Rev Venez Oncol 2023;35(1):34-41

DISECCIÓN AXILAR DIRIGIDA POSTRATAMIENTO SISTÉMICO PRIMARIO: EXPERIENCIA DEL INSTITUTO VALENCIANO DE ONCOLOGÍA

GIOVANNI VENTO, CARLOS FUSTER, VINCENZO MAISTO, ALBERTO RÍOS, RAFAEL ESTEVAN

FUNDACIÓN INSTITUTO VALENCIANO DE ONCOLOGÍA, UNIDAD DE MAMA, VALENCIA, ESPAÑA

TRABAJO GANADOR PREMIO "DR. BERNARDO GUZMÁN BLANCO" 2022

RESUMEN

OBJETIVO: Evitar la linfadenectomías axilar, en las pacientes con cáncer de mama cT1-T2 N1, postratamiento sistémico primario, realizando una disección axilar dirigida previo marcaje del ganglio afectado, comprobación de la factibilidad de la técnica, verificar cuales subtipos moleculares tienen mayor respuesta. **MÉTODO:** Entre noviembre 2019 y octubre 2022 se reclutaron 50 pacientes, 33 recibieron quimioterapia y 17 hormonoterapia. Edad media 49,1. Se realiza biopsia con aguja gruesa del ganglio sospechoso (max 2) y se deja un clip metálico de titanio. En el momento de la cirugía, se coloca un arpón localizando el marcador axilar + ganglio centinela con ^{99m}TC y azul de metileno. Se realiza RX de los ganglios extraídos. **RESULTADOS:** Se consiguió la negativización axilar en 30/50(60 %) casos, de esos en 9/30 eran células tumorales aisladas o micrometástasis; y en 20/50 (40 %) se observó macrometástasis. En 3 años de seguimiento, no se han producido recaídas axilares. 100 % de detección del ganglio axilar. La negativización axilar se produjo en: Luminal A: 47 %, Luminal B: 53 %, Her-2-Neu 84,6 % y Triple Negativo 60 %. **CONCLUSIONES:** En nuestro Instituto es una técnica factible. El 60 % tuvo una respuesta patológica ganglionar al TSP, de esta se evitó la linfadenectomía axilar con la morbilidad que esta conlleva. Los subtipos Her-2-Neu y TN, tienen la mejor respuesta axilar, coincidiendo con lo reportado en la literatura. Se trata de un procedimiento oncológicamente seguro, no inferior a la linfadenectomía.

PALABRAS CLAVE: Cáncer, mama, biopsia, cirugía, disección, axilar, tratamiento sistémico primario.

SUMMARY

OBJECTIVE: To avoid axillary lymphadenectomy in patients with cT1-T2 N1 breast cancer, after primary systemic treatment, performing a target axillary dissection after marking the affected node. Verification of the feasibility of the technique, and verify which molecular subtypes have the greatest response. The average age 49.1 years old. A core **METHOD**: Between November 2019 and October 2022, 50 patients were selectee, 33 of them received chemotherapy and 17-hormone therapy. The needle biopsy of the suspected node (max 2) performed and a metal titanium clip is left collocated at the time of surgery, placed locating the axillary marker + sentinel node with ^{99m}TC and methylene blue. X-ray of the removed linfonodes they was performed. **RESULTS:** The axillary negativization was achieved in 30/50 (60 %) cases, of which 9/30 were isolated tumor cells or micrometastases; and the macrometastasis was observed in 20/50 (40 %). In 3 years of follow-up, no axillary relapses have occurred in 100 % axillary node detection. The axillary negativization occurred in Luminal A: 47 %, Luminal B: 53 %, Her-2-Neu 84.6 % and Triple Negative 60 %. **CONCLUSIONS:** In the Institute, is a feasible technique, 60 % had a pathological lymph node response to systemic primary treatment, from which the axillary lymphadenectomy avoided with the morbidity that this entails. He-2-Neu and triple negative subtypes have the best axillary response, coinciding with odder has reported in the literature. It is an oncological safe procedure, not inferior to the lymphadenectomy.

