



ORIGINAL

Eficacia de la biopsia intraoperatoria del ganglio centinela mediante el método one step nucleic acid amplification para evitar la linfadenectomía axilar en mujeres con cáncer de mama tratadas previamente con quimioterapia neoadyuvante

Basilio Dueñas Rodríguez^{a,*}, Joaquín Navarro Cecilia^a, María Jesús Ramírez Expósito^a, Francisco Morales Vida^b, Ana Ruíz Mateas^c, Crisóstomo Ureña Tirao^a, Carolina Luque López^a, Pilar Carrera González^a, María Dolores Mayas Torres^a y José Manuel Martínez Martos^a

^a Grupo de Investigación BIO296 Fisiología y Patología Experimental y Clínica, Unidad de Patología Mamaria, Complejo Hospitalario de Jaén, Departamento de Ciencias de la Salud, Universidad de Jaén, Jaén, España

^b Servicio de Radiología, Complejo Hospitalario de Jaén, Jaén, España

^c Servicio de Anatomía Patológica, Complejo Hospitalario de Jaén, Jaén, España

Recibido el 4 de junio de 2012; aceptado el 27 de septiembre de 2012

Disponible en Internet el 24 de noviembre de 2012

PALABRAS CLAVE

Ganglio centinela;
Quimioterapia
neoadyuvante;
Biopsia
intraoperatoria;
One step nucleic acid
amplification;
Linfadenectomía
axilar

Resumen

Objetivos: Evaluar en pacientes con ganglios axilares clínicamente negativos de inicio, la efectividad de la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) intraoperatoria mediante el método one step nucleic acid amplification (OSNA) para detectar metástasis microscópicas o celulares tras quimioterapia neoadyuvante, y evitar la duplicidad de procedimientos quirúrgicos.

Pacientes y métodos: Se evaluó la efectividad de la BSGC mediante OSNA en pacientes con cáncer de mama que previamente tenían una axila clínica y ecográficamente negativa tras quimioterapia neoadyuvante (44 pacientes) o antes de la quimioterapia neoadyuvante (33 pacientes).

Resultados: La tasa de identificación del ganglio centinela (GC) fue del 100% en ambos grupos. En las pacientes con BSGC previa a la quimioterapia se detectaron 13 mujeres con ganglios positivos (11 macrometástasis y 2 micrometástasis). En las pacientes tratadas primero con quimioterapia, se detectaron 10 mujeres con GC positivos, que fueron todos macrometástasis. El valor predictivo negativo de la prueba de ultrasonidos fue del 60,6% en pacientes con BSGC previa a quimioterapia y del 77,3% en pacientes con quimioterapia y posterior BSGC.

Conclusiones: La BSGC mediante el método OSNA en mujeres que presentan clínicamente ganglios linfáticos negativos tras haber recibido quimioterapia neoadyuvante predice el estado axilar con gran precisión. Permite de forma inmediata tomar decisiones sobre la indicación o

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: bdr@quesadasolidaria.org (B. Dueñas Rodríguez).

KEYWORDS

Sentinel lymph node;
Neoadjuvant
chemotherapy;
Intraoperative
biopsy;
One step nucleic acid
amplification;
Axillary dissection

no de realizar una linfadenectomía axilar, evitando así el retraso en la administración de la quimioterapia y beneficiándose las pacientes de un solo procedimiento quirúrgico.

© 2012 SESPM. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Effectiveness of intra-operative sentinel node biopsy by one-step nucleic acid amplification to avoid axillary lymphadenectomy in women with breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy

Abstract

Objectives: To evaluate in patients with clinically negative axillary nodes at initial presentation, the effectiveness of sentinel lymph node biopsy (SLNB) using intraoperative the one step nucleic acid amplification (OSNA) method to detect microscopic metastases or isolated tumor cells after neoadjuvant chemotherapy. Thus, axillary dissection and duplication of surgical procedures will be avoided.

Patients and methods: We evaluated in patients with breast cancer and clinically negative axilla, the effectiveness of SLNB by OSNA after neoadjuvant chemotherapy (44 patients) or prior to neoadjuvant chemotherapy (33 patients).

Results: The rate of SLN identification was 100% in both groups. In patients with SLNB prior to systemic treatment, 13 women showed positive nodes (11 macrometastases and 2 micrometastases), and those with SLNB after neoadjuvant chemotherapy, positive SLNB were detected in 10 women, which were all of them macrometastases. The negative predictive value of ultrasonography was 60.6% in patients with SLNB prior to neoadjuvant therapy and 77.3% in patients with chemotherapy followed by SLNB.

Conclusions: Intraoperative SLNB using OSNA in women with clinically negative axillary lymph nodes at initial presentation who received neoadjuvant chemotherapy, predicts axillary status with high accuracy. Also it allows immediately make decisions about the indication or not to perform an axillary dissection, thus avoiding delay in the administration of chemotherapy and benefit the patients for a single surgical procedure.

