



Sociedad Uruguaya de MASTOLOGÍA

Consenso Uruguayo Sobre Manejo de la Axila en Cáncer de Mama

Grupo de trabajo y redacción:

Dres. Gabriela Gualco, Andrea Cristiani, Guianeya Santander, Verónica Terzieff, Gustavo Febles, Fernando Lavista, Santiago Scasso, Pablo Sciuto y Carlos Acevedo.

Panel de expertos votantes ordenados por orden alfabético:

Dres. Carlos Acevedo, Isabel Alonso, Omar Alonso, Carlitos Arévalo, Gustavo Burghi, Benedicta Caserta, Sandra Cataldi, Juan Cossa, Andrea Cristiani, Rodolfo Ferrando, Gustavo Febles, Juan Gambini, Gabriela Gualco, Joel Laufer, Guillermo Laviña, Fernando Lavista, Víctor Laxalt, Francisco Leborgne, Nelson Martínez, Soledad Milans, Eduardo Musetti, María Musto, María Oreggia, Virginia Ortega, Guianeya Santander, Santiago Scasso, Pablo Sciuto, Jaime Silvera, Robinson Rodríguez, Verónica Terzieff, Themis Trigo.

Prefacio

La Sociedad Uruguaya de Mastología tiene entre sus cometidos la creación de grupos de estudio sobre problemas específicos de la mastología. Con este fin se identificó uno de los temas de más interés en la práctica diaria de la mastología como lo es el manejo de la axila en el cáncer de mama y se reunió un grupo de expertos para desarrollar un consenso nacional sobre este tópico que sirva de soporte a la toma clínica de decisiones en esta área específica.

Introducción

El manejo de la axila en cáncer de mama es un tema en constante evolución desde los años 90 en que comenzó la sustitución de la disección axilar completa por alternativas menos agresivas. Desde entonces hemos visto numerosas transformaciones tanto en el enfoque diagnóstico como en el

tratamiento locorregional de los ganglios axilares, basadas en los resultados de sucesivos estudios internacionales.

Métodos

La Sociedad Uruguaya de Mastología conformó un panel de expertos reuniendo miembros con reconocido interés y experiencia en el campo de la mastología uruguaya. Un total de 41 profesionales de todas las disciplinas de la mastología (oncología, anatomía patológica, imagenología, cirugía, ginecología, radioterapia y medicina nuclear) fueron invitados a contestar una encuesta online y votar sobre 25 tópicos.

Las preguntas para votación fueron propuestas desarrolladas en sucesivas reuniones de la Comisión Directiva de la SUM, tratando de abarcar todos los puntos de interés en el tema y de obtener una redacción clara que favorezca la elección de las opciones. Con las preguntas desarrolladas se elaboró una encuesta online (Survey Monkey) que fue enviada a cada uno de los expertos.

De los profesionales invitados, 34 respondieron la votación y 20 de ellos participaron en reuniones de trabajo para discusión detallada de cada uno de los tópicos votados.

Posteriormente se conformó un Grupo de Trabajo y Redacción integrado por 9 miembros, encargado de dar contexto a toda la información recabada con los expertos y, luego de una intensiva revisión de la bibliografía actual, llevar a papel el consenso.

Finalmente, luego de un año de trabajar en la redacción del manuscrito, se efectuó una revisión por pares del resultado final entre los miembros del panel, antes de proceder a diseminarlo.

Resultados

SECCIÓN 1: DIAGNÓSTICO EN AXILA.

A. Papel de la ecografía y punción ganglionar en la estadificación axilar

Tradicionalmente el examen clínico de la axila fue considerado el método principal para la estadificación del cáncer de mama y para seleccionar el tipo de cirugía de la axila. Sin embargo, se ha observado que la información aportada es frecuentemente inadecuada. Se han reportado porcentajes de falsos positivos en torno al 30-53%¹.

Para compensar esta falta de precisión, la ecografía axilar se ha transformado en una práctica de rutina para la evaluación preoperatoria de la axila en el cáncer de mama^{2,3}. Por medio de la ecografía es posible analizar la morfología de los ganglios axilares. El engrosamiento cortical mayor de 3 mm es el signo principal para considerar como sospechoso a uno de estos ganglios⁴.

La evidencia indica que la ecografía axilar en combinación con la punción de los ganglios sospechosos es la técnica más precisa para identificar a las pacientes con axila positiva, antes de la cirugía y para reducir el porcentaje de positividad en las pacientes seleccionadas para biopsia del ganglio centinela^{5,6}.

La literatura indica también que, en pacientes con cáncer de mama que reúnen los criterios de selección del ACOSOG Z0011, la ecografía axilar en combinación con la punción de un ganglio sospechoso permite identificar con precisión a aquellas pacientes que tienen alto compromiso

de la axila (más de 2 ganglios con macrometástasis), las cuales se beneficiarían con la linfadenectomía⁷.

