceración o nódulos macroscópicos); la invasión de la dermis por sí sola no califica como T4
T4a	Extensión a pared torácica; la invasión o adherencia al músculo pectoral en ausencia de invasión de estructuras de la pared torácica no califica como T4
T4b	Ulceración y/o nódulos satélites macroscópicos y/o edema (incluyendo piel de naranja) de la piel que no cumple criterios de carcinoma inflamatorio
T4c	Presencia de T4a y T4b
T4d	Carcinoma inflamatorio (ver reglas de clasificación)

* Nota: El carcinoma lobular *in situ* (CLIS) es una entidad benigna y ha sido eliminado de la clasificación TNM de la AJCC, 8ª edición.

▼ Definición de ganglios linfáticos regionales – clínica (cN).

• Categoría cN	• Criterios de cN
• cNX*	Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados (ej: extirpación previa).
• cN0	No hay evidencia de metástasis en los ganglios linfáticos regionales (por imagen o exploración clínica).
• cN1	Metástasis móviles en niveles I-II en ganglios linfáticos axilares ipsilaterales.
cN1mi**	Micrometástasis (aproximadamente 200 células, mayor de 0,2 mm, pero no mayor de 2,0 mm).
• cN2	Metástasis en ganglios linfáticos axilares ipsilaterales en niveles I-II fijos entre sí o conglomerado; - o en ganglios mamaros internos ipsilaterales en ausencia de metástasis en ganglios linfáticos axilares.
cN2a	Metástasis en ganglios axilares ipsilaterales, niveles I-II, fijos entre ellos (conglomerado) o a otras estructuras.
cN2b	Metástasis sólo en ganglios mamaros internos ipsilaterales en ausencia de metástasis en ganglios linfáticos axilares.
• cN3	Metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares (nivel III axilar) con o sin afectación de los ganglios linfáticos axilares de niveles I-II; - o en ganglios linfáticos mamaros internos con metástasis en ganglios linfáticos axilares de niveles I-II; - o metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales con o sin afectación de los ganglios axilares o mamaros internos.
cN3a	Metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares.
cN3b	Metástasis en ganglios linfáticos mamaros internos ipsilaterales y axilares.
cN3c	Metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales.

Nota: Los sufijos (sn) y (f) pueden ser añadidos a la categoría N para denotar la confirmación de metástasis en la biopsia del ganglio centinela o en la punción aspiración con aguja fina/biopsia con aguja gruesa (PAAF/BAG) respectivamente.

* La categoría cNX se utiliza con moderación en casos en que los ganglios linfáticos regionales hayan sido previamente extirpados quirúrgicamente o cuando no se tenga documentación de la exploración física de la axila.

** cN1mi rara vez se utiliza, pero puede ser apropiado en los casos en que la biopsia del ganglio centinela se realiza antes de la extirpación del tumor, pudiendo ser más frecuente su utilización en casos con terapia neoadyuvante.

▼ Definición de metástasis a distancia (M).

• Categoría pN	• Criterios de pN
• M0	No hay evidencia clínica o radiológica de metástasis a distancia*
cM0(i+)	No hay evidencia clínica o radiológica de metástasis a distancia en presencia de células tumorales o depósitos no mayores de 0,2 mm detectados microscópicamente o por técnicas moleculares en sangre periférica, médula ósea, u otros nódulos en tejidos no regionales en pacientes sin signos o síntomas de metástasis.
• M1	Metástasis a distancia detectadas por clínica o por medios radiológicos (cM) y/o metástasis con estudio histológico mayores de 0,2 mm (pM).

* Los estudios por imagen no son necesarios para asignar la categoría cM0.

▼ Estadio pronóstico AJCC - 1ª parte.

