

MANEJO DE AXILA POSNEOADYUVANCIA EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA Y AXILA PREVIAMENTE POSITIVA

VÍCTOR ACOSTA MARIN, VÍCTOR ACOSTA FREITES, ANA RAMÍREZ C, CARMEN MARÍN M, ALBERTO CONTRERAS S, JORGE PÉREZ F, ITALA LONGOBARDI T, MARTHELENA ACOSTA M, OSCAR MARTÍNEZ, VIRGINIA MALDONADO, ANA GORDILLO

CENTRO CLÍNICO DE ESTEREOTAXIA - CECLINES, CARACAS, VENEZUELA.

RESUMEN

OBJETIVO: Evaluar utilidad de la biopsia de ganglio centinela en relación con recaídas, y supervivencia en pacientes con cáncer de mama y axila positiva que recibieron neoadyuvancia. **MÉTODO:** 128 pacientes (mediana, 49 años) con cáncer de mama y metástasis axilar, identificadas mediante citología axilar (68 %) o con biopsia del ganglio centinela (32 %). Todas recibieron neoadyuvancia y se les practicó biopsia del ganglio centinela posneoadyuvancia. En el caso de ganglio centinela negativo, se omitió la disección axilar. Pacientes con ganglio centinela positivo o presentaron falla, fueron a disección axilar. **RESULTADOS:** La identificación del ganglio centinela pos neoadyuvancia fue 88,3 %. 64 (57,8 %) pacientes no registraron afectación ganglionar, 39 (30,5 %) reportaron ganglio centinela metastásico, 15 (11,7 %) presentaron falla en la identificación. El número promedio de ganglio centinela fue de 2,1 ganglios. Se realizó disección axilar en 54 (39,8 %) pacientes con centinela positivo y en caso de falla. Tasa de negativización de enfermedad axilar de 65,6 %. 1 recaída en axila (0,8 %). 18 (14,1 %) fallecimientos. A 9 años de seguimiento, las pacientes con ganglio centinela negativos posneoadyuvancia presentaron una supervivencia global y libre de enfermedad superior a aquellas con ganglio centinela positivos posneoadyuvancia. **CONCLUSIÓN:** Nuestros hallazgos apoyan el uso de la biopsia del ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama y axila positiva, tratadas con neoadyuvancia muestran una respuesta clínica e imagenológica completa en axila, evitando así la realización de disecciones axilares innecesarias.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de mama, biopsia, ganglio centinela, terapia neoadyuvante.

SUMMARY

OBJECTIVE: To evaluate the usefulness of the sentinel lymph node biopsy in relation to relapses and survival in patients with breast cancer and positive axilla after neoadjuvant therapy. **METHOD:** 128 patients (median, 49 years) with breast cancer and axillary metastases, identified by axillary cytology (68 %) or sentinel lymph node biopsy (32 %), who underwent sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant therapy. In the case of negative sentinel lymph node, axillary dissection was omitted. Patients with positive sentinel lymph node or presented failure identifying the node underwent axillary dissection. **RESULTS:** The identification rate of sentinel lymph node in the post-neoadjuvant setting was 88.3 %. 64 (57.8 %) patients did not register lymph node involvement, 39 (30.5 %) reported metastatic sentinel lymph node, and 15 (11.7 %) presented failure. The mean of sentinel lymph nodes was 2.1. Axillary dissection was performed in 54 (39.8 %) patients with positive sentinel lymph node and in case of failure. Negativization rate of axillary disease was 65.6 % 01 axillary relapse (0.8 %). 18 (14.1 %) deaths. At 9 years of follow-up, patients with negative sentinel lymph nodes post-neoadjuvant treatment had a higher overall and disease-free survival than those with positive sentinel lymph nodes post-neoadjuvant treatment. **CONCLUSION:** Our findings support the use of sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer and positive axilla, which treated with neoadjuvant treatment, shows a complete clinical and imaging response in the axilla, thus avoiding unnecessary axillary dissections.

KEYWORDS: Breast cancer, biopsy, sentinel lymph node, neoadjuvant therapy.

Recibido: 13/01/2022 Revisado: 08/03/2022

Aceptado para publicación: 15/05/2022

Correspondencia: Dr. Víctor Acosta Marín, Urb. La Florida, Av. Libertador, Edif. Siclar, PB, CECLINES, Municipio Libertador, Caracas-Venezuela, 1050.