© 2012 SESPM. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Introducción

El estado de los ganglios linfáticos axilares es el factor pronóstico más importante para las pacientes con cáncer de mama (CM)^{1,2}, y su disección está asociada con una elevada morbilidad. Se incluye así el riesgo de desarrollar linfedema del miembro superior, dolor, parestesia, y la restricción del movimiento de la cintura escapular^{3,4}. Por el contrario, la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) es una cirugía mínimamente invasiva y permite la evaluación de los ganglios axilares con menor morbilidad⁵. De hecho, ha sido validado en el CM temprano para reflejar con precisión el estado de los ganglios linfáticos restantes en el conjunto del drenaje linfático⁶. De este modo, las pacientes con ganglios centinela (GC) negativos evitan la disección del resto de ganglios linfáticos axilares^{5,7}. Sin embargo, no hay pruebas suficientes para apoyar la recomendación de la BSGC en ciertos casos, como las pacientes que han recibido quimioterapia neoadyuvante para reducir el tamaño de los tumores y permitir así la cirugía conservadora de la mama⁸⁻¹⁰. La quimioterapia induce alteraciones anatómicas del drenaje linfático, bien por la interrupción de los vasos linfáticos, bien por inflamación, fibrosis, bloqueo por células necróticas y/o células apoptóticas¹¹, y podrían impedir una difusión adecuada del trazador durante el mapeo linfático y contribuir a una reducción en la tasa de éxito en la identificación del ganglio linfático centinela y al aumento de la tasa de falsos negativos¹²⁻¹⁵.

Se ha comprobado que ocurre una estadificación a la baja de los ganglios linfáticos axilares con la neoadyuvancia, a pesar de que las metástasis en los ganglios linfáticos son más resistentes a la terapia que el propio tumor primario. Por tanto, es necesario establecer la viabilidad de la biopsia del GC después de la quimioterapia neoadyuvante, teniendo en cuenta que la BSGC es un método preciso para la estadificación de la axila en pacientes con CM antes del tratamiento sistémico. Además, el examen anatomopatológico intraoperatorio del ganglio linfático centinela es útil para evitar un segundo procedimiento quirúrgico, pues un resultado positivo conlleva la disección ganglionar axilar. Los resultados previos de múltiples estudios apoyan la viabilidad de la biopsia intraoperatoria del GC, aunque las tasas de identificación y los falsos negativos son variables¹⁶⁻²⁰. No obstante, el análisis de la BSGC mediante el método one step nucleic acid amplification (OSNA) se ha convertido en el más adecuado para aumentar la sensibilidad de la estadificación quirúrgica a través del descubrimiento de metástasis microscópicas o celulares, incluso no detectadas en el examen anatomopatológico de rutina²¹.

Por lo tanto, la demostración de la viabilidad y la precisión de la BSGC después de la quimioterapia neoadyuvante es de gran interés, no solo para evitar la duplicidad de procedimientos quirúrgicos, con el coste económico y temporal que ello conlleva, sino también para evitar la linfadenectomía axilar en el futuro a aquellas pacientes que respondan a la quimioterapia neoadyuvante disminuyendo el estadio de

los ganglios hasta N0^{22,23}. En el presente estudio se evalúa en pacientes con ganglios axilares clínicamente negativos de inicio, la efectividad de la BSGC después de la quimioterapia neoadyuvante y su capacidad mediante el método OSNA para detectar metástasis tras el tratamiento sistémico, así como la eficacia de la ecografía axilar para detectar verdaderos negativos.

Material y métodos

En la Unidad de Patología Mamaria del Hospital Universitario de Jaén se practicó la BSGC a 44 pacientes diagnosticadas de CM invasivo tras recibir quimioterapia neoadyuvante (casos), y a 33 pacientes a las que se les realizó la BSGC previa al tratamiento sistémico (controles).

Los criterios de inclusión fueron: pacientes con CM T2-3 N0 entre enero de 2009 y agosto de 2011, con axila clínica y ecográficamente negativa. La axila fue examinada con una sonda lineal multifrecuencia (7-12 MHz). Si el ganglio era sospechoso, se realizaba una biopsia con aguja gruesa (BAG). Todos los procedimientos fueron aprobados por el Comité Ético del Hospital Universitario de Jaén y se contó con el consentimiento informado de las pacientes. En todas ellas, la detección del GC se realizó utilizando radioisótopos solamente.