T	N	M	GH	Estatus* HER2	RE	RP	Estadio pronóstico
Tis	N0	M0	1-3	Cualquiera	Cualquiera	Cualquiera	0
T1	N0	M0	1	Positivo	Cualquiera	Cualquiera	IA
T1	N0	M0	1-2	Negativo	Positivo	Positivo	IA
T1	N0	M0	2	Positivo	Positivo	Positivo	IA
T1	N0	M0	3	Positivo	Positivo	Cualquiera	IA
T0-1	N1mi	M0	1	Positivo	Cualquiera	Cualquiera	IA
T0-1	N1mi	M0	1-2	Negativo	Positivo	Positivo	IA
T0-1	N1mi	M0	2	Positivo	Positivo	Positivo	IA
T0-1	N1mi	M0	3	Positivo	Positivo	Cualquiera	IA
Panel Multigen ** OncotypeDx® Tasa de Recurrencia (Recurrence Score) menor a 11							
T1-2	N0	M0	1-3	Negativo	Positivo	Cualquiera	IA
T1	N0	M0	1	Negativo	Positivo	Negativo	IB
T1	N0	M0	1	Negativo	Negativo	Positivo	IB
T1	N0	M0	2	Positivo	Positivo	Negativo	IB
T1	N0	M0	2	Positivo	Negativo	Cualquiera	IB
T1	N0	M0	2	Negativo	Negativo	Positivo	IB
T1	N0	M0	3	Positivo	Negativo	Cualquiera	IB
T1	N0	M0	3	Negativo	Positivo	Positivo	IB
T0-1	N1mi	M0	1	Negativo	Positivo	Negativo	IB
T0-1	N1mi	M0	1	Negativo	Negativo	Positivo	IB
T0-1	N1mi	M0	2	Positivo	Positivo	Negativo	IB
T0-1	N1mi	M0	2	Positivo	Negativo	Cualquiera	IB
T0-1	N1mi	M0	2	Negativo	Negativo	Positivo	IB
T0-1	N1mi	M0	3	Positivo	Negativo	Cualquiera	IB
T0-1	N1mi	M0	3	Negativo	Positivo	Positivo	IB
T2	N0	M0	1-3	Positivo	Positivo	Positivo	IB
T2	N0	M0	1-2	Negativo	Positivo	Positivo	IB
T1	N1	M0	1-3	Positivo	Positivo	Positivo	IB
T1	N1	M0	1-2	Negativo	Positivo	Positivo	IB
T2	N1	M0	1	Negativo	Positivo	Positivo	IB***
T2	N1	M0	2	Positivo	Positivo	Positivo	IB***
T0-2	N2	M0	1-2	Positivo	Positivo	Positivo	IB***

T, N y M: Definición según TNM. GH: Grado Histológico. RE: Receptor de Estrógeno. RP: Receptor de Progesterona.

▼ Estado pronóstico AJCC - 2ª parte.

