



ARTÍCULO ESPECIAL

# Consenso de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria (SESPM) sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) y el manejo axilar en el cáncer de mama (2022)



Laia Bernet<sup>a,\*</sup>, Antonio Piñero<sup>b</sup>, María Martínez<sup>c</sup>, Sergi Vidal Sicart<sup>d</sup>, Manel Algara<sup>e</sup> y Eugeni Palomares<sup>f</sup>, Panel de Expertos de la SESPM

<sup>a</sup> Unidad de Patología Mamaria, Hospitales Grupo Ribera Salud, Valencia, España

<sup>b</sup> Unidad de Cirugía General, Hospital Universitario de la Arrixaca, Murcia, España

<sup>c</sup> Unidad de Radiología, Hospital Universitario Morales Meseguer, Murcia, España

<sup>d</sup> Unidad de Medicina Nuclear, Hospital Clinic de Barcelona, Barcelona, España

<sup>e</sup> Unidad de Oncología Radioterápica, Hospital del Mar, Barcelona, España

<sup>f</sup> Unidad de Oncología, Hospital Universitari del Vinalopó, Alicante, España

Recibido el 2 de junio de 2022; aceptado el 26 de julio de 2022

Disponible en Internet el 10 de septiembre de 2022

## PALABRAS CLAVE

Biopsia selectiva de ganglio centinela;  
Mama;  
Recomendaciones;  
Evidencia;  
Consenso

**Resumen** La estadificación ganglionar inicial está indicada en aquellos casos de carcinoma de mama en los que la información obtenida pueda cambiar la actitud terapéutica o establecer una información pronóstica con implicaciones para el seguimiento de las pacientes.

En los últimos años, los cambios conceptuales introducidos por ensayos clínicos y estudios observacionales han generado nuevos retos con disparidad de criterios respecto a la actitud terapéutica a seguir en determinados casos.

Ello justifica la necesidad de revisar el último documento del Consenso de la SESPM del año 2013. Aunque el objetivo fundamental del documento es la actualización de la práctica clínica en ganglio centinela de cáncer de mama, los cambios acontecidos en los últimos años en el diagnóstico y el tratamiento de este tumor obligan a incluir aspectos que, aunque ajenos al ámbito estricto del procedimiento de la biopsia selectiva del ganglio centinela, se interrelacionan directamente con él.

© 2022 SESPM. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [laiabernetvegue@gmail.com](mailto:laiabernetvegue@gmail.com) (L. Bernet).

## KEYWORDS

Selective biopsy of Sentinel node;  
Breast;  
Recommendations;  
Evidence;  
Consensus

## Consensus of the Spanish Society of Breast Senology and Pathology (SESPM) on Selective Biopsy of the Sentinel Node (BSGC) and axylar management in breast cancer (2022)

**Abstract** Initial nodal staging is indicated in those cases of breast carcinoma in which the information obtained can change the therapeutic approach or establish prognostic information with implications for patient follow-up.

In recent years, the conceptual changes introduced by clinical trials and observational studies have generated new challenges with disparity of criteria regarding the therapeutic approach to be followed in certain cases.

This justifies the need to revise the latest consensus document of 2013.

Although the main objective of the document is to update clinical practice in sentinel lymph node breast cancer, the changes that have occurred in recent years in the diagnosis and treatment of this tumor make it necessary to include aspects that, although outside the strict scope of the selective sentinel lymph node biopsy procedure, are directly related to it.

© 2022 SESPM. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

La estadificación ganglionar inicial está indicada en aquellos casos de carcinoma de mama en los que la información obtenida pueda cambiar la actitud terapéutica o establecer una información pronóstica con implicaciones para el seguimiento de las pacientes. Esto descarta su indicación en el contexto de la enfermedad metastásica. Una vez establecido el diagnóstico de carcinoma de mama (intraductal o infiltrante) es preceptivo el estudio ecográfico de la axila.

La biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) es un procedimiento diagnóstico desarrollado para la estadificación ganglionar en determinados tumores sólidos, especialmente en el cáncer de mama y en el melanoma; se basa en el fundamento de que las metástasis pasan a través de un ganglio o ganglios (el ganglio centinela [GC]), conectados directamente con el tumor mediante vasos linfáticos, antes de extenderse de forma más generalizada. El poder focalizar el estudio histopatológico en un número limitado de ganglios, permite la ultra-estadificación de las muestras, aumentando la oportunidad de detectar metástasis.

El uso de la BSGC se ha extendido desde la descripción de la técnica para el melanoma en la década de 1990, evidenciándose su utilidad a través de los resultados comunicados por numerosos grupos. Actualmente, es el procedimiento de elección para la estadificación ganglionar del cáncer de mama, y permite seleccionar un subgrupo de pacientes en los que la linfadenectomía axilar no aporta ningún beneficio adicional.

## Justificación de la nueva edición del consenso

En los últimos años, los cambios conceptuales introducidos por ensayos clínicos y estudios observacionales han generado nuevos retos con disparidad de criterios respecto a la actitud terapéutica a seguir en determinados casos. Ello justifica la necesidad de revisar el último documento de Consenso del año 2013<sup>1-3</sup>.

El actual documento de Consenso transcribe el trabajo realizado por el grupo de expertos a lo largo de varios meses.

Este Consenso refrendará o modificará las cuestiones consensuadas en reuniones previas (Asociación Española de Cirujanos, Salamanca, octubre de 2001; Sociedad Española de Oncología Quirúrgica, Valencia, octubre de 2001; Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria, Murcia, noviembre de 2006, y Valencia, 2010 y 2013)<sup>3</sup>. Al igual que en consensos previos, los participantes (especialistas en Cirugía General, Ginecología y Obstetricia, Patología, Medicina Nuclear, Oncología Médica, Oncología Radioterápica y Radiología [anexo]) pertenecen a grupos con amplia y demostrada experiencia en el ámbito del GC en el carcinoma de mama.

## Introducción metodológica

Para la realización del presente Consenso, hemos reunido a un grupo de expertos de las distintas especialidades implicadas (radiología, patología, cirugía, medicina nuclear, oncología radioterápica y oncología médica) comprometidos especialmente todos ellos con el cáncer de mama y, particularmente, con el procedimiento del GC.

En una primera fase, el grupo delimitó el alcance del Consenso y los objetivos, realizando a continuación una evaluación y la síntesis de la literatura dentro de cada especialidad, buscando los niveles de evidencia existentes para cada una de las situaciones clínicas planteadas, tanto diagnósticas como terapéuticas.

Dicha evidencia se ha clasificado siguiendo el sistema GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*)<sup>4</sup>, según el cual la calidad de la evidencia se clasifica en alta o baja, según provenga de estudios experimentales u observacionales (tabla 1).

La siguiente fase fue, a partir de las evidencias encontradas, formular las distintas recomendaciones expresadas en el Consenso.

Para la clasificación de la evidencia, el grupo de expertos se ha basado fundamentalmente en el balance entre riesgos

**Tabla 1** Sistema GRADE: significado de los distintos grados de evidencia<sup>4</sup>

	Definición actual	Concepto anterior
<i>Alto</i>	Alta confianza en la coincidencia entre el efecto real y el estimado	La confianza en la estimación del efecto no variará en posteriores estudios
<i>Moderado</i>	Moderada confianza en la estimación del efecto. Hay posibilidad de que el efecto real esté alejado del efecto estimado	Posteriores estudios pueden tener un importante impacto en nuestra confianza en la estimación del efecto
<i>Bajo</i>	Confianza limitada en la estimación del efecto. El efecto real puede estar lejos del estimado	Es muy probable que posteriores estudios cambien nuestra confianza en la estimación del efecto
<i>Muy bajo</i>	Poca confianza en el efecto estimado. El efecto verdadero muy	Cualquier estimación es muy incierta

y beneficios y la calidad de la evidencia obtenida de la revisión de la literatura.

La intención del grupo de expertos ha sido elaborar un Consenso «de mínimos», útil en cualquier medio, independientemente de los recursos humanos o técnicos disponibles.

Con fines prácticos, se han intentado organizar las recomendaciones acordadas de manera sencilla en 2 niveles:

- **Diagnóstico:** que incluye recomendaciones fundamentalmente en el ámbito de la radiología y la patología.
- **Clínico:** adaptándolas a las distintas situaciones (escenarios) clínicos actuales, tanto desde el punto de vista quirúrgico, de oncología médica y radioterápica.

Además, se han incluido algunas sugerencias carentes todavía de la suficiente evidencia como para ser recomendadas, pero con altas probabilidades de ser aceptadas e incluidas en la práctica clínica, una vez concluyan los estudios en marcha, realizados al respecto.

Aunque el objetivo fundamental del documento es la actualización de la práctica clínica en el GC de cáncer de mama, los cambios acontecidos en los últimos años en el diagnóstico y tratamiento de este tumor obligan a incluir aspectos que, aunque ajenos al ámbito estricto del procedimiento de la BSGC, interrelacionan directamente con él.

## Definiciones

- **Ganglio centinela (GC):** es la primera estación ganglionar que recibe el drenaje linfático tumoral. La negatividad del GC axilar en el cáncer de mama infiltrante en estadio precoz permite evitar la linfadenectomía axilar (evidencia alta, recomendación fuerte 1A).

- Desde el punto de vista de la *Medicina Nuclear*, es el ganglio o ganglios linfáticos regionales que reciben el drenaje linfático directamente desde el tumor primario, detectables en la linfogramagrafía, especialmente si están conectados por un canal linfático.
- Desde el punto de vista *quirúrgico*, se considera al GC aquel o aquellos que presentan una actividad representativa y que están ubicados en el área preseleccionada gammagráficamente.
- **Ganglio secundario:**
  - Desde el punto de vista de la *medicina nuclear*, es aquel o aquellos que presentan una captación del trazador en la línea de progresión linfática desde el GC, habitualmente con menor actividad, claramente diferenciada.
  - Desde el punto de vista *quirúrgico*, es aquel o aquellos identificados o no previamente en la linfogramagrafía, que tienen una actividad menor del 10% del GC de máxima actividad.
- **Macrometástasis:** infiltración tumoral > 2 mm de diámetro máximo o más de 5.000 copias de ARNm-CK19/uL (OSNA).
- **Micrometástasis:** infiltración tumoral de entre 0,2 y 2 mm de diámetro máximo o un número de copias de ARNm-CK19/uL comprendido entre 250 y 5.000 (OSNA).
- **Células tumorales aisladas o grupo celular aislado (CTA, GCA):** grupos de células menores de 0,2 mm o menos de 200 células, sin reacción estromal. En caso de GCA múltiples solo se mide la de mayor tamaño. En OSNA, corresponde a un número de copias entre 160-250 de ARNm-CK19/uL.
- **Carga tumoral total (CTT):** suma del número total de copias de CK19 de todos los GC positivos<sup>5</sup>.
- **Ganglio marcado:** ganglio marcado mediante dispositivo metálico o semilla, previo al inicio del tratamiento neoadyuvante y tras la comprobación cito/histológica de metástasis, para su posterior recuperación quirúrgica.
- **«Bajo riesgo de infiltración ganglionar»:** casos que cumplan todos los criterios siguientes: edad mayor de 65 años, tumor T1, tipo histológico ductal, subtipo Luminal A, con axila ecográficamente negativa o con un solo ganglio de sospecha UN3<sup>5</sup>.
- **«Alto riesgo de infiltración ganglionar»:** todos los casos no incluidos en la definición anterior.
- **Dissección axilar dirigida (DAD):** dissección dirigida del ganglio marcado junto con la BSGC.
- **Linfadenectomía axilar (LAX):** dissección y extirpación del tejido linfograso axilar, considerando representativo un número de ganglios mayor de 10. Se categoriza clínicamente en función de los 3 niveles de Berg, respecto a los límites anatómicos del músculo pectoral menor.
- **TNM:** clasificación de la extensión de la enfermedad basada, básicamente, en la información anatómica relacionada con la extensión del tumor primario, el estado de los ganglios axilares y la presencia o ausencia de metástasis a distancia (clasificación TNM).