El día antes de la cirugía, el mapeo linfático se realizó con 4,0 mCi de nanocoloide de Tecnecio-99m (Nanocoll®, Amersham, UK) inyectado a nivel subareolar. La linfogammagrafía preoperatoria se realizó a todas las pacientes después de 1 h de la inyección y se registró el patrón de drenaje linfático. Para ello, se usó una sonda de mano de detección gamma (Gamma Finder® II, WOM, AG, Ludwigsstadt, Alemania), con la que se pudieron identificar las áreas de mayor actividad en la axila y las estructuras ganglionares entre 20-24 h después de la inyección. Se consideró GC a aquel que era radiactivo y/o palpable. Todos los ganglios se detectaron a nivel axilar. Cada GC fue extraído y enviado al Departamento de Anatomía Patológica para la biopsia intraoperatoria mediante el método OSNA^{24,25}. El protocolo consistió en la homogeneización del tejido en una solución estabilizante del ARNm (Lynorhag®, pH 3,5; Sysmex, Barcelona, España) y la posterior amplificación isotérmica (65 °C) de la citoqueratina 19 (CK19), utilizando el kit de amplificación Lynoamp® (Sysmex) mediante el ensayo de amplificación isotérmica mediada por la transcriptasa reversa, utilizando el detector de amplificación génica RD-100i® (Sysmex). Todos los casos fueron clasificados de acuerdo con el sistema de clasificación TNM.

En el análisis con la técnica OSNA, fueron considerados positivos y clasificados como micrometástasis los casos que mostraban niveles de ARNm de CK19 > 250 copias/μl (número de copias > 250 copias/μL < 5.000 copias/μL), o macrometástasis (número de copias > 5.000 copias/μL) siguiendo las especificaciones del sistema, basadas en cálculos previos. Los casos identificados como negativos por el sistema (< 250 copias/μL) fueron clasificadas posteriormente como células tumorales aisladas (número de copias/μL > 100 pero < 250) o negativo verdadero si el número de copias/μL fue < 100. La disección axilar completa se llevó a cabo en aquellas pacientes con micro y macrometástasis. Los ganglios linfáticos obtenidos a partir de la disección axilar se

evaluaron mediante tinción H&E estándar. Los esquemas de tratamiento quimioterápico fueron: adriamicina (60 mg/m² cada 21 días, 4 sesiones) más docetaxel (100 mg/m² cada 21 días, 4 sesiones). Si fueron HER-2 positivo, se administró trastuzumab dosis de carga 8 mg/kg y 6 mg/kg cada 21 días durante un año. El tratamiento quirúrgico se realizó según lo planeado, bien con cirugía conservadora (tumorectomía con o sin radioguided occult lesion localisation), bien mastectomía con reconstrucción inmediata (simple, ahorradora de piel o ahorradora del complejo areola-pezones).

El seguimiento axilar de las pacientes contempló cada 6 meses un control ecográfico y exploración clínica. El seguimiento para excluir enfermedad sistémica se llevó a cabo según protocolo de nuestra Unidad, basado en las recomendaciones de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria (SESPM) y de la American Society of Clinical Oncology. Finalmente, se utilizó la estadística descriptiva para estudiar los resultados obtenidos.

Resultados

Las características clínicas y patológicas de las 33 pacientes con CM a las que se le había practicado BSGC previa a la quimioterapia (controles) y de las 44 pacientes (casos) tratadas previamente con quimioterapia neoadyuvante y posterior BSGC se muestran en la [tabla 1](#). Las características de los procedimientos realizados se muestran en la [tabla 2](#). La tasa de identificación del GC fue del 100%.

En el grupo control, la edad media fue de 50 años (50,18 ± 1,87 años, media ± SEM), con un rango de 35 a 74 años. En el grupo de casos, la edad media fue de 49 años (49,86 ± 1,62 años, media ± SEM), con un rango desde 28 a 76 años. De las pacientes controles, en 27 (81,8%) el tumor fue carcinoma ductal infiltrante, en 5 (15,2%) fue carcinoma lobulillar infiltrante y en una (3%) fue de otro tipo histológico. De las pacientes casos, en 38 (86,4%) el tumor fue carcinoma ductal infiltrante, en 4 (9,1%) fue carcinoma lobulillar infiltrante, y en 2 (4,5%), otro tipo histológico.

En las pacientes controles se obtuvieron 1,55 ± 0,15 ganglios linfáticos, y 13 pacientes (39,4%) presentaron GC positivos. De estos, 11 fueron macrometástasis y 2 micrometástasis. En 7 pacientes el GC fue el único ganglio positivo. En una paciente, uno de los ganglios axilares fue positivo, además del GC. En 5 pacientes, el GC y más de uno de los ganglios axilares fueron positivos.

En las pacientes casos se obtuvieron 1,18 ± 0,059 ganglios, y 10 de ellos (22,7%) fueron positivos, todos macrometástasis. En 5 de las 10 pacientes, el GC fue el único ganglio positivo. En una paciente, uno de los ganglios axilares fue positivo, además del GC. En 4 pacientes, el GC y más de uno de los ganglios axilares fueron positivos.

El valor predictivo negativo (VPN), esto es, la probabilidad de que si los ganglios axilares son ecográficamente negativos, el GC sea realmente negativo y, por ende, el resto de la axila, fue del 60.6% en pacientes con BSGC previa al tratamiento sistémico, y del 77.3% en pacientes con neoadyuvancia y posterior BSGC.

Hasta la fecha, no se han detectado recidivas, y todas las pacientes están libres de enfermedad sistémica, con una mediana de seguimiento de 21,5 meses en los casos (rango: 12-40 meses) y 40 meses en los controles (25-42 meses).