T	N	M	GH	Estatus* HER2	RE	RP	Estado pronóstico
T3	N1-2	M0	1	Positivo	Positivo	Positivo	IB***
T3	N1-2	M0	2	Positivo	Positivo	Positivo	IB***
T1	N0	M0	1	Negativo	Negativo	Negativo	IIA***
T1	N0	M0	2	Negativo	Negativo	Negativo	IIA***
T1	N0	M0	3	Negativo	Positivo	Negativo	IIA***
T1	N0	M0	3	Negativo	Negativo	Positivo	IIA***
T1	N0	M0	3	Negativo	Negativo	Negativo	IIA***
T0-1	N1mi	M0	1	Negativo	Negativo	Negativo	IIA
T0-1	N1mi	M0	2	Negativo	Negativo	Negativo	IIA
T0-1	N1mi	M0	3	Negativo	Positivo	Negativo	IIA
T0-1	N1mi	M0	3	Negativo	Negativo	Positivo	IIA
T0-1	N1mi	M0	3	Negativo	Negativo	Negativo	IIA
T0-1	N1	M0	1	Positivo	Positivo	Negativo	IIA
T0-1	N1	M0	1-2	Positivo	Negativo	Cualquiera	IIA
T0-1	N1	M0	1	Negativo	Positivo	Negativo	IIA
T0-1	N1	M0	1	Negativo	Negativo	Positivo	IIA
T0-1	N1	M0	3	Negativo	Positivo	Positivo	IIA
T2	N0	M0	1	Positivo	Positivo	Negativo	IIA
T2	N0	M0	1-2	Positivo	Negativo	Cualquiera	IIA
T2	N0	M0	1	Negativo	Positivo	Negativo	IIA
T2	N0	M0	1	Negativo	Negativo	Positivo	IIA
T2	N0	M0	3	Negativo	Positivo	Positivo	IIA
T0-2	N2	M0	1	Negativo	Positivo	Positivo	IIA***
T3	N1-2	M0	1	Negativo	Positivo	Positivo	IIA
T0-1	N1	M0	1	Negativo	Negativo	Negativo	IIB
T0-1	N1	M0	2	Positivo	Positivo	Negativo	IIB
T0-1	N1	M0	2	Negativo	Positivo	Negativo	IIB
T0-1	N1	M0	2	Negativo	Negativo	Positivo	IIB
T0-1	N1	M0	3	Positivo	Positivo	Negativo	IIB
T0-1	N1	M0	3	Positivo	Negativo	Cualquiera	IIB
T2	N0	M0	1	Negativo	Negativo	Negativo	IIB
T2	N0	M0	2	Positivo	Positivo	Negativo	IIB
T2	N0	M0	2	Negativo	Positivo	Negativo	IIB
T2	N0	M0	2	Negativo	Negativo	Positivo	IIB
T2	N0	M0	3	Positivo	Positivo	Negativo	IIB
T2	N0	M0	3	Positivo	Negativo	Cualquiera	IIB
T2	N1	M0	1	Positivo	Cualquiera	Cualquiera	IIB
T2	N1	M0	1	Negativo	Negativo	Positivo	IIB
T0-2	N2	M0	2	Negativo	Positivo	Positivo	IIB
T0-2	N2	M0	3	Positivo	Positivo	Positivo	IIB
T3	N1-2	M0	2	Negativo	Positivo	Positivo	IIB
T3	N1-2	M0	3	Positivo	Positivo	Positivo	IIB
T0-1	N1	M0	2	Negativo	Negativo	Negativo	IIIA***
T0-1	N1	M0	3	Negativo	Positivo	Negativo	IIIA

T, N y M: Definición según TNM. GH: Grado Histológico. RE: Receptor de Estrógeno. RP: Receptor de Progesterona.

▼ Estadio pronóstico AJCC - 3ª parte.

