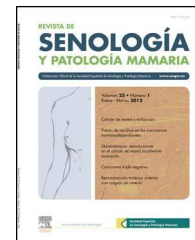


Revista de Senología y Patología Mamaria

www.elsevier.es/senologia



ORIGINAL

Segunda biopsia del ganglio centinela después de quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama, axila negativa y ganglio centinela metastásico al diagnóstico inicial. Resultados preliminares



Ángel C. Rebollo-Aguirre^{a,*}, Rocío Sánchez-Sánchez^a,
Tarik Aroui-Luquin^a, Juan García-García^b, Elena Pastor-Pons^c,
Clara E. Chamorro-Santos^d y Salomón Menjón-Beltrán^b

^a Servicio de Medicina Nuclear, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España

^b Servicio de Ginecología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España

^c Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España

^d Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España

Recibido el 29 de mayo de 2013; aceptado el 7 de octubre de 2013

Disponible en Internet el 21 de febrero de 2014

PALABRAS CLAVE

Cáncer de mama;
Ganglio centinela;
Quimioterapia
neoadyuvante;
Linfadenectomía
axilar

Resumen

Objetivo: Valorar la validez diagnóstica de una segunda biopsia del ganglio centinela (GC) en pacientes con cáncer de mama operable y axila negativa al diagnóstico, con GC metastásico, tratadas con quimioterapia neoadyuvante (QTN).

Pacientes y métodos: Estudio prospectivo realizado en 52 mujeres con cáncer de mama infiltrante (2 bilateral); estadio II-A (cT2N0M0): 50, II-B (cT3N0M0): 4. El estatus axilar se estableció por exploración física, ecografía y punción ecoguiada de los ganglios sospechosos. Pauta QTN: epirrubicina/ciclofosfamida $\times$ 4, y docetaxel $\times$ 4. El día antes de la cirugía se inyectó periareolarmente 74-111 MBq de nanocoloide de albúmina. El GC se analizó por amplificación de ácido nucleico de un solo paso. Se realizó linfadenectomía axilar en las pacientes con GC positivo al diagnóstico.

Resultados: El GC axilar pre-QTN se identificó en el 96,3% de los casos; GC extirpados $1,8 \pm 0,8$ (rango 1-4). En el 55,8% el resultado del GC fue positivo. Actualmente, 44 pacientes (2 bilateral) han completado el tratamiento. Se ha realizado una segunda biopsia del GC posneoadyuvancia en 22 pacientes: 20 con GC pre-QTN positivo, 2 sin migración axilar preneoadyuvancia. Solo se

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: angelc.rebollo.sspa@juntadeandalucia.es, ac.rebollo@gmail.com (Á.C. Rebollo-Aguirre).

identificó el GC en el 54,5% de las pacientes; GC resecados $1,5 \pm 0,8$ (rango 1-3). En 9 de las 10 mujeres sin migración la linfadenectomía axilar fue negativa. En 7 pacientes el GC fue un verdadero positivo, y en 4 de ellas los GC eran los únicos afectados de la axila. En 2 casos el resultado fue falso negativo (22,2%).

Conclusiones: Los resultados de una segunda biopsia del GC post-QTN no son adecuados para su aplicación en la práctica clínica.

© 2013 SESPM. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Breast cancer;
Sentinel lymph node;
Neoadjuvant
chemotherapy;
Axillary lymph node
dissection

Second sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients with negative axilla and metastatic sentinel lymph node at presentation.

Preliminary results

Abstract

Aim: To evaluate the accuracy of a second sentinel lymph node (SLN) biopsy in patients with operable breast cancer and clinically negative axilla, with metastatic SLN at diagnosis, treated with neoadjuvant chemotherapy (NAC).

Patients and methods: A prospective study was performed in 52 women with invasive ductal carcinoma (2 bilateral); stage IIA (cT2N0M0): 50, IIB (cT3N0M0): 4. Axillary evaluation included physical examination and axillary ultrasound, with ultrasound-guided core needle biopsy of any suspicious lymph node. The NAC scheme consisted of epirubicin/cyclophosphamide $\times$ 4, and docetaxel $\times$ 4. The day before surgery, 74-111 MBq albumin nanocolloid was injected peria-reolarly. The SLN was analyzed by one-step nucleic acid amplification. Axillary lymph node dissection was performed in patients with positive SLN at presentation.

Results: Pre-NAC axillary SLN was identified in 96.3% of the patients. The mean number of extirpated SLN was 1.8 ± 0.8 (range 1-4). In 55.8% of the patients, the SLN was positive. Currently, 44 patients (2 bilateral) have completed NAC and surgical treatment. A second SLN biopsy was performed post-NAC in 22 patients: 20 with positive pre-NAC SLN and 2 without pre-NAC SLN identification. SLN was only identified in 54.5% of cases. The mean number of extirpated SLN was 1.5 ± 0.8 (range 1-3). Non migration occurred in 10 patients, 9 patients without axillary lymph node dissection involvement. In 7 patients, the post-NAC SLN was a true positive and was the only axillary lymph node affected in 4. The false negative rate was 22.2%.