## Estadificación ecográfica axilar y manejo de pacientes con cáncer de mama

**Estudio ecográfico:** la ecografía es la técnica diagnóstica de elección para la estadificación clínica del parámetro cN y debe realizarse en todas las pacientes con cáncer de mama al inicio del diagnóstico. Debe ir dirigida a los 3 niveles anatómicos de Berg ipsilaterales, al tumor y al hueco supraclavicular. El estudio ecográfico ganglionar regional debe ampliarse al territorio de mama interna y la axila contralateral ante un carcinoma de mama localmente avanzado. La sensibilidad de la ecografía para la detección de metástasis ganglionares axilares (N+) es de aproximadamente el 50%, con valores de entre el 48,8 y el 87,1%, y una especificidad del 55,6 al 97,3%<sup>6,7</sup> con un valor predictivo positivo (VPP) del 100% cuando se asocia a BAG (biopsia con aguja gruesa) o PAAF (punción aspiración con aguja fina). La información ecográfica debe complementarse con:

- La RM (resonancia magnética) para la valoración del territorio de la mama interna.
- PET-CT (tomografía por emisión de positrones), en los pacientes seleccionados con indicación de terapia sistémica primaria (TSP), según la estadificación y el criterio de la Unidad de Mama.

**Criterios para la evaluación ecográfica:** la sospecha morfológica de metástasis ganglionar se expresará según los criterios de Bedi<sup>8</sup> o Amonkar<sup>9</sup>, el número de ganglios de sospecha y su localización por niveles de Berg. En el contexto de la TSP, se reflejará el tamaño del ganglio metastásico marcado para la valoración de la respuesta.

Clasificación de Bedi: 6 categorías

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

Clasificación de Amonkar

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

La confirmación metastásica de un ganglio sospechoso debe realizarse mediante BAG o PAAF por la posibilidad de falsos positivos de la ecografía. La especificidad de ambas técnicas se aproxima al 100% y las complicaciones son escasas con ambas. Las recomendaciones publicadas apoyan el uso de la BAG por su mayor sensibilidad y por la disponibilidad de tejido residual para estudios

complementarios. Sin embargo, la decisión de usar PAAF o BAG dependerá de la experiencia de la Unidad y las preferencias del radiólogo y del patólogo<sup>9,10</sup>.

**Manejo ecográfico axilar:** ante cualquier ganglio sospechoso, se recomienda realizar BAG/PAAF dirigida al ganglio de mayor tamaño y en el nivel más alto de Berg, (el de mayor estadificación) a fin de garantizar la estadificación como cN2-cN3. Esto sería válido para cualquier subtipo molecular, excepto si se trata de un ganglio único, UN3 en nivel I, en cuyo caso puede hacerse directamente la BSGC.

Cuando estamos ante un cN1 con 1 a 3 ganglios de sospecha y la paciente tiene indicación de TSP, biopsiamos y marcamos el más sospechoso en la posición más caudal (ausencia de ganglios sospechosos en el resto de los niveles) (escenario 3).

**Recomendaciones para el marcaje ganglionar:** cuando el marcaje se hace con clip, se recomienda marcar en el mismo acto de la biopsia siempre que sea posible. Con cualquier otro método, el marcaje obliga a la extirpación de ese ganglio, sea metastásico o no (escenario 3).

## Patología: consideraciones generales

### Datos mínimos necesarios recomendados en la solicitud de BSGC:

- Datos de identificación de la paciente.
- Diagnóstico histológico del tumor.
- Topografía (axilar, mama interna, intramamario).
- Lateralidad.
- Número de GC extraídos.
- Reseñar si existe marcador en alguno de ellos. En caso afirmativo, individualizar el ganglio marcado. Se recomienda comprobación radiológica en caso de duda en la identificación del marcador.
- Indicar si ha recibido TSP.

### Técnicas diagnósticas. Recomendaciones en pre- y posneoadyuvancia

Dos hechos fundamentales han condicionado el desarrollo y la utilización de las diversas técnicas diagnósticas a lo largo de la historia de la BSGC: por un lado, la necesidad de clasificar las metástasis en función de su tamaño y, por otro y especialmente, las indicaciones de LAX.

Además, las técnicas diagnósticas para GC se clasifican, en función del tiempo de respuesta diagnóstica, en:

-**Técnicas intraoperatorias**<sup>11,12</sup>: deben aplicarse cuando la decisión quirúrgica sobre la axila dependa del resultado de la biopsia. Se emite un diagnóstico rápido durante la intervención quirúrgica y ofrece las siguientes ventajas: evita segundas intervenciones, reduce el riesgo anestésico y las complicaciones posquirúrgicas. Las distintas técnicas intra-operatorias son:

-**Impronta citológica:** no es recomendable como único método por su baja sensibilidad (61%), que baja al 22% para micrometástasis y porque no ofrece información sobre el tamaño de la metástasis<sup>13,14</sup>. Puede utilizarse como método complementario.

-**Corte de congelación:** requiere más tiempo (especialmente cuando son varios los ganglios a estudio) y

gran habilidad para el corte. Además, en el proceso de preparación, se puede perder tejido con información diagnóstica. Con hematoxilina-eosina (HE), la sensibilidad descrita para metástasis en general es del 78%, del 94% para macrometástasis y del 40% para micrometástasis<sup>12</sup>. Se puede mejorar levemente con el uso de citoqueratinas, aunque alarga la duración del procedimiento. En ganglios > 5mm, se recomienda realizar un corte cada 2 mm según el eje mayor del ganglio, hasta un máximo de 5 cortes. No se recomienda profundizar más por la pérdida de material inherente al método. En ganglios < 5 mm, se bisecciona y se debe estudiar un corte de cada mitad. Es importante tener en cuenta que, con esta técnica, solo es posible estudiar una parte del GC, lo que representa menos del 10%, y puede conducir a errores de valoración.

**-One-step-nucleic acid amplification (OSNA):** es la técnica recomendada siempre que sea posible. Permite el estudio de la totalidad del ganglio y se basa en la detección por PCR Lamp del ARNm de la citoqueratina 19 (CK19), presente en el 95% de los carcinomas de mama. Ofrece un valor cuantitativo del tamaño de las metástasis. El protocolo desarrollado por Tsujimoto<sup>15</sup> tiene una concordancia de un 98% con el estudio de cortes seriados utilizando HE y citoqueratinas. Se han publicado varios metaanálisis que cuestionan la concordancia entre el resultado de OSNA y el tamaño de las metástasis, sugiriendo que OSNA puede inducir sobre-tratamiento<sup>3</sup>. Sin embargo, Tiernan reconoce que OSNA ofrece más sensibilidad (89%) y especificidad (98%), que el método convencional<sup>16</sup>. Las principales ventajas de OSNA son: estandarización, diagnóstico definitivo en un solo acto (tanto si se realiza intraoperatorio como diferido) y ahorro en recursos humanos, especialmente si el número de ganglios a estudio es mayor de 2. Otras ventajas del método son que permite evaluar en un solo análisis la CTT<sup>17</sup>. Las principales desventajas de OSNA son que no permite evaluar signos de regresión tras TSP, cuyo significado se detalla más adelante, y que no siempre se puede completar el RCB (Residual Cancer Burden) en caso de ganglios positivos. En situaciones excepcionales en que el único carcinoma infiltrante disponible sea el de la metástasis ganglionar (ausencia de primario en la mama),

no podría evaluarse el fenotipo tumoral inmunohistoquímicamente. Dada la excepcionalidad de esta situación, debe considerarse que se trata de una limitación de muy bajo impacto en la práctica clínica. Respecto al coste directo de la técnica, es más elevado que el del estudio histológico convencional, pero OSNA ahorra tiempo de recursos humanos.

Para completar el estudio y evaluar la extensión extracapsular, se debe incluir la grasa periganglionar centinela en un bloque de parafina con el fin de realizar un estudio histológico convencional de la misma<sup>3</sup>.

Para evitar falsos negativos en los tumores que no expresan CK19, se recomienda comprobar que existe un mínimo del 30% de células CK19 positivas en la biopsia inicial (BAG), antes de realizar la técnica.

En los ganglios marcados, es fundamental indicar la presencia del marcador en la solicitud de patología para que el patólogo confirme su presencia y pueda retirarlo antes del procesamiento técnico del ganglio.

**-Sistemas de deep learning:** para la detección de metástasis en cortes de congelación. Se han descrito iniciativas para utilizar la inteligencia artificial como ayuda para la detección de metástasis en los cortes de congelación<sup>18,19</sup>.

Indicaciones de la biopsia intraoperatoria: como criterio general, solo deben ser indicación de estudio intraoperatorio aquellos casos en los que el diagnóstico obtenido implique un cambio en la actitud terapéutica en el mismo acto quirúrgico. Básicamente, este supuesto puede corresponder a los casos de «alto riesgo» de metástasis, es decir:

La sospecha de > 2 ganglios metastásicos, con PAAF/BAG negativas y fuera del escenario de la TSP.

Casos post-TSP negativos o positivos de inicio que se convierten a cN0 (cN0 o cN1 → ycN0).

En cualquier caso, es recomendable individualizar cada caso en la discusión del Comité de Mama (fig. 1).

**Técnicas en diferido:** requieren un tiempo no menor de 24 horas para ofrecer un diagnóstico.

**-Técnica histológica tradicional (inclusión en parafina y tinción HE):** se debe estudiar el ganglio completo y debe ser cortado con bidisección en ganglios < 5 mm o cortes cada 2 mm en ganglios > 5 mm. No permite el estudio de la totalidad del GC por limitaciones inherentes al método. Un único corte

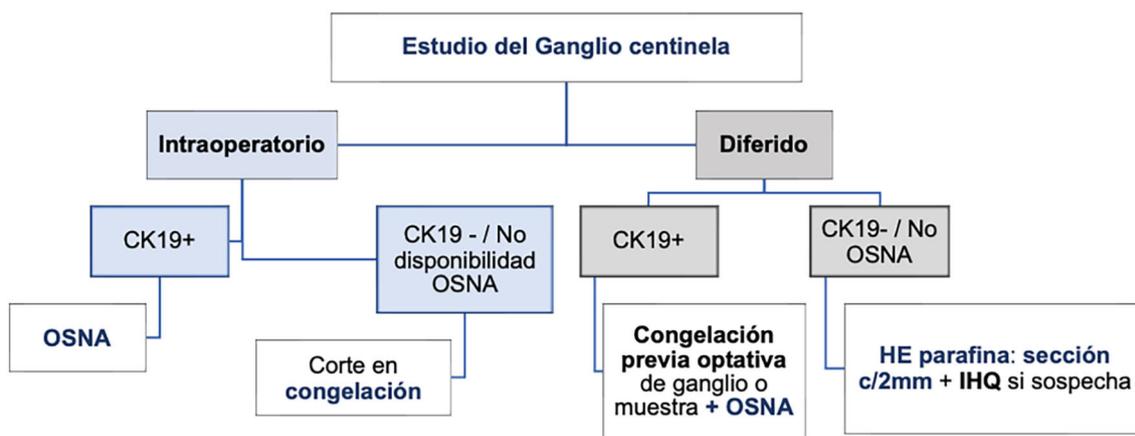


Figura 1 Algoritmo de recomendaciones.

de cada superficie con tinción de HE es suficiente<sup>19</sup>. Se pueden realizar más cortes seriados para detectar micrometástasis y GCA. Esta técnica plantea problemas de medida de las metástasis y se reconocen situaciones de solapamiento entre las diferentes categorías diagnósticas (TNM, AJCC 2018)<sup>20</sup>. Se recomienda cuando la CK19 sea negativa por inmunohistoquímica en el tumor primario no utilizar OSNA. La sensibilidad y especificidad es similar tanto en la cirugía primaria como tras la neoadyuvancia<sup>21-23</sup>.