T	N	M	GH	Estatus* HER2	RE	RP	Estadio pronóstico
T0-1	N1	M0	3	Negativo	Negativo	Cualquiera	IIIA
T2	N0	M0	2	Negativo	Negativo	Negativo	IIIA***
T2	N0	M0	3	Negativo	Positivo	Negativo	IIIA***
T2	N0	M0	3	Negativo	Negativo	Cualquiera	IIIA***
T2	N1	M0	1	Negativo	Positivo	Negativo	IIIA
T2	N1	M0	2	Positivo	Negativo	Negativo	IIIA
T2	N1	M0	2	Negativo	Positivo	Negativo	IIIA
T2	N1	M0	3	Positivo	Positivo	Negativo	IIIA
T2	N1	M0	3	Positivo	Negativo	Negativo	IIIA
T3	N0	M0	1	Negativo	Positivo	Negativo	IIIA
T3	N0	M0	2	Positivo	Negativo	Negativo	IIIA
T3	N0	M0	2	Negativo	Positivo	Negativo	IIIA
T3	N0	M0	3	Positivo	Positivo	Negativo	IIIA
T3	N0	M0	3	Positivo	Negativo	Negativo	IIIA
T0-2	N2	M0	1	Positivo	Positivo	Negativo	IIIA
T0-2	N2	M0	1	Positivo	Negativo	Cualquiera	IIIA
T0-2	N2	M0	1	Negativo	Positivo	Negativo	IIIA
T0-2	N2	M0	1	Negativo	Negativo	Positivo	IIIA
T0-2	N2	M0	2	Positivo	Positivo	Negativo	IIIA
T0-2	N2	M0	2	Positivo	Negativo	Cualquiera	IIIA
T3	N1-2	M0	1	Positivo	Positivo	Negativo	IIIA
T3	N1-2	M0	1	Positivo	Negativo	Cualquiera	IIIA
T3	N1-2	M0	1	Negativo	Positivo	Negativo	IIIA
T3	N1-2	M0	1	Negativo	Negativo	Positivo	IIIA
T3	N1-2	M0	2	Positivo	Positivo	Negativo	IIIA
T3	N1-2	M0	2	Positivo	Negativo	Cualquiera	IIIA
T4	N0-2	M0	1	Negativo	Positivo	Positivo	IIIA
Cualquiera	N3	M0	1	Negativo	Positivo	Positivo	IIIA***
T2	N1	M0	1-2	Negativo	Negativo	Negativo	IIIB***
T2	N1	M0	3	Negativo	Positivo	Negativo	IIIB***
T3	N0	M0	1-2	Negativo	Negativo	Negativo	IIIB
T3	N0	M0	3	Negativo	Positivo	Negativo	IIIB
T0-2	N2	M0	2	Negativo	Positivo	Negativo	IIIB
T0-2	N2	M0	2	Negativo	Negativo	Positivo	IIIB
T0-2	N2	M0	3	Positivo	Positivo	Negativo	IIIB
T0-2	N2	M0	3	Positivo	Negativo	Cualquiera	IIIB
T0-2	N2	M0	3	Negativo	Positivo	Positivo	IIIB
T3	N1-2	M0	2	Negativo	Positivo	Negativo	IIIB
T3	N1-2	M0	2	Negativo	Negativo	Positivo	IIIB
T3	N1-2	M0	3	Positivo	Positivo	Negativo	IIIB
T3	N1-2	M0	3	Positivo	Negativo	Cualquiera	IIIB
T3	N1-2	M0	3	Negativo	Positivo	Positivo	IIIB
T4	N0-2	M0	1	Positivo	Cualquiera	Cualquiera	IIIB
T4	N0-2	M0	2	Positivo	Positivo	Positivo	IIIB

T, N y M: Definición según TNM. GH: Grado Histológico. RE: Receptor de Estrógeno. RP: Receptor de Progesterona.

▼ Estadio pronóstico AJCC - 4ª parte.

T	N	M	GH	Estatus* HER2	RE	RP	Estadio pronóstico
T4	N0-2	M0	2	Negativo	Positivo	Positivo	IIIB
T4	N0-2	M0	3	Positivo	Positivo	Positivo	IIIB
Cualquiera	N3	M0	1	Positivo	Cualquiera	Cualquiera	IIIB
Cualquiera	N3	M0	2	Positivo	Positivo	Positivo	IIIB
Cualquiera	N3	M0	2	Negativo	Positivo	Positivo	IIIB
Cualquiera	N3	M0	3	Positivo	Positivo	Positivo	IIIB
T2	N1	M0	3	Negativo	Negativo	Cualquiera	IIIC***
T3	N0	M0	3	Negativo	Negativo	Cualquiera	IIIC
T0-2	N2	M0	2	Negativo	Negativo	Negativo	IIIC***
T0-2	N2	M0	3	Negativo	Positivo	Negativo	IIIC***
T0-2	N2	M0	3	Negativo	Negativo	Cualquiera	IIIC***
T3	N1-2	M0	2	Negativo	Negativo	Negativo	IIIC***
T3	N1-2	M0	3	Negativo	Positivo	Negativo	IIIC***
T3	N1-2	M0	3	Negativo	Negativo	Cualquiera	IIIC***
T4	N0-2	M0	1	Negativo	Positivo	Negativo	IIIC
T4	N0-2	M0	1	Negativo	Negativo	Cualquiera	IIIC
T4	N0-2	M0	2	Positivo	Positivo	Negativo	IIIC
T4	N0-2	M0	2	Positivo	Negativo	Cualquiera	IIIC
T4	N0-2	M0	2	Negativo	Positivo	Negativo	IIIC
T4	N0-2	M0	2	Negativo	Negativo	Cualquiera	IIIC
T4	N0-2	M0	3	Positivo	Positivo	Negativo	IIIC
T4	N0-2	M0	3	Positivo	Negativo	Cualquiera	IIIC
T4	N0-2	M0	3	Negativo	Cualquiera	Cualquiera	IIIC
Cualquiera	N3	M0	1	Negativo	Positivo	Negativo	IIIC
Cualquiera	N3	M0	1	Negativo	Negativo	Cualquiera	IIIC
Cualquiera	N3	M0	2	Positivo	Positivo	Negativo	IIIC
Cualquiera	N3	M0	2	Positivo	Negativo	Cualquiera	IIIC
Cualquiera	N3	M0	2	Negativo	Positivo	Negativo	IIIC
Cualquiera	N3	M0	2	Negativo	Negativo	Cualquiera	IIIC
Cualquiera	N3	M0	3	Positivo	Positivo	Negativo	IIIC
Cualquiera	N3	M0	3	Positivo	Negativo	Cualquiera	IIIC
Cualquiera	N3	M0	3	Negativo	Cualquiera	Cualquiera	IIIC
Cualquier T	Cualquier N	M1	1-3	Cualquiera	Cualquiera	Cualquiera	IV

