



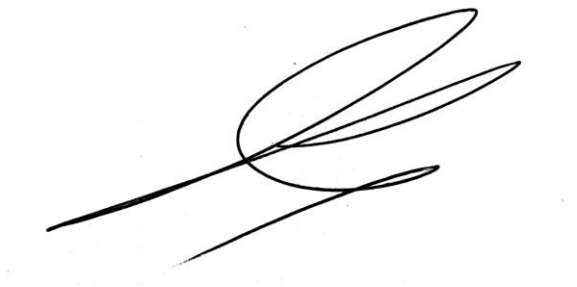
**Maestría en Mastología**  
**Facultad de Ciencias Médicas**  
**Universidad Nacional de Rosario**  
**Tesis de Maestría**

**Título:** Implementación de la disección axilar selectiva guiada con semilla de yodo<sup>125</sup> en pacientes con cáncer de mama con ganglios positivos que realizaron quimioterapia neoadyuvante

**Autor:** Méd. Mignini Luciano

**Rosario, Argentina, 2024**

**Título:** Implementación de la disección axilar selectiva guiada con semilla de yodo<sup>125</sup> en pacientes con cáncer de mama con ganglios positivos que realizaron quimioterapia neoadyuvante

A handwritten signature in black ink, consisting of several overlapping loops and a long horizontal stroke extending to the left.

Luciano Enrique Mignini  
Médico  
Universidad Nacional de Rosario

“Esta Tesis es presentada como parte de los requisitos para optar al grado académico de Magíster en Mastología, de la Universidad Nacional de Rosario.” La misma se realizó bajo la dirección de: Doctor Mamprín D’Andrea Rubén

## **Agradecimientos**

La culminación de este trabajo no habría sido posible sin el apoyo y la colaboración de numerosas personas e instituciones a lo largo del camino.

En primer lugar, deseo expresar mi más profundo agradecimiento a mis pacientes, quienes han sido una fuente inagotable de inspiración y aprendizaje. Sus historias, su valentía y su confianza en mi trabajo han sido la motivación detrás de cada página escrita.

Quiero agradecer a mis colegas y mentores en el campo de la mastología y la cirugía. Sus enseñanzas, su experiencia y su generosidad en compartir conocimientos han enriquecido enormemente el contenido de este trabajo. En particular, agradezco a mi amigo y colega Rubén Mamprín por su inestimable orientación y apoyo continuo desde mis inicios en mi formación como médico y al Dr. Marcelo Muñoz pilar fundamental en el desarrollo de esta técnica en el país.

A mi equipo de trabajo, incluyendo enfermeras, anesestiólogos, y personal administrativo, mi más sincero agradecimiento. Su dedicación y profesionalismo son fundamentales para el éxito de cada procedimiento quirúrgico y para el bienestar de nuestros pacientes.

A mi familia y amigos, gracias por su comprensión y paciencia durante las largas horas de trabajo. Su amor y apoyo incondicional me han dado la fuerza para completar este proyecto.

## Tabla de contenido

<b>Agradecimientos</b> .....	<b>3</b>
<b>Abreviaturas</b> .....	<b>5</b>
<b>Resumen</b> .....	<b>6</b>
<b>Introducción</b> .....	<b>8</b>
Evolución del tratamiento quirúrgico de la axila en cáncer de mama .....	8
Axila clínicamente negativa y ganglio centinela positivo .....	10
Axila clínica positiva al diagnóstico .....	12
Dissección axilar selectiva .....	18
<b>Objetivos</b> .....	<b>21</b>
Objetivo principal: .....	21
Objetivo secundario: .....	21
<b>Material y métodos</b> .....	<b>22</b>
Pacientes: .....	23
Inserción de semilla marcada con Iodo <sup>125</sup> : .....	23
Dissección axilar selectiva: .....	25
<b>Resultados</b> .....	<b>27</b>
<b>Discusión</b> .....	<b>30</b>
<b>Conclusiones</b> .....	<b>38</b>
<b>Responsabilidades éticas</b> .....	<b>40</b>
<b>Referencias</b> .....	<b>41</b>

# Abreviaturas

DA: Disección axilar

SLE: Sobrevida libre de enfermedad

SLMD: Sobrevida libre de metástasis a distancia

SG: Sobrevida global

RL: Recaída local

DGC: Disección del ganglio centinela

GC: Ganglio centinela

RA: Radioterapia axilar

RPC: Respuesta patológica completa

cN+: ganglios positivos clínicamente

QNA: quimioterapia neoadyuvante

TFN: tasa de falsos negativos

DAS: disección axilar selectiva

## Resumen

La expansión del tratamiento neoadyuvante en el cáncer de mama ha llevado al dilema del manejo óptimo de las pacientes con axila metastásica al momento del diagnóstico y buena respuesta al tratamiento. Se persigue el objetivo de un tratamiento oncológicamente adecuado pero que reduzca la morbilidad de posibles cirugías innecesarias. Los resultados publicados sobre la precisión de procedimientos mínimamente invasivos de re estadificación axilar luego de realizar quimioterapia neoadyuvante son alentadores, por lo que su práctica se está extendiendo en muchos centros especializados. La disección axilar selectiva implica la una técnica novedosa que combina la disección del ganglio centinela con la eliminación selectiva del ganglio positivo histológicamente confirmado positivo previo a la quimioterapia neoadyuvante. Esta técnica ha ganado prominencia en el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama, especialmente desde que se reconoció que una disección axilar completa no siempre es necesaria.

**Material y métodos:** Estudio descriptivo retrospectivo que incluyó mujeres diagnosticadas de cáncer de mama en estadios cT1-4/cN1/cM0, las cuales recibieron quimioterapia neoadyuvante entre enero 2021 y mayo 2024, y que realizaron una cirugía mamaria con ganglio centinela y disección axilar selectiva en la Unidad de Mastología de Grupo Oroño y en la Unidad de Mastología del Hospital Escuela Eva Perón Granadero Baigorria.

**Resultados:** Se reclutaron 16 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión de nuestro protocolo. En todas las pacientes se identificó el GC, el ganglio marcado con clip y el ganglio marcado con Iodo<sup>125</sup>. La tasa de respuesta axilar completa tras la quimioterapia neoadyuvante fue del 75% (12/16). El promedio de ganglios extirpados en las pacientes en las cuales se realizó disección axilar selectiva fue de 3,6 y en las pacientes en la cuales se realizó una disección axilar fue de 12. En 8 casos la biopsia de ganglio centinela no fue concordante con el ganglio marcado con clip. La tasa de concordancia entre el ganglio centinela marcado con Iodo<sup>125</sup> y el ganglio marcado con clip al realizar la disección axilar dirigida fue del 53.3%. Esto implica que en un poco más de la mitad de los casos, el ganglio centinela no coincidió con el ganglio marcado con clip.

**Conclusiones:** Nuestros resultados con disección axilar dirigida en pacientes con axila positiva demuestran la reproducibilidad del abordaje, y su seguridad oncológica. También nuestros resultados mostraron una concordancia moderada entre el ganglio marcado con Iodo<sup>125</sup> y el ganglio marcado con Tecnecio<sup>99</sup>, indicando que, aunque ambos métodos tienden a identificar el mismo ganglio, existen diferencias en algunos casos. Esto sugiere que ambos métodos pueden ser complementarios, y la combinación de los dos podría aumentar la precisión en la identificación del ganglio centinela. La disección axilar selectiva representa un avance significativo en el manejo quirúrgico del cáncer de mama.

## Introducción

El manejo del cáncer de mama mediante un tratamiento sistémico neoadyuvante ha aumentado de manera radical en las últimas décadas.<sup>1</sup> Este abordaje permite una evaluación *in vivo* de la respuesta tumoral a la terapia sistémica, y su efecto reductor sobre el tumor primario favorece la cirugía conservadora y la disminución de la carga de enfermedad axilar.<sup>2</sup> Esto ha abierto nuevos dilemas clínicos respecto al manejo de la estadificación axilar en pacientes con ganglios positivos que obtuvieron una excelente respuesta al tratamiento neoadyuvante y que tendrían indicación de disección axilar (DA).<sup>3</sup>

## Evolución del tratamiento quirúrgico de la axila en cáncer de mama

Las primeras investigaciones sobre la omisión de la DA fueron realizadas por Fisher et al. en el ensayo norteamericano NSABP-04,<sup>4</sup> seguido por Louis-Sylvestre en el Institut Curie de París, Francia.<sup>5</sup> El ensayo NSABP-04 investigó pacientes con cáncer de mama operable. Por un lado, las pacientes con ganglios clínicamente negativos fueron asignadas al azar para recibir una mastectomía radical, una mastectomía total o una mastectomía total e irradiación regional. No se encontraron diferencias en la sobrevida libre de enfermedad (SLE) a 10 años, en sobrevida libre de metástasis a distancia (SLMD), ni en la sobrevida global (SG). El ensayo de Louis-Sylvestre et al.<sup>5</sup> incluyó pacientes con cánceres de mama  $\leq 3$  cm y ganglios axilares clínicamente negativos. Las pacientes se sometieron a una cirugía conservadora de mama con irradiación mamaria adyuvante y fueron asignadas aleatoriamente para recibir DA o radioterapia axilar (RA). Después de una mediana de seguimiento de 15 años, no se observaron diferencias en recaída local (RL), SLE y en SG. Las recurrencias axilares se observaron estadísticamente con mayor frecuencia en el grupo de pacientes que realizaron radioterapia axilar (DA 1%, RA 3%,  $p$  0,04). Sin embargo, todavía se consideró necesaria la información sobre la estadificación axilar, lo que llevó al desarrollo del procedimiento de la disección del ganglio centinela (DGC).

En la década de 1990, se demostró la viabilidad del procedimiento de la DGC. Esto sentó las bases para un concepto de estadificación quirúrgica para la axila mucho menos invasivo y oncológicamente seguro. Veronesi et al.<sup>6</sup> aleatorizó a 516 pacientes con cáncer de mama a DGC y DA total (grupo de disección axilar) o a DGC seguida de DA sólo si el ganglio centinela contenía metástasis (grupo de ganglio centinela). En el grupo de disección axilar, 8 de 174 pacientes con ganglios centinela negativos (4,6%) posteriormente presentaron enfermedad metastásica en los ganglios axilares. En 2 de estos pacientes, se observó enfermedad micrometastásica en un solo ganglio axilar. Por lo tanto, la precisión general del estado del ganglio centinela en el grupo de disección axilar fue del 96,9 por ciento, la sensibilidad fue del 91,2% y la especificidad fue del 100%. La tasa de falsos negativos del 8,8% (no se identificaron 8 de 91 pacientes con ganglios positivos) y el valor predictivo negativo fue del 95,4%. En 60 de los 175 pacientes con un ganglio centinela positivo, solo se encontraron micrometástasis (focos de células metastásicas  $\leq 2$  mm de diámetro). En el grupo de disección axilar, 29 pacientes tenían un ganglio centinela micrometastásico; en 24 de estos pacientes, todos los demás ganglios axilares fueron negativos y en 5, solo otro ganglio fue positivo. En el grupo de ganglio centinela, 31 pacientes tenían un ganglio centinela micrometastásico; en 26 de estos pacientes, todos los demás ganglios axilares fueron negativos y en 5, solo otro ganglio fue positivo. La tasa de positividad patológica fue del 33,9 %, con una precisión del 96,9 %, según lo probado en el grupo que realizo DA. Los resultados finales de este estudio demostraron que los efectos secundarios posoperatorios fueron mucho menos frecuentes en los pacientes que se sometieron únicamente a biopsia del ganglio centinela que en los que se sometieron a disección axilar completa y la supervivencia libre de enfermedad fue ligeramente mejor en el grupo de ganglio centinela que en el grupo de disección axilar sin encontrar una diferencia en la SG después de una mediana de 46 meses.

Los resultados técnicos del ensayo NSABP B-32 mostraron una tasa de detección del GC del 97,2 %.<sup>7,8</sup> En el 61,4% de los pacientes que recibieron DA, el GC fue el único ganglio positivo identificado. Al comparar a los pacientes que recibieron DA sólo si el GC era positivo con aquellos que recibieron DA independientemente del estado de GC, tanto las RL como la SG no mostraron diferencias significativas.<sup>8</sup> Por lo tanto, en pacientes con ganglios

clínicamente negativos, el procedimiento de GC se consideró aplicable y, en caso de GC negativo, no mostró un impacto en la SLE o en la SG.