-*One-step- nucleic acid amplification (OSNA)*: es la técnica recomendable. Aunque se diseñó inicialmente para uso intraoperatorio, puede ser utilizada igualmente con carácter diferido, circunstancia a tener en cuenta dadas las modificaciones actuales en las indicaciones de linfadenectomía. Las principales ventajas y desventajas de OSNA se han descrito en el apartado de técnicas intraoperatorias. Para el estudio diferido OSNA, se conservan en congelación a -80 °C los ganglios enteros o su lisado y se procesan tras descongelar y según el procedimiento habitual. Deben cumplirse los mismos requisitos que en la forma intraoperatoria (> 30% de CK 19 en el tumor primario e inclusión de la grasa peri-ganglionar para la evaluación de una posible infiltración extra-capsular).

Indicaciones biopsia diferida: casos considerados «de bajo riesgo» de metástasis ganglionar (ver definiciones).

Datos mínimos necesarios en el informe patológico:

- Número de GC extraídos.
- Lateralidad.
- Número de ganglios accesorios.
- Si marcaje o no.
- Carga tumoral total/ (número copias total de CK19/uL) o diámetro de la mayor metástasis).
- Rotura capsular (siempre que sea posible).
- Extensión infiltración extracapsular (en mm).
- Cambios post-quimioterapia (siempre que sea posible).
- Ratio número ganglios afectados/número ganglios total.
- Conclusión.

## Valor clínico de la metástasis ganglionar

Se considera el valor clínico de las metástasis en 2 contextos distintos: el de la cirugía primaria y el de la TSP.

### *Metástasis ganglionar en cirugía primaria*

→ *Micrometástasis (pN1mic)*: las metástasis ocultas tienen valor pronóstico independiente en las pacientes con BSGC negativo<sup>23</sup>. En los casos de tumores luminales, dado que el estado axilar «per se» puede tener menor valor predictivo para el beneficio a TSP que el subtipo intrínseco (especialmente en los carcinomas Luminal A), se recomienda considerar el uso de una plataforma génica para la toma de decisión terapéutica, más que basarla en el estado de la axila<sup>24</sup>.

→ *Macrometástasis (pN1)*: se considera un factor de mal pronóstico. Sin embargo, existen dudas sobre el impacto pronóstico de 2 ganglios macrometastásicos solo<sup>25</sup>.

La técnica OSNA ofrece una cuantificación reproducible y estandarizada del volumen de la metástasis y mediante el cálculo de la CTT se individualiza la probabilidad de más ganglios no centinela metastásicos así como el pronóstico, sin aparente impacto clínico si < 25.000 copias<sup>25,26</sup>.

### *Metástasis ganglionar en post-terapia sistémica primaria*

Con base en los datos actuales, cualquier volumen metastásico en el GC post-TSP tiene peor pronóstico que los ypN(sn)0 y existe correlación entre el volumen tumoral del GC y el porcentaje de ganglios no-centinela afectados en la linfadenectomía<sup>27,28</sup>. Sin embargo, el manejo locoregional de estos pacientes está todavía por determinar (cirugía + RT o RT sola)<sup>29-31</sup>. Recientemente, se han publicado datos controvertidos sobre la necesidad de linfadenectomía axilar tras TSP con tumor residual en 1-2 ganglios axilares<sup>32</sup> y se ha sugerido que la omisión de LAX en los pacientes con uno o 2 GC metastásicos, con CTT limitada y biología tumoral favorable tras TSP puede no comprometer el control locoregional ni la supervivencia<sup>33</sup>. Se necesitan estudios prospectivos para establecer una recomendación.

Por el momento, y a la espera de resultados definitivos de los estudios en marcha, la recomendación del Consenso es realizar la linfadenectomía axilar ante cualquier volumen de enfermedad ganglionar residual tras TSP (incluidas CTA y micrometástasis).

*Respuesta patológica completa axilar (RpC)*: la respuesta completa axilar (ypN0) implica un buen pronóstico, incluso con tumor residual en la mama. El porcentaje de casos cN1 de inicio que se negativizan post-TSP (ypN0) puede llegar al 50-60%<sup>34</sup>.

## Valor pronóstico de los signos de regresión post-TSP

Los ganglios previamente metastásicos pueden regresar tras TSP y no dejar ningún signo histológico post-TSP. Los cambios en los ganglios asociados al tratamiento neoadyuvante (fibrosis, inflamación) pueden ser similares a los de la biopsia o a cambios reactivos no relacionados con el tratamiento<sup>35,36</sup>.

## Sistemas de evaluación de respuesta a tratamiento neoadyuvante

En los últimos años, se han unificado criterios para la definición de la respuesta patológica, que no necesariamente coinciden con la respuesta clínica y/o radiológica. Así, la OMS en su última edición y la AJCC en la 8ª edición del sistema de estadificación TNM<sup>20</sup> define la respuesta patológica completa (RpC) como la ausencia de tumor infiltrante en mama y ganglios axilares. Cualquier afectación en los ganglios axilares invalida la RpC, incluidos los grupos tumorales aislados (GCA/CTA).

Los sistemas de gradación recomendados actualmente son: el sistema RCB (Residual Cancer Burden)<sup>37</sup> y el sistema de Miller & Payne (M&P)<sup>38</sup>. La diferencia fundamental entre ambos es que el primero aporta información pronóstica a partir del estatus postratamiento y el sistema M&P aporta información de respuesta al tratamiento comparando el porcentaje de células tumorales en el tumor inicial con el del tumor residual tras TSP. Dado que la técnica OSNA no permite dar una medida exacta, en milímetros, del tamaño de la metástasis ganglionar para el cálculo de RCB, debe valorarse por el Comité de Mama la ventaja de una mayor

sensibilidad, especificidad y estandarización del análisis OSNA del GC, frente a la imposibilidad del cálculo exacto de RCB en un porcentaje bajo de casos (mayoritariamente, casos cN0/cN1 negativizados)<sup>39</sup>.

## Recomendaciones en los distintos escenarios clínicos (fig. 2, tabla 2)

**ESCENARIO 1: casos sin evidencia de afectación ganglionar clínico-ecográfica (cN0) y de «bajo riesgo de afectación ganglionar», en los que conocer la estadificación ganglionar no cambia la actitud ni el pronóstico.**

En estos casos, *no existe indicación de BSGC*. Corresponden a:

- Pacientes de muy bajo riesgo con comorbilidades relevantes<sup>40–44</sup>.
- Carcinomas intraductales (CDIS) con indicación de cirugía conservadora.

Son excepciones a esa norma los casos de CDIS con indicación de mastectomía y los tumores en localización anatómica que pueda comprometer la realización de una BSGC posterior.

Para las pacientes programadas para reconstrucción inmediata, se recomienda realizar la BSGC como un procedimiento independiente de la técnica de reconstrucción considerada.

La sobre-estadificación de CDIS a carcinoma infiltrante (CI) en la pieza quirúrgica ocurre en más del 20% de los casos<sup>43,45</sup>. Dependiendo del protocolo de cada centro, puede considerarse su indicación en casos con alta probabilidad de sobre-estadificación teniendo en cuenta que, ante cirugía conservadora, siempre es posible realizar la BSGC en un segundo procedimiento. En el meta-análisis de Ansari<sup>46</sup>, los criterios de riesgo de sobre-estadificación en la BAG fueron: diámetro > 4 cm, la edad joven, el alto grado, y la presencia de comedón. Utilizando la técnica OSNA, se detecta un 4% de metástasis frente al 0,3% de la congelación, la mayor parte de las cuales son micrometástasis<sup>47</sup>.

**ESCENARIO 2: Casos sin evidencia de afectación ganglionar clínico-ecográfica (cN0) y en los que conocer la estadificación ganglionar cambia significativamente la actitud y el pronóstico.**

En este escenario pueden darse 2 situaciones:

### ESCENARIO 2a → cirugía primaria

- *Indicación de la BSGC*: casos de carcinomas infiltrantes T1-T3. En los tumores T3, se considera un procedimiento de estadificación factible y seguro en casos seleccionados, de acuerdo con alguna revisión sistemática reciente<sup>48</sup>.

*Procedimiento de identificación y biopsia*: el trazador de elección serían los radiocoloides. Si no existe migración en

la linfogramagrafía se debe realizar una nueva administración del radiotrazador, mediante la vía complementaria a la utilizada en el primer procedimiento. Si tras la linfogramagrafía planar +/- SPECT/CT no se visualiza drenaje, debe plantearse el rastreo de la axila con sonda y/o imagen en quirófano.

*Número de GC biopsiados*: se recomienda extraer un número máximo de 3 GC. El último paso debe ser la exploración digital de la axila para la detección de ganglios sospechosos que no hayan concentrado radiotrazador.