* En los casos donde el resultado de HER2 sea indeterminado por ISH (FISH o CISH), siguiendo los criterios de análisis de las guías de ASCO/CAP de 2013, se debe considerar el HER2 negativo para la clasificación en la tabla de estadio pronóstico.

** Si el panel genético OncotypeDx® no se realiza, no está disponible, o la tasa de recurrencia es superior o igual a T1 para pacientes con T1-2 NO M0 HER2 negativas, RE positivas, el grupo de estadio pronóstico se valora según la anatomía y los biomarcadores valorados arriba. OncotypeDx® es el único panel multigénico incluido en esta tabla, por tener datos de soporte prospectivos de Nivel 1. Futuras actualizaciones pueden incluir otros paneles, cuando tengan el suficiente nivel de evidencia.

*** El Grupo de estadiaje, con la inclusión del grado y los factores pronósticos, cambian el grupo en más de un estadio comparado con el estadiaje anatómico (por ejemplo, de estadio anatómico IIB a estadio pronóstico IB).

NOTA: El valor pronóstico del estadiaje por grupos pronósticos está basado en poblaciones de personas con cáncer de mama donde se puede ofrecer tratamiento apropiado con quimioterapia y hormonoterapia.

CARACTERIZACIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE	
• Categorías de respuesta al tratamiento	• Descripción
<ul style="list-style-type: none"> • Respuesta Patológica Completa (pCR) • ypT0N0 ó ypTisN0 	<ul style="list-style-type: none"> > Sólo puede ser determinada por estudio histopatológico y se define como la ausencia de carcinoma invasivo en la mama y en los ganglios linfáticos. > La presencia de carcinoma <i>in situ</i> después del tratamiento en ausencia de lesión residual invasiva se considera pCR. > Las pacientes con focos tumorales aislados en los ganglios linfáticos no se clasifican como respuesta completa. > Depósitos tumorales en los ganglios axilares de cualquier tamaño, incluyendo los clusters celulares de 0,2 mm o menores, excluyen la respuesta completa. Estas pacientes se clasificaran como ypN0(i+).
<ul style="list-style-type: none"> • Respuesta Clínica Parcial (cPR) 	<ul style="list-style-type: none"> > La disminución en una o ambas categorías T o N comparada con la clínica pre-tratamiento y sin incremento en T o N, representa una respuesta parcial. La mejor definición es comparando las categorías pre-tratamiento para cT y cN con las post-tratamiento (ycT y ycN) y debe basarse en el método clínico que definió las dimensiones del tumor antes del tratamiento. > La afectación ganglionar debería ser determinada por exploración física o evaluación radiológica si los ganglios son palpables o visibles antes del tratamiento sistémico. Una afectación microscópica ganglionar antes de la quimioterapia mediante PAAF, BAG, o ganglio centinela, debe registrarse usando cN. La respuesta ganglionar será evaluada con exploración física y por imagen para ycN. La evaluación microscópica de los ganglios extirpados después de la quimioterapia proporcionará la respuesta patológica (ypN). > La ausencia post-tratamiento de afectación patológica ganglionar debe utilizarse para definir la respuesta patológica completa, debiendo recordar que no representa necesariamente un "verdadera" respuesta, ya que no se sabe si los ganglios extirpados quirúrgicamente después de la quimioterapia, estaban afectados antes del tratamiento.
<ul style="list-style-type: none"> • No respuesta (NR) 	<ul style="list-style-type: none"> > 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. El T clínico pre-tratamiento se caracterizará por los hallazgos clínicos y radiológicos. Post-tratamiento T vendrá determinado por el tamaño patológico (ypT) en tumores resecables y por examen clínico o por imagen en no resecables (ycT). > Para tumores resecables la categoría de la respuesta se añadirá a la descripción. Por ejemplo: ypTisypN0cMOCR; ypT1ypN0cMOPR; ypT2ypN1cMONR. > Rara vez el cáncer progresa durante la terapia. No hay categoría específica para esta circunstancia, debiendo utilizarse la NR.