Tabla 1 Características clinicopatológicas de los pacientes

Característica	BSGC previa a QTNA		BSGC posterior a QTNA	
	N	%	N	%
<i>Edad (años)</i>				
Media	50,18 ± 1,87		49,86 ± 1,62	
Mediana	47		48,5	
Rango	35-74		28-76	
<i>Histología del tumor</i>				
Ductal	27	81,8	38	86,4
Lobular	5	15,2	4	9,1
Otras	1	3,0	2	4,5
<i>Subtipos moleculares</i>				
Luminal A	26	79	28	67
Luminal B	2	6	5	9
HER-2	1	3	4	8
Triple negativo	4	12	7	16
<i>Tamaño tumoral (cm)</i>				
Media ± EEM	3,56 ± 0,26		3,76 ± 0,17	
Mediana	3,1		3,5	
Rango	2,1-8,0		2,2-8,0	
<i>Clasificación T</i>				
0	0	0	0	0
1	0	0	0	0
2	28	84,8	40	90,9
3	5	15,2	4	9,1
<i>Grado Scarf-Bloom-Richardson</i>				
I	7	21,2	10	22,7
II	19	57,6	19	43,2
III	7	21,2	15	34,1
<i>Receptores hormonales</i>				
ER+	28	84,8	33	75
ER-	5	15,2	11	25
PgR+	28	84,8	35	79,5
PgR-	5	15,2	9	20,5
<i>Estado de HER-2/neu</i>				
Negativo	30	90,9	35	79,5
Positivo	3	9,1	9	20,5

BSGC: biopsia selectiva del ganglio centinela; EEM: error estándar de la media; QTNA: quimioterapia neoadyuvante.

Discusión

En nuestro estudio se ha evaluado la viabilidad y la exactitud de la biopsia intraoperatoria del GC mediante el método OSNA antes y después de la quimioterapia neoadyuvante en una serie de pacientes homogéneos. La tasa de identificación ha sido del 100%, con un VPN del estudio ecográfico previo del 60,60% en mujeres con BSGC previa a la quimioterapia neoadyuvante, y del 77,27% en mujeres con BSGC posterior al tratamiento sistémico primario. Estos resultados son consistentes con los de un metaanálisis que analiza la eficacia de la biopsia del GC después de la quimioterapia en un total de 1.273 pacientes con CM a partir de 21 estudios diferentes²⁰. La estimación combinada de la tasa de identificación fue del 90%. En comparación, 3 metaanálisis sobre eficacia de la BGC sin quimioterapia neoadyuvante

publican tasas de identificación entre el 83,6^{6,26} y el 90%²⁷. Por lo tanto, las tasas de identificación de los GC en los estudios con y sin quimioterapia neoadyuvante son similares. En otro metaanálisis utilizando quimioterapia²⁸, la tasa de identificación del GC fue del 90,9%. En general, estas tasas no difieren sustancialmente de las obtenidas mediante la evaluación de las tasas de éxito en la identificación del GC en pacientes sin quimioterapia neoadyuvante, donde se han descrito tasas del 88-97%.

En la actualidad, se quiere demostrar que en las pacientes que tienen la axila clínicamente negativa de inicio, la BSGC es un procedimiento adecuado incluso después de la neoadyuvancia. Diversos estudios han puesto de manifiesto los resultados de este procedimiento²⁹⁻⁴³: el tamaño de la muestra osciló entre 14 y 428 pacientes, que presentaban un estadio clínico de los tumores entre T0 y T4. El

Tabla 2 Procedimientos

Característica	BSGC previa a QTNA		BSGC posterior a QTNA	
	N	%	N	%
No. de ganglios linfáticos centinela retirados				
<i>Media ± EEM</i>	1,55 ± 0,15		1,18 ± 0,059	
<i>Mediana</i>	1		1	
<i>Rango</i>	1-4		1-2	
Resultados de la biopsia del ganglio centinela				
<i>Negativo (ITc)</i>	20	60,6 (0)	34 (0)	77,3 (0)
Micrometástasis	2	6,1	0	0
Macrometástasis	11	33,3	10	22,7
Cirugía con reconstrucción inmediata				
<i>Mastectomía</i>	14	42,4	8	18,2
Simple	14	42,4	1	2,3
Ahorradora de piel	0	0,0	5	11,4
Ahorradora del complejo areola-pezones	0	0,0	2	4,5
<i>Lumpectomía</i>	19	57,6	36	81,8
Palpable	6	18,2	15	34,1
ROLL	13	39,4	21	47,7
Resultado de la linfadenectomía				
<i>Negativa</i>	22	66,7	34	77,3
<i>Positiva</i>	11	33,3	10	22,7
No. de ganglios linfáticos retirados				
<i>Media ± EEM</i>	14,25 ± 2,24		18,10 ± 2,98	
<i>Mediana</i>	14,5		18	
<i>Rango</i>	0-32		5-33	
No. de ganglios linfáticos positivos				
<i>Media ± EEM</i>	2,25 ± 0,81		3,10 ± 1,68	
<i>Mediana</i>	1		0,5	
<i>Rango</i>	0-7		0-17	

Hasta la fecha, no se han detectado recidivas por ecografía. Todas las pacientes se encuentran libres de enfermedad sistémica.