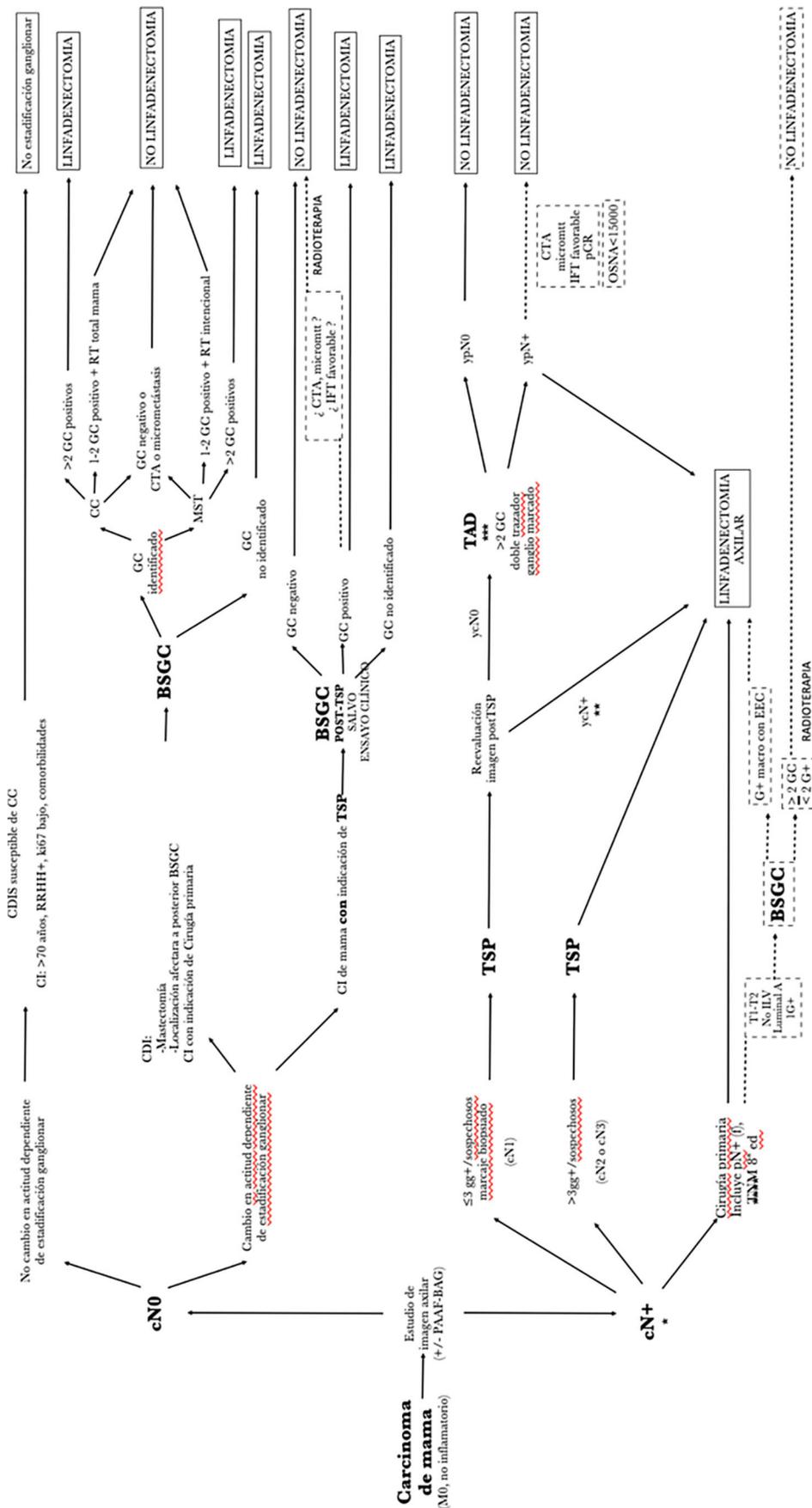
En el caso de no migración del trazador y, por tanto, imposibilidad para identificar y biopsiar el GC, debe realizarse estadificación mediante LAx. En este contexto, pueden contemplarse excepciones en casos con baja probabilidad de afectación (CDIS con microinfiltración / upstaging, pacientes con comorbilidad).

### Implicaciones clínicas del diagnóstico de la BSGC

- *GC negativo o con CTA o micrometástasis*: puede evitarse la linfadenectomía axilar y la radioterapia adyuvante<sup>49–52</sup>.
- *GC con macrometástasis*: la actitud dependerá de si la cirugía del tumor primario implica cirugía conservadora o mastectomía:
  - Si se realiza una cirugía conservadora con radioterapia adyuvante de toda la mama y con terapia sistémica adyuvante, no es necesaria la LAx<sup>53</sup>, excepto en el caso de que haya 3 o más ganglios infiltrados en cuyo caso, independientemente del tamaño de la metástasis, se indicará LAx.
  - Si se realiza una mastectomía con la presencia de metástasis en menos de 3 ganglios, permitiría evitar la LAx siempre y cuando se administre la radioterapia axilar con intención terapéutica (*Criterios AMAROS y OTOASOR*)<sup>54–56</sup>. Es fundamental evitar el sobretratamiento (o bien linfadenectomía axilar quirúrgica o bien linfadenectomía radical, pero en ningún caso las 2).
- En caso del estudio con OSNA, la CTT será el criterio decisorio para la indicación de LAx, independientemente del número de ganglios metastásicos<sup>16,17</sup>.

### ESCENARIO 2b → casos cN0 con indicación de tratamiento pre-operatorio (TSP o radioterapia):

- *Indicación de la BSGC*:
- *En el escenario de la TSP*: exceptuando el carcinoma inflamatorio de mama, en el que la linfadenectomía y la radioterapia posterior a la misma son preceptivas, se indicará BSGC. En estos casos, se aconseja realizar la BSGC en el momento de la cirugía, tras la TSP, y puede realizarse en las mismas condiciones que en los casos de cirugía primaria<sup>57</sup>.
- *En el escenario de radioterapia pre-operatoria*: generalmente se utiliza en el contexto de estudios clínicos teniendo la BSGC el doble objetivo de asegurar la estadificación y adaptar los tratamientos locales posteriores<sup>58,59</sup>.
- *Procedimiento de identificación y biopsia*: en la BSGC post-TSP aplica la misma la técnica que la descrita en el escenario 2a. Igualmente, se ha demostrado que obtener



**Figura 2** Líneas discontinuas: opciones en desarrollo, pero sin suficiente evidencia actual para poder indicarse fuera de los estudios de validación. \*: en caso de cN+ preTSP, si no se dispone de IHQ de la metástasis ganglionar y ante la necesidad de conocer las posibles discrepancias en el inmunofenotipo de la lesión primaria y la metástasis ganglionar, se debe realizar un estudio histológico convencional. Si se dispone de la IHQ de la metástasis ganglionar, puede utilizarse tanto la técnica convencional como la molecular OSNA. \*\*: en yCN+, se puede considerar la biopsia ecoguiada previa a considerar la linfadenectomía. Un diagnóstico de metástasis constituye indicación de linfadenectomía axilar. Si la biopsia es negativa para metástasis podría considerarse el caso ypN0 y tratarse con radioterapia. \*\*\*: En el caso de realizarse solo la BSGC (sin marcaje de ganglio metastásico) la técnica requiere el uso de un doble trazador y el estudio de, al menos, 3 ganglios centinelas. \*\*\*\*: incluye pN+(f) de la 8a edición de la TNM.

**Tabla 2** Indicaciones para la biopsia selectiva del ganglio centinela

Criterios de indicación	<i>Carcinomas infiltrantes:</i> T1, T2 (evidencia alta, 1A) y personalizado T3 (evidencia 3), siempre que la axila sea clínica, ecográfica y patológicamente (si procede, ya sea citológica o histológicamente) negativa <i>Carcinoma intraductal con:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Indicación de mastectomía</li> <li>• Tumores en una localización anatómica que pueda comprometer la realización de una BSGC posterior</li> <li>• Si la cirugía es conservadora, sin sospecha clínica ni radiológica de infiltración, no es necesaria la estadificación de la axila (evidencia moderada 2B)</li> </ul>
Criterios de exclusión o contraindicación	<i>Carcinoma inflamatorio:</i> evidencia moderada, recomendación fuerte 1B <i>Infiltración axilar en ausencia de tratamiento sistémico primario (TSP)</i>
No constituyen criterios de contraindicación	<i>Biopsia escisional previa:</i> siempre que no aparezcan criterios de exclusión (evidencia baja, recomendación fuerte 1C) <i>Cirugía plástica mamaria de aumento o reducción previa</i> <i>Tumores multifocales y multicéntricos (evidencia 1)</i> <i>Radioterapia previa de mama y/o axila</i> <i>BSGC previa por carcinoma</i> Mujeres gestantes o púerperas lactantes, previa retirada de la lactancia 24 h, utilizar la mínima dosis posible de radiotrazador, y aplicando «protocolo 1 día» (BSGC en el mismo día de la inyección). Contraindicación absoluta del uso de colorante TSP siempre que se cumplan las condiciones que se explican más adelante (escenarios 2b y 3)

En el carcinoma de mama en el varón se siguen las mismas indicaciones que en la mujer.

BSGC: biopsia selectiva del ganglio centinela.

más de 3 GC no confiere más información ni utilidad al procedimiento<sup>60–63</sup>.

• **Implicaciones clínicas del diagnóstico de la BSGC**

- La negatividad del/los GC permite evitar la LAx. La indicación de radioterapia ante mastectomía dependerá de la T inicial del sistema TNM de estadificación<sup>64,65</sup>.
- En el caso de GC positivo (macros, micros o ITC), se indica la LAx. Existe la opción de consultar nomogramas validados para individualizar los casos seleccionados en el Comité de Mama.

**ESCENARIO 3: casos con metástasis ganglionar de inicio y con indicación de TSP.** Es imprescindible la confirmación de metástasis por BAG o PAAF para los ganglios con sospecha radiológica<sup>66</sup>.

Aunque actualmente no existe ningún estudio que haya demostrado la seguridad oncológica del procedimiento, se plantean las siguientes posibilidades:

- La existencia de ≤ 3 ganglios sospechosos y en los que se demuestra enfermedad en al menos uno de ellos (imprescindible la confirmación histológica), es factible intentar un rescate axilar tras el TSP. En este contexto, son posibles 2 actitudes<sup>57,67</sup>:
  - *La recomendada es la DAD (disección axilar dirigida).*
  - En caso de no ser posible la acción anterior, puede realizarse la BSGC con doble trazador (radiocoloide + colorante azul) y la biopsia de, al menos, 3 GC.
- La sospecha de afectación en más de 3 ganglios o la evidencia de conglomerado adenopático (N2-N3) o evidencia de extensión extra-capsular en los estudios de imagen con confirmación histológica, indican la LAx

posterior a la TSP, independientemente del grado de respuesta en tumor o axilar tras la reevaluación.

*Selección ecográfica de pacientes para la indicación de marcaje:* se realizará fundamentalmente en los pacientes cN1 ecográfica, con 1 a 3 ganglios de sospecha en nivel I de Berg, sin conglomerados (los niveles de Berg ecográficos no son más que la traducción en ecografía de la anatomía quirúrgica de la axila, tomando como referencia el músculo pectoral menor, que puede identificarse ecográficamente sin dificultad).

En los tumores Her 2+, se valorará la posibilidad de ampliar la indicación de marcaje a los pacientes con hasta 4 ganglios de sospecha en nivel I sin conglomerados. En todo caso, se realizará marcaje único dirigido al ganglio de mayor sospecha morfológica previa con PAAF/BAG positiva (UN 5 > UN4 > UN3), de mayor tamaño, y en localización más caudal (en el contexto de la TSP, solo se seleccionan los pacientes con ganglios de sospecha en nivel I y, dentro de ese nivel, se dirige la atención al más caudal). El marcaje del ganglio metastásico se realizará tras la biopsia del mismo<sup>64,67</sup>. Lo anterior es válido si el marcaje se hace con clip. Si se utiliza cualquiera de los otros métodos, se debe extirpar el ganglio marcado, sea o no metastásico, para su recuperación.

*Reevaluación ecográfica de los pacientes para la indicación de DAD tras TSP:* en espera de los resultados de estudios prospectivos en marcha, se considerará una respuesta adecuada para indicación de DAD:

- El cambio de morfología de sospecha UN4/UN5 a UN3.
- La normalización de grosor cortical por debajo de 3mm en casos UN3.
- El cambio de volumen significativo superior al 50% inicial, aún en ausencia de hilio graso (especialmente en los pacientes con perfil HER2+/TN).

Quedaría a criterio del Comité de Mama la confirmación de la respuesta mediante nueva PAAF/BAG en los casos de dudas de persistencia de la enfermedad ganglionar.