ypT. Se basa en el tamaño del foco continuo invasivo residual. Cuando quedan múltiples focos residuales, debe especificarse con (m).

ypN. Se basa en el foco continuo residual de la lesión en los ganglios linfáticos. Fibrosis y focos adyacentes no deben ser incluidos en la dimensión de ypN.

pCR. Respuesta patológica completa. No se detecta lesión en mama (sin invasión vascular o linfática) ni en ganglios linfáticos post-tratamiento.

Respuesta patológica completa en metástasis. Independientemente de la respuesta clínica o patológica, la categoría siempre será M1.

ANEXO II. Elementos a considerar en la selección de estudios para la Revisión Sistemática, según el método PRISMA.

Título de los artículos revisados	1. Identificar los estudios que se incluirán en la Revisión Sistemática (como orientación genérica excluir: metaanálisis, revisiones sistematizadas, estudios de caso, cartas editoriales)
Resumen	2. Tener en cuenta para la posterior elaboración de la tabla los resúmenes estructurados de cada estudio que incluyan: antecedentes; objetivos; fuente de los datos; criterios de elegibilidad de los estudios, participantes e intervenciones; evaluación de los estudios y métodos de síntesis; resultados; limitaciones; conclusiones e implicaciones de los hallazgos principales.
INTRODUCCIÓN	
Justificación	3. Describir la justificación de la revisión en el contexto de lo que ya se conoce sobre el tema.
Objetivos	4. Plantear de forma explícita las preguntas que se desea contestar en relación con los participantes, las intervenciones, las comparaciones, los resultados, el diseño de los estudios.
MÉTODOS	
Protocolo	6. Especificar las características de los estudios (por ejemplo: años abarcados, idiomas, criterios inclusión...) utilizadas como criterios de elegibilidad y su justificación.
Criterios de elegibilidad	7. Describir todas las fuentes de información (por ejemplo: bases de datos y períodos de búsqueda, contacto con los autores para identificar estudios adicionales, etc.) en la búsqueda y la fecha de la última búsqueda realizada.
Fuentes de información	
Búsqueda	8. Presentar la estrategia completa de búsqueda electrónica en, al menos, una base de datos, incluyendo los límites utilizados de tal forma que pueda ser reproducible.
Selección de los estudios	9. Especificar el proceso de selección de los estudios (por ejemplo: el cribado y la elegibilidad incluidos en la revisión sistemática).
Proceso de recopilación de datos	10. Describir los métodos para la extracción de datos de las publicaciones y cualquier proceso para obtener y confirmar datos por parte de los investigadores.
Lista de datos	11. Listar y definir todas las variables para las que se buscaron datos.
RESULTADOS	
Selección de estudios	17. Facilitar el número de estudios cribados, evaluados para su elegibilidad e incluidos en la revisión, y detallar las razones para su exclusión en cada etapa, idealmente mediante un diagrama de flujo.
Características de los estudios	18. Para cada estudio, presentar sus características a partir de las cuales se extrajeron los datos (por ejemplo: tamaño duración del seguimiento) y proporcionar las citas bibliográficas.
Resultados de los estudios individuales	20. En la explicación de los resultados de cada estudio, presentar: a) el dato resumen para cada grupo de interés y b) la estimación del efecto con su intervalo de confianza.
DISCUSIÓN	
Resumen de la evidencia	24. Resumir los hallazgos principales, incluyendo la fortaleza de las evidencias para cada resultado principal; considerar su relevancia para el grupo de interés.
Limitaciones	25. Discutir las limitaciones de los estudios y de los resultados (por ejemplo, posibles sesgos)
Conclusiones	26. Proporcionar una interpretación general de los resultados en el contexto de otras evidencias, así como las implicaciones para futuras investigaciones.