### **Axila clínicamente negativa y ganglio centinela positivo**

En un siguiente paso, se investigó la reducción del tratamiento en pacientes con metástasis en el GC. Aunque se han criticado las limitaciones metodológicas, el ensayo ACOSOG Z0011 sigue siendo un estudio histórico importante a este respecto.<sup>9</sup> Los pacientes con cáncer de mama primario  $\leq 5$  cm, axila clínicamente negativa, cirugía conservadora de la mama con radioterapia adyuvante y uno o dos GC con metástasis (es decir, micro y macrometástasis sin extensión extracapsular macroscópica) en los ganglios linfáticos extirpados fueron aleatorizados para recibir DA o ningún tratamiento axilar adicional. Después de 10 años de seguimiento, no se observaron diferencias en la recurrencia local (RL), en la SLE y en la SG. De manera similar, el ensayo EORTC 10981–22023 AMAROS incluyó pacientes con cáncer de mama de hasta 5 cm, axila clínicamente negativa, cirugía conservadora de la mama e irradiación de toda la mama o mastectomía, y metástasis tumorales en un GC.<sup>10</sup> Los pacientes con micrometástasis (40% de los pacientes) o macrometástasis (60%) fueron asignados aleatoriamente a DA o radioterapia axilar. Después de 10 años, no se observaron diferencias en la recurrencia axilar, con tasas de eventos sorprendentemente bajas en ambos grupos, a pesar de que la comparación formalmente carecía de poder estadístico suficiente. Además, no se informaron diferencias en las tasas de RL, SLE y en la SG. Además, el ensayo OTOASOR estudió pacientes con cáncer de mama  $\leq 3$  cm, cN0, que recibieron cirugía conservadora de mama o mastectomía y mostraron metástasis en al menos un GC (60% macrometástasis, 34% micrometástasis, 6% células tumorales aisladas).<sup>11</sup> Esta cohorte fue asignada al azar para recibir RA o DA (mientras que el 23 % recibió DA seguida de irradiación de campos ganglionares). Después de 8 años, no se observaron diferencias en la RL, la SLE y la SG. El ensayo IBCSG 23-01 investigó si en pacientes con cáncer de mama primario  $\leq 5$  cm, cirugía conservadora de mama o mastectomía y una o más micrometástasis (es decir,  $\leq 2$  mm sin extensión extracapsular) en los ganglios linfáticos extirpados, se podrían

evitar en forma segura la DA sin ningún tratamiento adicional.<sup>12</sup> Después de una mediana de seguimiento de 9,7 años, no se observaron diferencias en la SLE. El ensayo AATRM confirmó estos hallazgos, aleatorizando pacientes con micrometástasis en el GC y cirugía conservadora de la mama o mastectomía por cáncer de mama primario  $\leq 3,5$  cm y estado ganglionar clínicamente normal a DA o ningún tratamiento axilar adicional. Después de una mediana de seguimiento de 5 años, no se observaron diferencias en la SLE.<sup>13</sup> Recientemente, el ensayo SINODAR-ONE ha publicado datos de seguimiento de 3 años como el primer ensayo de validación ACOSOG Z0011.<sup>14</sup> Este estudio demostró que la DGC no es inferior en comparación con la DA en cuanto a tasas de supervivencia y recaída en pacientes con cánceres de mama de hasta 5 cm y hasta dos ganglios macrometastásicos.<sup>14</sup> Es importante destacar que la tasa de carga tumoral axilar que quedó al omitir la DA demostró ser de al menos un ganglio linfático positivo en un 27-44%, según lo evaluado por la DA en los brazos de control de los ensayos mencionados anteriormente. Además, el estadio  $\geq pN2$  estuvo presente en 9,8 a 22% de los pacientes sometidos a DA, sin observar un aumento del riesgo de la tasa de recaídas axilares.<sup>9-11,14</sup> El número de ganglios linfáticos recuperados se correlacionó con una disminución de la tasa de falsos negativos, que en general es de alrededor del 17 %, pero puede disminuir a  $<10$  % cuando se extirpan tres o más ganglios linfáticos. Es importante destacar que el 96,3 % de las metástasis en los ganglios linfáticos se identifican cuando se extirpan tres GC, en comparación con el 99,1 % una vez que se extirpan 5 GC.<sup>6,8,15</sup> Sin embargo, incluso una tasa aceptada de falsos negativos del 5% no empeoró los resultados oncológicos. Además, el número de GC extraídos también se correlacionó con un aumento del riesgo de linfedema.<sup>6</sup>

Estos ensayos proporcionaron evidencia de que la combinación de enfoques modernos de tratamiento radioterapéutico y sistémico puede controlar y tratar suficientemente la enfermedad axilar, obviando la necesidad de una extirpación quirúrgica completa.<sup>16</sup> La cuestión de si la cirugía axilar es necesaria en pacientes seleccionadas con cáncer de mama temprano se abordó en el ensayo controlado aleatorio SOUND,<sup>17</sup> que investigó la SLE a distancia en pacientes con cáncer de mama primario clínicamente negativo  $< 2$  cm. En este estudio prospectivo, fase III, de no inferioridad se evaluaron 1405 pacientes (708 pacientes fueron aleatorizadas a GC y 697 a no cirugía de la axila). No se encontraron diferencias

significativas en RL, SLE y SLMD. La omisión de la cirugía axilar no fue inferior a la DGC en pacientes con cáncer pequeño y resultado negativo en la ecografía de los ganglios linfáticos axilares. Estos resultados sugieren que los pacientes con estas características pueden evitar de forma segura cualquier cirugía axilar siempre que la falta de información patológica no afecte el plan de tratamiento postoperatorio. El estudio INSEMA (NCT02466737) también investiga la no inferioridad de evitar la BGC o la DA en pacientes con cáncer de mama con ganglios clínicamente negativos.<sup>18</sup> Entre 2015 y 2019, se reclutaron 5154 pacientes (4124 DGC versus 1030 sin DA). Los pacientes sin BGC se beneficiaron en cuanto a síntomas/funcionamiento del brazo, mientras que no se observaron diferencias relevantes en otras escalas. Se esperan los que se publiquen los resultados preliminares de este estudio para principio de 2025.

### **Axila clínica positiva al diagnóstico**

Los avances en los enfoques de terapia sistémica para el cáncer de mama han llevado a múltiples regímenes neoadyuvantes, especialmente para el cáncer de mama Her2 positivo y triple negativo, que muestran tasas de respuesta patológica completa (RPC) del 58 al 67 %, y por tanto cuestionando el alcance más adecuado de la cirugía del cáncer de mama.<sup>19-21</sup> Centrándose en la cirugía axilar de pacientes con ganglios inicialmente positivos (cN+), los datos de un análisis exploratorio dentro del ensayo GeparOcto mostraron una tasa de RPC mamaria del 45,0 %, de los cuales el 91,7 % también mostró RPC axilar.<sup>22-24</sup> Datos confirmados por un ensayo coreano así como por una serie canadiense, que muestran RPC axilar en pacientes con RPC de mama en 86,6% y 83,0% respectivamente.<sup>25-27</sup> Las tasas independientes de RPC axilar en pacientes inicialmente cN + se investigaron en una revisión sistemática y un meta-análisis que incluyó a 57 531 pacientes, que informaron tasas de RPC del 13 % para el cáncer luminal A, 18 % para HR positivo/Her2 negativo, 35 % para luminal B, 45% para los cánceres HR-positivo/HER2 positivo, 48% para los cánceres triple negativo y 60% para los cánceres HR-negativo/Her2 positivo.<sup>28</sup> Recientemente, los datos publicados del ensayo MARI informaron tasas de RPC axilar del 9 %, 59 %, 94 % y 54 % en cáncer de

mama luminal, tumores HR positivo/Her2 positivo, cáncer de mama HR negativo/Her2 positivo y cáncer de mama HR negativo/Her2 positivo y tumores triple negativos, respectivamente.<sup>29</sup>

Los estudios en curso que investigan los resultados en pacientes cN + que se convierten a ypN0 luego de la quimioterapia neoadyuvante (QNA) incluyen el estudio OPBC-04 OMA<sup>30</sup> y el NSABP B/51.<sup>31</sup> El primero recopiló datos de 19 centros de las redes Oncoplastic Breast Consortium (OPBC) y EUBREAST. Se incluyeron pacientes con ganglios positivos que se sometieron a QNA seguida de estadificación axilar con GC con o con disección axilar selectiva (DAS) y que tenían ganglios patológicamente negativos (ypN0). Se incluyeron 785 pacientes (565 tratados con BSGC y 220 con TAS) tratadas con QNA. Las tasas a 5 años de cualquier recurrencia axilar, recurrencia locoregional y cualquier recurrencia invasiva en toda la cohorte fueron 1,1% (IC 95% 0,39-2,4%), 3,1% (IC 95% 1,6-5,3%) y 10% (95% IC 7,6-13%), respectivamente. La incidencia acumulada de recurrencia axilar a dos años no difirió entre los pacientes tratados con DAS en comparación con GC (0% frente a 0,9%,  $p = 0,19$ ). En general, estos resultados respaldaron la omisión de DA en pacientes que lograron reducir con éxito la enfermedad a ganglios negativos después de la quimioterapia neoadyuvante (QNA).

Para evaluar el impacto de la irradiación ganglionar regional en los resultados de las pacientes, el Dr. Mamounas y sus colegas llevaron a cabo el ensayo clínico de fase III NSABP B-51.<sup>31</sup> El estudio incluyó a 1.641 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama no metastásico con afectación ganglionar, cuyos ganglios linfáticos se encontraron libres de cáncer después de la quimioterapia neoadyuvante y que se habían sometido a mastectomía o cirugía conservadora de mama. Las pacientes fueron asignadas aleatoriamente 1:1 al grupo “sin RNI” (observación después de la mastectomía o irradiación de toda la mama después de la cirugía conservadora de mama) o al grupo “RNI” (irradiación de la pared torácica más irradiación ganglionar regional después de la mastectomía, o irradiación de toda la mama más irradiación ganglionar regional después de la cirugía conservadora de mama). Los pacientes tuvieron resultados similares independientemente de si recibieron o no irradiación

ganglionar regional adyuvante: el 91,8 % de los pacientes del grupo sin RNI y el 92,7 % de los del grupo con RNI no presentaron recurrencias de cáncer de mama invasivo 5 años después de la cirugía. Las tasas de recurrencia a distancia y supervivencia general también fueron similares entre los grupos: el 93,4 % de los pacientes de cada grupo no presentaron recurrencia a distancia 5 años después de la cirugía, y el 94 % de los del grupo sin RNI y el 93,6 % de los del grupo con RNI seguían vivos después de 5 años. Estos hallazgos sugirieron que la reducción del estadio de los ganglios linfáticos regionales positivos inicialmente con QNA puede permitir que algunos pacientes se omita la irradiación ganglionar regional adyuvante sin afectar negativamente los resultados oncológicos.<sup>31</sup> El ensayo ATNEC con sede en el Reino Unido investiga si en pacientes con cáncer de mama cT1-3 y enfermedad ganglionar confirmada pre-QNA, que se convierten a ypN0 confirmado por DGC, la omisión del tratamiento axilar (DA o RA) no es inferior al grupo de control.<sup>32</sup>