#### Procedimiento de identificación y biopsia<sup>67</sup>. Procedimiento de DAD: exéresis del ganglio marcado + BSGC

*Referenciar y extirpar el ganglio metastásico:* el marcaje del ganglio metastásico se realizará tras la biopsia del mismo, mediante clip metálico o marcador definitivo (tabla 3). En caso de usar exclusivamente semillas magnéticas o radioactivas para el marcaje del ganglio metastásico, también podría hacerse pre-TSP (estudios MARI, RISAS)<sup>68,69</sup> a pesar de que en España no hay legislación clara sobre ello. Debe extirparse el ganglio marcado, coincida o no con el GC. Para la BSGC complementaria a la extirpación del ganglio marcado, no se considera necesario el uso de doble trazador. Si no es posible DAD, puede realizarse la BSGC con doble trazador (radiocoloide + colorante azul) y la biopsia de, al menos, 3 GC.

El estado del ganglio marcado tras TSP es el indicador más fiable de respuesta en la axila y su estudio mejora la tasa de falsos negativos respecto a los resultados de la BSGC post-TSP sin marcaje.

El marcador debe dejarse en el centro del ganglio para disminuir la probabilidad de «expulsión» tras la respuesta a la TSP. El marcaje del ganglio desde el inicio con el método que vaya a guiar la cirugía posterior ahorra un procedimiento. La recuperación del ganglio en estos casos es próxima al 100%. La tasa de fracasos en la localización del marcador inicial en el tiempo prequirúrgico está en torno al 10%, por lo que se recomienda utilizar marcadores que no pierden visibilidad con el tiempo. No obstante, las diferencias no parecen alcanzar significación estadística.

Se han descrito diferentes métodos de marcaje pre-TSP. El tatuaje de los ganglios permite su visualización directa durante la cirugía a costa de disecciones más amplias, con tasas de recuperación en torno al 90%. Marcar el ganglio metastásico con clip metálico y posterior cirugía ecoguiada requiere un elevado grado de entrenamiento con resultados diversos. Por otro lado, estos coils/marcadores (arpón, semilla 1.25l, semillas magnéticas, dispositivos de radiofrecuencia o infrarrojos) pueden servir de guía para un segundo marcaje. El desplazamiento del coil/marcador en la grasa perinodal circundante y en el tejido fibroso (secundario al encogimiento del ganglio tras TSP) puede ser un factor que dificulte la localización por ecografía para el segundo marcaje. Estas limitaciones han estimulado el interés por desarrollar nuevos métodos que no requieran un segundo procedimiento de localización<sup>61,70,71</sup>. En la tabla 3, se recogen las principales características de los distintos dispositivos de localización. No parecen existir diferencias en la precisión.

- *Implicaciones clínicas del diagnóstico de la BSGC:* la negatividad de los GC y del ganglio marcado (que puede coincidir o no con un GC) tras TSP (ypN0) permitiría evitar la LAX, mientras que la evidencia de cualquier volumen de enfermedad ganglionar post-TSP es indicación, actualmente, de la misma<sup>29,64,72,73</sup>. No obstante, existen evidencias (nivel II y III), tanto utilizando el método diagnóstico histológico<sup>64,74</sup>, como la técnica OSNA<sup>75</sup> para evitar la LAX en los casos con factores favorables (CTA, micrometástasis, pCR en la

**Tabla 3** Características de semillas y dispositivos para localización y recuperación ganglionar y/o de lesiones mamarias

	Año introducción	Tamaño (mm)	Aguja (G)	Disponibilidad	Precisión	Profundidad detección	Riesgo migración	Interferencias quirúrgicas	Tiempo de retirada (días)	Artefacto RWN	Uso combinado BSGC / TAD	Uso Precio	Riesgo desactivado
Semillas radiactivas	1999	4,5 mm	18G	++	+/- 1mm	> 100 mm	No	No	30 <sup>a</sup>	Mínimo	Sí	+	+
Reflector de radar	2014	12 mm	16G	+++	+/- 1mm	60 mm	+	+	Sin lím <sup>b</sup>	Mínimo	Sí	+++	++
Semillas magnéticas	2016	5mm	18G	+++	< 10mm	30-40mm	No	+++	Sin lím <sup>b</sup>	Sí (4 cm)	Sí	+++	+++
Semillas radiofrecuencia (RFID)	2017	10mm	12G	+++	+/- 1mm	30-60mm	++	No	30	Sí (2 cm)	No <sup>b</sup>	+++	++

BSGC/TAD: biopsia selectiva del ganglio centinela/disección axilar dirigida.

<sup>a</sup> En trámites la obtención de la autorización para marcaje más prolongado.

<sup>b</sup> No hay tiempo máximo de permanencia del dispositivo implantado, pero debe retirarse, no debe utilizarse como marcador permanente.

mama, inmunofenotipo luminal A) por lo que ello podría considerarse, en casos seleccionados y tras discusión por el grupo multidisciplinar.

#### ESCENARIO 4: recidiva o segundo nuevo cáncer ipsi-lateral

No son contraindicación para una segunda BSGC. Es requisito indispensable que haya drenaje en la linfogammagrafía (en la axila ipsilateral o en la contralateral o en ganglios extra-axilares), tanto en los casos con antecedente de cirugía conservadora como de mastectomía previa. En los casos de LAX previa, si no se visualiza nuevo drenaje, no se indica la BSGC.

Si no existe antecedente de LAX, se actuará como en el escenario 2<sup>75–78</sup>.

Existen estudios que muestran parámetros exitosos de la BSGC en los pacientes con recidivas<sup>79–81</sup>. Los estudios Sentinel Node and Recurrent Breast Cancer (SNARB) mostraron que la repetición de la BSGC no muestra un impacto sobre la supervivencia, aunque sus hallazgos justifican una validación con un estudio prospectivo más amplio<sup>82</sup>.

#### ESCENARIO 5: situaciones especiales

- *Tumor filodes*: se recomienda realizar escisión amplia sin estadificación de la axila<sup>83</sup>
- *Paget de la mama*: se realizará BSGC siempre que haya un carcinoma infiltrante subyacente demostrado histológicamente. En caso de CDIS, ver indicaciones (tabla 1)<sup>84,85</sup>.
- *Drenaje exclusivo a cadena mamaria interna*<sup>86</sup>: debe realizarse reinyección por vía complementaria para intentar poner de manifiesto un drenaje axilar. La principal justificación o indicación para biopsiar el GC de cadena mamaria interna es: pacientes < 70 años y tumores > 15 mm, sopesando la cardiotoxicidad de la irradiación adyuvante de MI frente al beneficio de supervivencia<sup>87</sup>.
- **Actitud a seguir:**
  - *Si BSGC positiva*: indicación de irradiación ganglionar (IG) y de cadena mamaria interna (CMI) y niveles axilares I-IV salvo contraindicación por otras causas.
  - *Si BSGC negativa*: sin indicación de IG de CMI excepto en los pacientes pN0 de alto riesgo.
  - *Si BSGC no realizada/no concluyente*: valorar IG de CMI y niveles axilares en los pacientes de alto riesgo (tabla 3).
- Metástasis confirmada en ganglio intramamaria con axila ecográficamente negativa.
- El conocimiento de metástasis en ganglio intramamario no invalida la realización de la BSGC. Siempre se debe extirpar el ganglio intramamario afectado (en caso de cirugía conservadora). En caso de no migración del trazador a la axila, se debe reinyectar el trazador subareolar o subdérmico en busca de un GC axilar.

#### Irradiación ganglionar (tabla 4)

La irradiación ganglionar en el cáncer de mama incluye los niveles axilares I, II III y el IV o supraclavicular<sup>55,56</sup>. Se hacen constar los casos en que sea necesario tener en cuenta la cadena mamaria interna ipsilateral. En caso de linfadenectomía axilar suficiente (10 o más ganglios) se

evitará la irradiación de los niveles I y II, salvo raras excepciones (por ejemplo: adenopatía voluminosa).

#### Indicaciones de radioterapia

*Tras la cirugía primaria*<sup>88–92</sup>: incluye la mastectomía y la cirugía conservadora seguida de BSGC o linfadenectomía teniendo en cuenta los siguientes supuestos:

→ pN0, pN0(i+)

- T1-T2 podría valorarse la irradiación ganglionar en caso de factores de alto riesgo como grado III, infiltración linfovascular, premenopausia, receptores hormonales negativos.
- T3. Considerar la irradiación ganglionar.
- T4. Indicación de irradiación ganglionar.

→ pN1mic: Considerar la irradiación ganglionar: puede valorarse la irradiación exclusiva de los niveles I y II.

→ pN1: indicación de irradiación ganglionar.

En caso de 1-2 ganglios positivos, o TTL < 15.000 con el estudio con la técnica OSNA, puede valorarse la irradiación exclusiva de los niveles I y II en casos de bajo riesgo (ver definiciones).

Valorar irradiación de la mamaria interna ipsilateral en los tumores centrales o de cuadrantes internos y factores de alto riesgo como grado III, infiltración linfovascular, premenopausia, receptores hormonales negativos o T3-T4.

→ pN2-3: indicación de irradiación ganglionar. Considerar la inclusión de la cadena mamaria interna ipsilateral.

*Tras tratamiento sistémico primario*<sup>93–95</sup>: incluye la mastectomía y la cirugía conservadora seguidas de BSGC o linfadenectomía. Se consideran 2 escenarios: ganglios previos negativos (por imagen o punción) o positivos (en este caso siempre confirmados por punción o biopsia).

#### ■ Ganglios previos negativos

→ ypN0: podría valorarse la irradiación ganglionar en caso de factores de alto riesgo como grado III, infiltración linfovascular, premenopausia, receptores hormonales negativos o T3-4.

→ ypN0 (i+), ypN1mic e ypN1: indicación de irradiación ganglionar. Valorar la inclusión de la mamaria interna ipsilateral en caso de factores de alto riesgo como grado III, infiltración linfovascular, premenopausia, receptores hormonales negativos o T3-4.

→ ypN2-3: indicación de irradiación ganglionar. Considerar la inclusión de la cadena mamaria interna ipsilateral.

#### ■ Ganglios previos positivos

*Indicación de irradiación ganglionar*: valorar la irradiación exclusiva de los niveles I y II. Únicamente se podría omitir la irradiación ganglionar en el contexto de un ensayo clínico.

→ ypN0 (i+), ypN1mic e ypN: indicación de irradiación ganglionar. Valorar la inclusión de la mamaria interna ipsilateral en caso de factores de alto riesgo como grado III, infiltración linfovascular, premenopausia, receptores hormonales negativos o T3-4.

→ ypN2-3: indicación de irradiación ganglionar. Considerar la inclusión de la cadena mamaria interna ipsilateral.

**Tabla 4** Irradiación ganglionar*Indicaciones de irradiación de las áreas ganglionares en cáncer de mama*

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

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

*Tras recidiva*<sup>92,96</sup>

Se contemplan 2 escenarios, con irradiación ganglionar previa o sin ella.

■ **Irradiación ganglionar previa**<sup>97-99</sup>

- *pN0*: sin indicación de irradiación ganglionar
- *pN+/pNx*: el tratamiento deberá ser personalizado. La indicación de irradiación ganglionar irá en función de la localización de la recaída, si está en territorio previamente irradiado o no y de la factibilidad de una resección quirúrgica.

De manera global, se contempla la realización de radioterapia con intención radical de aquellas áreas que no hubieran sido irradiadas previamente, como puede suceder en algunas pacientes con los niveles ganglionares IV o cadena mamaria interna ipsilateral, así como la reirradiación en aquellas áreas que lo hubieran sido previamente.