Conclusions: A second SLN biopsy after NAC in women with a positive SLN at diagnosis is not a useful option.

© 2013 SESPM. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La quimioterapia neoadyuvante (QTN) es el tratamiento estándar en el cáncer de mama localmente avanzado e inflamatorio, existiendo evidencias que apoyan su uso en pacientes con enfermedad en estadios iniciales. Entre los principales objetivos de la QTN están: el inicio precoz del tratamiento sistémico, la conversión en operable de un cáncer de mama inicialmente no quirúrgico, el aumento en el número de cirugías conservadoras y la valoración de la quimiosensibilidad del tumor in vivo¹⁻³.

La biopsia selectiva del ganglio centinela (BGC) es el procedimiento más adecuado para la estadificación regional del cáncer de mama. En la actualización del consenso sobre la BGC en el cáncer de mama del año 2010 se considera recomendable la realización de la BGC previa al tratamiento sistémico primario en pacientes con axila clínica/ecográficamente negativa de inicio, y es aceptable su realización posterior al tratamiento sistémico primario en el contexto de ensayos clínicos⁴, aunque estudios recientes evidencian que la BGC puede estar indicada después de QTN^{5,6}.

En la actualidad, se discute en la literatura la posibilidad de realizar la BGC antes o después de la QTN, en función del estatus axilar al diagnóstico, y de las ventajas e inconvenientes de uno u otro momento⁷⁻¹³. El principal argumento para la realización de la BGC antes de comenzar la QTN (BGC preneoadyuvancia) es que permite una más precisa estadificación axilar inicial, con un mayor porcentaje de identificación del GC y una menor tasa de falsos negativos (FN). Entre sus inconvenientes está el someter a la paciente a 2 intervenciones quirúrgicas, una para localizar el GC y otra para la cirugía definitiva de la mama y axila, y que puede asociarse a retrasos en el comienzo de la QTN^{9,10,13-15}.

Por otro lado, hasta el 50-60% de las pacientes con tumores T2 mayores de 3 cm (posibles candidatas a QTN) presentan metástasis en el GC¹⁶, lo que actualmente implicaría la práctica de linfadenectomía axilar (LA) al finalizar la quimioterapia, en el caso de realizar BGC preneoadyuvancia⁴. Así, el principal inconveniente de la BGC preneoadyuvancia es que no permite valorar la respuesta ganglionar axilar al tratamiento, al no poderse establecer si la enfermedad metastásica inicial estaba

limitada a el/los GC extirpados (el GC es el único ganglio axilar afectado en el 40-60% de los casos), o si se ha producido una respuesta al tratamiento (la QTN consigue una respuesta axilar completa patológica en el 20-40% de las pacientes)^{10,13}. En estos casos, la realización de una segunda BGC al finalizar la QTN podría permitir la identificación de aquellas pacientes con axila negativa, evitando la realización de LA innecesarias. Actualmente, se considera que en pacientes con cirugía conservadora con BGC previa por carcinoma no hay evidencia para contraindicar una nueva BGC, aunque es aconsejable la valoración individual de cada caso^{4,17,18}.

El objetivo de este estudio fue evaluar la validez diagnóstica de una segunda BGC después de QTN en pacientes con cáncer de mama operable y axila clínicamente negativa, con GC metastásico al diagnóstico inicial.

Métodos

Pacientes

Estudio prospectivo en mujeres con cáncer de mama infiltrante y axila clínica/ecográficamente negativa al diagnóstico candidatas a QTN, que cumplieran los siguientes criterios de inclusión: cáncer de mama operable confirmado histológicamente mediante punción biopsia con aguja gruesa o de vacío, tratamiento preoperatorio con QTN, BGC al diagnóstico inicial, cirugía de la mama y BGC con LA inmediata al finalizar el tratamiento sistémico. Se excluyeron las mujeres con carcinoma inflamatorio de mama, cirugía y/o radioterapia mamaria o axilar previa, tumores multicéntricos, enfermedad metastásica sistémica o segunda neoplasia, progresión de la enfermedad durante el tratamiento, gestantes o en periodo de lactancia, menores de 18 años, con antecedentes de alergia a la albúmina humana o que retiraron el consentimiento en cualquier momento del estudio. En todas las pacientes se obtuvo el consentimiento informado por escrito.

El estudio de la mama y axila al diagnóstico constaba de exploración física, mamografía, ecografía y resonancia magnética. El estatus axilar se estableció mediante exploración física, ecografía axilar y punción ecoguiada de los ganglios sospechosos. Al finalizar la quimioterapia, el estatus axilar se evaluó con exploración física y técnicas de imagen (ecografía y/o resonancia magnética). La evaluación del grado de respuesta clínica a la QTN se realizó a partir de los cambios que se producen en el tamaño tumoral a través de la exploración física y las técnicas de imagen, clasificándose según criterios RECIST en: respuesta completa, respuesta parcial o ausencia de respuesta.