Como proceder con las pacientes sin RPC ganglionar o en el entorno quirúrgico inicial, cómo por ejemplo, en cánceres de mama luminales, los cuales representan la mayoría de los cánceres de mama con bajas tasas de RPC cuando se utiliza QNA sigue siendo un desafío que todavía no tiene una respuesta unívoca. En una serie de 2006 a 2014, que incluían pacientes que presentaban cáncer de mama cT1-3, cN1, cM0, y que se sometieron a QNA y tenían enfermedad residual en al menos uno de  $\leq 4$  ganglios extirpados (definidos como GC), se formaron dos cohortes, una recibió radioterapia axilar adyuvante (n = 304), y un segundo grupo recibió DA y radioterapia axilar (n = 1313). Los resultados estimados de SG a 5 años mostraron un beneficio significativo para los pacientes con DA (77 %) sobre DGC (71 %), con un HR de 1,7 (IC 95 %: 1,3–2,2).<sup>33</sup> Curiosamente, el análisis no mostró una diferencia en la SG en pacientes con tumores luminales A o B (HR 1,03, IC 95% 0,59-1,8).<sup>34</sup> Un análisis similar que abarcó el período 2012-2015 no mostró una diferencia en la SG, comparando cohortes emparejadas que recibieron DGC (n = 206) vs. DA (n = 1205), con una SG a 5 años del 79 % y el 69 % (p = 0,33) respectivamente.<sup>35</sup>

Dado que continuamente se proporciona evidencia sobre la seguridad oncológica de la cirugía axilar reducida, también el aspecto de la morbilidad y la calidad de vida es muy

relevante, especialmente a la luz de la supervivencia a largo plazo del cáncer de mama. La disección de los ganglios linfáticos axilares se asocia con una tasa de morbilidad muy relevante y una disminución de la calidad de vida. La morbilidad después de la cirugía axilar generalmente comprende linfedema e hinchazón del brazo, déficit de abducción del brazo y dolor crónico y/o pérdida sensorial. El ensayo OTOASOR proporcionó información sobre tasas significativamente mayores de morbilidad compuesta (linfedema, hinchazón del brazo, dolor en el brazo, parestesia y disminución de la movilidad del hombro) en el grupo DA(15,3%), en comparación con el grupo DGC (4,7%) después de un año.<sup>11</sup> El subgrupo de pacientes que recibieron DA seguido de radioterapia axilar mostró tasas aún mayores de morbilidad compuesta del 31,5%. En el ensayo controlado aleatorio ALMANAC es uno de los ensayos multicéntricos más grandes que compara la BGC con la cirugía axilar convencional. El estudio incluyó a 1.031 pacientes con cáncer de mama invasivo que fueron asignadas aleatoriamente en una proporción de uno a uno a ambos grupos. Este estudio demostró que la BGC mejoraba la calidad de vida en comparación con la disección de ganglios axilares en pacientes con cáncer de mama invasivo. Además, los pacientes que se sometieron a una BGC mostraron significativamente menos disfunción del brazo y pudieron volver a trabajar antes en comparación con los que se sometieron a una disección de ganglios axilares convencional. El linfedema ocurrió significativamente con mayor frecuencia en pacientes que recibieron DA (moderado o grave: 13 % en DA versus 5 % en el grupo DGC después de 12 meses), y los déficits sensoriales fueron más comunes después de DA (62 % después de DA versus 16 % después de DGC un mes después de la operación y 31% frente a 11% después de 12 meses).<sup>36</sup> Los pacientes inscritos en el ensayo ALMANAC mostraron una reducción de la calidad de vida y de la función del brazo 12 meses después de la DA.<sup>15,36</sup>

Veronesi informó hinchazón del brazo  $\geq 1$  cm en el 37 % de los pacientes que recibieron DA y en el 1 % de los pacientes con DGC después de 24 meses.<sup>6</sup> La disminución de la movilidad del brazo  $< 80\%$  solo se informó en pacientes con DA y estuvo presente en el 21%, mientras que el dolor axilar esporádico (34% vs. 7%) y continuo (5% vs. 1%) también fue más frecuente en pacientes con DA después de 24 meses. Más recientemente, las tasas de linfedema después de QNA y DA se investigaron en datos del ensayo ACOSOG Z1071.<sup>37</sup> Aquí, en un subconjunto de pacientes que se sometieron a DA, se mostró una incidencia

acumulada a 3 años del 37,8 % para los síntomas de linfedema y del 58,4 % para un aumento del volumen del brazo. La terapia sistémica neoadyuvante durante 143 días fue un factor de riesgo significativo de linfedema grave en el análisis multivariado, lo que destaca la necesidad de pruebas sólidas sobre la seguridad oncológica de la cirugía axilar reducida en este grupo de pacientes. En el estudio NSABP-32, los resultados informados por los pacientes mostraron tasas significativamente más altas de síntomas relacionados con la cirugía, trabajo restringido y actividades sociales, así como deterioro de la calidad de vida después de DA en análisis longitudinales, que se nivelaron después de 1 año.<sup>8</sup>

Recientemente, Montagna y col.<sup>38</sup> publicaron los resultados sobre un estudio de cohorte retrospectivo multicéntrico de 1144 pacientes con ganglios positivos que evaluó la tasa de recurrencia axilar después de la omisión de la disección de los ganglios linfáticos axilares en pacientes con cáncer de mama con ganglios positivos que se reduce a ypN0 con quimioterapia neoadyuvante. Los autores encontraron que la recurrencia axilar después de la omisión de disección axilar era rara (1,0% [IC 95%, 0,49%-2,0%] a 5 años) sin diferencias por tipo de cirugía (biopsia del ganglio centinela con mapeo de doble trazador versus disección axilar dirigida). Los hallazgos de este estudio respaldan la omisión de disección axilar en pacientes con ypN0 después de la estadificación axilar con biopsia de ganglio linfático centinela o disección axilar dirigida. En comparación con DGC, la DAS permitió la extirpación de 1 ganglio linfático menos. Los estudios prospectivos en curso proporcionarán información sobre si esta diferencia está asociada con las tasas de linfedema y la función del brazo.

En un análisis de ensayos clínicos, publicado en JAMA Oncology, Brooks et al.<sup>39</sup> no encontraron diferencias en los resultados a largo plazo con el uso de DA versus BGC, en pacientes con cáncer de mama con enfermedad positiva para ypN después de recibir quimioterapia neoadyuvante. El análisis se basó en datos de los ensayos NSABP B-40<sup>40</sup> y B-41.<sup>41</sup> Se incluyeron en el análisis un total de 630 pacientes con enfermedad cN positiva y ypN positiva después de la quimioterapia neoadyuvante. De estos pacientes, 599 se sometieron a DA y 31 a DGC. 532 pacientes (89%) en el grupo DA y 29 (94%) en el grupo

DGC recibieron radioterapia adyuvante ( $p = 0,99$ ); 401 (67%) y 19 pacientes (61%) recibieron irradiación ganglionar regional expresamente ( $p = 0,43$ ). Entre todos los pacientes, no se encontraron diferencias significativas entre el grupo que recibió DA y el grupo que recibió DGC en las tasas de recurrencia loco regional a 5 años (9% vs 12%,  $p = 0,79$ ), metástasis a distancia (31% vs 26%,  $P = 0,75$ ), cualquier recurrencia (33 % frente a 32 %,  $p = 0,79$ ), supervivencia específica del cáncer de mama (78 % frente a 79 %,  $p = 0,83$ ), supervivencia libre de enfermedad (66 % frente a 71 %,  $p = 0,85$ ) o la supervivencia global (75% frente a 79%,  $p = 0,57$ ). No hubo diferencias en las tasas a 5 años de estos resultados observados entre 401 pacientes en el grupo DA versus 19 pacientes en el grupo DGC que recibieron expresamente irradiación ganglionar regional.

Considerando la omisión de DA en pacientes sometidos a quimioterapia neoadyuvante (QNA), el ACOSOG Z1071,<sup>42</sup> el ensayo SENTINA,<sup>43</sup> así como el estudio SN FNAC,<sup>44,45</sup> proporcionaron información sobre la tasa de falsos negativos (TFN) de la DGC, que fue del 12,6%, 14,2%, y 8,4% (13,3% si se consideran células tumorales aisladas como ganglios negativos), respectivamente. A la luz de estos resultados, Caudle et al. informaron una TFN significativamente más bajos (2,0%) en un estudio piloto del mismo grupo de pacientes, utilizando DAS, una técnica novedosa que combina DGC con la eliminación selectiva del ganglio positivo histológicamente confirmado positivo previo a la QNA.<sup>46</sup> Estos resultados fueron validados en múltiples estudios, confirmando la viabilidad y reproducibilidad de este método, con TFN de 4,3 a 9%, utilizando múltiples métodos de localización de ganglios (semilla de Iodo<sup>125</sup>, guía ecográfica, tatuaje, etc.).<sup>47-50</sup> Recientemente, Montagna y col.<sup>51</sup> en un estudio de cohorte retrospectivo multicéntrico de 1144 pacientes con cáncer de mama con ganglios positivos encontró que la recurrencia axilar después de la omisión de DA era rara (1,0% [IC 95%, 0,49%-2,0%] a los 5 años) sin diferencias por tipo de cirugía (DGC versus DAS).<sup>51</sup> Los hallazgos de este estudio respaldan la omisión de DA en pacientes con ypN0 después de la estadificación axilar con biopsia de ganglio centinela o disección axilar dirigida.

A la luz de los avances descritos anteriormente, persiste la pregunta de si en todos los cánceres de mama con ganglios clínicamente positivos, tanto en el entorno quirúrgico inicial como en el caso de enfermedad ganglionar residual después de la QNA, es necesario una reducción del tratamiento quirúrgico combinada con radioterapia. Luego de observar los resultados del estudio ACOSOG Z1071<sup>1</sup> en que la DGC sola, no era suficiente por su elevada tasa de falsos negativos (TFN) (12,6%), surgió de la necesidad de re estadificar a las pacientes con cáncer de mama y ganglios axilares positivos al diagnóstico tratadas mediante QNA.

### **Disección axilar selectiva**

La marcación con semillas de Iodo<sup>125</sup> consiste en una semilla de titanio de 4,5 por 0,8 mm marcada con 7 MBq de Iodo<sup>125</sup>, que se implanta en la zona a marcar antes de iniciar la QNA. La semilla se carga en una aguja de calibre 18 y la punta se sella con cera para huesos estéril para evitar la pérdida de la semilla antes de su introducción en la mama. El I-125 es una fuente de radiación gamma de 27 keV con una vida media de 60 días. Durante la cirugía, se localiza con una sonda de detección gamma manual el ganglio para su exéresis.<sup>52,53</sup> El principal estudio que describe la técnica y demuestra su utilidad es el trabajo *Marking axillary lymph nodes with radioactive iodine seeds (MARI)*,<sup>29</sup> en el cual, tras una media de 17 semanas desde su implantación, realizaron una DA a 100 pacientes, con una tasa de localización del 97%. El trabajo posterior de Caudle et al.<sup>54</sup> también utilizó semillas yodadas como localizador, pero implantado durante la semana previa a la intervención. Como principal ventaja, presenta la facilidad de localización de la semilla intraoperatoriamente con la sonda gammagráfica. Sus principales limitaciones son dos: 1. la radiactividad que genera, si bien las tasas de radiación emitidas son tan bajas (0,04-0,19 mCi) que permite mantenerlo implantado durante todo el tratamiento neoadyuvante y 2. la necesidad de un especialista en medicina nuclear junto con infraestructura para manipular y desechar este tipo de semillas, no disponible en todos los centros. Este método mostró una TFN del 7 % con una mediana de un ganglio eliminado y una posible reducción de la DA en hasta el 82 % de los pacientes.<sup>52,55,56</sup> Después de una mediana de seguimiento de 3 años, se produjo recurrencia en el 5,4 % (3/56 pacientes) con ganglio marcado con semilla negativo que recibieron QNA.