■ **No irradiación ganglionar previa**

- *pN0*: no indicación de irradiación ganglionar. *pN+/pNx*. Si se realizó linfadenectomía reglada previa de niveles

I/II, el objetivo de esta segunda cirugía será solo extirpar los ganglios afectos, mientras que, si se realizó exclusivamente BSGC o una linfadenectomía dirigida y limitada, se deberá completar la linfadenectomía de niveles I y II. Se recomienda radioterapia de las áreas ganglionares niveles III,IV y la cadena mamaria interna ipsilateral.

En las ocasiones en que los ganglios no puedan ser resecaos se recomienda la realización de sobredosificación de estas áreas tumorales macroscópicas.

**Radioterapia primaria concomitante con quimioterapia**<sup>58,59</sup>

Generalmente se utiliza en el contexto de un estudio clínico. La mayoría de estudios que analizan la radioterapia preoperatoria se han realizado en los pacientes con tumores localmente avanzados, en los que el volumen de irradiación comprende la mama y las cadenas ganglionares, por lo que la BSGC no se contempla de manera rutinaria. Sin embargo, estudios en marcha que utilizan estos protocolos contemplan la realización de BSGC de forma previa con el doble objetivo

de asegurar la estadificación y adaptar los tratamientos locales posteriores, también se plantea la realización de irradiación parcial acelerada que exige la necesidad de una estadificación ganglionar negativa. Se contemplan 2 escenarios:

- cN0 y BSGC negativa o PET negativo: solo estaría indicada la irradiación ganglionar en los casos de T3/T4 o en tumores superiores a 2 cm con factores de alto riesgo como grado III, infiltración linfovascular, premenopausia, receptores hormonales negativos.
- cN1 con confirmación citológica o histológica o BSGC positiva o PET positivo: indicada la irradiación ganglionar. Valorar la inclusión de la mama interna ipsilateral en caso de T3/T4 o en tumores superiores a 2 cm con factores de alto riesgo como grado III, infiltración linfovascular, premenopausia, receptores hormonales negativos o T3-4.

#### Técnica, dosis y fraccionamiento<sup>100,101</sup>

La irradiación ganglionar en el cáncer de mama incluye los niveles axilares I, II, III, el supraclavicular o IV axilar y la cadena mamaria ipsilateral.

Debe valorarse la irradiación en inspiración profunda mantenida (breath-hold) en las pacientes con afectación de la mama izquierda. No se recomienda la técnica de «high-tangents», sino la dosimetría individualizada adaptando la mejor técnica disponible, incluidas IMRT o VMAT.

Las dosis recomendadas son las mismas que para la mama o la pared torácica, es decir 40,05 Gy en 15 fracciones (2,67 Gy/f). El esquema ultrafraccionado de 5 fracciones, totalmente justificado para la irradiación de mama o de pared torácica, por el momento no puede considerarse estándar para la irradiación ganglionar. En caso de necesidad de sobredosificación ganglionar, esta puede realizarse de forma concomitante. El esquema clásico de 50 Gy en 25 fracciones no debería ser utilizado.

La dosis total y el fraccionamiento empleados para la reirradiación deberán ser individualizadas teniendo en cuenta el tratamiento previo y el tiempo transcurrido. No existe contraindicación para la utilización de fraccionamientos acelerados. En estos casos puede valorarse la utilización de haces de protones.

#### Financiación

Ninguno de los autores ha recibido financiación para este trabajo.

#### Consideraciones éticas

Los autores declaran que han seguido los protocolos y guías de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de los pacientes.

#### Conflicto de interés

Todos los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

#### Agradecimientos

Juan María De la Cámara de las Heras, Bibliotecomista del Hospital de La Ribera, Alzira.

#### Appendix A. Miembros del Panel de Expertos de la SESPm

Jose Aguilar Jiménez. Unidad de Cirugía General, Hospital Universitario La Fe, Valencia, España

Miguel Chiva. Unidad Radiodiagnóstica, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España

Alicia Córdoba. Unidad de Patología Hospital Universitario de Navarra, Pamplona, España

Sheila de la Torre Fernández. Unidad de Medicina Nuclear, Hospital de Torrejón, Madrid, España

José Ferrer Rebolleda. Unidad de Medicina Nuclear ASCIRES, Hospital General, Valencia, España

Amanda Flaquer. Unidad de Oncología Radioterápica, Hospital Universitario de Araba, Vitoria, España

Julia Giménez Climent. Unidad de Cirugía General, Instituto Valenciano de Oncología, Valencia, España

Amparo González. Unidad de Oncología Radioterápica, Hospital General de Valencia, España

Elena Goñi Gironés. Unidad de Medicina Nuclear, Hospital Universitario de Navarra, España

Salomón Menjón Beltrán. Unidad de Ginecología, Hospital Virgen de las Nieves, Granada, España

Antonio Mariscal. Unidad de Radiodiagnóstico, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Barcelona, España

Ángel Montero. Unidad de Oncología Radioterápica, Hospital HM Sanchinarro, Madrid, España

Ricardo Pardo García. Consultant Oncoplastic Breast Surgeon, Royal Bolton NHS Foundation Trust, Inglaterra

Vicente Peg. Unidad de Patología, Hospital Universitario de La Vall d'Hebrón, Barcelona, España

Maria Jesús Pla Farnós. Unidad de Ginecología, Hospital Universitari de Bellvitge, Barcelona, España

José Luis Raya. Unidad de Radiodiagnóstico, Hospital Reina Sofía de Córdoba, Córdoba, España

Juan Ignacio Rayo Madrid. Unidad de Medicina Nuclear, Complejo Hospitalario de Badajoz, Badajoz, España

Maria Eugenia Rioja Martín. Unidad de Medicina Nuclear, MD Anderson Cancer Center, Madrid, España

Jose Ignacio Sánchez Méndez. Unidad de Ginecología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

Irene Vicente Zapata. Unidad de Radiodiagnóstico, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España

Begoña Vieites. Unidad de Patología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

Isabel Villanego. Unidad de Oncología Radioterápica, Hospital Puerta del Mar, Cádiz, España

#### Bibliografía

1. Magnoni F, Galimberti V, Corso G, Intra M, Sacchini V, Veronesi P. Axillary surgery in breast cancer: an updated historical perspective. *Semin Oncol.* 2020;47:341–52. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2020.09.001>.
2. Chang JM, Leung JWT, Moy L, Ha SM, Moon WK. Axillary nodal evaluation in breast cancer: state of the art.

- Radiology*. 2020;295:500–15. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020192534>.
3. Bernet L, Piñero A, Vidal-Sicart S, Peg V, Giménez J, Algara M, et al, editores. Consenso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama. Revisión 2013 de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. *Rev Senol Patol Mamar*. 2014;27(1):43–53.
  4. Guyatt GH, Oxman AD, Schünemann HJ, Tugwell P, Knottnerus A. GRADE guidelines: a new series of articles in the Journal of Clinical Epidemiology. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):380–2. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.09.011>.
  5. Fougo JL, Amendoeira I, Brito MJ, Correia AP, Gonçalves A, Honavar M, et al. Sentinel node total tumour load as a predictive factor for non-sentinel node status in early breast cancer patients - The porttlet study. *Surg Oncol*. 2020;32:108–14. <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2019.11.008>.
  6. Marino MA, Avendano D, Zapata P, Riedl CC, Pinker K. Lymph node imaging in patients with primary breast cancer: concurrent diagnostic tools. *Oncologist*. 2020;25(2):e231–42. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2019-0427>.
  7. Hotton J, Salleron J, Henrot P, Buhler J, Leufflen L, Rauch P, et al. Pre-operative axillary ultrasound with fine-needle aspiration cytology performance and predictive factors of false negatives in axillary lymph node involvement in early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2020;183(3):639–47. <https://doi.org/10.1007/s10549-020-05830-z>.
  8. Bedi DG. Axillary lymph nodes in breast cancer: ultrasound appearance. *AJR Am J Roentgenol*. 2011;197(1):W194. <https://doi.org/10.2214/AJR.10.6172> PMID: 21700988.
  9. Amonkar SJ, Oates E, McLean L, Nicholson S. Pre-operative staging of the axilla in primary breast cancer. By redefining the abnormal appearing node can we reduce investigations without affecting overall treatment? *Breast*. 2013;22(6):1114–8. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2013.06.004>.
  10. Bhandari A, Xia E, Wang Y, Sindan N, Kc R, Guan Y, et al. Impact of sentinel lymph node biopsy in newly diagnosed invasive breast cancer patients with suspicious node: a comparative accuracy survey of fine-needle aspiration biopsy versus core-needle biopsy. *Am J Transl Res*. 2018;10(6):1860–73.
  11. Balasubramanian I, Fleming CA, Corrigan MA, Redmond HP, Kerin MJ, Lowery AJ. Meta-analysis of the diagnostic accuracy of ultrasound-guided fine-needle aspiration and core needle biopsy in diagnosing axillary lymph node metastasis. *Br J Surg*. 2018;105(10):1244–53. <https://doi.org/10.1002/bjs.10920>.
  12. Van der Noordaa MEM, Vrancken Peeters MTFD, Rutgers EJT. The intraoperative assessment of sentinel nodes - standards and controversies. *Breast*. 2017;34(1):S64–9. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2017.06.031>.
  13. Costin AI, Păun I, Vârcuș F, Răcăreanu MM, Lomaca I, Costin AG, et al. Intraoperative assessment of sentinel lymph nodes in early-stage breast cancer. *Romanian J Morphol Embryol*. 2018;59(4):1033–9.
  14. Cipolla C, Graceffa G, Cabibi D, Gangi G, Latteri M, Valerio MR, et al. Current role of intraoperative frozen section examination of sentinel lymph node in early breast cancer. *Anticancer Res*. 2020;40(3):1711–7. <https://doi.org/10.21873/anticancer.14124>.
  15. Tsujimoto M, Nakabayashi K, Yoshidome K, Kaneko T, Iwase T, Akiyama F, et al. One-step nucleic acid amplification for intraoperative detection of lymph node metastasis in breast cancer patients. *Clin Cancer Res*. 2007;13(16):4807–16. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-2512>.
  16. Tiernan JP, Verghese ET, Nair A, Pathak S, Kim B, White J, et al. Systematic review and meta-analysis of cytokeratin 19-based one-step nucleic acid amplification versus histopathology for sentinel lymph node assessment in breast cancer. *Br J Surg*. 2014;101(4):298–306. <https://doi.org/10.1002/bjs.9386>.
  17. Peg V, Sansano I, Vieites B, Bernet L, Cano R, Córdoba A, et al. Role of total tumour load of sentinel lymph node on survival in early breast cancer patients. *Breast*. 2017;33:8–13. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2017.02.011>.
  18. Kim YG, Song IH, Lee H, Kim S, Yang DH, Kim N, et al. Challenge for diagnostic assessment of deep learning algorithm for metastases classification in sentinel lymph nodes on frozen tissue section digital slides in women with breast cancer. *Cancer Res Treat*. 2020;52(4):1103–11. <https://doi.org/10.4143/crt.2020.337>.
  19. K Young-Gon, In Hye S, Hyunna L, Sungchul K, Yang Dong H, Kim Namkug, et al. Challenge for diagnostic assessment of deep learning algorithm for metastases classification in sentinel lymph nodes on frozen tissue section digital slides in women with breast cancer. *Cancer Res Treat*. 2020;52(4):1103–11.
  20. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. The eighth edition AJCC cancer staging manual: continuing to build a bridge from a population-based to a more «personalized» approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(2):93–9. <https://doi.org/10.3322/caac.21388>.
  21. 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;8(9):2016. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0162605>. eCollection e0162605.
  22. Wong W, Rubenchik I, Nofech-Mozes S, Slodkowska E, Parra-Herran C, Hanna WM, et al. Intraoperative assessment of sentinel lymph nodes in breast cancer patients post-neoadjuvant therapy. *Technol Cancer Res Treat*. 2019;1(18):1533033818821104.
  23. Weaver DL, Ashikaga T, Krag DN, Skelly JM, Anderson SJ, Harlow SP, et al. Effect of occult metastases on survival in node-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2011;364(5):412–21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1008108>.
  24. Houvenaeghel G, de Nonneville A, Cohen M, Chopin N, Coutant C, Reyat F, et al. Lack of prognostic impact of sentinel node micro-metastases in endocrine receptor-positive early breast cancer: results from a large multicenter cohort. *ESMO Open*. 2021;6(3):100151.
  25. Luz FAC, Araújo RA, Silva MJB. Decreased survival of invasive ductal breast cancer patients with two macrometastatic lymph nodes among few resected ones: should current sentinel-lymph-node guidelines be revised? *Front Oncol*. 2021;19:669890 doi: 10.3389/fonc.2021.669890. Erratum in: *Front Oncol*. 2021 Sep 06;11:755438 PMID: 34350113; PMCID: PMC8327777.
  26. Sansano I, Vieites B, Sancho de Salas M, García C, Amendoeira I, Bernet L, et al. Axillary staging based on molecular analysis: results of the B-CLOSER-II study. *Pathol Res Pract*. 2020;216(11):153197.
  27. Mamounas EP. Optimizing surgical management of the axilla after neoadjuvant chemotherapy: an evolving story. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(8):2124–6. <https://doi.org/10.1245/s10434-018-6537-z>.
  28. Moo TA, Edelweiss M, Hajiyeva S, Stempel M, Raiss M, Zabor EC, et al. Is low-volume disease in the sentinel node after neoadjuvant chemotherapy an indication for axillary dissection? *Ann Surg Oncol*. 2018;25(6):1488-1494. doi:10.1245/s10434-018-6429-2. Erratum in: *Ann Surg Oncol*. 2020 Dec;27(Suppl 3):966 PMID: 29572705; PMCID: PMC5930130.
  29. Boileau JF, Poirier B, Basik M, Holloway CM, Gaboury L, Sideris L, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positive breast cancer: the SN FNAC study. *J Clin Oncol*. 2015;33:258–64.
  30. Boughey JC, Ballman KV, Hunt KK, McCall LM, Mittendorf EA, Ahrendt GM, et al. Axillary ultrasound after neoadjuvant chemotherapy and its impact on sentinel lymph node surgery: results from the American College of Surgeons Oncology Group Z1071 Trial (Alliance). *J Clin Oncol*. 2015;33:3386–93.