KEY WORDS: Cancer, breast, axillary, biopsy, surgery, primary systemic treatment.

Recibido: 18/10/2022 Revisado: 15/11/2022
Aceptado para publicación: 05/12/2022

Correspondencia: Dr. Giovanni Vento. Instituto Valenciano de Oncología IVO. Calle Beltrán Báguena No 8. 46009. Valencia España. Tel: 00 34 606 41 61 42. E-mail: giovannivento1966@gmail.com

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

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama (CM) constituye la neoplasia maligna con mayor incidencia en el mundo, con más de 2 260 000 nuevos casos al año. El número de mujeres fallecidas cada año a causa del CM se sitúa por encima de los 684 000 casos [1]. Si aproximadamente el 10 %-15 % de los cánceres de mama debutan con afectación axilar, se podría inferir que tendríamos unos 250 000 cánceres de mama con axila positiva al año, susceptibles de terapia sistémica primaria [2].

En el último cuarto de siglo, el manejo de las pacientes con CM se ha caracterizado por una tendencia constante hacia una cirugía axilar menos invasiva. Dos estrategias principales han contribuido a esta intención: el desarrollo del procedimiento de biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) [3-5] y la introducción del tratamiento sistémico primario (TSP), bien quimioterapia neo-adyuvante, tratamientos hormonales o biológicos [6].

La BSGC, desarrollada inicialmente en pacientes con cáncer de mama temprana (cT1-cT2/cN0), es la estadificación de la axila a través de la evaluación patológica del ganglio linfático centinela, permitiendo así elegir adecuadamente el manejo axilar posterior. El alto valor predictivo negativo de la BSGC, > 90 %, implica que los pacientes con ganglio centinela (GC) negativo (pN0) probablemente no tienen ganglios axilares adicionales involucrados. En consecuencia, estos pacientes pueden ahorrarse la disección completa estándar de ganglios linfáticos axilares (ALND), con la consiguiente ventaja en la disminución de la morbilidad y mejora de la calidad de vida. Los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) demostraron que el BSGC es de hecho equivalente a la ALND en términos de control de la enfermedad locorregional y supervivencia en pacientes con cáncer de mama temprana GC negativos [7-11].

El ensayo IBCSG 23-01, de Galimberti V, reportó que la realización de ALND representa un sobre-tratamiento en pacientes con CM en etapa temprana cuyo GC presenta solo ITC o micrometástasis (focos >0,2 mm - ≤2 mm, pN1mi o en el caso de la técnica OSNA menos de 5 000 copias de ARN ck19 y no tiene ningún beneficio en el resultado del paciente en términos de supervivencia libre de enfermedad (DFS) o supervivencia general (SG) [12].

El TSP, que incluye la quimioterapia neoadyuvante, los tratamientos biológicos y los tratamientos hormonales + o – inhibidores de las ciclinas, se incluyen actualmente en el tratamiento de pacientes con CM seleccionados como aquellos localmente avanzado para convertir tumores inoperables en resecables o reducir los tumores operables a una dimensión compatible con la cirugía conservadora de mama, o negativizar la axila para evitar la ALND [13,14]. Los pacientes que presentan ganglios clínicamente positivos (cN+) son los que más se benefician del TSP teniendo en cuenta la respuesta patológica completa (pCR) del 40 %-60 % observada a nivel de la mama y la axila después del tratamiento, sobre todo en los TN y los Her-2-Neu [15]. Además, la obtención de un pCR axilar, junto con una respuesta patológica de la mama, se correlaciona fuertemente con un pronóstico más favorable [16].