El grupo de Kim et al. realizó un estudio de factibilidad en 20 pacientes, con un total de 24 marcajes con clip, pudiendo recuperar durante la cirugía 23 de ellos (95,8%).<sup>57</sup> Con base en esta metodología, se inició el ensayo RISAS (localización de semillas de Iodo<sup>125</sup> radiactivo en la axila con procedimiento de ganglio centinela), en el que un ganglio linfático positivo se marca con una semilla de Iodo<sup>125</sup> antes de la QNA y se elimina junto con el GC después de completar la QNA.<sup>55</sup> Los pacientes inscritos completaron posteriormente DA. En este caso, se informó una TFN del 3,5%. Boughey et al., estudio en un subgrupo de 107 pacientes la utilidad de marcar con clips los ganglios axilares metastásicos, que después se extirparon mediante disección dirigida en la cirugía colocando previamente a la cirugía una semilla yodada, obteniendo una TFN del 6,8% tomando como referencia la DA.<sup>58</sup> Estos resultados fueron corroborados ese mismo año por el grupo de Caudle et al.,<sup>54</sup> que observó, en una serie de 191 pacientes tratadas mediante DA con DGC y biopsia de ganglio marcado con clip, una TFN del 4,2%. Dicho grupo acuñó el concepto de «*targeted axillary dissection*», «disección axilar selectiva». Otro estudio reciente de validación,<sup>59</sup> probablemente el más amplio hasta la fecha, utiliza la DAS en 98 pacientes, hallando una TFN del 4,2% si el clip estaba localizado en el ganglio centinela, mientras que esta tasa subía al 16,7% si el ganglio clipado no era el centinela, coincidiendo ambos ganglios en el 81,4%. Una teoría que explica esto es la distorsión del drenaje linfático axilar debido a la enfermedad y a la QNA, nombrada por Ahmed y Douek,<sup>60</sup> en la que resumieron la historia de la DAS y añadieron que dicha técnica asegura con confianza la ausencia de enfermedad residual axilar tras la QNA, a pesar de los escasos estudios disponibles. Otros trabajos, como el estudio español ILINA,<sup>61</sup> o un estudio preliminar de validación de la técnica, presentaron TFN similares.<sup>62</sup>

Frente a la evidencia disponible se diseñó el actual protocolo de trabajo en las Unidades de Mastología del Hospital Escuela Eva Peron de Granadero Baigorria y de Grupo Oroño para evaluar la factibilidad de aplicación de la DAS en la re-estadificación axilar después de la QNA de pacientes con ganglios inicialmente positivos y también los resultados obtenidos en nuestra población. En nuestros centros llevamos a cabo un estudio piloto de implementación de la DGC y la DAS en pacientes con cáncer de mama con metástasis ganglionares al

diagnóstico que habían realizado QNA. Se seleccionaron pacientes con afectación axilar (cN1), confirmada por biopsia con aguja gruesa y limitada a una o dos adenopatías. Se realizó este estudio piloto mediante la localización de semillas de Iodo<sup>125</sup> en la axila asociado al procedimiento de ganglio centinela, en el que un ganglio linfático positivo se marco con una semilla de Iodo<sup>125</sup> antes de la QNA y se extirpo junto con el GC después de completar la QNA.

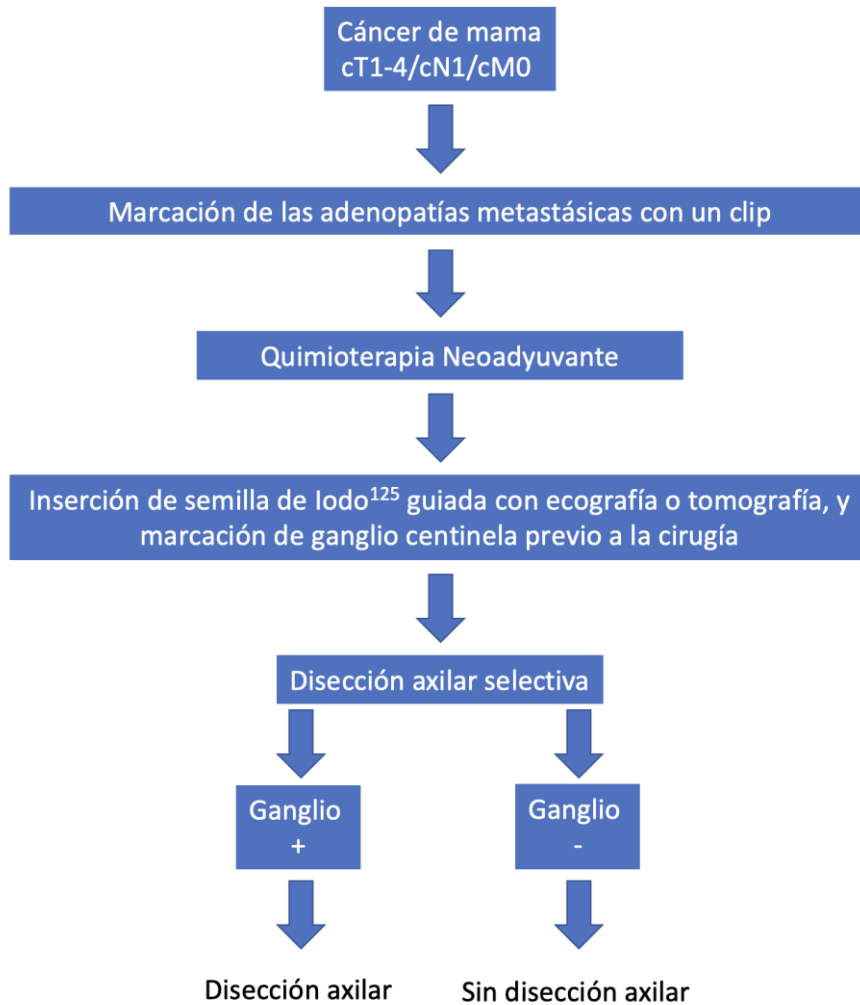
## Objetivos

**Objetivo principal:** Evaluar la viabilidad de DAS en la re-estadificación axilar después de QNA de pacientes con ganglios inicialmente positivos.

**Objetivo secundario:** Evaluar la tasa de concordancia entre el ganglio marcado con semilla Iodo<sup>125</sup> y el ganglio centinela marcado mediante Tecnesio<sup>99</sup>, en estas pacientes.

## Material y métodos

Estudio descriptivo retrospectivo que incluyó mujeres diagnosticadas de cáncer de mama en estadios cT1-4/cN1/cM0, las cuales recibieron QNA entre enero 2021 y mayo 2024, y que realizaron una cirugía mamaria con ganglio centinela y DAS en la Unidad de Mastología de Grupo Oroño y en la Unidad de Mastología del Hospital Escuela Eva Perón Granadero Baigorria. La Unidad de Mastología de Grupo Oroño está conformada por un equipo interdisciplinario de profesionales abocados exclusivamente al diagnóstico y tratamiento, lo que permite mejorar la calidad de atención de todas las pacientes de la red de instituciones privadas que conforman Grupo Oroño. La Unidad está conformada por mastólogos, imagenólogos mamarios, anatomopatólogos, cirujanos plásticos, psico-oncólogos, nutricionistas, genetistas, sexólogos, fisioterapeutas y cuenta con consultorios externos en 5 puntos de la ciudad de Rosario y en las ciudades de Funes y de San Lorenzo, siendo un referente de atención global de toda la región, asistiendo a pacientes con cobertura mediante obras sociales o prepagas. El Hospital Escuela Eva Perón es un hospital público de tercer nivel ubicado en la ciudad de Granadero Baigorria, en el norte del área metropolitana del Gran Rosario, en el sur de la provincia de Santa Fe (República Argentina) y asiste a pacientes con o sin cobertura social, de manera gratuita siendo el lugar de atención para cáncer de mama de estas mujeres del norte de Rosario y de todo el cordón industrial de la provincia. Esta Unidad está conformada por mastólogos, imagenólogos mamarios, anatomopatólogos, cirujanos plásticos y psico-oncólogos. El protocolo de trabajo utilizado para el manejo de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama con axila positiva en nuestras instituciones se resume en la Figura 1.

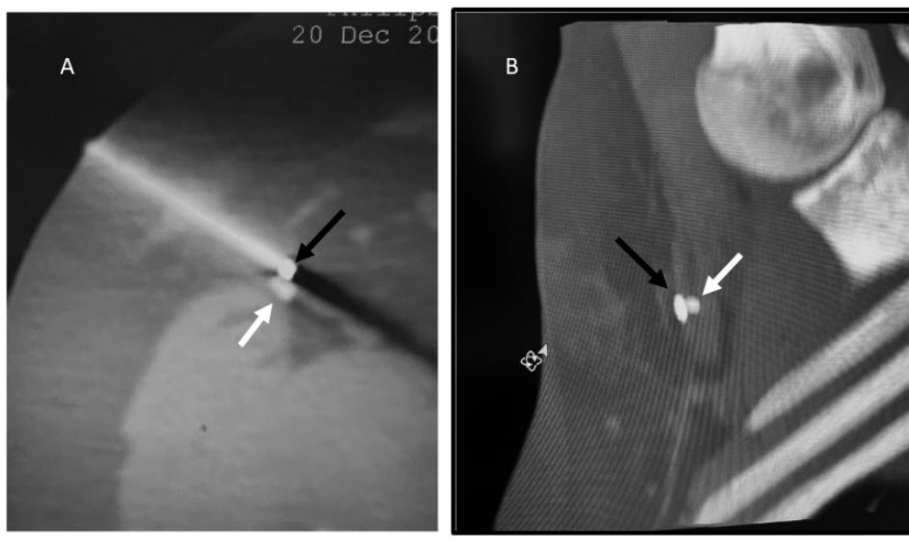


**Figura 1.** Protocolo de manejo de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama con axila positiva en nuestras instituciones

**Pacientes:** Se seleccionaron a las pacientes que asistieron a estas 2 Unidades de Mastología que presentaron afectación axilar (cN1), confirmada por biopsia bajo guía ecográfica con aguja gruesa y limitada a una o dos adenopatías en el período comprendido entre enero 2023 y entre julio 2024.

**Inserción de semilla marcada con Iodo<sup>125</sup>:** En el momento del diagnóstico, un médico especialista en imágenes mamarias procedió a la marcación de las adenopatías metastásicas con un clip identificable por ecografía. En todos los casos, se utilizó un ecógrafo marca

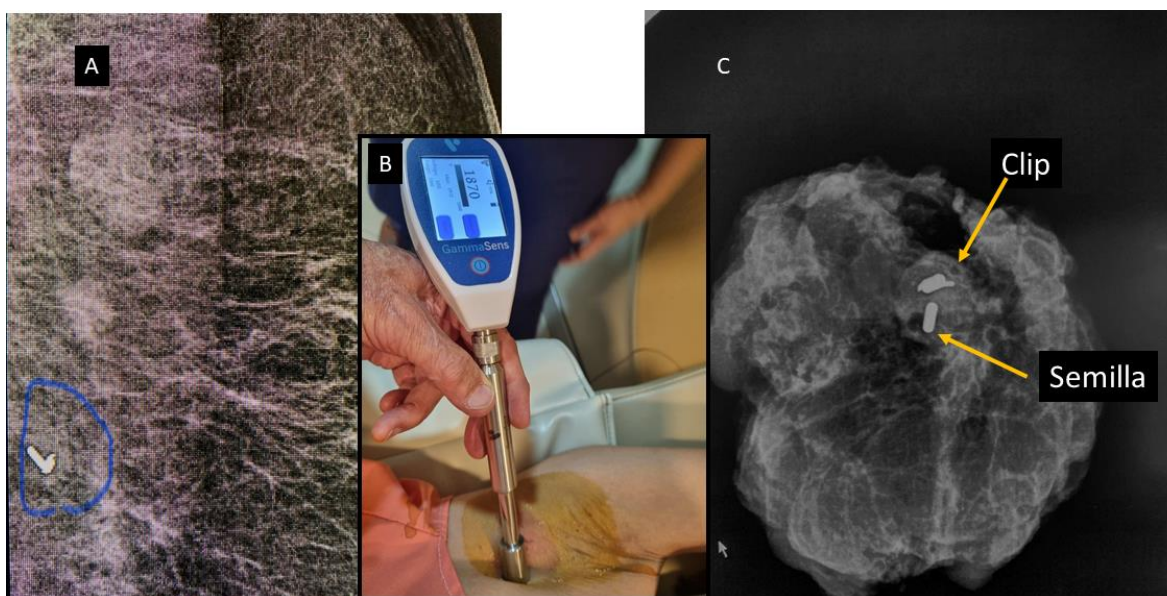
Philips Affiniti 50<sup>®</sup>. En casos en los que la identificación del ganglio era dificultosa con la ecografía se utilizó la marcación bajo guía tomografía (Philips Brilliance 16) que detecta sin limitaciones cualquier tipo de clip (Figura 2). La inserción de la semilla de Iodo<sup>125</sup> guiada con ecografía o tomografía, la efectuó en todos los casos, el mismo médico especialista en imágenes mamarias entre 10 días y el día de la cirugía, acorde a la disponibilidad de la agenda de turnos. La semilla radioactiva colocada consiste en una capsula de titanio soldada en sus extremos de 0,8 mm de diámetro por 4,5 mm de longitud conteniendo 3,7 MBq de Iodo<sup>125</sup>.