BSGC: biopsia selectiva del ganglio centinela; EEM: error estándar de la media; QTNA: quimioterapia neoadyuvante; ROLL: radioguided occult lesion localization.

fracaso en la identificación del GC osciló entre el 0-28% de los casos. Un inconveniente de la mayoría de estos estudios es que las pacientes podían haber presentado ganglios linfáticos palpables antes de la neoadyuvancia. Si se considera estrictamente que los ganglios linfáticos axilares sean clínicamente negativos de inicio, solo se han llevado a cabo 3 estudios previos⁴⁴⁻⁴⁶, con una tasa media de identificación del GC del 90% (usando tinción y/o radiomarcage). En cualquier caso, la mayoría de estos ensayos fueron incluidos en el metaanálisis inicialmente referido²⁰. Además, en estos estudios, todas las pacientes sufrieron linfadenectomía axilar junto con la BSGC tras la neoadyuvancia, independientemente del estado del ganglio, algo que no se ha hecho en el presente estudio para no realizar disecciones axilares innecesarias. Por este motivo, no se puede determinar la tasa de falsos negativos, si bien se puede inferir una tasa clínica de falsos negativos basándose en el seguimiento clínico de recurrencias axilares, que ha sido en nuestro caso del 0% hasta el momento.

Por otro lado, en un estudio de Hunt et al.⁴⁷ con un importante número de pacientes (n = 575), se obtuvo una tasa de identificación del GC mucho más alta, del orden del 97,4%.

Como en nuestro caso, estos pacientes presentaban axila clínicamente negativa en el momento de la presentación y antes de la neoadyuvancia.

En este estudio se demuestra que la tasa de identificación del GC mejora significativamente con la experiencia, lo que explica nuestra tasa de identificación del 100%. Esto sugiere también que una elevada tasa de fracaso en el mapeo del GC puede deberse a la inexperiencia propia de los estudios iniciales y que, por lo tanto, se requiere un periodo de aprendizaje adecuado para realizar la BSGC en pacientes sometidas previamente a quimioterapia neoadyuvante, para tener unas tasas de identificación equivalente a las obtenidas en los procedimientos llevados a cabo antes de la quimioterapia.

Sin embargo, algunos autores realizan biopsia del GC en pacientes con axila clínicamente positiva después de la quimioterapia neoadyuvante⁴⁸ y han encontrado que la tasa de identificación era del 80,6%. Nuestros resultados coinciden más con otros estudios clínicos que incluyen pacientes libres de ganglios en la presentación, y que mostraron tasas de identificación del 98⁴⁹, el 97,4⁵⁰ y el 99%⁵¹. Estas pacientes se caracterizan por tumores de mama de gran tamaño,

que es una de las indicaciones más frecuentes para aconsejar quimioterapia neoadyuvante. Como se ha indicado por Gimbergues et al.⁵², en estas pacientes la BSGC puede considerarse equivalente a la biopsia antes de la quimioterapia neoadyuvante. Por lo tanto, la BSGC después de la quimioterapia neoadyuvante parece ser tan exacta como la BSGC antes de la quimioterapia en pacientes con ganglios axilares clínicamente negativos en la presentación. Debido a que la biopsia del GC previa a tratamiento sistémico requiere 2 procedimientos quirúrgicos, uno para la extracción del GC y otro para la cirugía mamaria, podría inducir además un retraso en la administración de tratamiento sistémico en caso de complicaciones, y conduce, por último, a la pérdida de información sobre la erradicación potencial de las células cancerosas en el GC por la quimioterapia neoadyuvante.

Es evidente que sigue siendo controvertido determinar el momento óptimo para realizar la BSGC en el tratamiento neoadyuvante. De hecho, la SESPM, en su Conferencia de Consenso de 2010⁵³, sigue sin recomendar la biopsia del GC después del tratamiento con quimioterapia neoadyuvante, salvo en el contexto de ensayos clínicos.

Algunos autores argumentan que la quimioterapia altera los patrones de drenaje linfático, lo que resulta en un elevado número de falsos negativos^{14,54}. Los defensores de la BSGC previa a la quimioterapia creen que la determinación del estado axilar antes de la quimioterapia ofrece una estadificación más precisa, puede determinar con mayor precisión las áreas de radiación, y permite mejorar la evaluación de la respuesta a la quimioterapia. Además, se atribuye a este enfoque una mejor tasa de identificación del GC y una menor tasa de falsos negativos. Por el contrario, los defensores de la BSGC tras la neoadyuvancia (en pacientes con axila clínica y ecográficamente negativa) creemos que así no se retrasa el inicio de la quimioterapia, se determina mejor el estado axilar posterior a la neoadyuvancia, lo que puede ser de mejor valor pronóstico, y se evita la pérdida de información sobre la respuesta ganglionar a la quimioterapia de aquellos ganglios clasificados como centinela. Finalmente, también se evita que muchas mujeres sufran una linfadenectomía axilar innecesaria y que las mujeres sufran 2 procedimientos quirúrgicos.