El panel alcanzó un consenso unánime (100 %) para recomendar el uso de la ecografía axilar combinada con la punción de ganglios sospechosos como parte de la estadificación inicial en todos los cánceres de mama.

Referencias

1. Specht MC, Frey JV, Borgen PI et al.: Is the clinically positive axilla in breast cancer really a contraindication to sentinel lymph node biopsy? J. Am. Coll. Surg. 2005; 200(1): 10-14.
2. De Freitas R Jr, Costa MV, Schneider SV, Nicolau MA, Marussi E. Accuracy of ultrasound and clinical examination in the diagnosis of axillary lymph node metastases in breast cancer. Eur J Surg Oncol. 1991;17(3):240-244
3. Glynn RW, Williams L, Dixon JM: A further survey of surgical management of the axilla in UK breast cancer patients. Ann R Coll Surg Eng 2010; 92: 506-511.
4. Amonkar SJ, Oates E, Mc Lean L, Nicholson S.: Pre-operative staging of the axilla in primary breast cancer. By redefining the abnormal appearing node can we reduce investigations without affecting overall treatment? The Breast 2013.
5. Benson JR, Querci della Rovere G, the Axilla Management Consensus Group: Management of the axilla in women with breast cancer. Lancet Oncol 2007; 8: 331-348.
6. Feng Y, Huang R, He Y, Lu A, Fan Z, Fan T, Qi M, Wang X, Cao W, Wang X, Xie Y, Wang T, Li J, Ouyang T. Efficacy of physical examination, ultrasound, and ultrasound combined with fine-needle aspiration for axilla staging of primary breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2015 Feb;149(3):761-765.
7. Febles G, Dell'Acqua A, Cristiani A, Balbiani C, Bergeret F: Rol de la ecografía y punción con aguja fina en el manejo de la axila en pacientes con cáncer mamario, en la era posterior al ACOSOG 20011. Rev Senol Patol Mamar. 2018;31(4):123-128.

B. Tipo de punción de ganglios sospechosos de malignidad

Frente a un hallazgo de ganglio sospechoso en la ecografía axilar, existen dos tipos de punción disponibles: la punción aspirativa con aguja fina (PAAF) y biopsia con aguja gruesa o core biopsia. La primera permite obtener muestras citológicas del ganglio de aspecto patológico, mientras que en la segunda se utiliza una aguja gruesa que permite obtener muestras histológicas.

Ambos procedimientos han demostrado ser eficaces para la estadificación axilar en el cáncer mamario¹⁻³.

La PAAF tiene bajo costo y es un procedimiento mínimamente invasivo, pero requiere que la institución disponga de un médico citólogo capacitado en el momento de la punción.

La biopsia core es más invasiva, tiene mayor costo, pero no tiene la limitante de la necesidad del citólogo in situ. Las muestras se procesan como una pieza histológica y es posible realizar el estudio inmunohistoquímico si fuera necesario.

El panel endosa la utilización de cualquiera de los dos métodos (punción con aguja fina o core biopsia de la axila), dependiendo de la infraestructura y experiencia del centro diagnóstico donde se lleve a cabo.

Referencias

1. Febles G, Dell'Acqua A, Cristiani A: Evaluación clínica, ecográfica y citológica de la axila en el cáncer de mama. Rev Senol Patol Mamar. 2016;29(2):57-62.
2. Topps AR, Barr SP, Pikoulas P, Pritchard SA, Maxwell AJ. Pre-operative Axillary Ultrasound-Guided Needle Sampling in Breast Cancer: Comparing the Sensitivity of Fine Needle Aspiration Cytology and Core Needle Biopsy. Ann Surg Oncol 2018;25(1):148–153.
3. Houssami N, Ciatto S, Turner RM, Cody HS 3rd, Macaskill P. Preoperative ultrasound-guided needle biopsy of axillary nodes in invasive breast cancer: meta-analysis of its accuracy and utility in staging the axilla. Ann Surg 2011;254(2):243–251.

C. Colocación de clips en ganglios axilares

Es posible lograr el desescalamiento terapéutico de una axila positiva con neoadyuvancia. Para ello, el método más preciso es la recuperación quirúrgica, luego de la neoadyuvancia, del ganglio previamente biopsiado y marcado con un clip de titanio^{1,2}. Por lo tanto, en base a esta evidencia, cuando se sospecha que un ganglio es metastásico, es útil colocar un clip en mismo para que luego sea identificado y recuperado, al mismo tiempo que el ganglio centinela.