Las enfermas recibieron el siguiente esquema secuencial de quimioterapia: 4 ciclos de epirrubicina (90 mg/m²) y ciclofosfamida (600 mg/m²) cada 21 días, seguido de 4 ciclos de docetaxel (100 mg/m²) combinado con trastuzumab (8 mg/Kg dosis de carga, 6 mg/Kg cada 21 días) en pacientes con sobreexpresión de HER-2. Al finalizar la QTN se realizó LA de los niveles axilares I y II en aquellas pacientes con resultado anatomopatológico positivo del GC al diagnóstico inicial.

Detección gammagráfica e intraoperatoria del ganglio centinela

El día antes de la cirugía se administró el radiofármaco, ^{99m}Tc-nanocoloides de albúmina (Nanocoll®, GE HealthCare) mediante 4 inyecciones por vía intradérmica/subdérmica en las posiciones horarias 3, 6, 9 y 12 alrededor de la areola de la mama afecta. El volumen de cada inyección fue de 0,2-0,3 ml. La actividad administrada preneoadyuvancia fue de 74 MBq (2 mCi), y posneoadyuvancia, de 111 MBq (3 mCi). Inmediatamente después de la inyección del radiofármaco se practicó una linfogammagrafía, con adquisición planar de imágenes estáticas de forma seriada en al menos 2 proyecciones (anterior, y lateral u oblicua anterior a 45°), hasta visualizar el GC, con los siguientes parámetros técnicos de adquisición: colimador de baja energía y propósito general, ventana de energía: 140 ± 10% KeV, matriz 256 × 256, 180 s por imagen (gammacámaras Picker Axis® y Siemens Symbia T®). Se consideró como GC el/los ganglio/s visualizado/s, especialmente si están conectados a un canal linfático. Una vez identificado el GC, se marcó su localización con un rotulador de tinta indeleble sobre la piel de la paciente, colocada en una posición similar a la de la intervención quirúrgica. El día de la cirugía se consideró como GC el ganglio identificado en el territorio determinado por la linfogammagrafía que presentaba mayor actividad con la sonda detectora gamma (Europrobe®) en el lecho quirúrgico.

Estudio anatomopatológico

El GC se analizó intraoperatoriamente con la técnica de amplificación de ácido nucleico de un solo paso (Sysmex®) clasificándose en: negativo (menos de 250 copias/μL de ARNm-CK19), micrometástasis (entre 250 y 5.000 copias/μL de ARNm-CK19) y macrometástasis (más de 5.000 copias/μL de ARNm-CK19). Los ganglios de la LA se analizaron con tinción de hematoxilina-eosina e inmunohistoquímica con anticuerpos anticitoqueratina clon AE1/AE3 (Dako®). En la pieza de la mama se evaluó la respuesta patológica del tumor primario a la QTN, clasificándose en: respuesta completa patológica o persistencia de enfermedad residual infiltrante.

Análisis estadístico

En el análisis descriptivo se expresaron las variables de naturaleza cuantitativa como media, desviación típica, mínimo y máximo. Y para la descripción de las variables cualitativas se calculó su frecuencia y porcentaje relativo en la población. Se diseñaron tablas de contingencia (2 × 2) para calcular la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo, el valor predictivo negativo y la precisión diagnóstica de la técnica, acompañados de la estimación del intervalo de confianza del 95% (IC 95%). Los programas informáticos usados fueron EpiDat® 3.1 y SPSS® 13.0.

Resultados

Entre septiembre de 2011 y marzo de 2013 se han estudiado 52 mujeres con cáncer de mama (2 bilateral). La [figura 1](#)

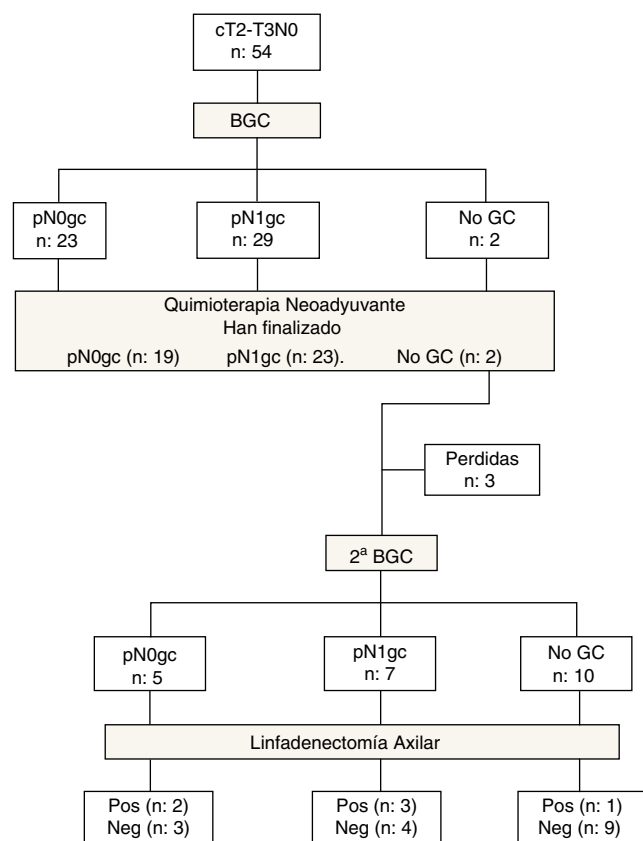


Figura 1 Diagrama de flujo de pacientes.