Tel: +58-4140191550

E-mail: dr.victoracostamarin@gmail.com

Esta obra está bajo una Licencia *Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International* Licens

INTRODUCCIÓN

La Terapia Neoadyuvante (TNA) ha demostrado un claro beneficio en el tratamiento de grupos seleccionados de pacientes con cáncer de mama⁽¹⁾, entre ellos, el “sub-estadiaje”^(2,3), que permite “disminuir” la agresividad del tratamiento quirúrgico. Inclusive, trabajos recientes han planteado la posibilidad de omitir el tratamiento quirúrgico en grupos específicos de pacientes que son sometidos a la TNA y que presentan respuesta clínica e imagenológica completa^(4,5), lo que refuerza la importancia de la TNA en el tratamiento del cáncer de mama. Ciertamente, algunos subtipos de tumores de pacientes con diagnóstico de axila positiva sometidos a TNA, responden en forma satisfactoria tanto en la mama como en la axila⁽⁶⁾. Al practicar una Disección Axilar (DA), lo cual, en la actualidad, es la conducta establecida en pacientes con axila positiva^(7,8), se estaría llevando a cabo una indicación innecesaria debido a la importante negativización de los ganglios positivos posterior a la TNA. Esto, nos permite plantearnos: ¿Podemos evitar la DA en ese grupo de pacientes? Lo ideal sería poder seleccionar el grupo de pacientes que después de la TNA se beneficiaría al omitir la DA, evitando así las secuelas indeseables y limitantes que esta intervención produce.

Durante mucho tiempo se aceptó que el estado axilar era el factor pronóstico más importante en pacientes con carcinoma de mama⁽⁹⁻¹¹⁾. Axila positiva era indicación para la DA⁽¹²⁾. Es evidente, que la evolución y el conocimiento de la enfermedad, ha ubicado a estos “paradigmas”, en situación de “revisión”, observándose que en la actualidad el manejo de la axila en cáncer de mama, aun siendo esta positiva, se ha tornado muy controversial⁽¹³⁾. Parafraseando al Dr. Umberto Veronesi, el tratamiento del cáncer de la mama ha evolucionado hacia “el menor tratamiento efectivo con el mejor resultado posible”. En

ese sentido, la biología molecular ha mostrado precisión y certeza para afinar el diagnóstico y mejorar las predicciones del pronóstico y las respuestas a los tratamientos⁽¹⁴⁾. No obstante, ya no como factor pronóstico sino como identificación de la magnitud de la enfermedad, es fundamental conocer el estado de la axila, con el fin de aplicar el tratamiento adecuado a cada paciente, en particular pacientes que reciben TNA y cuya axila muestra enfermedad metastásica antes de iniciar la terapia.

En la década de los 90, los Drs. Giuliano y col., y Krag y col., informaron acerca del beneficio de la BGC, constituyéndose este hecho en el “advenimiento más importante desde la implantación de la cirugía preservadora en cáncer de mama”⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. Más aún, trabajos recientes discuten la posibilidad de omitir DA a toda paciente con GC positivo^(10,11). Un número importante de pacientes que debutan con axila positiva para enfermedad metastásica, una vez recibido la TNA, muestran cifras elevadas de respuesta completa en mama y axila⁽¹⁷⁾. Trabajos recientes proponen un nomograma, para pacientes con axila positiva y que pos TNA muestren axila clínica y ecográficamente negativa, el cual sería capaz de predecir la ausencia de ganglios no centinela (GNC) positivos, lo que permitiría omitir la DA en estas pacientes⁽¹⁹⁻²¹⁾.

Finalmente, presentamos nuestra experiencia en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama y axila positiva y que, mostrando axila clínica y/o ecográficamente completa posterior a la TNA fueron sometidas a BGC.

MÉTODO

El presente estudio consistió en 128 pacientes con cáncer de mama evaluadas desde julio 2008 hasta diciembre 2019, y diagnosticadas con axila positiva mediante la técnica de punción aspiración con aguja fina (PAAF) o BGC previo al TNA. La técnica empleada para la BGC fue la dual con Tecnecio 99 + azul patente. En algunos casos se utilizó solo azul patente. La mayoría

de las pacientes (88,3 %, 113/128) recibió quimioterapia, el resto recibió hormonoterapia (11,7 %, 15/128). Taxanos, adriamicina y ciclofosfamida fue el esquema de tratamiento fundamentalmente empleado (82,8 %, 106/128). La terapia hormonal se basó en inhibidores de aromatasa. La mayoría de las pacientes recibieron radioterapia adyuvante (78,1 %, 100/128).