Por todo ello y en consonancia con la votación (92 % a favor) el panel recomienda la colocación de un clip de titanio en un ganglio que es sometido a biopsia si existe la posibilidad de una neoadyuvancia y posterior recuperación quirúrgica del mismo. Si existen varios ganglios sospechosos se recomienda biopsiar y colocar clip al ganglio de aspecto más patológico y de localización más favorable

Referencias

1. Caudle AS, Yang WT, Krishnamurthy S, Mittendorf EA, Black DM, Gilcrease MZ, Bedrosian I, Hobbs BP, DeSnyder SM, Hwang RF, Adrada BE, Shaitelman SF, Chavez-MacGregor M, Smith BD, Candelaria RP, Babiera GV, Dogan BE, Santiago L, Hunt KK, Kuerer HM. 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 Apr 1;34(10):1072-8.
2. Boughey JC, Ballman KV, 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 ACOSOG Z1071 (Alliance). Ann Surg 2016;263(4):802–807.

SECCIÓN 2: TRATAMIENTO DE LOS GANGLIOS LOCORREGIONALES EN PACIENTES QUE SE OPERAN DE INICIO

A. Biopsia de ganglio centinela

La biopsia de ganglio centinela ha sustituido a la disección axilar completa para la estadificación de pacientes con cáncer de mama y axila clínica y ecográficamente negativa, permitiendo obtener el mismo control local y sobrevida, con menor morbilidad¹ en pacientes que se operan de entrada.

Por ello el panel recomienda que a todos los pacientes con cáncer de mama que se operen de inicio con axila clínica y ecográficamente negativa debe ofrecérseles biopsia de ganglio centinela. La disección axilar completa no debe ser efectuada como procedimiento estadificador ni terapéutico de inicio a menos que la técnica antes mencionada esté contraindicada.

Referencias

1. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Costantino JP, Ashikaga T, Weaver DL, Mamounas EP, Jalovec LM, Frazier TG, Noyes RD, Robidoux A, Scarth HM, Wolmark N. 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 Oct;11(10):927-33.

B. Número adecuado de ganglios a biopsiar.

Las pautas técnicas para biopsia de ganglio centinela con radio trazador tradicionalmente obligaban a reseca todo ganglio con radioactividad igual o mayor al 10 % de la cuenta *ex vivo* del ganglio más radiactivo. Muchas veces se presenta el fenómeno de “passing through” en el cual el radiotrazador atraviesa los primeros ganglios y pasa de largo a otros niveles pudiendo marcar hasta 10-14 ganglios. En esos casos surge la disyuntiva de si es necesario extirpar todos los ganglios radiactivos.

Recientemente, datos provenientes de estudios como el ACOSOG Z0010 comparando BGC con disección axilar completa encontraron un aumento en el porcentaje de complicaciones (seroma, infecciones) en pacientes con más de 4 GC resecaos¹.

Por otro lado, estudios en cirugía de inicio² y posteriormente en cirugía post neoadyuvancia han demostrado que extirpar más de 4 ganglios centinela no disminuye los falsos negativos del método, pero la extirpación de un solo ganglio puede aumentar la tasa de falsos negativos por encima de 10 %.

Por todo ello el panel recomienda en lo posible biopsiar siempre más de un ganglio centinela. En caso que la axila continúe presentando señal radiactiva y se hayan obtenido ya 4 ganglios centinela, este panel considera que es dudoso el beneficio de seguir extirpando más ganglios.

Referencias

1. Wilke LG, McCall LM, Posther KE, Whitworth PW, Reintgen DS, Leitch AM, et al. Surgical complications associated with sentinel lymph node biopsy: results from a prospective international cooperative group trial. *Ann Surg Oncol*. 2006;13:491–500
2. Ban EJ, Lee JS, Koo JS, Park S, Kim SI, Park BW. How many sentinel lymph nodes are enough for accurate axillary staging in t1-2 breast cancer? *J Breast Cancer*. 2011 Dec;14(4):296-300.

C. Omisión de la disección axilar completa en pacientes con axila positiva con ITC o micrometástasis

La evidencia actual indica que la linfadenectomía axilar puede ser omitida en forma segura en las pacientes con ITC (células tumorales aisladas) o micrometástasis en el GC. Esta evidencia se basa principalmente en los resultados de 3 estudios randomizados y prospectivos: NSABP B 32, ACOSOG Z0010 y el IBCSG 23- 01¹⁻⁵.

En el NSABP B 32 y en el ACOSOG Z0010 se investigaron la presencia de micrometástasis ocultas en los ganglios centinelas negativos. En el primero estas se asociaron con una pequeña pero significativa disminución de la sobrevida libre de enfermedad y global a los 5 años, sin embargo se concluyó que estas reducciones no tuvieron relevancia clínica.

En el ACOSOG Z0010 se demostró que la presencia de micrometástasis no empeora la sobrevida.