representa el flujo de participantes en las diferentes etapas del estudio. Las principales características clínicas y patológicas de las pacientes incluidas en el estudio se resumen en la [tabla 1](#).

Biopsia selectiva del ganglio centinela preneoadyuvancia

En la BGC preneoadyuvancia se identificó el GC axilar en el 96,3% (52/54) de los casos, y el número medio de GC extirpados fue de $1,8 \pm 0,8$ (rango 1-4). En el 55,8% (29/52) de las pacientes el resultado del GC fue positivo. La relación entre el número de GC metastásicos y GC totales identificados fue la siguiente: 19 con macrometástasis (1/1: 7 casos; 1/2: 4 casos; 1/4: un caso; 2/2: 5 casos y 3/3: 2 casos), 3 con macro/micrometástasis (2/2: 3 casos) y 7 con micrometástasis (1/1: 4 casos; 1/2: 2 casos y 2/4: un caso). Actualmente, 44 pacientes (2 bilateral) han completado el tratamiento quimioterápico y la cirugía de la mama (37 tumorectomías, 9 mastectomías), 23 de ellas con GC pre-QTN positivo (15 macrometástasis, 2 macro/micrometástasis, 6 micrometástasis).

Biopsia selectiva del ganglio centinela y linfadenectomía axilar posneoadyuvancia

En la linfogammagrafía posneoadyuvancia 11 pacientes presentaban un patrón de drenaje axilar homolateral, una a axila ipsilateral y cadena mamaria interna, otra hacia

Tabla 1 Características clinicopatológicas de las pacientes

Características	n (%)
Edad (años)	
Media $\pm$ DT	50,7 $\pm$ 10,7
Rango	(29-73)
IMC (Kg/m²)	
Media $\pm$ DT	27,2 $\pm$ 5,2
Rango	(19,8-40,8)
Estatus menopáusico	
Premenopausia	26 (48,1)
Posmenopausia	28 (51,9)
Localización del tumor	
Mama izquierda	27 (50,0)
Mama derecha	27 (50,0)
Tamaño del tumor (mm)	
Media $\pm$ DT	38,9 $\pm$ 13,9
Rango	(21-70)
Clasificación cTNM	
II-A (T2N0M0)	50 (92,6)
II-B (T3N0M0)	4 (7,4)
Tipo histológico	
Ductal infiltrante	48 (88,9)
Lobulillar infiltrante	5 (9,2)
Otros	1 (1,9)
Subtipos moleculares	
Luminal A	31 (57,4)
Luminal B	8 (14,8)
HER-2	4 (7,4)
Triple negativo	11 (20,4)
Receptores hormonales	
Estrogénicos	39 (72,2)
Progesterona	32 (59,3)
Expresión HER-2/neu	12 (22,2)
Expresión Ki-67 $\geq$ 20%	29 (53,7)
Respuesta clínica del tumor	
Completa	15 (32,6)
Parcial	29 (63,1)
Estable	2 (4,3)
Respuesta patológica del tumor	
Completa	11 (20,5)
Enfermedad residual	35 (79,5)
Cirugía de la mama	
Tumorectomía	37 (80,4)
Mastectomía	9 (19,6)

DT: desviación típica; GC: ganglio centinela; IMC: índice de masa corporal.

cadena mamaria interna, y una última a axila contralateral. En ninguno de los casos se intentó la detección intraoperatoria de los ganglios con drenaje a cadena mamaria interna. Se ha realizado una segunda BGC axilar posneoadyuvancia y LA en 22 pacientes: 20 con GC pre-QTN positivo y 2 sin migración axilar preneoadyuvancia. Solo se identificó el GC axilar en el 54,5% (12/22) de las pacientes, y el número medio de GC resecaos fue de $1,5 \pm 0,8$ (rango 1-3). En 9 de

Tabla 2 Relación entre la segunda biopsia del ganglio centinela posneoadyuvancia y el estatus patológico axilar

	pN (+)	pN (–)	
GC (+)	7	0	7
GC (–)	2	3	5
	9	3	12

GC: ganglio centinela.

Identificación: 54,5% (12/22). Falsos negativos: 22,2% (2/9).