31. Boughey JC, Ballman K, Symmans WF, McCall LM, Mittendorf EA, Ahrendt G, et al. Identification and resection of clipped node decreases the false-negative rate of sentinel lymph node surgery in patients presenting with node-positive breast cancer (T0-T4, N1-N2) who receive neoadjuvant chemotherapy: results from ACOSOG Z1071 (Alliance). *Ann Surg* 2016;263(4):802-7. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001114>.
32. Chun JW, Kim J, Chung IY, Ko BS, Kim HJ, Lee JW, et al. Sentinel node biopsy alone for breast cancer patients with residual nodal disease after neoadjuvant chemotherapy. *Sci Rep*. 2021;11(1):9056.
33. Almahariq MF, Levitin R, Quinn TJ, Chen PY, Dekhne N, Kiran S, et al. Omission of axillary lymph node dissection is associated with inferior survival in breast cancer patients with residual N1 nodal disease following neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2021;28(2):930–40.
34. Mamounas EP, Brown A, Anderson S, Smith R, Julian T, Miller B, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol*. 2005;23(12):2694–702. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.05.188>.
35. Bossuyt V. Processing and reporting of breast specimens in the neoadjuvant setting. *Surg Pathol Clin*. 2018;11(1):213–30. <https://doi.org/10.1016/j.path.2017.09.010> Epub 2017 Dec 11.
36. Provenzano E. Neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: moving beyond pathological complete response in the molecular age. *Acta Med Acad*. 2021;50(1):88–109. <https://doi.org/10.5644/ama2006-124.328>.
37. Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, Rajan R, Kuerer H, Valero V, et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2007;25(28):4414–22. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.10.6823> Epub 2007 Sep 4. PMID: 17785706.
38. Ogston KN, Miller ID, Payne S, Hutcheon AW, Sarkar TK, Smith I, et al. A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: prognostic significance and survival. *Breast*. 2003;12(5):320–7. [https://doi.org/10.1016/s0960-9776\(03\)00106-1](https://doi.org/10.1016/s0960-9776(03)00106-1).
39. Kuroi K, Toi M, Tsuda H, Kurosumi M, Akiyama F. Issues in the assessment of the pathologic effect of primary systemic therapy for breast cancer. *Breast Cancer*. 2006;13(1):38–48. <https://doi.org/10.2325/jbcs.13.38>.
40. Martelli G, Boracchi P, Orenti A, Lozza L, Maugeri I, Vetrone G, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in older T1N0 breast cancer patients: 15-year results of trial and out-trial patients. *Eur J Surg Oncol*. 2014;40(7):805–12. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2014.03.029>.
41. Matar R, Barrio AV, Sevilmedu V, Le T, Heerdt A, Morrow M, et al. Can we successfully de-escalate axillary surgery in women aged  $\geq 70$  years with ductal carcinoma in situ or early-stage breast cancer undergoing mastectomy? *Ann Surg Oncol*. 2022;7. <https://doi.org/10.1245/s10434-021-11140-5>.
42. Sun J, Mathias BJ, Sun W, Fulp WJ, Zhou JM, Laronga, et al. Is it Wise to omit sentinel node biopsy in elderly patients with breast cancer? *Ann Surg Oncol*. 2021;28(1):320–9. <https://doi.org/10.1245/s10434-020-08759-1>.
43. Ruiz J, Maldonado G, Ablah E, Okut H, Reyes J, Quinn K, et al. Could lymph node evaluation be eliminated in nearly 50% of women with early stage ER/PR positive breast cancer? *Am J Surg*. 2020;220(6):1417–21. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2020.10.003>.
44. Cody HS, Snider H. Consensus guideline on axillary management for patients with in-situ and invasive breast cancer: a concise overview consensus guideline on axillary management for patients with in-situ and invasive breast cancer: a concise overview. The American Society of Breast Surgeons; 2022. Disponible en: <https://www.breastsurgeons.org/docs/statements/Consensus-Guideline-on-the-Management-of-the-Axilla-Concise-Overview.pdf>.
45. Grimm LJ, Ryser MD, Partridge AH, Thompson AM, Thomas JS, Wesseling J, et al. Surgical upstaging rates for vacuum assisted biopsy proven DCIS: implications for active surveillance trials. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(12):3534–40. <https://doi.org/10.1245/s10434-017-6018-9>.
46. Ansari B, Ogston SA, Purdie CA, Adamson DJ, Brown DC, Thompson AM. Meta-analysis of sentinel node biopsy in ductal carcinoma in situ of the breast. *Br J Surg*. 2008;95(5):547–54. <https://doi.org/10.1002/bjs.6162>.
47. Osako T, Iwase T, Kimura K, Horii R, Akiyama F. Detection of occult invasion in ductal carcinoma in situ of the breast with sentinel node metastasis. *Cancer Sci*. 2013;104(4):453–7. <https://doi.org/10.1111/cas.12095>.
48. de Oliveria-Junior I, Petri Nahas EA, Cherem AC, Nahas-Neto J, da Costa Vieira RA. Sentinel lymph node biopsy in T3 and T4b breast cancer: analysis in a tertiary cancer hospital and systematic literatura review. *Breast Care*. 2021;16:27–35. <https://doi.org/10.1159/000504693>.
49. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Costantino JP, et al. Sentinel lymph node resection compared with conventional axillary-lymph node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP-B32 randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(10):927–33.
50. de Boer M, van Deurzen CH, van Djick JAAM, Borm GF, van Diest PJ, Adang EMM, et al. Micrometastases or isolated tumor cells and the outcome of breast cancer. *N Engl J Med*. 2009;361:653–63.
51. Galimberti V, Cole BF, Zurrira S, Viale G, Luini A, Veronesi P, et al. IBCSG23-01 randomised controlled trial comparing axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel node micrometastases. *Lancet Oncol*. 2013;14:297–305.
52. Sola M, Alberro JA, Fraile M, Santesteban P, Ramos M, Fabregas R, et al. Complete axillary lymph node dissection versus clinical follow-up in breast cancer patients with sentinel node micro metastasis: final results from the multicenter clinical trial AATRM048/13/2000. *Ann Surg Oncol*. 2013;20:120–7.
53. Giuliano AE, Ballman KV, McCall L, Beitsch PD, Brennan MB, Kelemen PR, 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 randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;318(10):918–26.
54. Tinterri C, Gentile D, Gatzemeier W, Sagona A, Barbieri E, Testori A, et al. SINODAR-ONE Collaborative Group. Preservation of axillary lymph nodes compared with complete dissection in T1-2 breast cancer patients presenting one or two metastatic sentinel lymph nodes: the SINODAR-ONE multicenter randomized clinical trial. *Ann Surg Oncol*. 2022:12 <https://doi.org/10.1245/s10434-022-11866-w>.
55. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, Meijnen P, van de Velde CJ, Mansel RE, et al. Radiotherapy or Surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomized, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(12):1303–3110.
56. Savolt A, Peley G, Polgar C, Udvarhelyi N, Rubovszky G, Kovacs E, et al. Eight-year follow-up result of the OTOASOR trial: the Optimal Treatment Of the Axilla- Surgery or Radiotherapy after positive sentinel lymph node biopsy in early-stage breast