Una vez cumplido el TNA, se evaluó la axila clínica y ecográficamente. En caso de ser reportada como sospechosa, se llevó a cabo PAAF, de esta, ser negativa hicimos BGC; de ser positiva la PAAF para enfermedad metastásica, se practicó DA. En el caso de falla en la identificación de GC, se efectuó DA (Figura 1).

Todas las pacientes se trataron con cirugía, las técnicas utilizadas fueron: cirugía preservadora (42,2 %), mastectomía radical modificada (30,5 %) y mastectomía total (27,3 %).

El esquema de seguimiento fue, clínico cada seis (6) meses e imagenológico anualmente los primeros cinco (5) años. Posteriormente,

las pacientes fueron evaluadas cada año. Esta estrategia se modificó cuando, desde el punto de vista clínico y/o imagenológico, se consideró pertinente.

En el análisis estadístico, las variables categóricas se presentan en frecuencias absolutas y porcentajes, las cuantitativas en medidas de tendencia central y de dispersión, incluyendo la mediana y el rango intercuartílico. En la comparación de variables categóricas se utilizó la prueba Chi-cuadrado y en el caso de variables continuas se utilizó la prueba t. Se aplicó el método de Kaplan Meier para la descripción de la supervivencia global y de la supervivencia libre de enfermedad, con la prueba de *Log Rank* para las comparaciones. La supervivencia global fue el tiempo de vida transcurrido desde la intervención quirúrgica hasta la muerte por cualquier causa. La supervivencia libre de enfermedad fue el tiempo de vida transcurrido entre la intervención quirúrgica hasta el evento recaída. Para el análisis estadístico de los datos se utilizó el paquete SPSS versión 22.

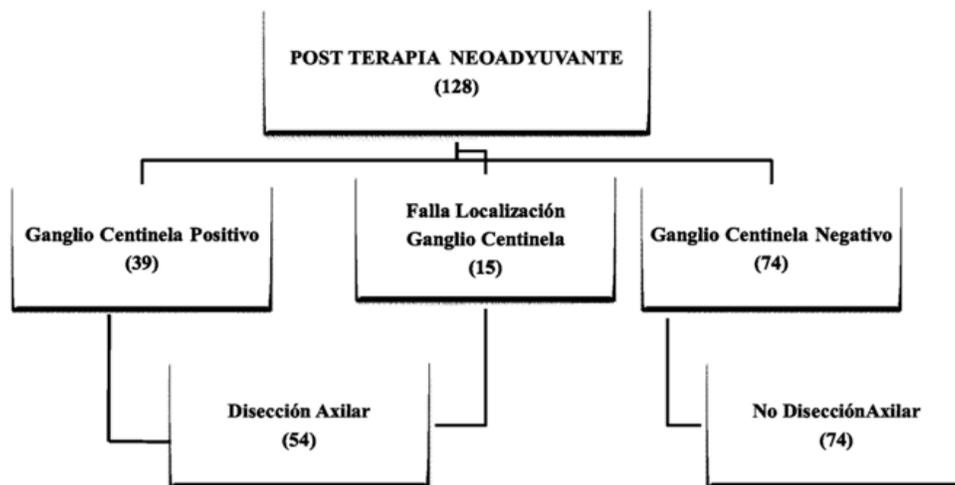


Figura 1. Posterior a la aplicación de TNA.

RESULTADOS

En total se examinaron 128 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, con axila positiva identificadas mediante PAAF (68 %, 87/128) o BGC (32 %, 41/128); siendo el carcinoma ductal infiltrante el tipo histológico prevalente (71,1 %, 91/128). La edad mediana al diagnóstico fue de 49 años (rango 28-83 años). En los 41 casos en los que el diagnóstico de axila positiva pre-TNA se hizo mediante BGC, el número promedio de GC identificados fue de 2,5 ganglios; se halló 1 ganglio en el 19,5 % (8/41) de los casos y ≥ 2 ganglios en el 80,5 % (33/41) (Cuadro 1).