El protocolo IBCSG 23-01⁴ fue diseñado para determinar si la linfadenectomía axilar es un sobretratamiento en las pacientes con micrometástasis en el GC. Las pacientes fueron randomizadas a linfadenectomía axilar o a GC sólo. Con un seguimiento a 5 años la sobrevida libre de enfermedad fue igual para las dos ramas. La conclusión de este protocolo fue que para pacientes con micrometástasis en el GC a las cuales se les realizó cirugía conservadora más radioterapia en el volumen mamario (en el 97% de los casos) y tratamiento adyuvante sistémico (96%) la linfadenectomía axilar no es necesaria.

Desde que la mayoría de las pacientes con micrometástasis en centinela encontradas en la cirugía de inicio no presentan ganglios positivos adicionales, la disección axilar completa no sería requerida en pacientes con micrometástasis o ITC en el ganglio centinela.

En base a la evidencia científica actual y por votación casi unánime (96%) este panel considera que la linfadenectomía axilar puede ser omitida en las pacientes con ITC o micrometástasis en el GC que no han recibido tratamiento neoadyuvante.

Referencias

1. Julian T, Anderson SJ, Krag DN et al. 10 year follow-up results of NSABP B-32 , a randomized phase III clinical trial to compare sentinel node resection to conventional axillary dissection in clinically node-negative breast cancer patients. *J.Clin.Oncol*.2013;31:(suppl:abstr 1000)
2. Giuliano AE, Hawes D, Ballman KV, et al. Association of occult metastases in sentinel lymph nodes and bone marrow with survival among women with early-stage invasive breast cancer. *JAMA*. 2011;306:385–393.

3. Cote R, Giuliano A, Hawes.K et al. ACOSOG Z0010: A multicenter prognostic study of sentinel node and bone marrow micrometastasis in women with clinical T1/T2 N0 M0 breast cancer. J Clin Oncol 2010, 2010, 28(18) suppl.
4. Galimberti V I, Cole BF, Zurrada S, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2013;14:297–305.
5. Madekivi V, Bostrom P, Aaltonen R et al. Sentinel Node with Isolated Breast Tumor Cells or Micrometastases. Benefits and Risks of Axillary Dissection. Anticancer Research 2017,37(7)3757-3762.

D. Omisión de la disección axilar completa en pacientes con axila positiva con macrometástasis

La disección axilar completa ha sido la conducta quirúrgica estándar en casos de ganglio centinela macrometastásico, pero conlleva morbilidad importante como linfedema y trastornos sensoriales del brazo.

Este paradigma ha sido cuestionado en primera instancia para ganglios con células tumorales aisladas (ITC) y con micrometástasis y hay evidencia irrefutable que indica que la linfadenectomía axilar puede ser omitida en forma segura en esta situación. La misma proviene principalmente en los resultados de 3 estudios randomizados y prospectivos: NSABP B 32^{1,2}, ACOSOG Z0010³ y el IBCSG 23- 01⁴.

En los últimos años, también ha sido cuestionada la disección axilar completa en pacientes con macrometástasis ganglionares. Este cambio de paradigma comienza a tomar fuerza con la publicación del estudio AGOSOG Z011⁵, que demostró que la disección axilar completa puede ser omitida en pacientes sometidas a cirugía conservadora de la mama y con hasta 2 ganglios axilares con macro o micrometástasis. Otro estudio paradigmático fue el AMAROS⁶ que incluyó pacientes con cirugía conservadora o mastectomía y los randomizó en un grupo con disección axilar y otro con radioterapia, no encontrando diferencia de recaída axilar ni sobrevida entre ambos brazos.

Desde esta base, estudios de segunda generación han tratado de subsanar las debilidades metodológicas del Z011 y AMAROS reclutando pacientes exclusivamente con macrometástasis (SINODAR ONE⁷, POSNOC⁸, INSEMA⁹). Los resultados del primero de ellos fueron presentados en 2021 y refuerzan el concepto de que es seguro omitir la disección axilar en pacientes con hasta dos macrometástasis que cumplen determinadas condiciones.

La votación en el panel de expertos fue casi unánime (96 %) en omitir la disección completa en pacientes con micrometástasis axilares y alcanzó un alto nivel de consenso (83 %) en omitir la disección axilar en pacientes con macrometástasis en determinadas condiciones.

En base a esta votación, un subgrupo de trabajo fue designado para revisar la bibliografía actual y recoger las recomendaciones más aceptadas en el momento actual sobre qué tipo de pacientes deben incluirse en el protocolo de omisión de disección axilar en casos de macrometástasis axilares. Las mismas se resumen en la tabla 1.