Valor predictivo negativo: 60,0% (3/5). Precisión: 83,3% (10/12).

las 10 mujeres sin migración axilar la LA fue negativa. En 7 pacientes el GC fue un verdadero positivo (5 micrometástasis, una macro/micrometástasis, una macrometástasis), y en 4 (57,1%) de ellas el/los GC eran los únicos afectados de la axila. En los 2 casos FN solo se identificó un GC axilar y la LA era positiva para macrometástasis. En el 45% (9/20) de las enfermas con GC preneoadyuvancia positivo, el resto de los ganglios axilares extirpados (GC posneoadyuvancia y/o LA) eran negativos. El número medio de ganglios axilares totales extirpados en las cirugías (GC preneoadyuvancia y posneoadyuvancia, y LA) era de $12,5 \pm 4,9$ (rango 6-25). En las tablas 2 y 3 se recogen los resultados de la segunda BGC y su correlación con el estatus patológico axilar después de la QTN.

Discusión

En nuestra población, la repetición de la BGC posneoadyuvancia identificó el GC en el 54,5% de los casos, frente a un 96,3% en el estudio pretratamiento. Este bajo porcentaje de localización intraoperatoria puede deberse al efecto combinado de la distorsión del drenaje linfático ocasionada por

la quimioterapia y la interrupción de los canales linfáticos causada por la cirugía. En mujeres con recidiva de cáncer de mama y antecedente de cirugía axilar, tanto BGC como LA, el porcentaje de identificación en una segunda BGC se sitúa entre el 51 y el 100%^{17,18}; y en la BGC post-QTN en pacientes con axila negativa al diagnóstico, entre el 83,3 y el 100%^{6,19-22}. Por lo tanto, parece que el daño provocado por la cirugía axilar reciente en el drenaje linfático primario tiene más relevancia que los cambios secundarios a la QTN, en la disminución del porcentaje de identificación en la segunda BGC después de neoadyuvancia. No obstante, la repetición de la BGC después de QTN o en la recidiva del cáncer de mama no son situaciones similares, ya que en esta última pueden generarse nuevos linfáticos a partir de la lesión *de novo*, o regenerarse los previamente afectados si el tiempo transcurrido desde los tratamientos local y sistémico ha sido suficiente^{23,24}. En cuanto a la elevada tasa de FN del 22,2% de la segunda BGC posneoadyuvancia en nuestras pacientes, está por encima de los valores aceptados del 5-10%, tanto en pacientes con cáncer de mama en estadios precoces²⁵, como en enfermas tratadas con QTN¹⁹⁻²².

En mujeres con antecedente de cirugía de la axila y recidiva de cáncer de mama es más frecuente la aparición de drenajes extraaxilares o aberrantes en una segunda linfogammagrafía^{17,18}. En los casos con BGC previa el porcentaje de drenajes aberrantes es del 25,7% (IC 95% 18,9-33,8)¹⁸; en nuestra serie, el 21,4% de las pacientes presentaron drenajes extraaxilares ipsilaterales, siendo en 2 de ellas el único drenaje linfático evidenciado. La aparición de drenajes aberrantes únicos o asociados a migración axilar homolateral puede tener influencia tanto en la cirugía como en la posibilidad de administración posterior de radioterapia o terapia sistémica adyuvante.

Son pocos los estudios que analizan la repetición de la BGC posquimioterapia en pacientes con cáncer de mama

Tabla 3 Resultados de la biopsia selectiva del ganglio centinela posneoadyuvancia y la linfadenectomía axilar

BGC preneoadyuvancia	BGC posneoadyuvancia	Linfadenectomía axilar
Micrometástasis (n = 6)		
1/1, 2/4	No migración (n = 2)	Negativa 0/7, 0/12
1/2	1/1, micrometástasis	0/5
1/1	0/2	0/7
1/1	2/3, micrometástasis	Positiva 1/6, macrometástasis
1/2	0/1	1/9, macrometástasis
Macro/micrometástasis (n = 2)		
2/2 (n = 2)	0/1, 0/2	Negativa 0/6, 0/22
Macrometástasis (n = 12)		
1/2, 1/4, 2/2 (n = 3), 3/3	No migración (n = 6)	Negativa 0/9, 0/10 (n = 3), 0/11, 0/14
1/1	No migración	Positiva 4/12, macrometástasis
1/1	3/3, macro/micrometástasis	Negativa 0/10
1/1, 1/3	1/1 (n = 2), micrometástasis	0/12, 0/13
1/1	1/1, micrometástasis	Positiva 1/8, macrometástasis
2/2	0/1	1/6, macrometástasis
No migración (n = 2)		
-	No migración	Negativa 0/11
-	1/1, macrometástasis	Positiva 1/10, macrometástasis

BGC: biopsia selectiva del ganglio centinela.