El porcentaje de identificación pos-TNA del GC fue de 88,3 % (113/128), 57,8 % (74/128) correspondió a casos con GC negativos, 30,5 % (39/128) a casos con GC positivos y 11,7 % (15/128) a casos sin identificación de GC (Cuadro 1).

Cuadro 1. Características demográficas, clínicas e histológicas.

Edad mediana (rango) años	49 (28-83)
28-35	7 (5,5)
36-50	61 (47,7)
>50	60 (46,9)
Método diagnóstico Pre_TNA	
PAAF ^o	87 (68,0)
BGC	41 (32,0)
Tipo histológico	
Ductal infiltrante	91 (71,1)
Lobulillar infiltrante	18 (14,1)
Ductal infiltrante + lobulillar infiltrante	11 (8,6)
Papilar	5 (3,9)
Tubular	2 (1,6)
Multicéntrico	1 (0,8)
Esquema de quimioterapia primario	
Quimioterapia £	113 (88,3)
Hormonoterapia££	15 (11,7)

...continuación de Cuadro 1.

Radioterapia adyuvante	
Si	100 (78,1)
No	28 (21,9)
Intervención quirúrgica	
MPO	54 (42,2)
MRM	39 (30,5)
MT	35 (27,3)
No. GC pre-TNA (N=41)	
1	8 (19,5)
2	17 (41,5)
>2	16 (39)
Media (DE)	2,5 (1,2)
Median (rango)	2 (1-6)
GC pos_TNA	
Negativos	74 (57,8)
Positivos	39 (30,5)
Sin identificar	15 (11,7)
GC pos-TNA (N=113)	
No. de GC	
1	46 (40,7)
2	36 (31,9)
>2	31 (27,4)
Media (DE)	2,1 (1,3)
Mediana (rango)	2 (1-6)
GC negativos pos-TNA (n=74)	
1	34 (45,9)
2	25 (33,8)
>2	15 (20,3)
Media (DE)	2 (1,2)
Mediana (rango)	2 (1-5)
GC positivos pos-TNA (n=39)	
1	12 (30,8)
2	11 (28,2)
>2	16 (41,0)
Media (DE)	2,4 (1,4)
Mediana (rango)	2 (1-6)
Dissección axilar	
Si	54 (42,2)
No	74 (57,8)

£ACT,TAC,AC,AC-TH,TC,CEFTH.A: Adriamicina, C: Ciclofosfamida, E- epirubicina F: 5-Fluoracilo, H- Herceptin, T: Taxanos. £ £ Anastrozol, Letrozol, Trozoleto.

MRM: Mastectomía radical modificada. MPO: Cirugía preservadora. MT: Mastectomía total.

Por otra parte, en las 113 pacientes con identificación del GC pos-TNA, se reportó un número promedio de 2 ganglios (rango: 1-6), hallándose 1 ganglio en el 40,7 % (46/113) de las pacientes y ≥ 2 ganglios en el 59,3 % (67/113).

En el grupo de 74 pacientes con axila negativa pos-TNA, el número promedio de GC extirpados fue de 2 ganglios (rango: 1-5), mientras que en el grupo de 39 pacientes con axila positiva tras la TNA, el promedio fue 2,4 ganglios (rango: 1-6). Esta diferencia no mostró significación estadística (t test $P=0,06$).

Asimismo, en las pacientes con axila negativa pos-TNA, el número de GC hallados fue de 1 en el 45,9 % (34/74) y ≥ 2 ganglios en el 54,1 % (40/74), mientras que en el grupo de las pacientes con axila positiva pos-TNA, se halló 1 GC en el 30,8 % (12/39) de los casos y ≥ 2 ganglios en el 69,2 % (27/39) restante (Cuadro 1). De la misma forma, estas diferencias no mostraron significación estadística (Chi-cuadrado valor $P=0,118$).

De las 41 pacientes diagnosticadas inicialmente con axila positiva mediante BGC, en 33 (80,5 %, 33/41) se logró identificar el GC pos-TNA, en las 8 pacientes restantes (19,5 %, 8/41), hubo fallas en la identificación del GC. Cabe destacar, que estas 33 pacientes registraron un número promedio de GC previo a la aplicación de la TNA ligeramente superior (2,3 ganglios) al obtenido posterior a la aplicación de la TNA (2 ganglios), sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa (test t apareado $P=0,06$). No obstante, las 8 pacientes en que no se halló GC pos-TNA, el promedio de GC identificados pre-TNA fue de 3,1 ganglios, registrándose un número promedio de ganglios disecados de 10,5 ganglios pos-TNA.