**Figura 2.** Localización bajo TAC. (A) Aguja con semilla (flecha negra). (B) Ganglio con clip (flecha blanca)

Para la colocación de la semilla, se utilizaron cánulas 18G con mandril para alojar la semilla y se obturaba su extremo con cera de hueso estéril. Luego de la localización de la semilla en el ganglio, se detectaba con la sonda el sitio de máxima actividad y se marcaba la piel para guiar al cirujano la localización aproximada de la semilla. Se realizó una mamografía preoperatoria para constatar la presencia del clip y la semilla con (Figura 3A). El ganglio centinela fue marcado mediante la inyección de Tecnecio<sup>99</sup> por el mismo médico radiólogo, entre 6 y 12 horas previas al horario de la cirugía.

**Dissección axilar selectiva:** Durante la cirugía, el médico mastólogo (LM), que fue siempre el mismo, extirpó los ganglios marcados con semilla, los centinelas y cualquier ganglio de aspecto patológico, tal y como exige nuestro protocolo (Figura 1). Durante el acto quirúrgico, se procedió a la DAS. Tras su identificación preoperatoria e inyección del coloide radiactivo para la DGC, el cirujano realiza una incisión en la parte inferior del hueco axilar, o bien accedió a través de la incisión de la mastectomía, en su caso. A través de la incisión, realiza una disección y exéresis dirigida del ganglio marcado. Una vez extraído el o los ganglios marcados, se realizó una mamografía de la pieza operatoria para constatar la presencia del clip y la semilla y para ver si el GC coincidía con ganglio marcado con clip y semilla (Figura 3B). En quirófano, el médico mastólogo utilizó la sonda Gamma Sense®, para discriminar las actividades radioactivas del Iodo<sup>125</sup> y el Tecnecio<sup>99</sup> (Figura 3B). También se escaneó el hueco axilar con la sonda Gamma Sense® para localizar otros ganglios captantes del radiotrazador, y extirparlos si los hubiera.



**Figura 3.** (A) Mamografía pre-operatoria con clip y semilla con Iodo<sup>125</sup> en ganglio axilar. (B) Uso de sonda en quirófano para detectar ganglio centinela y ganglio marcado con Iodo<sup>125</sup>. (C) Radiografía de pieza operatoria con clip y semilla con Iodo<sup>125</sup>

Posteriormente, siguiendo el protocolo de nuestro centro, analizamos todos los ganglios extirpados en forma intraoperatoria, independientemente del marcador utilizado, y la positividad de cualquiera de ellos (incluido micrometástasis) sería indicación de DA. En las pacientes cN1 con respuesta imagenológica axilar completa, la detección del ganglio centinela se llevó a cabo mediante doble técnica, extrayéndose por lo menos 3 ganglios. Se realizó una disección axilar dirigida mediante semilla marcada con Iodo<sup>125</sup>, para su correcta localización y escisión. Tras el estudio anatomopatológico intraoperatorio, se decidió omitir la DA en caso de ausencia total de enfermedad (ausencia de células tumorales aisladas y/o micro o macrometástasis. Dichas pacientes recibieron radioterapia axilar posteriormente, tal y como recomiendan las guías europeas actuales.<sup>63</sup>

## Resultados

En el período comprendido entre enero 2023 y entre julio 2024, se reclutaron 16 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión de nuestro protocolo. Las características de las pacientes incluidas se presentan en la Tabla 1. El promedio de edad fue de 48 años y el 62% (10/16) de las pacientes tenían menos de 50 años.

**Tabla 1. Características de las pacientes incluidas**

Paciente	Edad	TNM	Estadio	Clasificación Molecular	RPC
#1 MS	58	T2 N1 M0	IIB	Luminal Her 2	SI
#2 RM	46	T2 N1 M0	IIB	Luminal Her 2	SI
#3 FV	45	T2 N1 M0	IIB	Luminal	NO
#4 PM	36	T2 N1 M0	IIB	Luminal Her 2	NO
#5 AM	46	T2 N1 M0	IIB	Triple negativo	SI
#6 CS	75	T2 N1 M0	IIB	Luminal	SI
#7 NY	30	T2 N1 M0	IIB	Luminal Her 2	SI
#8 CP	63	T2 N1 M0	IIB	Luminal	NO
#9 RC	50	T2 N1 M0	IIB	Luminal	NO
#10 GE	37	T3 N1 M0	IIIA	Triple negativo	NO
#11 VE	63	T2 N0 M0	IIA	Luminal Her 2	NO
#12 MM	36	T1 N1 M0	IIA	Luminal	NO
#13 BV	45	T1 N1 M0	IIA	Luminal	NO
#14 EA	52	T2 N1 M0	IIB	Luminal	NO
#12 RF	62	TX N2 M0	IIIA	Her 2	NO
#16 CE	33	T4 N1 M0	IIIB	Luminal Her 2	NO

El 81,25% (13/16) presentaban estadio II al momento del diagnóstico (Tabla 2). La mayoría de las pacientes presentaban tumores Luminales y Luminales Her 2 (Tabla 3). El 31.5% (5/16) presentaron RPC luego de la QNA (Tabla 1). En todas las pacientes se identificó el GC, el ganglio marcado con clip y el ganglio marcado con Iodo<sup>125</sup>.

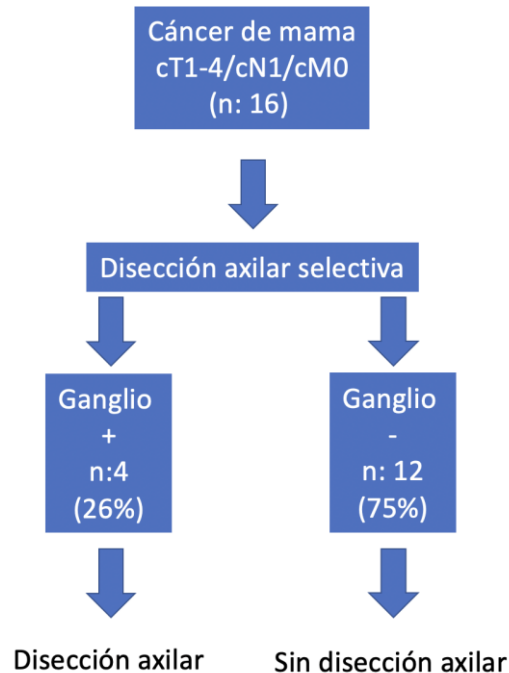
**Tabla 2. Estadío de las pacientes incluidas**

<b>TNM</b>	<b>ESTADIO</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
T1 N1 M0	IIA	2	12,5
T2 N0 M0	IIA	1	6,25
T2 N1 M0	IIB	10	62,5
T3 N1 M0	IIIA	1	6,25
T4 N1 M0	IIIB	1	6,25
TX N2 M0	IIIA	1	6,25

**Tabla 3. Clasificación molecular de las pacientes incluidas en el estudio**

<b>Clasificación Molecular</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Luminal	7	43,75
Luminal Her 2	6	37,5
Her 2	1	6,25
Triple negativo	2	12,5

La tasa de respuesta axilar completa tras la quimioterapia neoadyuvante fue del 75% (12/16) (Figura 4).



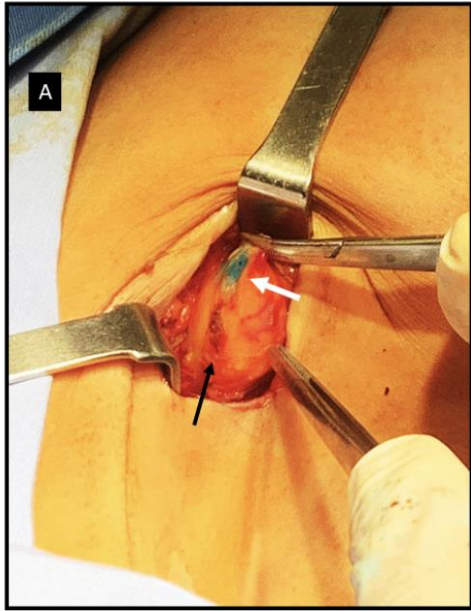
**Figura 4: Respuesta a axilar a la QNA de las pacientes incluidas en el estudio**

El promedio de ganglios extirpados en las pacientes en las cuales se realizó DAS fue de 3,6 y en las pacientes en las cuales se realizó una DA fue de 12 (Tabla 4). En 8 casos la biopsia de ganglio centinela no fue concordante con el ganglio marcado con clip (Tabla 4 y Figura 5). La tasa de concordancia entre el GC marcado con Iodo<sup>125</sup> y el ganglio marcado con clip al realizar la disección axilar dirigida fue del 53,3%. Esto implica que en un poco más de la mitad de los casos, el ganglio centinela no coincidió con el ganglio marcado con clip. No fue necesario utilizar drenaje en ninguna de las pacientes que recibieron DAS. No se registraron complicaciones en ninguna de las pacientes estudiadas.

**Tabla 4. Resultados del estudio piloto de evaluación axilar post-neoadyuvancia con DGC + disección axilar dirigida con semilla Iodo<sup>125</sup>**

	<b>Ganglios Marcados/ Rescatados</b>	<b>Concordancia GC/Ganglio marcado</b>	<b>Ganglios extirpados</b>	<b>Ganglios positivos</b>	<b>Disección axilar selectiva</b>
#1 / MS	1/1	Si	2	0	1 GC = G <sup>Clip</sup> (-) 1 G <sup>Acc</sup> (-)
#2 / RM	1/1	Si	5	0	1 GC = G <sup>Clip</sup> (-) 4 G <sup>Acc</sup> (-)
#3 / FV	1/1	No	5	0	2 GC (-) 1 G <sup>Clip</sup> (-) 2 G <sup>Acc</sup> (-)
#4 / PM	1/1	Si	4	0	1 GC = G <sup>Clip</sup> (-) 3 G <sup>Acc</sup> (-)
#5 / AM	1/1	Si	3	0	1 GC = G <sup>Clip</sup> (-) 2 G <sup>Acc</sup> (-)
#6 / CS	1/1	Si	4	0	1 GC = G <sup>Clip</sup> (-) 3 G <sup>Acc</sup> (-)
#7 / NY	1/1	No	3	0	2 GC (-) 1 G <sup>Clip</sup> (-)
#8 / CP	1/1	SI	2	0	1 GC = G <sup>Clip</sup> (-) 1 G <sup>Acc</sup> (-)
#9 / RC	2/2	No	6	0	2 GC (-) 2 G <sup>Clip</sup> (-) 2 G <sup>Acc</sup> (-)
#10 / GE	1/1	No	2	0	1 GC (-) 1 G <sup>Clip</sup> (-)
#11 / VE	1/1	No	3	0	1 GC (-) 1 G <sup>Clip</sup> (-) 1 G <sup>Acc</sup> (-)
#12 / RF	1/1	No	4	1	1 GC (+) = G <sup>Clip</sup> (+) 3 G <sup>Acc</sup> (-)
13 / BV	1/1	No	15	14	1 GC (+) = G <sup>Clip</sup> (+) 13 G (+) 1 G (-)
#14 / EA	1/1	No	10	9	3 GC (+) = G <sup>Clip</sup> (+) 6 G (+)
#15 / MM	1/1	Si	12	1	1 GC = G <sup>clip</sup> (+) 2 G <sup>Acc</sup> (-) 9 G (-)
#16 / CS	1/1	SI	4	0	1 GC = G <sup>clip</sup> (-) 3 G <sup>Acc</sup> (-)

GC: ganglio centinela; G<sup>Clip</sup>: ganglio marcado con clip; G<sup>Acc</sup> ganglios accesorios