Tabla 4 Estudios de la segunda biopsia del ganglio centinela posneoadyuvancia en pacientes con cáncer de mama, axila negativa y ganglio centinela positivo al diagnóstico

Autor	n	Edad (años)	Tumor (cm, rango)	Técnica de localización GC	AP	BGC pre-QTN		BGC post-QTN			LA
						Identificación	n	Identificación	FN	n	
Newman et al. ²⁷	15 (54)	45 (31-80)	T2-T3 3,0 (1,5-10)	Sulfuro coloidal: 11 Azul de isosulfán: 5 Combinada: 38 Subareolar: 54	H&E	93,3% (14/15)	3 (1-8)	92,8% (13/14)	0% (0/8)	3 (1-10)	12 (6-35)
Schrenk et al. ²⁸	45	52,7 (31-72)	T1c: 6; T2: 31; T3: 7; T4b: 1	Coloide: 1 Colorante: 17 Combinada: 27 Peritumoral: 45	H&E ± CKES	100% (45/45)	2,3 (1-6)	57,7% (15/26)	50,0% (4/8)	1,3 (1-3)	15,7 (10-33)
Kuehn et al. ²⁴	1.022	49 (20-75)	≤ 2: 19; > 2/ ≤ 5: 499; > 5: 27	Coloide: 580 Colorante: 7 Combinada: 401 Desconocida: 34 Periareolar: 606 Peritumoral: 342 Subcutánea: 433	H&E	99,1% (1.013/1.022)	2,7	60,8% (219/360)	51,6% (33/64)	2,4	11 (0-40)
Esta serie	54	50,7 (29-73)	T2: 50; T3: 4; 3,9 (2,1-7,0)	Nanocoloides de albúmina: 54 Periareolar: 54	OSNA	96,3% (52/54)	1,8 (1-4)	54,5% (12/22)	22,2% (2/9)	1,5 (1-3)	10 (6-22)

AP: estudio anatomopatológico del ganglio centinela; BGC: biopsia selectiva del ganglio centinela; CKES: inmunohistoquímica con citoqueratinas; FN: tasa de falsos negativos; H&E: hematoxilina-eosina; LA: linfadenectomía axilar; OSNA: amplificación de ácido nucleico de un solo paso; QTN: quimioterapia neoadyuvante.

y axila clínica/ecográficamente negativa, y GC metastásico al diagnóstico (tabla 4). El *Breast Oncology Program* de la Universidad de Michigan^{26,27} estudia a 54 mujeres con cáncer de mama y axila positiva con confirmación patológica candidatas a QTN, de las que en 15 el estatus axilar se estableció mediante BGC al diagnóstico; en esta serie, la repetición de la BGC posneoadyuvancia permite la identificación de las pacientes que presentan una negativización de su estatus axilar, lo que evitaría la realización de LA en el 32% de los casos. Schrenk et al.²⁸ realizan BGC después de QTN en 26 mujeres con cáncer de mama T1c-T4b, axila clínica/ecográficamente negativa y GC positivo al diagnóstico. En las 6 pacientes con micrometástasis al diagnóstico se identificó el GC y todas presentaban una axila negativa en el estudio patológico definitivo. Entre las 20 enfermas con macrometástasis solo se identificó el GC en el 45% de los casos, con una tasa de FN del 50%. El estudio multicéntrico alemán SENTInel NeoAdjuvant²⁴ considera inaceptable un porcentaje de identificación del GC del 60,8% (IC 95% 55,6-65,9) con una tasa de FN del 51,6% (IC 95% 38,7-64,2), y en el 70,3% de los casos el/los GC eran los únicos afectados de la axila. Por lo tanto, concluye que una segunda BGC al finalizar la QTN en las pacientes pN1 (gc) al diagnóstico no es una opción útil en esta situación clínica.

Este estudio presenta varias limitaciones metodológicas. En primer lugar, no se ha realizado BGC de la cadena mamaria interna. Actualmente, no hay acuerdo en la extirpación de estos ganglios de forma rutinaria, tanto por la morbilidad que el procedimiento conlleva como por su limitada repercusión en el tratamiento de las pacientes^{29,30}. En segundo lugar, solo hemos utilizado un radiocoloide para la localización del GC, y se demuestra que la utilización de una técnica combinada (coloide y colorante) puede mejorar el porcentaje de identificación^{23,24}. Nuestra menor tasa de FN en comparación con otros estudios similares^{24,27} puede deberse a la mayor sensibilidad de la técnica de amplificación de ácido nucleico de un solo paso para la detección de metástasis en el GC^{31,32}. Por último, el limitado número de pacientes estudiadas no permite establecer conclusiones definitivas.

Actualmente, en pacientes con cáncer de mama y axila negativa al diagnóstico tratadas con QTN es posible practicar la BGC antes o después del tratamiento^{6,33}, aunque existe una tendencia hacia la realización post-QTN evitando LA innecesarias³⁴⁻³⁶. La evaluación axilar debe incluir una ecografía con punción de los ganglios sospechosos tanto en la estadificación inicial como al finalizar el tratamiento, para una correcta selección de las pacientes candidatas a BGC^{24,37-39}.