Estudios que respaldan este criterio de inclusión

No recibió neoadyuvancia	Todos
Tumor <5 cm	Todos
Axila clínicamente negativa	Todos
Post o premenopáusica	Todos
Hasta 2 ganglios con micro o macrometástasis	Todos
Cualquier inmunofenotipo	A, SO. (Z11 no testeó Her2)
Recibirá adyuvancia hormonal o QT	Z11, SO
No cursa embarazo	Todos
No tuvo cáncer de mama previamente	Todos
Cirugía conservadora o mastectomía	A(con RT axilar en mastect.),SO (sin RT axilar en mastect.)
Edad >40 años	SO
Cualquier edad	Z11, A

Tabla 1. Criterios de inclusión recomendados para incluir en protocolo de omisión de disección axilar en caso de macrometástasis. Z11: estudio ACOSOG Z011, A: estudio AMAROS, SO: estudio SINODAR ONE

En base a la evidencia actual y apoyado por una votación de 89 %, este grupo de trabajo recomienda omitir la disección axilar completa en pacientes con hasta 2 ganglios axilares con macrometástasis que se sometan a cirugía conservadora de la mama y que cumplan con los criterios que se utilizaron en los principales estudios (se resumen en la tabla antes mencionada).

Inclusión de pacientes sometidas a mastectomía en el protocolo de omisión de disección axilar.

La inclusión de pacientes con mastectomía en el protocolo de omisión de disección axilar conlleva hasta hace poco la obligación de administrar radioterapia “con inclusión intencional de la zona axilar no disecada” (AMAROS).

Sin embargo, los resultados del estudio prospectivo randomizado de segunda generación SINODAR ONE recientemente publicados, que incluyó un 23 % de pacientes mastectomizadas a las cuales no se les administró la RT axilar en forma intencional, sugieren que las recaídas axilares no disminuyen con la disección axilar y que puede no ser necesario el agregado de RT axilar en estas pacientes. Este estudio aún adolece de defectos importantes como: interrupción del reclutamiento con la mitad de los casos calculados y seguimiento de sólo 34 meses. Se esperan resultados de estudios más sólidos como el POSNOC⁸ que logró completar casi el 100 % de su reclutamiento y cuyos datos estarán disponibles en 2024.

Por todo ello, este grupo de trabajo opina que hasta que haya evidencia científica más sólida, en las mujeres que se someten a mastectomía y que tienen hasta dos ganglios metastásicos en la axila, puede omitirse la disección axilar completa siempre y cuando la paciente reciba radioterapia axilar complementaria.

Referencias

1. Julian T, Anderson SJ, Krag DN et al. 10 year follow-up results of NSABP B-32, a randomized phase III clinical trial to compare sentinel node resection to conventional axillary dissection in clinically node-negative breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2013;31:(suppl:abstr 1000)
2. Giuliano AE, Hawes D, Ballman KV, et al. Association of occult metastases in sentinel lymph nodes and bone marrow with survival among women with early-stage invasive breast cancer. *JAMA*. 2011;306:385–393.
3. Cote R, Giuliano A, Hawes K et al. ACOSOG Z0010: A multicenter prognostic study of sentinel node and bone marrow micrometastasis in women with clinical T1/T2 N0 M0 breast cancer. *J Clin Oncol* 2010, 28(18) suppl.
4. Galimberti V I, Cole BF, Zurrada S, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2013;14:297–305.
5. Giuliano AE, Ballman KV, McCall L, Beitsch PD, Brennan MB, Kelemen PR, Ollila DW, Hansen NM, Whitworth PW, Blumencranz PW, Leitch AM, Saha S, Hunt KK, Morrow M. 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;318:918-926.
6. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, Meijnen P, van de Velde CJ, Mansel RE, Cataliotti L, Westenberg AH, Klinkenbijn JH, Orzalesi L, Bouma WH, van der Mijle HC, Nieuwenhuijzen GA, Veltkamp SC, Slaets L, Duez NJ, de Graaf PW, van Dalen T, Marinelli A, Rijna H, Snoj M, Bundred NJ, Merkus JW, Belkacemi Y, Petignat P, Schinagl DA, Coens C, Messina CG, Bogaerts J, Rutgers EJ. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2014 Nov;15:1303-10.
7. 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; 29:5732-5744.
8. Goyal A, Mann GB, Fallowfield L on behalf of the POSNOC Trialists, et al. POSNOC—POSitive Sentinel NOde: adjuvant therapy alone versus adjuvant therapy plus Clearance or axillary radiotherapy: a randomised controlled trial of axillary treatment in women with early-stage breast cancer who have metastases in one or two sentinel nodes. *BMJ Open* 2021;11(12) e054365.
9. Reimer T, Stachs A, Nekljudova V, Loibl S, Hartmann S, Wolter K, Hildebrandt G, Gerber B. 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;77:149-157.