**Figura 5: Ganglio centinela con azul patente (flecha blanca) y ganglio marcado con iodo<sup>125</sup> (flecha negra)**

## Discusión

La expansión del tratamiento neoadyuvante en el cáncer de mama ha llevado a cirujanos y radioterapeutas al dilema del manejo óptimo de las pacientes con axila metastásica al momento del diagnóstico y buena respuesta al tratamiento. Se persigue el objetivo de un tratamiento oncológicamente adecuado pero que reduzca la morbilidad de posibles cirugías innecesarias. Los resultados publicados sobre la precisión de procedimientos mínimamente invasivos de re estadificación axilar post-neoadyuvancia son alentadores, por lo que su práctica se está extendiendo en muchos centros especializados. En un artículo publicado recientemente, se recogen los estándares de manejo de la axila cN+ entre especialistas en cáncer de mama europeos, el cual refleja que más del 70% de los encuestados estarían realizando DGC con o sin DAS en aquellas pacientes que presentaron una respuesta clínica y radiológica completa.<sup>64</sup> Las últimas guías europeas y americanas publicadas comienzan a protocolizar este paso natural de extender la cirugía conservadora de la mama a la axila en este subgrupo de pacientes, estandarizando la reevaluación de la enfermedad axilar y del manejo de la axila cN+ con respuesta patológica completa, y defendiendo la DGC como un método seguro de re estadificación mínimamente invasivo de las pacientes cN1 cuando se cumplen las siguientes premisas:<sup>4,65</sup>

1. Realización de DGC con doble trazador (radiotrazador + colorante)
2. Extirpar más de dos ganglios centinelas
3. Marcado del ganglio patológico al diagnóstico y extirpación y evaluación de ese ganglio.
4. Si DGC muestra RPC, puede obviarse DA y administrar radioterapia axilar.
5. Completar la DA ante cualquier carga tumoral (células tumorales aisladas/micrometástasis)
6. Análisis de GC con método histológico.

Actualmente, tres ensayos están abordando la cuestión de la reducción de la cirugía axilar en pacientes con ganglios clínicamente positivos. En primer lugar, el ensayo Alliance A011202 (NCT01901094) incluye pacientes con cáncer de mama cT1-3, cN1, sometidas a QNA seguida de cirugía conservadora de mama o mastectomía con DGC.<sup>66</sup> A partir de entonces, los pacientes con GC positivo se asignan aleatoriamente para someterse a DA y radioterapia ganglionar extendida respetando la axila disecada o irradiación ganglionar extendida que incluye la axila completa. Hasta el momento no se han publicado resultados. El ensayo MARI antes mencionado también incluye pacientes con cALN <4 y ypMARI ganglio positivo, sometidos a radioterapia axilar adyuvante, y pacientes con cALN  $\geq$ 4 + ypMARI positivo que reciben DA.<sup>52</sup> El intervalo libre de recurrencia axilar de 3 años informado fue del 98,2%. Sin embargo, las cinco recurrencias axilares notificadas ocurrieron en cALN <4, mientras que cuatro ocurrieron en pacientes positivas para ypMARI (tasa de recurrencia axilar a 3 años del 3,4%), todas las cuales tenían cánceres de mama triple negativos, lo que lleva a pedir precaución con respecto a la omisión de DA en pacientes con enfermedad residual en este subtipo molecular. Recientemente, Hemert et al ha presentado los resultados preliminares de este estudio Conferencia Europea sobre el Cáncer de Mama (EBCC) y concluyo que se podría evitar de forma segura la extirpación de los ganglios linfáticos en pacientes con cáncer de mama que ha hecho metástasis a los ganglios axilares si el tratamiento se adapta a su respuesta a terapias como la quimioterapia antes de la cirugía.<sup>67</sup> Además, dos ensayos basados en registros, AXSANA (NCT04373655) y MINIMAX (NCT04486495) incluyen pacientes con o sin respuesta axilar completa después de QNA.

Finalmente, el ensayo TAXIS (NCT03513614), investiga en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama estadio II-III y ganglios positivos si la radioterapia axilar adyuvante no es inferior a la DA en términos de resultados oncológicos, con menos morbilidad asociada y mejor calidad de vida.<sup>68</sup> Hasta la fecha, la única manera de omitir DA en pacientes con ganglios clínicamente positivos es lograr RPC ganglionar después de QNA, según lo determinado por cirugía axilar limitada, sin extirpar todos los ganglios axilares. Esta estrategia muestra limitaciones claras, a saber, la necesidad de QNA en una cohorte con una biología tumoral principalmente luminal que muestra bajas tasas de RPC, y DA como estándares de atención en la enfermedad residual. Para encontrar formas de evitar la DA tanto

en el entorno quirúrgico inicial como en pacientes con enfermedad residual después de la QNA, sin comprometer la supervivencia del paciente, TAXIS se basa en la hipótesis de que la enfermedad ganglionar residual no palpable puede controlarse mediante radioterapia adyuvante con o sin uso previo de QNA. Aquí, se está probando un enfoque quirúrgico novedoso que utiliza una combinación de varias técnicas quirúrgicas establecidas, a saber, la DAS, con el objetivo de eliminar selectivamente los ganglios axilares positivos para reducir la carga tumoral hasta el punto en que la radioterapia pueda controlarla. Por lo tanto, DAS no es solo un procedimiento de estadificación para determinar la RPC ganglionar, sino más bien un concepto terapéutico para eliminar selectivamente los ganglios positivos en el contexto adyuvante y neoadyuvante. Técnicamente, la carga tumoral axilar obvia se reduce selectivamente combinando el procedimiento de GC con la extirpación de ganglios palpablemente sospechosos, adaptando así la extensión de la cirugía axilar a la extensión de la enfermedad axilar. Actualmente, la enfermedad palpable es rara durante el procedimiento del GC, ya que es una de sus principales contraindicaciones. Otra diferencia con el procedimiento DGC es el uso opcional de la localización guiada por imágenes de ganglios recortados o sospechosos. Claramente, la definición de ganglios palpablemente sospechosos es arbitraria y, por tanto, el concepto de DAS es pragmático y queda a criterio del cirujano. El primer subproyecto pre especificado demostró que DAS funciona en la medida en que redujo selectivamente el número de ganglios positivos, sin dejar de ser mucho menos radical que DA. Para que los pacientes sean elegibles después de QNA, la enfermedad residual debe volver a confirmarse en los ganglios. En el ámbito de la cirugía inicial, la positividad de los ganglios debe confirmarse en el momento del diagnóstico. Luego los pacientes son asignados al azar a RA, o a completar DA y radioterapia de mama/pared torácica. El criterio de valoración principal estudiado en este ensayo de no inferioridad es la SLE. Actualmente, 51 centros de estudio en diferentes países del mundo participan en la implementación del estudio y el reclutamiento de pacientes. Al reporte presentado a enero de 2024 ya se han reclutado 993 pacientes. El concepto pragmático del ensayo TAXIS exigía la inclusión de la gran mayoría de pacientes con cáncer de mama con ganglios clínicamente positivos que habrían recibido DA fuera del ensayo TAXIS como tratamiento estándar. Si bien una población de pacientes homogénea de pacientes altamente seleccionados, por ejemplo centrándose en subgrupos de pacientes, estadios, subtipos de tumores o entornos de tratamiento específicos

(neoadyuvante versus adyuvante) habría permitido estimaciones de riesgo y cálculos del tamaño de la muestra más precisos, los resultados del ensayo habrían solo habría sido aplicable a esa población de pacientes específica y la generalización habría sido muy limitada, como lo es en muchos ensayos clínicos explicativos. Por lo tanto, las estimaciones de riesgo utilizadas para calcular el tamaño de la muestra reflejan el riesgo de la población de pacientes de TAXIS asociado con cáncer de mama con ganglios clínicamente positivos. El estudio se basa en el análisis del criterio de valoración principal y no en análisis de subgrupos planificados previamente, incluido el entorno neoadyuvante versus adyuvante. El tamaño total de muestra planificado para probar la no inferioridad de la DAS en comparación con DA comprende 1500 pacientes según consideraciones estadísticas del criterio de valoración principal SLE.

La viabilidad de la DAS se ha confirmado recientemente en un subestudio planificado previamente del estudio TAXI con 296 pacientes.<sup>69</sup> De ellos, la positividad de los ganglios se diagnosticó en el 51 % mediante palpación, y la otra mitad se detectó mediante imágenes. De 125 pacientes (42%) que recibieron QNA, 71 (56,8%) mostraron RPC ganglionar. La cirugía axilar personalizada mostró una tasa de eliminación de clips del 94,3%. La localización con clip guiada por imagen se intentó en 257 pacientes (86,8%), teniendo éxito en 242 (94,2%), mientras que el 72% (185/257) de las localizaciones se intentaron preoperatoriamente y el 28% (72/257) intra-operatoriamente. Las técnicas de localización preoperatoriamente incluyeron principalmente arpón (50,3%), localización radioguiada de lesiones ocultas (28,1%) y semilla (14,1%), mientras que la localización intraoperatoria con arpón (59,7%) fue seguida por ultrasonido solo (29,2%) y tatuaje (2,8%). La extirpación quirúrgica del ganglio marcado fue exitosa en el 95% de los pacientes con localización guiada por imágenes y en el 92% sin ella. En 225 pacientes con positividad clínica confirmada de los ganglios o enfermedad ganglionar residual después de la QNA, se realizó DAS. En el contexto de la cirugía inicial, la mediana del número de ganglios extirpados fue de 5 (3-7), de los cuales una mediana de 2 ganglios (1-4) fueron positivos. Después de la QNA se eliminaron una mediana de 4 ganglios (3-5), con una mediana de un ganglio positivo (1-2). Posteriormente, 100 pacientes lograron completar la DA, eliminando una mediana de 14 ganglios adicionales, mientras que en el 70% se eliminaron ganglios positivos adicionales.

La TFN de DAS en pacientes sometidos a DA posterior fue del 1,8%, con un valor predictivo negativo del 95,5%. El seguimiento a largo plazo del ensayo TAXIS mostrará si el tratamiento de la carga tumoral ganglionar restante con RNI es oncológicamente no inferior a la DA. La finalización de la acumulación del ensayo TAXIS se proyecta para 2025, y el análisis del criterio de valoración principal se espera para 2029. El objetivo de este trabajo es revisar el estado actual de la DAS, así como discutir las diferentes técnicas y tipos de marcaje axilar, con base en la evidencia actual disponible.