En nuestra experiencia, en pacientes con cáncer de mama y axila negativa con GC metastásico al diagnóstico, los resultados de una segunda BGC post-QTN no son adecuados para su aplicación en la práctica clínica, con un bajo porcentaje de identificación del GC y una elevada tasa de FN, relacionados con el antecedente de cirugía axilar reciente y terapia sistémica primaria.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Autoría

1. Participación en la concepción y diseño, la adquisición de los datos, el análisis e interpretación de los datos del trabajo que ha dado como resultado el artículo en cuestión: Ángel C. Rebollo-Aguirre, Rocío Sánchez-Sánchez, Tarik Aroui-Luquin, Juan García-García, Elena Pastor-Pons, Clara E. Chamorro-Santos y Salomón Menjón-Beltrán.
2. Participación en la redacción del texto y en las posibles revisiones del mismo: Ángel C. Rebollo-Aguirre, Rocío Sánchez-Sánchez y Salomón Menjón-Beltrán.
3. Aprobación de la versión que finalmente va a ser publicada: Ángel C. Rebollo-Aguirre, Rocío Sánchez-Sánchez, Tarik Aroui-Luquin, Juan García-García, Elena Pastor-Pons, Clara E. Chamorro-Santos y Salomón Menjón-Beltrán.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Mieog JS, van de Velde CJ. Neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer. *Expert Opin Pharmacother*. 2009;10:1423-34.
2. Velasco Capellas M, Martínez Peralta S, Cerdá Serdà P, Estival González A, Fernández Bruno M, Lianes Barragán P. Quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de mama localmente avanzado. *Rev Senol Patol Mamar*. 2012;25:14-21.
3. Redden MH, Fuhrman GM. Neoadjuvant chemotherapy in the treatment of breast cancer. *Surg Clin North Am*. 2013;93:493-9.
4. Bernet L, Piñero A, Vidal-Sicart S, Cano R, Cordero JM, Giménez J, et al., Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. Actualización del consenso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama. *Rev Senol Patol Mamar*. 2010;23:201-8.
5. Tan VK, Goh BK, Fook-Chong S, Khin LW, Wong WK, Yong WS. 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;104:97-103.
6. Fontein DB, van de Water W, Mieog JS, Liefers GJ, van de Velde CJ. Timing of the sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy - Recommendations for clinical guidance. *Eur J Surg Oncol*. 2013;39:417-24.
7. Alberro JA. Quimioterapia neoadyuvante y biopsia del ganglio centinela. *Rev Senol Patol Mamar*. 2007;20:131-2.
8. Giménez-Climent MJ. Biopsia selectiva del ganglio centinela en pacientes con carcinoma de mama con indicación de quimioterapia neoadyuvante. ¿En qué momento y a quién? *Rev Senol Patol Mamar*. 2007;20:3-4.
9. Waljee JF, Newman LA. Neoadjuvant systemic therapy and the surgical management of breast cancer. *Surg Clin North Am*. 2007;87:399-415.