En todos los casos cuando se identificó una axila positiva o hubo falla en la identificación de GC, se practicó DA. En total se realizaron 54 disecciones axilares (39,8 %, 54/128).

En el grupo de 15 pacientes con fallas en la identificación del GC, por medio de la DA se logró

identificar 10 pacientes con GNC negativos, lo que quiere decir que el número total de pacientes que se negativizaron pos-TNA, fue de 84 (10 casos con GNC negativos pos DA más 74 casos con BGC negativa pos-TNA), por lo tanto, se logró un porcentaje de negativización de la axila pos-TNA de 65,6 % (84/128).

La mediana del tiempo de seguimiento después de la intervención quirúrgica fue de 4,2 años (rango: 0,5-9 años). Durante este período se observaron 14 recaídas (10,9 %, 14/128), 7 % (9/128) a distancia, 1,6 % (2/128) de mama local y contralateral, 1,6 % (2/128) local, y 0,8 % (1/128) en axila. Cinco recaídas (6,8 %, 5/74) correspondieron al grupo de pacientes con GC negativo pos-TNA, 6 (15,4 %, 6/39) al grupo de pacientes con BCG positivo pos-TNA y 3 (20 %, 3/15) al grupo con falla en la identificación del GC.

Por otro lado, se registraron 18 (14,1 %, 18/128) fallecimientos, 7 (9,5 %, 7/74) de ellos en el grupo que logró la negativización del GC pos-TNA, 7 (18 %, 7/39) en el grupo de pacientes con GC positivos pos-TNA y 4 (26,7 %, 4/15) en el grupo de pacientes con falla en la identificación del GC.

La Figura 2 y 3 muestran las curvas de Kaplan Meier de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad. El tiempo promedio de supervivencia global fue de 8 años (95 % CI: 7,4-8,5 años). A 9 años de seguimiento, las pacientes con BGC negativa pos-TNA presentaron una supervivencia global superior (85,8 %, ES: 0,05) comparadas con las pacientes con BGC positiva pos-TNA (63,5 %, ES: 0,13); sin embargo, esta diferencia no alcanzó significación estadística (*log-rank* $P=0,144$) (Figura 2).

El tiempo promedio de supervivencia libre de enfermedad fue de 8,2 años (95 % CI, 7,7-8,7 años). La supervivencia libre de enfermedad a 9 años de seguimiento fue de 92,1 % (ES: 0,035) en las pacientes con BGC negativa pos-TNA y de 77 % (ES: 0,087) en el grupo de pacientes con BGC positiva pos-TNA. Aunque la supervivencia libre de enfermedad en pacientes