Aunque al principio se consideraban como desventajas las menores tasas de identificación del GC, los resultados actuales han mejorado notablemente. No obstante, los resultados acerca de la exactitud y la viabilidad de la biopsia del GC después de la quimioterapia neoadyuvante han sido contradictorios⁵⁵⁻⁶¹. En los distintos estudios, la tasa de identificación fluctúa entre el 70-100% y el VPN de la prueba ecográfica entre el 50-88%⁶¹. Estas diferencias pueden estar relacionadas con los problemas de aprendizaje, la dificultad en la punción de los ganglios linfáticos pequeños, y el error de muestreo, por lo que este procedimiento es más valioso en pacientes con estadios localmente avanzados⁶².

En conclusión, nuestros resultados apoyan la idea de que la biopsia intraoperatoria del GC mediante el método OSNA después de la quimioterapia neoadyuvante en pacientes con CM mediante marcaje con radioisótopos es factible y puede predecir el estado axilar con una gran precisión en las pacientes que presentaban ganglios clínicamente negativos al inicio. Este análisis intraoperatorio permite, además, tomar decisiones de forma inmediata sobre la necesidad

de llevar a cabo la linfadenectomía axilar, y evitar además el retraso en la administración de la quimioterapia. Es relevante también que las pacientes solo requieren un procedimiento quirúrgico en lugar de dos, beneficiándose tanto ellas como las Instituciones Sanitarias.

Financiación

Consejería de Salud de la Junta de Andalucía. Proyecto PI-0770-2010. Consejería de Innovación, Ciencia y Empresa. Grupo PAIDI BIO-296.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer*. 1989;63:181-7.
2. Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, Thor AD, Allred DC, Clark GM, et al. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med*. 2000;124:966-78.
3. Hack TF, Cohen L, Katz J, Robson LS, Goss P. Physical and psychological morbidity after axillary lymph node dissection for breast cancer. *J Clin Oncol*. 1999;17:143-9.
4. Maunsell E, Brisson J, Deschenes L. Arm problems and psychological distress after surgery for breast cancer. *Can J Surg*. 1993;36:315-20.
5. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, Benson 3rd AB, Bodurka DC, Burstein HJ, et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23:7703-20.
6. Miltenburg DM, Miller C, Karamlou TB, Brunicardi FC. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *J Surg Res*. 1999;84:138-42.
7. Tan VK, Goh BK, Fook-Chong S, Khin LW, Wong WK, Yong WS. The feasibility and accuracy of sentinel lymph node biopsy in clinically node-negative patients after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer—a systematic review and meta-analysis. *J Surg Oncol*. 2011;104:97-103.
8. Chen AM, Meric-Bernstam F, Hunt KK, Thames HD, Oswald MJ, Outlaw ED, et al. Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy: the MD Anderson cancer center experience. *J Clin Oncol*. 2004;22:2303-12.
9. Chen AM, Meric-Bernstam F, Hunt KK, Thames HD, Outlaw ED, Strom EA, et al. Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy. *Cancer*. 2005;103:689-95.
10. Loibl S, von Minckwitz G, Raab G, Blohmer JU, Dan Costa S, Gerber B, et al. Surgical procedures after neoadjuvant chemotherapy in operable breast cancer: results of the GEPAR DUO trial. *Ann Surg Oncol*. 2006;13:1434-42.
11. Charfare H, Limongelli S, Purushotham AD. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Br J Surg*. 2005;92:14-23.
12. Nason KS, Anderson BO, Byrd DR, Dunnwald LK, Eary JF, Mankoff DA, et al. Increased false negative sentinel node biopsy rates after preoperative chemotherapy for invasive breast carcinoma. *Cancer*. 2000;89:2187-94.
13. Pecha V, Kolarik D, Kozevnikova R, Hovorkova K, Hrabetova P, Halaska M, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer*. 2011;117:4606-16.