10. Sabel MS. Sentinel lymph node biopsy before or after neoadjuvant chemotherapy: Pros and cons. *Surg Oncol Clin N Am*. 2010;19:519–38.
11. Solá M, Fraile M. Ganglio centinela y neoadyuvancia en cáncer de mama: en busca del mejor escenario. *Rev Esp Med Nucl*. 2010;29:316–8.
12. Muñoz M, Pahisa J, Caparrós FX, Vidal-Sicart S. Ganglio centinela y neoadyuvancia en cáncer de mama. *Rev Esp Med Nucl*. 2010;29:319–20.
13. Shimazu K, Noguchi S. Sentinel lymph node biopsy before versus after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Surg Today*. 2011;41:311–6.
14. Iwase H, Yamamoto Y, Kawasoe T, Ibusuki M. Advantage of sentinel lymph node biopsy before neoadjuvant chemotherapy in breast cancer treatment. *Surg Today*. 2009;39:374–80.
15. Zhang L, Liu C, Wang W, Xu X, Chen B. Is optimal timing of sentinel lymph node biopsy before neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer? A literature review. *Surg Oncol*. 2012;21:252–6.
16. Ruano R, Ramos M, García-Talavera JR, García Macías MC, Martín de Arriba A, González-Orús JM, et al. La biopsia del ganglio centinela en cáncer de mama de más de 3 cm y axila clínicamente negativa frente a la indicación estándar T1-T2 < 3 cm. *Rev Esp Med Nucl*. 2008;27:176–82.
17. Kothari MS, Rusby JE, Agusti AA, MacNeill FA. Sentinel lymph node biopsy after previous axillary surgery: A review. *Eur J Surg Oncol*. 2012;38:8–15.
18. Maaskant-Braat AJ, Voogd AC, Roumen RM, Nieuwenhuijzen GA. Repeat sentinel node biopsy in patients with locally recurrent breast cancer: A systematic review and meta-analysis of the literature. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;138:13–20.
19. Xing Y, Foy M, Cox DD, Kuerer HM, Hunt KK, Cormier JN. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy in patients with breast cancer. *Br J Surg*. 2006;93:539–46.
20. Kelly AM, Dwamena B, Cronin P, Carlos RC. Breast cancer sentinel node identification and classification after neoadjuvant chemotherapy-Systematic review and meta analysis. *Acad Radiol*. 2009;16:551–63.
21. Van Deurzen CH, Vriens BE, Tjan-Heijen VC, van der Wall E, Albrechts M, van Hilligersberg R, et al. Accuracy of sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients: A systematic review. *Eur J Cancer*. 2009;45:3124–30.
22. Piñero A, Giménez J, Vidal-Sicart S, Intra M. Selective sentinel lymph node biopsy and primary systemic therapy in breast cancer. *Tumori*. 2010;96:17–23.
23. Maaskant-Braat AJ, de Bruijn SZ, Woensdregt K, Pijpers H, Voogd AC, Nieuwenhuijzen GA. Lymphatic mapping after previous breast surgery. *Breast*. 2012;21:444–8.
24. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, Fleige B, Hausschild M, Helms G, et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): A prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol*. 2013;14:609–18.
25. Kim T, Giuliano AE, Lyman HG. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma. A meta-analysis. *Cancer*. 2006;106:4–16.
26. Khan A, Sabel MS, Nees A, Diehl KM, Cimmino VM, Kleer CG, et al. Comprehensive axillary evaluation in neoadjuvant chemotherapy patients with ultrasonography and sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol*. 2005;12:697–704.
27. Newman EA, Sabel MS, Nees AV, Schott A, Diehl KM, Cimmino VM, et al. Sentinel lymph node biopsy performed after neoadjuvant chemotherapy is accurate in patients with documented node-positive breast cancer at presentation. *Ann Surg Oncol*. 2007;14:2946–52.
28. Schrenk P, Tausch C, Wölfl S, Bogner S, Fridrik M, Wayand W. Sentinel node mapping performed before preoperative chemotherapy may avoid axillary dissection in breast cancer patients with negative or micrometastatic sentinel nodes. *Am J Surg*. 2008;196:176–83.
29. Chen RC, Lin NU, Golshan M, Harris JR, Bellon JR. Internal mammary nodes in breast cancer: Diagnosis and implications for patient management-A systematic review. *J Clin Oncol*. 2008;26:4981–9.
30. Postma EL, van Wieringen S, Hobbelen MG, Verkooijen HM, van den Bongard HJ, Borel Rinkes IH, et al. Sentinel lymph node biopsy of the internal mammary chain in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;134:735–41.
31. Bernet L, Cano R, Martínez-Benaclocha M, Dueñas B, Matias-Guiu X, Morell LL, et al. Ganglio centinela en cáncer de mama: ¿histológico o molecular? Estudio diagnóstico comparativo multicéntrico español. Grupo de Estudios Senológicos. *Rev Senol Patol Mamar*. 2010;23:3–7.
32. Cserni G. Intraoperative analysis of sentinel lymph nodes in breast cancer by one-step nucleic acid amplification. *J Clin Pathol*. 2012;65:193–9.
33. AGO; DGS; SGS; ÖGS; Panelists; Executive Board Members; Hoffmann J, Souchoin R, Lebeau A, Öhlschlegel C, Gruber G, Rageth C, et al. German, Austrian and Swiss consensus conference on the diagnosis and local treatment of the axilla in breast cancer. *Eur J Cancer*. 2013;49:2277–83.
34. Hunt KK, Yi M, Mittendorf EA, Guerrero C, Babiera GV, Bedrosian I, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy is accurate and reduces the need for axillary dissection in breast cancer patients. *Ann Surg*. 2009;250:558–66.
35. Dueñas Rodríguez B, Navarro Cecilia J, Ramírez Expósito MJ, Morales Vida F, Ruiz Mateas A, Ureña Tirao C, et al. Eficacia de la biopsia intraoperatoria del ganglio centinela mediante el método one step nucleic acid amplification para evitar la linfadenectomía axilar en mujeres con cáncer de mama previamente tratadas con quimioterapia neoadyuvante. *Rev Senol Patol Mamar*. 2012;25:139–46.
36. Rebollo-Aguirre AC, Gallego-Peinado M, Menjón-Beltrán S, García-García J, Pastor-Pons E, Chamorro-Santos CE, et al. Biopsia del ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama operable tratadas con quimioterapia neoadyuvante. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2012;31:117–23.
37. Chung A, Giuliano A. Axillary staging in the neoadjuvant setting. *Ann Surg Oncol*. 2010;17:2401–10.
38. Lee MC, Joh JE, Chau A. Axillary staging prior to neoadjuvant chemotherapy: The roles of sentinel lymph node biopsy and axillary ultrasonography. *Cancer Control*. 2012;19:277–85.
39. Shigekawa T, Sugitani I, Takeuchi H, Misumi M, Nakamiya N, Sugiyama M, et al. Axillary ultrasound examination is useful for selecting patients optimally suited for sentinel lymph node biopsy after primary systemic chemotherapy. *Am J Surg*. 2012;204:487–93.