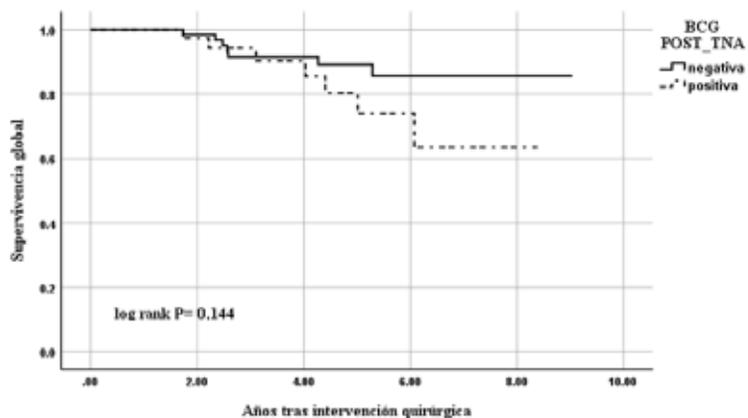


Figura 2. Supervivencia Global según resultado BCG pos-TNA

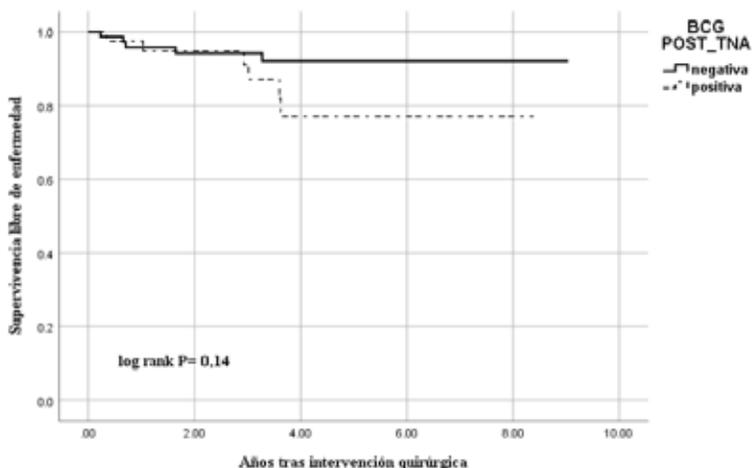


Figura 3. Supervivencia libre de enfermedad según resultado BCG pos-TNA.

con GC negativos pos-TNA fue superior, la diferencia no alcanzó significación estadística (*log-rank* P= 0,14) (Figura 3).

DISCUSIÓN

Es evidente que el uso de la TNA se ha convertido en una herramienta de valor en el manejo de las pacientes con cáncer de mama ⁽⁸⁾.

En sus inicios, la TNA fue una opción terapéutica empleada preferentemente en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado ⁽²⁵⁾, observándose resultados satisfactorios en términos de reducción de carga tumoral y aumentando la posibilidad de realizar cirugías preservadoras ⁽³⁾. Si bien, en muchas pacientes con afectación ganglionar axilar previo a la TNA, teniendo indicación de DA pos-TNA, la axila se negativiza, en los últimos años se ha hecho énfasis

en que no se justifica mantener la indicación de DA de rutina pos-TNA ⁽²²⁾.

En el presente trabajo, el porcentaje de identificación de GC fue de 88,3 %, este resultado es inferior al encontrado en un estudio nuestro previo en pacientes con cáncer de mama, sin adenopatías sospechosas de metástasis axilar y sin haber recibido TNA, en el que reportamos una tasa de localización del 94,7 ⁽¹⁸⁾. No obstante, en un metanálisis realizado por el *London Breast Institute* en pacientes con cáncer de mama y axila positiva que recibieron TNA, reportan tasas de identificación de GC que oscilan entre un 87,6 % y un 98 % ⁽²³⁾. Más recientemente Michelin y col., en su meta-análisis en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, a las cuales se les realizó BGC posterior a la TNA, demostraron una tasa de localización del GC de 89,6 % ⁽²⁴⁾.

Diversas publicaciones señalan que el número de GC que se logran identificar está en relación directa con la tasa de FN, observando que la tasa de FN al realizar BGC pos-TNA es mayor que al hacerlo pre TNA ⁽²⁵⁻³⁰⁾. Autores como Boughey y col., señalan que si se extirpan ≤ 2 GC en pacientes con cáncer de mama sometidos a TNA, se obtendrá una tasa de FN significativamente alta ⁽²⁵⁾. Por su parte, otros estudios indican que en pacientes con metástasis ganglionar axilar, la BGC pos-TNA asegura precisión sobre el estado ganglionar axilar si se obtienen ≥ 3 GC ^(26,27). El número promedio de GC luego de la TNA hallado por nosotros fue de 2,1 ganglios. Es de destacar que en nuestros resultados en cuanto al número y promedio de GC identificados pre-TNA y pos-TNA, no observamos diferencia estadísticamente significativa.

Se ha planteado que la mayor tasa de FN pos-TNA es explicada, en parte, por la alteración del flujo linfático axilar producida por la fibrosis de los tejidos a nivel axilar posterior a la quimioterapia neoadyuvante (QTNA). Además, es posible que la QTNA afecte a los ganglios en un patrón no secuencial, teniendo efecto en la

eliminación de depósitos tumorales en el GC, pero no así en los GNC ⁽²⁸⁾.

En la presente investigación, la tasa de negativización tras la TNA fue de 65,6 % (84/128). En 10 (11,9 %, 10/84) de estos casos la negativización se observó por medio de la DA.

De las 15 pacientes en que no se identificó GC (falla), en 8 (9,5 %, 8/84), el diagnóstico de axila positiva pre-TNA, fue establecido mediante BGC, registrando un número promedio de GC de 3,1 ganglios. Es decir, un número mayor al promedio encontrado en el grupo de 33 pacientes con BGC positiva pre-TNA (2,3 ganglios) en los cuales se logró identificar GC pos-TNA, hecho este que pudiera explicar la no identificación del GC en el grupo de estos 8 pacientes.