Como el TSP puede inducir fibrosis axilar y alterar el drenaje linfático, los principales problemas asociados con BSGC son la baja tasa de identificación del GC y la alta tasa de falsos negativos (FNR). A partir de 2005, con la publicación del ensayo NSAB-P-27 liderado por Mamounas y col., donde evaluaron la posibilidad de la realización del GC posterior a QT NEO, pero enfatizaron en el uso de las dos técnicas de detección, azul y ^{99m}TC, para lograr obtener una tasa de falsos negativos por debajo del 10 % [17]. En 2013 con la publicación de los resultados del ensayo multicéntrico austríaco-alemán SENTINA se retrasa la posibilidad de realizar

con seguridad el GC pos QT NEO, debido a las altas tasas de falsos negativos y a la baja tasa de identificación del GC, pre y pos QT neo-adyuvante [18]. En el mismo año 2013, Boughey y col., publican un ensayo donde demuestran reducir la tasa de falsos negativos extrayendo al menos dos ganglios centinelas [19]. En 2015 se publica un estudio holandés (MARI), donde contemplan el marcaje del ganglio positivo de inicio, con una semilla de $I^{125,}$ bajando la tasa de FN al 7 % [20].

En 2016 Caudle y col., acuñan el término TAD (*Target Axillary Dissection)*, uniendo la técnica de semilla I^{125} + BSGC, para identificar ganglios positivos en pacientes luego de recibir tratamiento sistémico primario, disminuyendo de esta manera al 2 % la tasa FN [21].

Nuestra experiencia se basa en una modificación de esta última técnica, cuya variante principal es el uso de una semilla de titanio y no de I^{125}; como también estar a la par del estudio NEONOD-2 de Milán, el cual está evaluando, en los actuales momentos, con un ensayo clínico aleatorizado (ECA) multicéntrico, de no inferioridad, el efecto de la omisión de la cirugía axilar sobre el resultado de pacientes con cáncer de mama que presentan solo, ITC o micrometástasis en el ganglio linfático centinela después de la quimioterapia neoadyuvante [23].

En el mundo se esperan unos 2 400 000 cánceres de mama para el próximo año y de ellos aproximadamente un 10 % podrían tener axila positiva de inicio (1-2 ganglios), se estaría hablando de casi 250 000 cánceres que podrían ser sometidos a TSP para valorar la respuesta clínica y con ello el intento de negativizar la axila, si la mitad de ellos respondiera, se podrían evitar más de 100 000 linfadenectomías axilares.

MÉTODO

El presente estudio se caracteriza por ser descriptivo, de factibilidad y de corte transversal. La cohorte está conformada por 50 pacientes, reclutadas entre noviembre de 2019 y octubre de 2022, (49 ♀ y 1 ♂), con cáncer de mama, cT1-T2 cN1+ que recibieron TSP, 33 recibieron quimioterapia y 17 pacientes recibieron hormonoterapia. Con una edad media 49,1 años. Todas las biopsias fueron sometidas a inmunohistoquímica, los subtipos moleculares y sus respectivos tratamientos fueron:

- 17 pacientes con el subtipo Luminal A:
  - 5 recibieron quimioterapia neo-adyuvante AC x 4 + Taxol x 12 ciclos. y
  - 12 pacientes con HT NEO, las pacientes premenopáusicas,
    - 5 fueron bloqueados con goserelina + Letrozol x 6 m.
    - 7 Las posmenopáusicas recibieron Letrozol 2,5 mg día x 6 meses.
- 15 pacientes luminales B:
  - 11 recibieron quimioterapia neo-adyuvante AC x 4 + Taxol x 12.
  - 4 pacientes con HT NEO, estas fueron tratadas con letrozol + Ribociclib x 6 meses.
- 13 pacientes Her-2-Neu, tratadas con trastuzumab + pertuzumab + taxol.
- 5 pacientes triple negativo (TN). Tratadas con AC x 4 + Taxol x 12.