- cancer: a randomized, single centre, phase III, non-inferiority trial. *Eur J Surg Oncol.* 2017;43(4):672–9.
57. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, Fliege 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.
  58. Ciervide R, Montero A, Garcia-Aranda M, Vega E, Herrero M, Ramírez N. Neoadjuvant chemoradiation for unfavourable breast cancer patients: a prospective cohort study. *J Clin Trials.* 2019;9:363.
  59. M Ahmed, F Jozsa, Douek M. A systematic review of neoadjuvant radiotherapy in the treatment of breast cancer. *Ecancermedicalscience.* 2021;22(15):1175. <https://doi.org/10.3332/ecancer.2021.1175>.
  60. Murphy BL, Jakub JW, Assad M, Day CN, Hoskin TL, Habermann EB, et al. Sentinel lymph node removal after neoadjuvant chemotherapy in clinically node-negative patients: when to stop? *Ann Surg Oncol.* 2021;28(2):888–93.
  61. Dubsky P, Pinker K, Cardoso F, Montagna G, Ritter M, Denkert C, et al. Breast conservation and axillary management after primary systemic therapy in patients with early-stage breast cancer: the Lucerne toolbox. *Lancet Oncol.* 2021;22(1):e18–28. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30580-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30580-5).
  62. Giménez-Climent J, Marín-Hernández C, Fuster-Diana CA, Torró-Richart JA, Navarro-Cecilia J. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer after neoadjuvant therapy using a magnetic tracer versus standard technique: a multicentre comparative non-inferiority study (IMAGINE-II). *Int J Surg Open.* 2021;35(100):404.
  63. Kurylcio A, Pelc Z, Skórzewska M, Rawicz-Pruszyński K, Mlak R, Gęca K, et al. Superparamagnetic iron oxide for identifying sentinel lymph node in breast cancer after neoadjuvant chemotherapy: feasibility study. *J Clin Med.* 2021;10(14):3149.
  64. Kahler-Ribeiro-Fontana S, Pagan E, Magnoni F, Vicini E, Morigi C, Corso, et al. Long-term standard sentinel node biopsy after neoadjuvant treatment in breast cancer: a single institution ten-year follow-up. *Eur J Surg Oncol.* 2021;47(4):804–12. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2020.10.014>.
  65. Leonardi MC, Arrobio C, Gandini S, Volpe S, Colombo F, La Rocca E, et al. Predictors of positive axillary non-sentinel lymph nodes in breast cancer patients with positive sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant systemic therapy. *Radiother Oncol.* 2021;163:128–35. <https://doi.org/10.1016/j.radonc>.
  66. Samiei S, de Mooij CM, Lobbes MBI, Keymeulen KBMI, van Nijnatten TJA, Smidt ML. Diagnostic performance of noninvasive imaging for assessment of axillary response after neoadjuvant systemic therapy in clinically node-positive breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg.* 2021;273(4):694–700. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000004356>.
  67. Caudle AS, Yang WT, Krishnamurthy S, Mittendorf EA, Black DM, Gilcrease MZ, et al. Improved axillary evaluation following neoadjuvant therapy for patients with node-positive breast cancer using selective evaluation of clipped nodes: implementation of targeted axillary dissection. *J Clin Oncol.* 2016;34(10):1072–8. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.64.0094>.
  68. van Nijnatten TJA, Simons JM, Smidt ML, van der Pol CC, van Diest PJ, Jager A, et al. Novel less-invasive approach for axillary staging after neoadjuvant chemotherapy in patients with axillary node-positive breast cancer by combining radioactive iodine seed localization in the axilla with the sentinel node procedure (RISAS): a Dutch prospective multicenter validation study. *Clin Breast Cancer.* 2017;17(5):399–402.
  69. Donker M, Straver ME, Wesseling J, Loo CE, Schot M, Drukker CA, et al. Marking axillary lymph nodes with radioactive iodine seeds for axillary staging after neoadjuvant systemic treatment in breast cancer patients: the MARI procedure. *Ann Surg.* 2015;261(2):378–82.
  70. Pelc Z, Skórzewska M, Kurylcio M, Nowikiewicz T, Mlak R, Sędlak K, et al. A propensity score matched analysis of superparamagnetic iron oxide versus radioisotope sentinel node biopsy in breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy. *Cancers (Basel).* 2022;14(3):676. <https://doi.org/10.3390/cancers14030676> PMID: 35158944; PMCID: PMC8833727.
  71. Hartmann S, Kühn T, de Boniface J, Stachs A, Winkelmann A, Frisell J, et al. Carbon tattooing for targeted lymph node biopsy after primary systemic therapy in breast cancer: prospective multicentre TATTOO trial. *Br J Surg.* 2021;108(3):302–7.
  72. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, Taback B, et al. Alliance for clinical trials in oncology. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA.* 2013;310(14):1455–61. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.278932>.
  73. Classe JM, Loaec C, Gimbergues P, Alran S, de Lara CT, Dupre PF, et al. Sentinel lymph node biopsy without axillary lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy is accurate and safe for selected patients: the GANEA 2 study. *Breast Cancer Res Treat.* 2019;173(2):343–52. <https://doi.org/10.1007/s10549-018-5004-7>.
  74. Wong SM, Basik M, Florianova L, Margolese R, Dumitra S, Muanza T, et al. Oncologic safety of sentinel lymph node biopsy alone after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2021;28(5):2621–9. <https://doi.org/10.1245/s10434-020-09211-0> Epub 2020 Oct 23. PMID: 33095362.
  75. Vieites B, López-García MÁ, Martín-Salvago MD, Ramirez-Tortosa CL, Rezola R, Sancho M, et al. Predictive and prognostic value of total tumor load in sentinel lymph nodes in breast cancer patients after neoadjuvant treatment using one-step nucleic acid amplification: the NEOVATTL study. *Clin Transl Oncol.* 2021;23(7):1377–85. <https://doi.org/10.1007/s12094-020-02530-4>.
  76. Pereira Arias-Bouda LM, Vidal-Sicart S, Valdés Olmos RA. Preoperative and intraoperative lymphatic mapping for radioguided sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Atlas of Lymphoscintigraphy and Sentinel Node Mapping.* Italy: Springer; 2019. p. 185–217.
  77. Ahmed M, Purushotham AD, Douek M. Novel techniques for sentinel lymph node biopsy in breast cancer: a systematic review. *Lancet Oncol.* 2014;15(8):e351–62.
  78. Kedrzycki MS, Leiloglou M, Ashrafian H, Jiwa N, Thiruchelvam PTR, Elson DS, et al. Meta-analysis comparing fluorescence imaging with radioisotope and blue-dye-guided sentinel node identification for breast cancer surgery. *Ann Surg Oncol.* 2021;28:3738–48. <https://doi.org/10.1245/s10434-020-09288-7>.
  79. Tasevski R, Gogos AJ, Mann GB. Reoperative sentinel lymph node biopsy in ipsilateral breast cancer relapse. *Breast.* 2009;18(5):322–6.
  80. Poodt IGM, Vugts G, Schipper RJ, Nieuwenhuijzen GAP. Repeat sentinel lymph node biopsy for ipsilateral breast tumor recurrence: a systematic review of the results and impact on prognosis. *Ann Surg Oncol.* 2018;25(5):1329–39. <https://doi.org/10.1245/s10434-018-6358-0>.
  81. Yoon CI, Ahn SG, Kim D, Choi JE, Bae SJ, Cha CH, et al. Repeat sentinel lymph node biopsy for ipsilateral breast tumor recurrence after breast conserving surgery with sentinel lymph node biopsy: pooled analysis using data from a systematic review and two institutions. *Front Oncol.* 2020;23(10), 518568. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.518568>.

82. Maaskant-Braat AJ, Roumen RM, Voogd AC, Pijpers R, Luiten EJ, Rutgers EJ, et al. Sentinel node and recurrent breast cancer (SNARB): results of a nationwide registration study. *Ann Surg Oncol.* 2013;20(2):620–6. <https://doi.org/10.1245/s10434-012-2625-7>.
83. Gradishar WJ, Anderson BO, Abraham J, Aft R, Agnese D, Allison KH, et al. Breast cancer, Version 3.2020, NCCN Clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Cancer Netw.* 2020;18:452–78. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2020.0016>.
84. Yao Y, Sun L, Meng Y, Zhuang Y, Zhao L, Yu Q, et al. Breast-conserving surgery in patients with mammary paget's disease. *J Surg Res.* 2019;241:178–87. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2019.03.025>.
85. Sisti A, Huayllani MT, Restrepo DJ, Boczar D, Advani P, Lu X, et al. Paget disease of the breast: A national retrospective analysis of the US population. *Breast Dis.* 2020;39:119–26.
86. Gong J, Yu Y, Wu G. Should internal mammary lymph node sentinel biopsy be performed in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol.* 2019;17:135.
87. van Loevezijn AA, Bartels SAL, van Duijnhoven FH, Heemsbergen WD, Bosma SCJ, Elkhuizen PHM, et al. Internal mammary chain sentinel nodes in early-stage breast cancer patients: toward selective removal. *Ann Surg Oncol.* 2019;26(4):945–53. <https://doi.org/10.1245/s10434-018-7058-5>.
88. Whelan TJ, Olivotto IA, Parulekar WR, Ackerman I, Chua BH, Nabid A, et al. Regional nodal irradiation in early-stage breast cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(4):307–16.
89. Poortmans PM, Collette S, Kirkove C, Van Limbergen E, Budach V, Struikmans H, et al. Internal mammary and medial supraclavicular irradiation in breast cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(4):317–27. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1415369>.
90. Bayo E, Herruzo I, Arenas M, Algara M. Consensus on the regional lymph nodes irradiation in breast cancer. *Clin Transl Oncol.* 2013;15(10):766–73.
91. Jagsi R, Chadha M, Moni J, Ballman K, Laurie F, Buchholz TA, et al. Radiation field design in the ACOSOG Z0011 (Alliance) Trial. *J Clin Oncol.* 2014;32(32):3600–6.
92. Albright EL, Lizarraga IM. Regional nodal recurrence after treatment for breast cancer. *Curr Breast Cancer Rep.* 2020;12:336–43. <https://doi.org/10.1007/s12609-020-00392-x>.
93. Pedersen AN, Møller S, Steffensen KD, Haahr V, Jensen M, Kempel MM, et al. Supraclavicular recurrence after early breast cancer: a curable condition? *Breast Cancer Res Treat.* 2011;125(3):815–22. <https://doi.org/10.1007/s10549-010-0918-8>.
94. Noh JM, Park W, Suh CO, et al. Is elective nodal irradiation beneficial in patients with pathologically negative lymph nodes after neoadjuvant chemotherapy and breast-conserving surgery for clinical stage II-III breast cancer? A multicentre study (KROG 12-05). *Br J Cancer.* 2014;110:1420–6.
95. Nagar H, Mittendorf EA, Strom EA, Perkins GH, Oh JL, Tereffe W, et al. Local-regional recurrence with and without radiation therapy after neoadjuvant chemotherapy and mastectomy for clinically staged T3N0 breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81:782–7.
96. Arenas M, Montero Á, de Las Peñas MD, Algara M. The position and current status of radiation therapy after primary systemic therapy in breast cancer: a national survey-based expert consensus statement. *Clin Transl Oncol.* 2016;18(6):582–91. <https://doi.org/10.1007/s12094-015-1401-0>.
97. Rowell NP. Radiotherapy to the chest wall following mastectomy for node-negative breast cancer: a systematic review. *Radiother Oncol.* 2009;91(1):23–32. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2008.09.026>.
98. Peng G, Zhou Z, Jiang M, Yang F. Can a subgroup at high risk for LRR be identified from T1-2 breast cancer with negative lymph nodes after mastectomy? A meta-analysis. *Biosci Rep.* 2019;39(9). <https://doi.org/10.1042/BSR20181853> BSR20181853.
99. Brackstone M, Baldassarre FG, Perera FE, et al. Management of the axilla in early-stage breast cancer: Ontario Health (Cancer Care Ontario) and ASCO Guideline. *J Clin Oncol.* 2021;39(27):3056–82. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.00934> Epub 2021 Jul 19. PMID: 34279999.
100. Wag SL, Fang H, Song YW. Hypofractionated versus conventional fractionated postmastectomy radiotherapy for patients with high-risk breast cancer: a randomised, non-inferiority, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(3):352–60.
101. Koulis TA, Nichol AM, Truong PT, Speers C, Gondara L, Tyllesley S, et al. Hypofractionated adjuvant radiation therapy is effective for patients with lymph node-positive breast cancer: a population-based analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2020;108(5):1150–8.