La reducción de la cirugía axilar, especialmente en pacientes con ganglios positivos, desafía los criterios establecidos para la terapia adyuvante (es decir, quimioterapia en pacientes con  $\geq 4$  ganglios positivos en cáncer de mama luminal), así como subgrupos de pacientes recientemente investigados con valores de corte basados en ganglios para la decisión sobre terapias tanto sistémicas como locales, e incluso decisiones terapéuticas basadas en la respuesta después de la QNA. Una revisión reciente abordó el impacto de los ensayos monarchE y RxPONDER en la cirugía axilar.<sup>70</sup> Específicamente, el ensayo monarchE asignó aleatoriamente a pacientes de alto riesgo (p. ej.,  $\geq 4$  LN positivos o 1 a 3 LN positivos con un tamaño de tumor  $\geq 5$  cm, grado histológico 3 o Ki-67  $\geq 20\%$ ) HR+/Her2 a recibir terapia endocrina estándar con o sin abemaciclib. La adición de este inhibidor de CDK4/6 mostró una mejor SLE a 2 años.<sup>71</sup> Además, la cuestión de si la finalización de la DA podría tener una influencia en el tratamiento adyuvante también es relevante al considerar los criterios de inclusión de los ensayos RxPONDER y Mindact que investigan marcadores tumorales moleculares para refinar las indicaciones de quimioterapia.<sup>72,73</sup> En ambos ensayos se incluyeron pacientes con una carga ganglionar de hasta tres ganglios linfáticos positivos y la mayoría de los pacientes se sometieron a DA. Por lo tanto, queda una pregunta similar a la del ensayo monarcaE mencionado anteriormente: ¿son aplicables los resultados de este ensayo a pacientes que no se someten a DA, en los que se desconoce el número exacto de ganglios. En el primer subestudio TAXIS publicado, la DAS extirpó una mediana de 5 ganglios linfáticos, 2 de los cuales fueron positivos, mientras que la DA eliminó 14 ganglios linfáticos adicionales, 2 de los cuales fueron positivos, sumando así un total de 4 ganglios positivos en el grupo DA. Además, se ha demostrado que la terapia basada en la respuesta en pacientes con enfermedad residual mejora los resultados oncológicos, tanto en cáncer de

mama HER2 positivo como triple negativo. Dado que el 70% de los pacientes en el ensayo TAXIS mostraron enfermedad ganglionar adicional cuando se sometieron a DA, la DAS subestimó significativamente a los pacientes con ganglios positivos en comparación con DA. Sin embargo, la DAS determinó la RPC ganglionar con una FNR de sólo el 2,6%.<sup>68</sup>

## Conclusiones

Existe cada vez más evidencia de que la DAS es un método factible y válido para re-estadificar adecuadamente a las pacientes con cáncer de mama y adenopatías axilares patológicas tratadas mediante QNA, lo que sugiere que se podría omitir la DA de manera segura en aquellas pacientes con respuesta completa al tratamiento quimioterápico. El marcador axilar más empleado es el clip metálico, si bien muestra limitaciones sobre todo en su localización y recuperación quirúrgica posterior. La localización preoperatoria se optimiza con la inserción adyacente al clip de semillas radioactivas, bajo guía ecográfica o tomografía computada según la respuesta del ganglio a la QNA. La disección axilar dirigida mejora la estadificación axilar tras la quimioterapia neoadyuvante, ya que reduce la TFN respecto a la biopsia selectiva del ganglio centinela de manera aislada. En una serie de ensayos que investigan la reducción del tratamiento quirúrgico de la axila, el ensayo TAXIS hasta ahora se destaca por incluir pacientes cN + tanto después de QNA como en el entorno de cirugía inicial, investigando así la reducción de la cirugía axilar en el momento inicial. extremo lejano del espectro de riesgo de los pacientes con cáncer de mama con ganglios positivos. El enfoque radical halstediano ha evolucionado gradualmente hasta convertirse en una cirugía mejorada, oncológicamente segura y menos invasiva.

Nuestros resultados con disección axilar dirigida en pacientes cN1 demuestran la reproducibilidad del abordaje, y su seguridad oncológica a corto plazo. También nuestros resultados mostraron una concordancia moderada entre el ganglio marcado con Iodo<sup>125</sup> el marcado con Tecnecio<sup>99</sup>, indicando que, aunque ambos métodos tienden a identificar el mismo ganglio, existen diferencias en algunos casos. Esto sugiere que ambos métodos pueden ser complementarios, y la combinación de los dos podría aumentar la precisión en la identificación del ganglio centinela. Podría ser beneficioso utilizar ambos métodos en casos clínicamente complejos. La decisión sobre qué método utilizar debería considerar factores adicionales, como la experiencia del equipo quirúrgico y las características individuales del paciente. La selección adecuada de pacientes en función de sus características clínicas, moleculares y de respuesta al tratamiento, identificando variables que tras la re-estadificación

axilar permitirán ofrecer el tratamiento locoregional más seguro a cada paciente. Resulta fundamental para la validación definitiva de este abordaje llevar a cabo estudios clínicos estandarizados y multicéntricos que nos aporten resultados de seguridad oncológica a largo plazo.

## **Responsabilidades éticas**

**Protección de personas y animales:** El autor declara que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos:** El autor declara que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado:** El autor declara que en este artículo no aparecen datos personales de pacientes.

**Conflicto de Intereses:** El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

## Referencias

1. Pathak M, Deo SV, Dwivedi SN, Thakur B, Sreenivas V, Rath GK. Regimens of neo-adjuvant chemotherapy in the treatment of breast cancer: A systematic review & network meta-analysis with PRISMA-NMA compliance. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2020;153. doi:10.1016/j.critrevonc.2020.103015
2. Kerr AJ, Dodwell D, McGale P, et al. Adjuvant and neoadjuvant breast cancer treatments: A systematic review of their effects on mortality. *Cancer Treat Rev*. 2022;105. doi:10.1016/j.ctrv.2022.102375
3. Banys-paluchowski M, Gasparri ML, de Boniface J, et al. Surgical management of the axilla in clinically node-positive breast cancer patients converting to clinical node negativity through neoadjuvant chemotherapy: Current status, knowledge gaps, and rationale for the eubreast-03 axsana study. *Cancers (Basel)*. 2021;13(7). doi:10.3390/CANCERS13071565
4. Fisher CS, Margenthaler JA, Hunt KK, Schwartz T. The Landmark Series: Axillary Management in Breast Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2020;27(3):724-729. doi:10.1245/s10434-019-08154-5
5. Louis-Sylvestre C, Clough K, Asselain B, et al. Axillary treatment in conservative management of operable breast cancer: Dissection or radiotherapy? Results of a randomized study with 15 years of follow-up. *J Clin Oncology*. 2004;22(1):97-101. doi:10.1200/JCO.2004.12.108
6. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al. A Randomized Comparison of Sentinel-Node Biopsy with Routine Axillary Dissection in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2003;349(6):546-553. doi:10.1056/NEJM0A012782
7. Wernicke AG, Goodman RL, Turner BC, et al. A 10-year follow-up of treatment outcomes in patients with early stage breast cancer and clinically negative axillary nodes treated with tangential breast irradiation following sentinel lymph node dissection or axillary clearance. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;125(3):893-902. doi:10.1007/s10549-010-1167-6
8. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: Overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(10):927-933. doi:10.1016/S1470-2045(10)70207-2
9. Giuliano AE, Ballman K V., McCall L, et al. Effect of axillary dissection vs no axillary dissection on 10-year overall survival among women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;318(10):918-926. doi:10.1001/JAMA.2017.11470
10. Bartels SAL, Donker M, Poncet C, et al. Radiotherapy or Surgery of the Axilla after a Positive Sentinel Node in Breast Cancer: 10-Year Results of the Randomized Controlled EORTC 10981-22023 AMAROS Trial. *J Clin Oncology*. 2023;41(12):2159-2165. doi:10.1200/JCO.22.01565
11. Sávolt, Péley G, Polgár C, 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):672-679.

12. Galimberti V, Cole BF, Viale G, et al. 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. doi:10.1016/S1470-2045(18)30380-2
13. Solá M, Alberro JA, Fraile M, et al. Complete axillary lymph node dissection versus clinical follow-up in breast cancer patients with sentinel node micrometastasis: Final results from the multicenter clinical trial AATRM 048/13/2000. *Ann Surg Oncol.* 2013;20(1):120-127. doi:10.1245/S10434-012-2569-Y
14. Tinterri C, Gentile D, Gatzemeier W, et al. 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;29(9):5732-5744. doi:10.1245/S10434-022-11866-W
15. Goyal A, Newcombe RG, Chhabra A, Mansel RE. Factors affecting failed localisation and false-negative rates of sentinel node biopsy in breast cancer - Results of the ALMANAC validation phase. *Breast Cancer Res Treat.* 2006;99(2):203-208. doi:10.1007/s10549-006-9192-1
16. Reimer T. Omission of axillary sentinel lymph node biopsy in early invasive breast cancer. *Breast.* 2023;67:124-128. doi:10.1016/j.breast.2023.01.002
17. Gentilini OD, Botteri E, Sangalli C, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy vs No Axillary Surgery in Patients With Small Breast Cancer and Negative Results on Ultrasonography of Axillary Lymph Nodes: The SOUND Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* Published online September 21, 2023. doi:10.1001/jamaoncol.2023.3759
18. Reimer T, Stachs A, Nekljudova V, et al. Restricted Axillary Staging in Clinically and Sonographically Node-Negative Early Invasive Breast Cancer (c/iT1-2) in the Context of Breast Conserving Therapy: First Results Following Commencement of the Intergroup-Sentinel-Mamma (INSEMA) Trial. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2017;77(2):149-157. doi:10.1055/s-0042-122853
19. Phadke S. Optimization of Neoadjuvant Therapy for Early-Stage Triple-Negative and HER2 + Breast Cancer. *Curr Oncol Rep.* 2022;24(12):1779-1789. doi:10.1007/s11912-022-01331-y
20. Vazquez JC, Antolin S, Ruiz-Borrego M, et al. Dual neoadjuvant blockade plus chemotherapy versus monotherapy for the treatment of women with non-metastatic HER2-positive breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Transl Oncol.* 2023;25(4):941-958. doi:10.1007/s12094-022-02998-2
21. El Saghir NS, Eniu A, Carlson RW, Aziz Z, Vorobiof D, Hortobagyi GN. Locally advanced breast cancer: Treatment guideline implementation with particular attention to low- and middle-income countries. *Cancer.* 2008 Oct 15;113(8 Suppl):2315-24. doi: 10.1002/cncr.23836. PMID: 18837023ICSFSC.
22. Schneeweiss A, Michel LL, Möbus V, et al. Survival analysis of the randomised phase III GeparOcto trial comparing neoadjuvant chemotherapy of intense dose-dense epirubicin, paclitaxel, cyclophosphamide versus weekly paclitaxel, liposomal doxorubicin (plus carboplatin in triple-negative breast cancer) for patients with high-risk early breast cancer. *Eur J Cancer.* 2022;160:100-111. doi:10.1016/j.ejca.2021.10.011

23. Gerber B, Schneeweiss A, Möbus V, et al. Pathological Response in the Breast and Axillary Lymph Nodes after Neoadjuvant Systemic Treatment in Patients with Initially Node-Positive Breast Cancer Correlates with Disease Free Survival: An Exploratory Analysis of the GeparOcto Trial. *Cancers (Basel)*. 2022;14(3). doi:10.3390/CANCERS14030521
24. Gerber B, Schneeweiss A, Möbus V, et al. Pathological Response in the Breast and Axillary Lymph Nodes after Neoadjuvant Systemic Treatment in Patients with Initially Node-Positive Breast Cancer Correlates with Disease Free Survival: An Exploratory Analysis of the GeparOcto Trial. *Cancers (Basel)*. 2022;14(3). doi:10.3390/cancers14030521
25. Choi HJ, Ryu JM, Kim I, et al. Prediction of axillary pathologic response with breast pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat*. 2019;176(3):591-596. doi:10.1007/s10549-019-05214-y
26. Lee JH, Ryu JM, Ahn JH, et al. Predicting the Response of Neoadjuvant Chemotherapy in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Breast Cancer With Axillary Lymph Node Metastasis by Multigene Assay. *J Breast Cancer*. 2022;25(6):473-484. doi:10.4048/jbc.2022.25.e49
27. Ryu JM, Choi HJ, Park EH, et al. Relationship Between Breast and Axillary Pathologic Complete Response According to Clinical Nodal Stage: A Nationwide Study From Korean Breast Cancer Society. *J Breast Cancer*. 2022;25(2):94-105. doi:10.4048/jbc.2022.25.e17
28. Samiei S, Simons JM, Engelen SME, Beets-Tan RGH, Classe JM, Smidt ML. Axillary Pathologic Complete Response after Neoadjuvant Systemic Therapy by Breast Cancer Subtype in Patients with Initially Clinically Node-Positive Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Surg*. 2021;156(6). doi:10.1001/jamasurg.2021.0891
29. Donker M, Straver ME, Wesseling J, 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):378-382. doi:10.1097/SLA.0000000000000558
30. Montagna G, Mrdutt M, Botty A, et al. Abstract GS4-02: Oncological Outcomes Following Omission of Axillary Lymph Node Dissection in Node Positive Patients Downstaging To Node Negative with Neoadjuvant Chemotherapy: the OPBC-04/EUBREAST-06/OMA study. *Cancer Res*. 2023;83(5\_Supplement):GS4-02. doi:10.1158/1538-7445.SABCS22-GS4-02
31. Mamounas EP, Bandos H, White JR, et al. NRG Oncology/NSABP B-51/RTOG 1304: Phase III trial to determine if chest wall and regional nodal radiotherapy (CWRNRT) post mastectomy (Mx) or the addition of RNRT to whole breast RT post breast-conserving surgery (BCS) reduces invasive breast cancer recurrence-free interval (IBCR-FI) in patients (pts) with pathologically positive axillary (PPAx) nodes who are ypN0 after neoadjuvant chemotherapy (NC). *JCO* 37, TPS600-TPS600(2019). DOI:10.1200/JCO.2019.37.15\_suppl.TPS600p/TPS600
32. Goyal A, Cramp S, Marshall A, et al. ATNEC: A multicenter, randomized trial investigating whether axillary treatment can be avoided in patients with T1-3N1M0 breast cancer with no residual cancer in the lymph glands after neoadjuvant chemotherapy. *JCO* 40, TPS615-TPS615(2022). doi:10.1200/JCO.2022.40.16