14. Cohen LF, Breslin TM, Kuerer HM, Ross MI, Hunt KK, Sahin AA. Identification and evaluation of axillary sentinel lymph nodes in patients with breast carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Am J Surg Pathol.* 2000;24:1266-72.
15. Pawlik TM, Buchholz TA, Kuerer HM. The biologic rationale for and emerging role of accelerated partial breast irradiation for breast cancer. *J Am Coll Surg.* 2004;199:479-92.
16. Rubio IT, Aznar F, Lirola J, Peg V, Xercavins J. Intraoperative assessment of sentinel lymph nodes after neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2010;17:235-9.
17. Newman EA, Sabel MS, Nees AV, Schott A, Diehl KM, Cimmino VM, et al. Sentinel lymph node biopsy performed after neoadjuvant chemotherapy is accurate in patients with documented node-positive breast cancer at presentation. *Ann Surg Oncol.* 2007;14:2946-52.
18. Mamounas EP, Brown A, Anderson S, Smith R, Julian T, Miller B, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. Results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol.* 2005;23:2694-702.
19. Classe JM, Bordes V, Campion L, Mignotte H, Dravet F, Leveque J, et al. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for advanced breast cancer: results of Ganglion Sentinelle et Chimiotherapie Neoadjuvante, a French prospective multicentric study. *J Clin Oncol.* 2009;27:726-32.
20. Xing Y, Foy M, Cox DD, Kuerer HM, Hunt KK, Cormier JN. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy in patients with breast cancer. *Br J Surg.* 2006;93:539-46.
21. Salhab M, Patani N, Mokbel K. Sentinel lymph node micrometastasis in human breast cancer: an update. *Surg Oncol.* 2011;20:e195-206.
22. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, Goyal A, Newcombe RG, Dixon JM, 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;98:599-609.
23. Land SR, Kopec JA, Julian TB, Brown AM, Anderson SJ, Krag DN, et al. Patient-reported outcomes in sentinel node-negative adjuvant breast cancer patients receiving sentinel-node biopsy or axillary dissection: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project phase III protocol B-32. *J Clin Oncol.* 2010;28:3929-36.
24. Bernet L, Cano R, Martinez M, Dueñas B, Matias-Guiu X, Morell L, et al. Diagnosis of the sentinel lymph node in breast cancer: a reproducible molecular method: a multicentric Spanish study. *Histopathology.* 2011;58:863-9.
25. Bernet L, Cano R, Martinez M, Dueñas B, Matias-Guiu X, Morell L, et al. Molecular diagnosis of sentinel lymph nodes for breast cancer. one step ahead for standardization. *Diagn Mol Pathol.* 2011;20:18-21.
26. Fraile M, Rull M, Julián FJ, Fusté F, Barnadas A, Llatjós M, et al. Sentinel node biopsy as a practical alternative to axillary lymph node dissection in breast cancer patients: an approach to its validity. *Ann Oncol.* 2000;11:701-5.
27. Kim T, Giuliano AE, Lyman GH. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma. A meta-analysis. *Cancer.* 2006;106:4-16.
28. Van Deurzen CH, Vriens BE, Tjan-Heijnen VC, van der Wall E, Albrechts M, van Hilligersberg R, et al. Accuracy of sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients: a systematic review. *Eur J Cancer.* 2009;45:3124-30.
29. Stearns V, Ewing CA, Slack R, Penannen MF, Hayes DF, Tsangaris TN. Sentinel lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer may reliably represent the axilla except for inflammatory breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2002;9:235-42.
30. Schwartz GF, Tannebaum JE, Jernigan AM, Palazzo JP. Axillary sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for carcinoma of the breast. *Cancer.* 2003;116:1243-51.
31. Lang JE, Esserman LJ, Ewing CA, Rugo HS, Lane KT, Leong SP, et al. Accuracy of selective sentinel lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy: effect of clinical node status at presentation. *J Am Coll Surg.* 2004;199:856-62.
32. Kang SH, Kim SK, Kwon Y, Kang HS, Kang JH, Ro J, et al. Decreased identification rate of sentinel lymph node after neoadjuvant chemotherapy. *World J Surg.* 2004;28:1019-24.
33. Balch GC, Mithani SK, Richards KR, Beauchamp RD, Kelley MC. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy after preoperative therapy for stage II and III breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2003;10:616-21.
34. Mamounas EP. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant systemic therapy. *Surg Clin North Am.* 2003;83:931-42.
35. Fernández A, Cortés M, Benito E, Azpeitia D, Prieto L, Moreno A, et al. Gamma probe sentinel node localization and biopsy in breast cancer patients treated with a neoadjuvant chemotherapy scheme. *Nucl Med Commun.* 2001;22:361-6.
36. Haid A, Koeberle-Wuehrer R, Offner F, Jasarevic Z, Fritzsche H, Zimmermann G. Clinical usefulness and perspectives of sentinel node biopsy in the management of breast cancer. *Chirurg.* 2003;74:657-64.
37. Schwartz GF, Meltzer AJ. Accuracy of axillary sentinel lymph node biopsy following neoadjuvant (induction) chemotherapy for carcinoma of the breast. *Breast J.* 2003;9:374-9.
38. Reitsamer R, Peintinger F, Rettenbacher L, Prokop E. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy. *J Surg Oncol.* 2003;84:63-7.
39. Aihara T, Munakata S, Morino H, Takatsuka Y. Feasibility of sentinel node biopsy for breast cancer after neoadjuvant endocrine therapy: a pilot study. *J Surg Oncol.* 2004;85:77-81.
40. Shimazu K, Tamaki Y, Taguchi T, Akazawa K, Inoue T, Noguchi S. Sentinel lymph node biopsy using periareolar injection of radiocolloid for patients with neoadjuvant chemotherapy-treated breast carcinoma. *Cancer.* 2004;100:2555-61.
41. Hauschild M, Thomas A, Maza S, Kuemmel S, Fischer T, Mallman P, et al. Sentinel node biopsy in breast cancer after neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol.* 2004;22 Suppl:691 (Abstract).
42. Patel NA, Piper G, Patel JA, Malay MB, Julian TB. Accurate axillary nodal staging can be achieved after neoadjuvant therapy for locally advanced breast cancer. *Am Surg.* 2004;70:696-9.
43. Shen J, Gilcrease MZ, Babiera GV, Ross MI, Meric-Bernstam F, Feig BW, et al. Feasibility and accuracy of sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy in breast cancer patients with documented axillary metastases. *Cancer.* 2007;109:1255-63.
44. Kinoshita T, Takasugi M, Iwamoto E, Akashi-Tanaka S, Fukutomi T, Terui S. Sentinel lymph node biopsy examination for breast cancer patients with clinically negative axillary lymph nodes after neoadjuvant chemotherapy. *Am J Surg.* 2006;191:225-9.
45. Tafra L, Verbanac KM, Lannin DR. Preoperative chemotherapy and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Am J Surg.* 2001;182:312-5.
46. Piato JR, Barros AC, Pincerato KM, Sampaio AP, Pinotti JA. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. A pilot study. *Eur J Surg Oncol.* 2003;29:118-20.
47. Hunt KK, Yi M, Mittendorf EA, Guerrero C, Babiera GV, Bedrosian I, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy is accurate and reduces the need for axillary dissection in breast cancer patients. *Ann Surg.* 2009;250:558-66.
48. Canavese G, Dozin B, Vecchio C, Tomei D, Villa G, Carli F, et al. Accuracy of sentinel lymph node biopsy after neo-adjuvant