Cáncer de mama: manejo de la axila tras tratamiento neoadyuvante



Universidad
Católica de
Valencia
San Vicente Mártir

Autor / **María Tomás Reig;**
Director / **Dr. Carlos Fuster Diana**

Introducción:

La afectación axilar es el factor pronóstico más importante en el cáncer de mama, neoplasia que es la de mayor incidencia en mujeres, afectando a 1 de cada 8 a lo largo de su vida.

El paradigma del manejo de la afectación axilar en el cáncer de mama ha cambiado en los últimos años, buscando una terapia cada vez más conservadora y menos mutilante pero siempre buscando un correcto estadio de la enfermedad para ofrecer el mejor tratamiento.

Es necesario un correcto estudio diagnóstico de las pacientes que reciben neoadyuvancia para reducir al mínimo el número de falsos negativos y ofrecer así el mejor plan terapéutico según los resultados de la axila.

Objetivos:

PRINCIPAL:

Analizar la evidencia científica acerca de cómo establecer el plan terapéutico en pacientes con cáncer de mama y afectación ganglionar axilar que han recibido neoadyuvancia según la respuesta tras la misma.

SECUNDARIOS:

- Determinar el mejor método para estadiar la afectación axilar tras la neoadyuvancia, reduciendo al máximo los falsos negativos.
- Establecer criterios de seguridad que avalen un adecuado estudio de la afectación axilar.
- Valoración de la necesidad de marcaje de ganglios afectados previo al inicio de neoadyuvancia.
- Definir los criterios que contraindican el manejo conservador de la axila en pacientes que han recibido neoadyuvancia y son indicativos de linfadenectomía total.

Material y métodos:

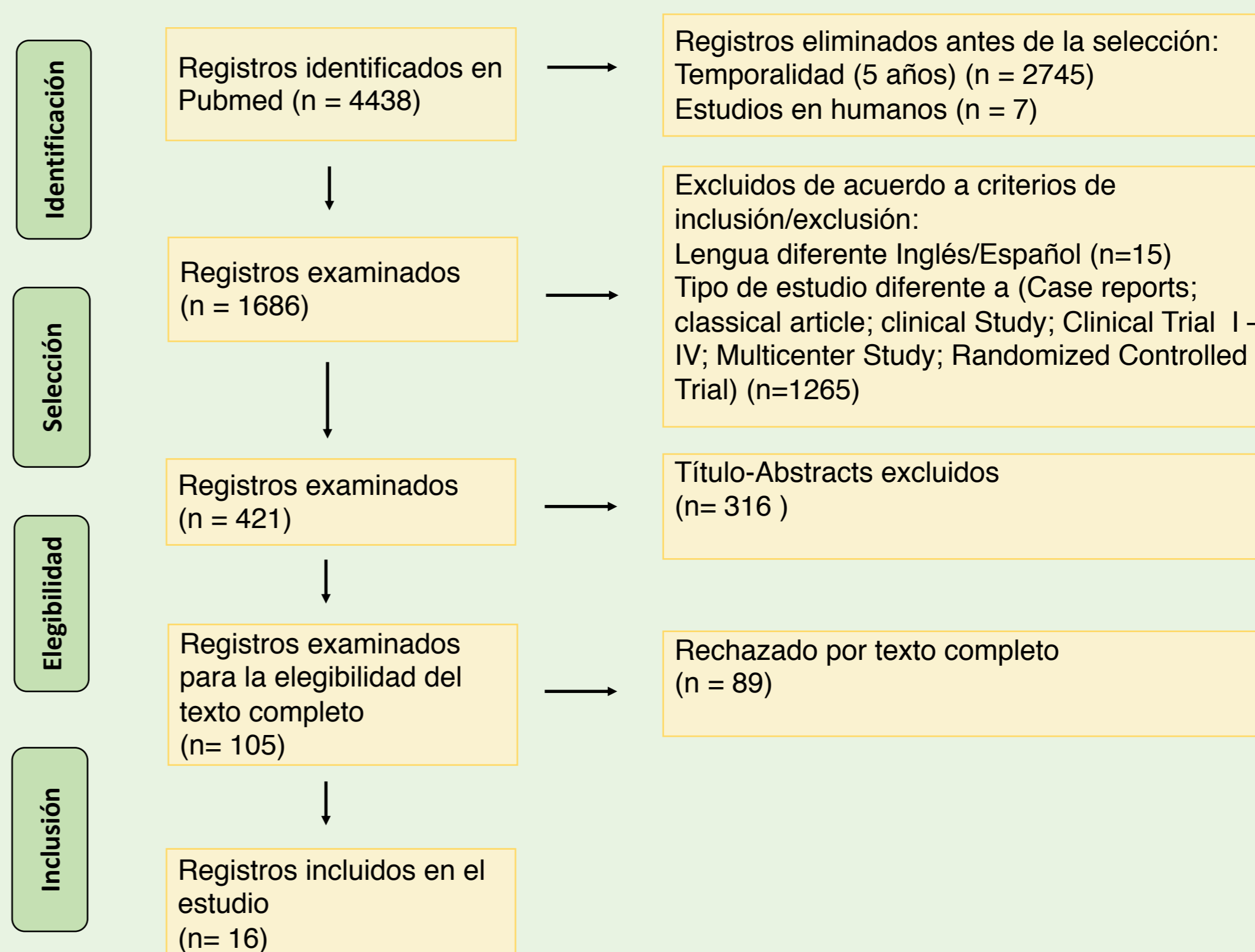
Se realizó una **revisión sistemática** con el objeto de conocer el desarrollo terapéutico y evaluación del tratamiento neoadyuvante administrado así como el posterior manejo de la axila en pacientes con cáncer de mama.

Base bibliográfica empleada: Medline (Pubmed).

Resultados:

Tras aplicar los criterios de selección, siguiendo las recomendaciones de PRISMA, se seleccionaron 16 artículos del total de 4438 que arrojó la fuente bibliográfica.

Figura 7. Diagrama de flujo PRISMA para la revisión sistemática de la literatura e inclusión de los artículos



Conclusiones:

- 1) El mejor método para estadiar la axila es complementar la exploración **clínica con ecografía** de la misma.
- 2) Una vez recibida la terapia neoadyuvante y habiendo marcado previamente los ganglios positivos con clips o semillas, el mejor método para estadiar la axila es el uso de **doble trazador y terapia axilar dirigida** que combina la biopsia selectiva de ganglio centinela con exéresis de ganglios marcados.
- 3) Criterios de seguridad que avalan un adecuado estudio: incluir **3 o más ganglios** centinela o bien **1 o más ganglios centinela siempre y cuando al menos uno incluya al marcado** con clip/semilla.
- 4) Tras la terapia neoadyuvante, se valoran las indicaciones o contraindicaciones de manejo conservador versus linfadenectomía radical, según:
 - **cN0** que persiste tras neoadyuvancia **ypN0**: BSGC y RT posterior
 - **cN1** que consigue respuesta completa tras TSP (indicador de buen pronóstico) y **pasa a ypN0**: BSGC y RT posterior
 - **cN2-3** independientemente de los resultados tras TSP: LA y RT posterior
 - **CN1** que tras TSP persiste con afectación axilar: se deberá valorar cada caso individual, el riesgo de recurrencia según el número de ganglios analizados y que resultan positivos así como la carga tumoral que presentan y el subtipo histológico tumoral.