En todas las pacientes se realiza resonancia magnética (RM), mamografía y ecografía mamaria y axilar pre y postratamiento. Se realiza siempre biopsia con aguja gruesa (BAG) del ganglio sospechoso (NO se realiza punción por aguja fina-PAAF), se marcan un máximo de 2 adenopatías y se deja un clip metálico, preferiblemente de titanio, y en forma de "U", es mejor para ser localizado por los médicos-patólogos al momento de la biopsia extemporánea, generalmente el clips es colocado, en el mismo acto de la toma de biopsia por parte de los médicos-radiólogos ante un ganglio con la cortical aumentada, por encima de 4 mm, sospechoso de malignidad.

Se realizaron 45 cirugías conservadoras y 5 mastectomías. Posteriormente, en el momento de la cirugía, con la intención de realizar una disección axilar dirigida, se coloca un arpón en el servicio de radiología, localizando el marcador axilar y además se lleva a cabo, el día anterior, la linfografía externa para detectar el GC marcado con isótopo radioactivo, se inyectan aproximadamente 4 mCi sub-areolar de ^{99m}TC y luego 2 cm^3 de azul de metileno 20 min antes de iniciar la cirugía (triple técnica). (Figura 1 y 2). Se realiza siempre RX del(os) ganglio(s) extraído (s) para confirmar la presencia del clip. (Figura. 3). Luego son llevados al laboratorio de anatomía-patológica; en nuestro centro son procesados, de manera intra-operatoria mediante la técnica OSNA (*one step acid nucleic amplification*), determinando así el número de copias de RNAm de citoqueratina 19 (CK 19) en el ganglio centinela. El proceso dura unos 20 min. aproximadamente, si el procesador reporta de 0 a 250 copias de RNAm, se trata de células tumorales aisladas, de 250 copias a 5 000 son micrometástasis y más de 5 000 son macrometástasis. Por ende, en nuestra serie donde todos los ganglios son evaluados por técnica OSNA, salvo los ensayos clínicos que no contemplan el OSNA, la suma de las copias reportadas en esta técnica en todos los ganglios estudiados, no debe superar las 5 000 copias para no realizar la ALND.

Figura 1. Cirugía conservadora con doble marcaje, en mama y axila.

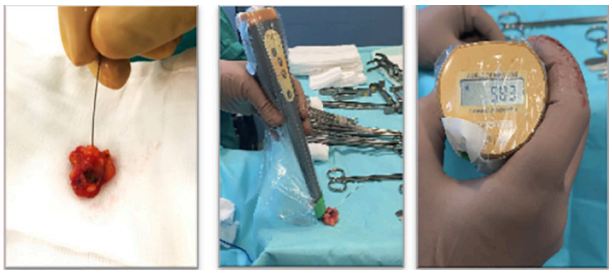

Figura 2. TAD. Ganglio con arpón, azul de metileno y caliente (^{99m}TC

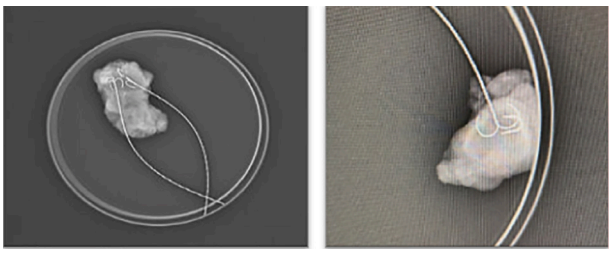

Figura 3. Rx. ganglio: adenopatías axilares con clips y arpón.

Las terapias adyuvantes, tratamiento sistémico y radioterapia, fueron discutidas en el comité de tumores multidisciplinario. Los tratamientos fueron planteados en función del sub-tipo molecular, del TNM, de la edad y de la respuesta patológica a la TSP.

RESULTADOS

Se consiguió la negativización axilar en 30/50 casos (60 %), de esas 21/30 (70 %) de pacientes tuvieron una respuesta patológica completa (pCR), en 7/30 (23,3 %) eran micrometástasis ypN1mi(sn), y en 2/30 ITC- ypN0 (i+) sn 6,6 %.