- chemotherapy in patients with locally advanced breast cancer and clinically positive axillary nodes. *Eur J Surg Oncol.* 2011;37:688–94.
49. Chung MH, Ye W, Giuliano AE. Role for sentinel lymph node dissection in the management of large (> or = 5 cm) invasive breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2001;8:688–92.
 50. Lelievre L, Houvenaeghel G, Buttarelli M, Brenot-Rossi I, Huiart L, Tallet A, et al. Value of the sentinel lymph node procedure in patients with large size breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2007;14:621–6.
 51. Bedrosian I, Reynolds C, Mick R, Callans LS, Grant CS, Donohue JH, et al. Accuracy of sentinel lymph node biopsy in patients with large primary breast tumors. *Cancer.* 2000;88:2540–5.
 52. Gimbergues P, Abrial C, Durando X, le Bouedec G, Cachin F, Penault-Llorca F, et al. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy is accurate in breast cancer patients with a clinically negative axillary nodal status at presentation. *Ann Surg Oncol.* 2008;15:1316–21.
 53. Consenso sobre la Biopsia Selectiva del Ganglio Centinela en el Cáncer de Mama. Valencia: SESPM; 2010.
 54. Sharkey FE, Addington SL, Fowler LJ, Page CP, Cruz AB. Effects of preoperative chemotherapy on the morphology of resectable breast carcinoma. *Mod Pathol.* 1996;9:893–900.
 55. Breslin TM, Cohen L, Sahin A, Fleming JB, Kuerer HM, Newman LA, et al. Sentinel lymph node biopsy is accurate after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol.* 2000;18:3480–6.
 56. Miller AR, Thomason VE, Yeh IT, Alrahwan A, Sharkey FE, Stauffer J, et al. Analysis of sentinel lymph node mapping with immediate pathologic review in patients receiving preoperative chemotherapy for breast carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2002;9:243–7.
 57. Haid A, Tausch C, Lang A, Lutz J, Fritzsche H, Peschina W, et al. Is sentinel lymph node biopsy reliable and indicated after preoperative chemotherapy in patients with breast carcinoma? *Cancer.* 2001;92:1080–4.
 58. Julian TB, Dusi D, Wolmark N. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Am J Surg.* 2002;184:315–7.
 59. Brady EW. Sentinel lymph node mapping following neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Breast J.* 2002;8:97–100.
 60. Mamounas E. Surgical management of the breast and axilla after neoadjuvant treatment: the role of sentinel node biopsy. *Breast Cancer Res.* 2009;11 Suppl 1:S7.
 61. Brown AS, Hunt KK, Shen J, Huo L, Babiera GV, Ross MI, et al. Histologic changes associated with false-negative sentinel lymph nodes after preoperative chemotherapy in patients with confirmed lymph node-positive breast cancer before treatment. *Cancer.* 2010;15:2078–83.
 62. Chung A, Giuliano A. Axillary staging in the neoadjuvant setting. *Ann Surg Oncol.* 2010;17:2401–10.