D. Utilización de la IHQ en la tinción del ganglio centinela para identificación de micrometástasis o ITC.

La AJCC/UICC define células tumorales aisladas (ITC) como células epiteliales carcinomatosas sueltas o en pequeños grupos no mayores a 0.2 mm o menos de 200 células en un corte histológico. Esos ganglios son considerados como pN0¹.

En el inicio de la aplicación del procedimiento de ganglio centinela (1994-2010) para definir el estadio patológico ganglionar pN, se examinaban múltiples niveles con hematoxilina y eosina y se realizaba inmunohistoquímica (IHQ) con citoqueratina para intentar detectar metástasis ocultas (definidas como células tumorales no identificadas durante la valoración histológica de rutina del ganglio, sean ITC, micro o macrometástasis)².

En la evolución se demostró que pacientes con compromiso limitado del ganglio centinela (ITC o micrometástasis) no se benefician de disección axilar completa (DAC).

Estudios retrospectivos como el NSABP B-32 mostraron 15.9% de aumento de detección de metástasis ocultas con IHQ, donde 72% eran ITC y el ACOSOG Z0010 también mostró que con IHQ la prevalencia de metástasis ocultas era de 10,5%. Pero dado el escaso impacto en la decisión terapéutica, AJCC en 2010 recomendó realizar sólo examen convencional del ganglio centinela, siempre contando con que el mismo sea incluido en totalidad, en rodajas de 2mm o e menos, sin aplicación de IHQ de rutina y solo realizando niveles de corte histológico³.

Sin embargo en casos seleccionados donde existen dudas con las técnicas de rutina, la inmunohistoquímica puede ser útil, sobre todo en el carcinoma lobulillar que puede tener un patrón de infiltración en células sueltas, discohesivas y con escasa atipia⁴.

Por todo ello, la opinión del panel es que en pacientes que se operan de inicio (no sometidos a neoadyuvancia) no es necesario realizar inmunohistoquímica de rutina para detección de metástasis ocultas en ganglio centinela

Referencias

1. Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al, eds. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York, NY: Springer; 2017.
2. Mathelin C, Lodi M. Narrative review of sentinel lymph node biopsy in breast cancer: a technique in constant evolution with still numerous unresolved questions. Chin Clin Oncol 2021;10(2):20. (epub).
3. Matsen C, Neumayer L. Breast cancer review for the general surgeon. JAMA Surg 2013; 148:971-979.
4. Harrison B, Brock J. Contemporary evaluation of breast lymph nodes in anatomic pathology. Am J Clin Pathol 2018;150:4-17

E. Biopsia de la cadena mamaria interna en pacientes que presentan migración de radiotrazador a la misma

La migración del radiotrazador hacia la cadena mamaria interna es un evento relativamente poco frecuente desde que se utiliza la inyección areolar¹. La probabilidad de compromiso tumoral mamario interno se relaciona directamente al compromiso axilar, y aumenta en forma proporcional al número de ganglios axilares afectados². El hallazgo de una metástasis de cadena mamaria interna aislada que cambie las decisiones terapéuticas es un evento muy poco frecuente³.

Por otro lado, si bien el compromiso de la cadena mamaria interna es un factor pronóstico adverso, la radioterapia parece proporcionar un beneficio en supervivencia a largo plazo en esos casos, aunque debe evaluarse la potencial morbilidad⁴.

Por todo ello, la estadificación mediante GC de la cadena mamaria interna no ha sido una práctica frecuente, ya sea por dificultad técnica, por su eventual morbilidad o por incertidumbre en cuanto a su aporte en la planificación terapéutica.

No se obtuvo consenso en el panel sobre la indicación de BGC de la cadena mamaria interna. Un 42 % la recomienda sólo si no migra a la axila, un 26 % biopsiaría los ganglios mamarios internos siempre que haya migración hacia ellos y un 32 % del panel no haría la biopsia.

Referencias

1. Madsen EV, Aalders KC, van der Heiden-van der LM, Gobardhan PD, van Oort PM, van der Ent FW, et al. Prognostic significance of tumor-positive internal mammary sentinel lymph nodes in breast cancer: a multicenter cohort study. *Ann Surg Oncol*. 2015;22:4254–62.
2. Huang O, Wang L, Shen K, et al. Breast cancer subpopulation with high risk of internal mammary lymph nodes metastasis: analysis of 2,269 Chinese breast cancer patients treated with extended radical mastectomy. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;107:379–387
3. Veronesi U, Cascinelli N, Greco M, et al. Prognosis of breast cancer patients after mastectomy and dissection of internal mammary nodes. *Ann Surg*. 1985;202:702–707
4. Poortmans PM, Collette S, Kirkove C, Van Limbergen E, Budach V, Struikmans H, et al. Internal mammary and medial supraclavicular irradiation in breast cancer. *N Engl J Med* 2015;373:317–27.