En 20 de las 50 pacientes (40 %) se observó macrometástasis y por lo tanto se llevó a cabo la ALND. En una paciente con 60 000 copias por OSNA en un solo ganglio de tres del TAD, no se

llevó a cabo la linfadenectomía por problemas cardíacos intra-operatorios. En un solo caso se marcaron dos ganglios, sin respuesta a la QT NEO. En 36 meses de seguimiento (con una media de 18,5 meses) no se han producido recaídas axilares ni a distancia.

Analizando por subtipos moleculares, la negativización axilar se produjo en:

- Luminal A: 8/17 casos (47 %): 3 pN1mi(sn) y 5 ypN0
- Luminal B: 8/15 (53 %): 2 pN0(i+), 2 pN1mi(sn) y 4 ypN0
- Her-2-Neu positivo 11/13 (83,3 %): 2 pN1mi(sn) y 9 ypN0.
- Triple Negativo en 3/5 casos (60 %): 3 ypN0(sn).

Cabe destacar que el 45 % de las ypN1mi(sn) analizados por la técnica OSNA eran de baja carga tumoral, por debajo de 500 copias de RNAm.

Las pacientes ingresan en la mañana de la intervención quirúrgica, se dirigen primero por el servicio de radiología donde se coloca el marcaje (arpón) en axila y si es necesario en la mama, casi siempre los radiólogos lo colocan eco-dirigido o por guía estereotáxica, no hubo inconvenientes en la colocación, ni sangrados importantes que reportar; luego ingresan al hospital, generalmente pasan una noche en el mismo y son egresadas al día siguiente.

No se observó migración del clip ganglionar, a pesar de ser una de nuestras preocupaciones iniciales, se obtuvo el 100 % de detección del ganglio axilar marcado con clips. La media (Xº) de ganglios extraídos intraoperatorios fue de: 2,7.

En más del 50 % de los casos el ganglio marcado correspondía al centinela intraoperatorio. Todas las pacientes sometidas a ALND se les colocó un drenaje tipo redón Nº14, que se retiró en media a los 7 días. No se verificaron sangrados posoperatorios que necesitaran re-intervención. No se observaron infecciones que ameritaran drenaje.

DISCUSIÓN

Con el uso de esta técnica: TAD, validada en la literatura [19-21], se reduce al mínimo los falsos negativos, en nuestro caso hacemos una modificación en el uso de la semilla, utilizamos un clip de titanio en forma de "u" preferiblemente y no una semilla de I^{125}, de esta manera no tenemos la dificultad en el manejo de una semilla radioactiva; nuestros radiólogos no han tenido inconvenientes en la localización de la semilla, en especial cuando existe una respuesta radiológica completa y el ganglio desaparece. Al igual que en el estudio NEONOD 2 [23], pretendemos verificar si es oncológicamente seguro NO realizar linfadenectomía axilar en aquellas pacientes, cN1aàpN0, o pN1ITC/mi(sn) pos tratamiento sistémico primario. Hasta los momentos actuales no hemos tenido recaídas locales ni axilares, con 60 % de negativización de la axila.

En el Instituto Valenciano de Oncología la *TAD* es una técnica factible, gracias al trabajo conjunto de los servicios de cirugía, oncología médica, radioterapia, radiología y medicina nuclear. 60 % de la cohorte tuvo una respuesta patológica ganglionar, bien completa o como ITC o MI a la TSP, de esta manera a través de la disección axilar dirigida, se evitó la linfadenectomía axilar con la morbilidad que este conlleva. Los subtipos Her-2-Neu y TN, tienen la mejor respuesta axilar, cónsono con lo reportado en la literatura. Tratándose, además, con nuestros resultados actuales, de un procedimiento oncológicamente seguro, no inferior al ALND, si bien en 2018 Moo *y* col., sostienen que se podría omitir la linfadenectomía axilar solo en aquellos casos que se negativiza totalmente el ganglio axilar, pero cuando hay ITC o micrometástasis el riesgo de otros ganglios positivos es muy alto [22].