33. Almahariq MF, Levitin R, Quinn TJ, 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):930-940. doi:10.1245/S10434-020-08928-2
34. Heidinger M, Knauer M, Tausch C, Weber WP. Tailored axillary surgery – A novel concept for clinically node positive breast cancer. *The Breast*. 2023;69:281-289. doi:10.1016/J.BREAST.2023.03.005
35. Kharouta M, Damico N, Harris EE, Lyons JA. Impact of axillary lymph node dissection (ALND) on survival in patients with ypN1 breast cancer that receive regional nodal irradiation (RNI): A national cancer database (NCDB) analysis. Impact of Axillary Lymph Node Dissection (ALND) on Survival in Patients with ypN1 Breast Cancer that receive Regional Nodal Irradiation (RNI): A National Cancer Database (NCDB). *Int J Rad Oncol, Biol, Physics*. Volume 108, Issue 3, e68 - e69. [https://doi.org/10.1200/JCO20203815\\_suppl572](https://doi.org/10.1200/JCO20203815_suppl572).
36. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: The ALMANAC trial. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(9):599-609. doi:10.1093/jnci/djj158
37. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: The ACOSOG Z1071 (alliance) clinical trial. *JAMA*. 2013;310(14):1455-1461. doi:10.1001/jama.2013.278932
38. Montagna G, Mrdutt MM, Sun SX, et al. Omission of Axillary Dissection Following Nodal Downstaging With Neoadjuvant Chemotherapy. *JAMA Oncol*. Published online 2024. doi:10.1001/JAMAONCOL.2024.0578
39. Brooks ED, Deladisma AM, Morris CG, et al. Axillary Surgery for Chemoresidual (ypN-Positive) Nodal Disease. *JAMA Oncol*. Published online May 16, 2024. doi:10.1001/JAMAONCOL.2024.1136
40. Bear HD, Tang G, Rastogi P, et al. Bevacizumab Added to Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(4):310-320. doi:10.1056/NEJMOA1111097
41. Robidoux A, Tang G, Rastogi P, et al. Lapatinib as a component of neoadjuvant therapy for HER2-positive operable breast cancer (NSABP protocol B-41): An open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(12):1183-1192. doi:10.1016/S1470-2045(13)70411-X
42. Haffty BG, McCall LM, Ballman K V., Buchholz TA, Hunt KK, Boughey JC. Impact of Radiation on Locoregional Control in Women with Node-Positive Breast Cancer Treated with Neoadjuvant Chemotherapy and Axillary Lymph Node Dissection: Results from ACOSOG Z1071 Clinical Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2019;105(1):174-182. doi:10.1016/j.ijrobp.2019.04.038
43. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): A prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol*. 2013;14(7):609-618. doi:10.1016/S1470-2045(13)70166-9
44. Boileau JF, Poirier B, Basik M, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positive breast cancer: The SN FNAC study. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(3):258-263. doi:10.1200/JCO.2014.55.7827

45. Morency D, Dumitra S, Parvez E, et al. Axillary Lymph Node Ultrasound Following Neoadjuvant Chemotherapy in Biopsy-Proven Node-Positive Breast Cancer: Results from the SN FNAC Study. *Ann Surg Oncol*. 2019 Dec;26(13):4337-4345. doi: 10.1245/s10434-019-07809-7. Epub 2019 Oct 11. PMID: 31605348. 2019;26(13):4337-4345.
46. Caudle AS, Bedrosian I, Milton DR, et al. Use of Sentinel Lymph Node Dissection After Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Node-Positive Breast Cancer at Diagnosis: Practice Patterns of American Society of Breast Surgeons Members. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(10):2925-2934. doi:10.1245/s10434-017-5958-4
47. Swarnkar PK, Tayeh S, Michell MJ, Mokbel K. The evolving role of marked lymph node biopsy (Mlnb) and targeted axillary dissection (tad) after neoadjuvant chemotherapy (nact) for node-positive breast cancer: Systematic review and pooled analysis. *Cancers (Basel)*. 2021;13(7). doi:10.3390/CANCERS13071539
48. Simons J, JA v Nijnatten T, Koppert LB, et al. Abstract GS1-10: Radioactive Iodine Seed placement in the Axilla with Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: Results of the prospective multicenter RISAS trial. *Cancer Res*. 2021;81(4\_Supplement):GS1-10-GS1-10. doi:10.1158/1538-7445.SABCS20-GS1-10
49. Hartmann S, Kühn T, de Boniface 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):302-307. doi:10.1093/BJS/ZNAA083
50. Heidinger M, Knauer M, Tausch C, Weber WP. Tailored axillary surgery – A novel concept for clinically node positive breast cancer. *The Breast*. 2023;69:281. doi:10.1016/J.BREAST.2023.03.005
51. Montagna G, Mrdutt MM, Sun SX, et al. Omission of Axillary Dissection Following Nodal Downstaging With Neoadjuvant Chemotherapy. *JAMA Oncol*. Published online 2024. doi:10.1001/JAMAONCOL.2024.0578
52. Straver ME, Loo CE, Alderliesten T, Rutgers EJT, Vrancken Peeters MTFD. Marking the axilla with radioactive iodine seeds (MARI procedure) may reduce the need for axillary dissection after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Br J Surg*. 2010;97(8):1226-1231. doi:10.1002/bjs.7073
53. van der Noordaa MEM, van Duijnhoven FH, Straver ME, et al. Major Reduction in Axillary Lymph Node Dissections After Neoadjuvant Systemic Therapy for Node-Positive Breast Cancer by combining PET/CT and the MARI Procedure. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(6):1512-1520. doi:10.1245/s10434-018-6404-y
54. Caudle AS, Yang WT, Krishnamurthy S, et al. Improved Axillary Evaluation Following Neoadjuvant Therapy for Patients With Node-Positive Breast Cancer Using Selective Evaluation of Clipped Nodes: Implementation of Targeted Axillary Dissection. *J Clin Oncol*. 2016;34(10):1072-1078. doi:10.1200/JCO.2015.64.0094
55. Simons JM, Van Nijnatten TJA, Van Der Pol CC, et al. Diagnostic Accuracy of Radioactive Iodine Seed Placement in the Axilla with Sentinel Lymph Node Biopsy after Neoadjuvant Chemotherapy in Node-Positive Breast Cancer. *JAMA Surg*. 2022;157(11):991-999. doi:10.1001/jamasurg.2022.3907
56. van Nijnatten TJA, Simons JM, Smidt ML, et al. A 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. doi:10.1016/j.clbc.2017.04.006
57. Kim EY, Byon WS, Lee KH, et al. Feasibility of Preoperative Axillary Lymph Node Marking with a Clip in Breast Cancer Patients Before Neoadjuvant Chemotherapy: A Preliminary Study. *World J Surg*. 2018;42(2):582-589. doi:10.1007/S00268-017-4171-8
  58. Boughey JC, Ballman K V., Le-Petross HT, 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 ACO SOG Z107 1 (Alliance). *Ann Surg*. 2016;263(4):802-807. doi:10.1097/SLA.0000000000001375
  59. Cabioğlu N, Karanlık H, Kangal D, et al. Improved False-Negative Rates with Intraoperative Identification of Clipped Nodes in Patients Undergoing Sentinel Lymph Node Biopsy After Neoadjuvant Chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(10):3030-3036. doi:10.1245/S10434-018-6575-6
  60. Ahmed M, Douek M. Targeted axillary dissection after neoadjuvant therapy in breast cancer. *Br J Surg*. 2018;105(4):313-314. doi:10.1002/BJS.10626
  61. Siso C, de Torres J, Esgueva-Colmenarejo A, et al. Intraoperative Ultrasound-Guided Excision of Axillary Clip in Patients with Node-Positive Breast Cancer Treated with Neoadjuvant Therapy (ILINA Trial): A New Tool to Guide the Excision of the Clipped Node After Neoadjuvant Treatment. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(3):784-791. doi:10.1245/S10434-017-6270-Z
  62. Flores-Funes D, Aguilar-Jiménez J, Martínez-Gálvez M, et al. Validation of the targeted axillary dissection technique in the axillary staging of breast cancer after neoadjuvant therapy: Preliminary results. *Surg Oncol*. 2019;30:52-57. doi:10.1016/j.suronc.2019.05.019
  63. Gandhi A, Coles C, Makris A, et al. Axillary Surgery Following Neoadjuvant Chemotherapy – Multidisciplinary Guidance From the Association of Breast Surgery, Faculty of Clinical Oncology of the Royal College of Radiologists, UK Breast Cancer Group, National Coordinating Committee for Breast Pathology and British Society of Breast Radiology. *Clin Oncol*. 2019;31(9):664-668. doi:10.1016/J.CLON.2019.05.021
  64. Simons JM, Maaskant-Braat AJG, Luiten EJT, et al. Patterns of axillary staging and management in clinically node positive breast cancer patients treated with neoadjuvant systemic therapy: Results of a survey amongst breast cancer specialists. *Eur J Surg Oncol*. 2020;46(1):53-58. doi:10.1016/J.EJSO.2019.08.012
  65. Franceschini G. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer in patients with pre-treatment node-positive: Recommendations to optimize the performance. *J Surg Oncol*. 2020 Jan;46(1):216-217. doi: 10.1016/j.ejso.2019.10.020. Epub 2019 Oct 24. PMID: 31676199.
  66. Boughey J, Haffty B, Buchholz T, et al. Alliance A011202: A Randomized Phase III Trial Comparing Axillary Lymph Node Dissection to Axillary Radiation in Breast Cancer Patients (cT1-3 N1) Who Have Positive Sentinel Lymph Node Disease After Receiving Neoadjuvant Chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2021 Feb;28(2):930-940. doi: 10.1245/s10434-020-08928-2. Epub 2020 Jul 25. PMID: 32712895.
  67. Van Hemert A, Van Loevezijn AA, Baas PD, et al. Omission of axillary lymph node dissection in cN2-3 breast cancer patients with an excellent response on primary

- systemic treatment is safe: 4-year oncologic outcome of the MARI protocol. *Eur J Cancer*. 2024;200:113618. doi:10.1016/J.EJCA.2024.113618
68. Henke G, Knauer M, Ribi K, et al. Tailored axillary surgery with or without axillary lymph node dissection followed by radiotherapy in patients with clinically node-positive breast cancer (TAXIS): Study protocol for a multicenter, randomized phase-III trial. *Trials*. 2018;19(1). doi:10.1186/S13063-018-3021-9
  69. Weber W, Matrai Z, Hayoz S, Tausch C, Breast GHT, 2021 undefined. Tailored axillary surgery in patients with clinically node-positive breast cancer: pre-planned feasibility substudy of TAXIS (OPBC-03, SAKK 23/16, IBCSG 57. *Elsevier*.
  70. Mittendorf EA, King TA, Tolaney SM. Impact of RxPONDER and monarchE on the Surgical Management of the Axilla in Patients with Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2022;40(29):3361-3364. doi:10.1200/JCO.22.00173
  71. Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R, et al. Abemaciclib combined with endocrine therapy for the adjuvant treatment of HR1, HER22, node-positive, high-risk, early breast cancer (monarchE). *J Clin Oncol*. 2020;38(34):3987-3998. doi:10.1200/JCO.20.02514
  72. Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, et al. 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(8):717-729. doi:10.1056/NEJMoa1602253
  73. Kalinsky K, Barlow WE, Gralow JR, et al. 21-Gene Assay to Inform Chemotherapy Benefit in Node-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2021;385(25):2336-2347. doi:10.1056/NEJMoa2108873