Sección 3: Biopsia de ganglio centinela en Carcinoma Ductal In Situ

A. En cirugía conservadora

Frente a un CDIS en el que se planifica una cirugía conservadora, lo habitual es no estadificar la axila, ya que el CDIS por definición, no produce metástasis axilares.

Pero existe la posibilidad de que en el análisis completo del espécimen de resección se detecte la presencia de focos de microinvasión, hallazgo que llevaría a una segunda cirugía para estadificación axilar con BGC.

Esa posibilidad de microinvasión aumenta cuando el CDIS reúne determinadas condiciones: lesiones grandes con más de 4cm en la imagen, CDIS de alto grado o con comedonecrosis, presentación imagenológica en forma de masa o de distorsión arquitectural¹⁻⁴.

Este panel recomienda por amplia mayoría (76 %), considerar realizar estadificación axilar mediante GC en paciente con diagnóstico de CDIS en quien se planifica una cirugía conservadora y cumpla en el preoperatorio alguna de las condiciones arriba mencionadas. En el resto de los casos de CDIS en quienes se planifica una cirugía conservadora, la BGC no está indicada. Sin embargo en todo paciente que ya fue operado, si el análisis del espécimen quirúrgico no muestra invasión (macro o micro) no está indicada reoperación para estadificación axilar en ningún caso.

B. En pacientes que van a ser mastectomizadas

En los casos de CDIS en los que se planifique realizar mastectomía, es prudente la BGC ya que una vez extirpada la mama será imposible inyectar partícula o colorante y no podrá estadificarse la axila en diferido mediante GC en caso de ser necesario por hallazgo de microinvación.

Por todo ello este panel recomienda por amplia mayoría, efectuar la BGC en toda paciente con CDIS que vaya a ser sometida a una mastectomía.

C. En pacientes con CDIS y microinvación

Las metástasis axilares luego de microinvación pueden producirse en un 6 a 10 % de los casos¹.

En razón de ello, el panel recomienda por amplia mayoría (92 %) la realización de una BGC en todos los casos de CDIS que presenten microinvación, ya sea en la biopsia con aguja o en el espécimen quirúrgico.

Referencias

1. Davey MG, O'Flaherty C, Cleere EF, Nohilly A, Phelan J, Ronane E, Lowery AJ, Kerin MJ. Sentinel lymph node biopsy in patients with ductal carcinoma in situ: systematic review and meta-analysis. *BJS Open*. 2022 Mar 8;6(2) (epub).
2. Shin YD, Lee H-M, Choi YJ. Necessity of sentinel lymph node biopsy in ductal carcinoma in situ patients: a retrospective analysis. *BMC Surg* 2021;21:159
3. Lyman GH, Temin S, Edge SB, Newman LA, Turner RR, Weaver DL et al. Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2014;32:1365–1383
4. NICE. Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and management. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng101/resources/early-and-locally-advanced-breast-cancer-diagnosis-and-management-pdf-66141532913605> (accessed 1 August 2022).

Sección 4: Biopsia de ganglio centinela en situaciones especiales

A. Re-biopsia de ganglio centinela

La biopsia de ganglio centinela en pacientes con recaída locorregional o segundo cáncer a los cuales ya se les efectuó esta técnica anteriormente es llamada re-biopsia de ganglio centinela. En esta situación varios estudios demostraron que si bien el porcentaje de identificación es sensiblemente menor que con la primera cirugía (70 %), la tasa de falsos negativos es menor a 10 % y la confiabilidad del procedimiento se mantiene^{1,2}.

Por todo ello y teniendo en cuenta además la votación (83 % a favor), este panel opina que es seguro efectuar biopsia de ganglio centinela en pacientes que fueron sometidos anteriormente a este procedimiento y que tengan axila clínica y ecográficamente negativa.

Referencias

1. Kothari MS, Rusby JE, Agusti AA, MacNeill FA. Sentinel lymph node biopsy after previous axillary surgery: A review. *Eur J Surg Oncol.* 2012 Jan;38(1):8-15.
2. Yoon CI, Ahn SG, Kim D, Choi JE, Bae SJ, Cha CH, Park S, Jeong J. Repeat Sentinel Lymph Node Biopsy for Ipsilateral Breast Tumor Recurrence After Breast Conserving Surgery With Sentinel Lymph Node Biopsy: Pooled Analysis Using Data From a Systematic Review and Two Institutions. *Front Oncol.* 2020 Sep 23;10:518568.

B. BGC en la embarazada

El cáncer de mama asociado a embarazo es un evento muy poco frecuente, reportes estiman que ocurre 1 cada 3000 a 10.000 embarazos. Representa 0.2- 3% del total de cánceres de mama diagnosticados.