Parece obvio que los pacientes con enfermedad axilar residual después de TSP tendrían un peor pronóstico en comparación con los pacientes que presentan una pCR. Sin embargo, no

está del todo claro si la carga tumoral (células tumorales aisladas (ITC), micrometástasis, macrometástasis) influyen en este pronóstico de la misma manera. En particular, la importancia clínica de la micrometástasis axilar pos-TSP aún no se ha determinado.

Analizando el estado patológico de los ganglios pos-TSP en una cohorte piloto de pacientes diagnosticados inicialmente con cN +, pero re-clasiificados a cN-, el grupo de. Tinterri y col., en Milán, se tuvo evidencias preliminares de que los pacientes con SLN micrometastásico ypN1mi (sn) SG y supervivencia libre de enfermedad (SLE) similares a los de los pacientes pCR, ypN0(sn). Por el contrario, estos resultados fueron significativamente peores en pacientes con SLN macrometastásico ypN1-3(sn) [23]. Estos hallazgos están en línea con un estudio holandés reciente que evaluó el pronóstico de acuerdo con la extensión del residuo tumoral axilar en pacientes tratados con cN + / NAC y mostró que los pacientes con ypN0 e ypN1mi tienen DFS y OS similares a largo plazo, mientras que los pacientes con ypN1-3 tienen un pronóstico significativamente menos favorable [24]. Suponiendo que los pacientes con cN+ tratados con TSP en etapas tempranas de ypN1mi(sn) en la evaluación definitiva son clínicamente equivalentes a los pacientes con pN1mi(sn) en cáncer de mama temprano, entonces ALND sería innecesaria para este subtipo de pacientes en el entorno de TSP. Por otro lado, las micrometástasis axilares pueden tener un valor pronóstico diferente después de la TSP en comparación con el entorno adyuvante.

Estos últimos estudios [23,24] son los que nos llevaron a plantear nuestra experiencia quirúrgica en el manejo de la axila post TSP, hasta ahora con muy buenos resultados tanto en la detección del ganglio post TSP como en la SG y SLE.

En los últimos 25 años hemos pasado de la cirugía radical a realizar una cirugía de precisión, con criterios de seguridad oncológica, tanto en la mama como en la axila, con un impacto estético y psicológico menor en la paciente. Seguramente el tiempo nos dirá si haber desescalada en radicalidad ha sido lo suficientemente seguro o si por el contrario, debemos volver a subir algún escalón en cualquier momento.

Agradecimiento: A todas las pacientes que participan en el estudio. A todo el personal de enfermería, auxiliares de enfermería, de radiología y anatomía patológica. Como al personal administrativo del Instituto Valenciano de Oncología IVO.

Consideraciones éticas: El presente trabajo fue presentado, aprobado y es seguido por el Comité de Tumores Multidisciplinario del IVO. Todas las pacientes tienen firmado el consentimiento informado.

Financiación: Se declara que el estudio está realizado con los mismos materiales, personal y recursos del IVO.

Conflicto de Intereses: Se declara no tener conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209-249.
2. Las cifras de cáncer en España 2022 Sociedad Española de Oncología Médica. SEOM. Disponible en: URL: https://seom.org/images/LAS_CIFRAS_DEL_CANCER_EN_ESPANA_2022.pdf
3. Giuliano A, Kirgan D, Guenther M, Morton D. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. Ann J Surg. 1994;220(3):391-401.
4. Giuliano A. The evolution of sentinel node biopsy for breast cancer: Personal experience. Breast J. 2020;26(1):17-21.

5. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, Moffat F, Klimberg V, Shriver C, et al. The sentinel node in breast cancer – a multicenter validation study. N Engl J Med. 1998;339:941-946.