El hecho es que el elevado número de pacientes con axila positiva que se convierten en axila negativa producto de la TNA, hace que más trabajos en esta dirección sean observados en la literatura internacional y justifica la voluntad de evitarle a estas pacientes una DA innecesaria.

Adicionalmente, a 9 años de seguimiento, la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad de aquellas pacientes que se negativizaron pos-TNA fueron superiores a las de aquellas con GC positivo pos-TNA, aunque sin diferencias estadísticamente significativas.

Estamos conscientes que los ganglios de aquellas pacientes cuyo diagnóstico de positividad fue por PAAF pudieron ser marcados para su identificación posterior a la TNA, sin embargo, nuestros resultados revelaron un 0,8 % (1/128) de recidiva axilar en el grupo total de pacientes. Este porcentaje es consistente con otros hallazgos observados en estudios observacionales similares, donde se reportan tasas de recurrencia axilar entre un 0 % y 1 % ^(29,30).

De manera que a partir de nuestra experiencia, nos planteamos que el abordaje de la paciente con diagnóstico de cáncer de mama y axila positiva pretratamiento, finalizado la TNA con respuesta clínica y ecográfica axilar completa, debe ser la

indicación de BGC (obteniéndose ≥ 2 GC) y ante un resultado negativo, omitir la DA.

Concluimos en que la BGC es eficaz y segura en pacientes con cáncer de mama y axila positiva que habiendo recibido TNA presentan una respuesta clínica e imagenológica completa en axila, haciendo posible omitir la DA a un grupo de pacientes, sin comprometer su supervivencia.

Agradecimientos: A todas las pacientes que participaron en el estudio. De igual manera a la Lic. Lucila Blanco por el análisis estadístico y a la Bachiller Ariana Ruiz por la recopilación de información.

Consideraciones Éticas: El presente trabajo fue presentado al comité de ética de la institución, el cual lo aprobó y a todas las pacientes se les entregó consentimiento informado sobre el estudio en cuestión.

Financiación: Declaro no haber beca o soporte financiero alguno para la realización de este trabajo.

Conflicto de Intereses: Declaro no tener conflicto de intereses.

REFERENCIAS

- Schott AF, Hayes DF. Defining the benefits of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30(15):1747-1749.
- Killelea BK, Yang VO, Mougalian S, Horowitz NR, Pusztai L, Chagpar AB, et al. Neo-adyuvant chemotherapy for breast cancer increases the rate of breast conservation: Results from the national cancer database. *J Am Coll Surg.* 2015;220(6):1063-1069.
- Agarwal G, Sonthineni C, Mayilvaganan S, Mishra A, Punita L, Agrawal V. Surgical outcomes of primary versus post-neoadjuvant chemotherapy breast conservation surgery: A comparative study from developing country. *World J Surg.* 2018;42(5):1364-1374.
- Kuerer HM, Vrancken MJ, Rea DW, Basik M, De Los Santos J, Heil, J. Nonoperative management for invasive breast cancer after neoadjuvant systemic therapy: Conceptual basis and fundamental international feasibility clinical trials. *Ann Surg Oncol.* 2017;(24):2855-2862.
- Rauc GM, Kuerer HM, Adrada B, Santiago, L, Moseley T, Candelaria RP, et al. Biopsy feasibility trial for breast cancer pathologic complete response detection after neoadjuvant chemotherapy: Imaging assessment and correlation endpoints. *Ann Surg Oncol.* 2018;(25):1953-1960.
- King T, Morrow M. Surgical issues in patients with breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2015;(12):335-343.
- [No Author's list]. ASCO Guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer: Guideline Summary. *J Oncol Pract.* 2005;1(4):134-136.
- Nice, 2009. Revised 2018. Early and locally advanced breast cancer: Diagnosis and management. NICE Guideline 101. Disponible en: URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng101>
- Shah-Khan M, Boughey JC. Evolution of axillary nodal staging in breast cancer: Clinical implications of the ACOSOG Z0011 Trial. *Cancer Control.* 2012;19(4):267-276.
- 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 (Alliance) Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017;18(10):918-926.
- Giuliano AE. The evolution of sentinel node biopsy for breast cancer: Personal experience. *Breast J.* 2020;(26):17-21.
- Acosta FV, Contreras A, Ravelo R, Marín E, Pérez J, Longobardi I, et al. Cáncer de mama ganglio centinela positivo, ¿Siempre necesario una disección axilar? *Rev Venez Oncol.* 2008;20(3):118-122.
- Nurudeen S, Hunt KK. Contemporary management of the axilla in breast cancer. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2018;6(12):823-831.
- Martín M. Molecular biology of breast cancer. *Clin Transl Oncol.* 2006;8(1):7-14.
- Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg.* 1994;220(3):391-393.
- Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph

- node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol.* 1993;2(6):335-339.
17. Hieken TJ. The promise of axillary imaging in individualized surgical management of breast cancer patients: Another step forward. *Ann Surg Oncol.* 2014;21(11):3369-3371.
 18. Acosta V, Contreras A, Ravelo R, Hurtado O, Marín E, Manso A, et al. Biopsia del ganglio centinela en cáncer de mama: experiencia inicial en el Centro Clínico de Estereotaxia Ceclines. *Rev Venez Oncol.* 2002;14(3):151-158.
 19. Vila J, Mittendorf EA, Farante G, Bassett RL, Veronesi P, Galimberti V, et al. Nomograms for predicting axillary response to neoadjuvant chemotherapy in clinically node-positive patients with breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2016;23:3501-3509.
 20. Choi HJ, Ryu JM, Kim I, Nam SJ, Kim SW, Yu J, et al. Nomogram for accurate prediction of breast and axillary pathologic response after neoadjuvant chemotherapy in node positive patients with breast cancer. *Ann Surg Treat Res.* 2019;96(4):169-176.
 21. Osorio-Silla I, Gómez A, Sánchez JI, York E, Díaz-Almirón M, Gómez J, et al. Is it always necessary to perform an axillary lymph node dissection after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer? *Ann R Coll Surg Engl.* 2019;101(3):186-192.
 22. El Hage Chehade H, Headon H, Kasem A, Mokbe K. Refining the performance of sentinel lymph node biopsy post-neoadjuvant chemotherapy in patients with pathologically proven pre-treatment node-positive breast cancer: An update for clinical practice. *Anticancer Res.* 2016;36(4):1461-1471.
 23. El Hage Chehade H, Hadon H, El Tokhy O, Heeney J, Kasem A, Mokbe, K. Is sentinel lymph node biopsy a viable alternative to complete axillary dissection following neoadjuvant chemotherapy in women with node-positive breast cancer at diagnosis? An update meta-analysis involving 3 398 patients. *Am J Surg.* 2016;212(5):969-981.
 24. Mocellin S, Goldin E, Marchet A, Nitti D. Sentinel node biopsy performance after neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer.* 2016;138(2):472-480.
 25. 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):1455-1461.
 26. Pilewskie M, Morrow M. Axillary nodal management following neoadjuvant chemotherapy: A review. *JAMA Oncol.* 2017;3(4):549-555.
 27. Giuliano A E, Ballman K, McCall L, Beitsch P, Whitworth PW, Blumencranz P, et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: Long-term follow-up from the American College of Surgeons Oncology Group (Alliance) ACOSOG Z0011 Randomized Trial. *Ann Surg.* 2016;264(3):413-420.
 28. Yahyazadeh HO, Hashemian M, Rajabpour M, Aminmozaffari S, Zaree M, Mafi AR, et al. The accuracy of sentinel lymph node biopsy following neoadjuvant chemotherapy in clinically node positive breast cancer patients: A single institution experience. *Int J Cancer Manag.* 2018;11(12):e83946
 29. Bergkvist L, de Boniface J, Jönsson PE, Ingvar C, Liljegren G, Frisell J, et al. Axillary recurrence rate after negative sentinel node biopsy in breast cancer. *Ann Surg.* 2008;247:150-156.
 30. Heats EM, van der End FW, Hulsewe KW, Heeren, PA, Hoofwijk AG. Incidence of axillary recurrence in 344 sentinel node negative breast cancer patients after intermediate follow-up. A prospective study into the accuracy of sentinel node biopsy in breast cancer patients. *Acta Chir Belg.* 2008;108(2):203-207.