6. Fisher B, Brown B, Mamounas E, Wieand S, Robidoux A, Margolese RG, et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: Findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. J Clin Oncol. 1997;15:2483-2493.

7. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, Goyal AR, Newcombe G, Dixonet JM, et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: The ALMANACH trial. J Natl Cancer Inst. 2006;98:599-609.

8. Ashikaga T, Krag DN, Land SR, Julian TB, Anderson SJ, Brown AM, et al. Morbidity results of the NASBP B-32 trial comparing sentinel lymph node dissection versus axillary dissection. J Surg Oncol. 2010;102:111-118.

9. Veronesi U, Paganelli G, Viale A, Luini S, Zurrida V, Galimberti V, et al. A randomized comparison of sentinel node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. N Engl J Med. 2003;349:546-553.

10. Giuliano A, Ballman K, 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;318(10):918-926.

11. García-Etienne C, Mansel R, Tomatis M, Heil J, Biganzoli L, Ferrariet A, et al. Trends in axillary node dissection for early-stage breast cancer in Europe: Impact of evidence on practice. Breast. 2019;45:89-96.

12. Galimberti BF, Cole G, Viale P, Veronesi E, Vicini M, Mazzarol I, et al. International Breast Cancer Study Group Trial 23-01. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with breast cancer and sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): 10-year follow-up of a randomised, controlled phase 3 trial. Lancet Oncol. 2018;19(10):1385-1393.

13. Budzar AU, Valero V, Ibrahim NK, Francis KR, Broglio RL, Theriault R, et al. Neoadjuvant therapy with paclitaxel followed by 5-fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide chemotherapy and concurrent trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: An update of the initial randomized study population and data of additional patients treated with the same regimen. Clin Cancer Res. 2007;13:228-233.

14. Mamtani AV, Barrio TA, King KJ, VanZee G, Plitas M, Pilewskie P, et al. How often does neoadjuvant chemotherapy avoid axillary dissection in patients with histologically confirmed nodal metastasis? Results of a prospective study. Ann Surg Oncol. 2016;23:3467-3474.

15. Hennessy BT, Hortobagyi GN, Rouzier R, Kuerer H, Sneige N, Budzar AU, et al. Outcome after pathological complete eradication of cytologically proven breast cancer node metastases following primary chemotherapy J Clin Oncol. 2005;2:9304-9311.

16. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: The CTNeoBC pooled analysis. Lancet. 2014;384(9938):164-172.

17. 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;20;23(12):2694-2702.

18. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, Fleige B, Hausschild M, Helms G, et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): A prospective, multicentre cohort study. Lancet Oncol. 2013;14:609-618.

19. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke L, Taback B, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: The ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. JAMA. 2013;310:1455-1461.

20. Donker M, Straver ME, Wesseling J, Loo CE, Schot M, Drukker CA, et al. Making 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):378-382.

21. Caudle AS, Yang WT, Krishnamurthy S, Mitendorf EA, Black DM, Gilcrease MZ, et al. Improved axillary evaluaIon following neoadjuvant therapy for patients with node-positive breast cancer using selective evaluation of clipped nodes: Implementation of targeted axillary dissecion. J Clin Oncol. 2016;34(10):1072-1078.

22. 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.

23. Tinterri C, Canavese G, Bruzzi P, Dozin B. NEONOD 2: Rationale and design of a multicenter non-inferiority trial to assess the effect of axillary surgery omission on the outcome of breast cancer patients presenting only micrometastasis in the sentinel lymph node after neoadjuvant chemotherapy. Contemp Clin Trials Commun. 2019;(23)17:100496.

24. Van Nijnatten TJ, Simons JM, Moossdorff M, de Munck L, Lobbes MB, van der Pol CC, et al. Prognosis of residual axillary disease after neoadjuvant chemotherapy in clinically node-positive breast cancer patients: Isolated tumor cells and micrometastases carry a beter prognosis than macrometastases. Breast Cancer Res Treat. 2017;163(1):159-166.