En las series publicadas de mujeres embarazadas portadoras de cáncer de mama, las candidatas a GC durante el embarazo son menos del 30% de los casos. Este hecho está dado por retrasos diagnósticos, mayor agresividad en la biología tumoral en este escenario y mayor compromiso axilar al momento del diagnóstico.

El uso de colorante azul patente está contraindicado en el embarazo por tratarse de una droga categoría C (no ha sido estudiada en mujeres embarazadas y se desconoce su efecto malformativo y teratogénico).

El radiotrazador Tc99 se puede utilizar idealmente en protocolos cortos; marcación el mismo día de la cirugía. El riesgo teórico potencial de la exposición fetal a la radiación depende de la edad gestacional al momento de su uso y se establece un umbral de riesgo de 50 mSv (1 miliGray (mGy) corresponde a 1 miliSievert (mSv))¹.

En modelos de biodistribución y farmacocinéticos han mostrado que la absorción máxima a nivel fetal llegaría a un rango máximo de 4.3 mGy, por lo que se estaría lejos del umbral de riesgo potencial².

Adicionalmente en linfocentellografías, las partículas de Tc99 unidos al nanocoloide se localizan mayoritariamente en el sitio de inyección y a nivel del ganglio centinela que son removidos

durante la cirugía por lo que el riesgo potencial fetal asociado a actividad residual es prácticamente nulo³.

Por otra parte, el riesgo fetal está más vinculado a la duración del acto anestésico quirúrgico, hipotensión anestésica, agentes anestésicos, que a la intervención del GC en sí. En ese sentido la BGC disminuye tiempos quirúrgicos en comparación con la disección axilar completa.

En base a todo ello y en consonancia con la votación, este panel opina que la BGC es segura en la mujer embarazada si se evita el uso de azul patente. Siempre que sea posible, los procedimientos quirúrgicos que requieren anestesia general deben ser diferidos hasta el segundo trimestre.

Referencias

1. Amant F, Berveiller P, Boere IA, Cardonick E, Fruscio R, et al. Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines based on a third international consensus meeting. *Ann Oncol* 2019;30(10):1601-1612.
2. Balaya V, Bonsang-Kitzis H, Ngo C, Delomenie M, Gosset M, et al. What about sentinel lymph node biopsy for early breast cancer during pregnancy? *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2018;47:205-207.
3. Han SN, Amant F, Cardonick EH, Loibl S, Peccatori FA; International Network on Cancer, Infertility and Pregnancy. Axillary staging for breast cancer during pregnancy: feasibility and safety of sentinel lymph node biopsy. *Breast Cancer Res Treat.* 2018;168:551-557.

C. BGC en cáncer inflamatorio

La presencia de un cáncer inflamatorio de mama ha sido siempre una contraindicación para la biopsia de ganglio centinela¹ debido al alto porcentaje de colonización masiva y porque este tipo de cáncer inicia siempre su tratamiento con terapia sistémica.

Las pocas series que evaluaron la BGC luego de neoadyuvancia en cáncer inflamatorio^{2,3} obtuvieron porcentajes de identificación bajos y tasa de falsos negativos elevada, haciendo poco viable su utilización.

Por todo ello y en concordancia con la votación obtenida, este panel desaconseja la utilización de BGC en un cáncer inflamatorio antes o después del tratamiento sistémico.

Referencias

1. Dawood S, Merajver SD, Viens P, Vermeulen PB, Swain SM, Buchholz TA, Dirix LY, Levine PH, Lucci A, Krishnamurthy S, Robertson FM, Woodward WA, Yang WT, Ueno NT, Cristofanilli M. International expert panel on inflammatory breast cancer: consensus statement for standardized diagnosis and treatment. *Ann Oncol.* 2011 Mar;22:515-523.

2. 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(3):235-42.
3. Karanlik H, Cabioglu N, Oprea AL, Ozgur I, Ak N, Aydiner A, Onder S, Bademler S, Gulluoglu BM. Sentinel Lymph Node Biopsy May Prevent Unnecessary Axillary Dissection in Patients with Inflammatory Breast Cancer Who Respond to Systemic Treatment. *Breast Care (Basel)*. 2021;16:468-474.

D. BGC en cáncer multicéntrico

La biopsia de ganglio centinela es tan segura en tumores únicos como en cánceres multicéntricos, como lo demuestran varios estudios^{1,2}.

Este panel opina por votación unánime (100 %) que la multicentricidad no es una contraindicación para la biopsia de ganglio centinela.

Referencias

1. Mosbah R, Raimond E, Pelissier A, Hocedez C, Graesslin O. Pertinence de la procédure du ganglion sentinelle dans les cancers du sein multifocaux et multicentriques [Relevance of the sentinel lymph node biopsy in breast multifocal and multicentric cancer]. *Gynecol Obstet Fertil* 2015;43:375-82.
2. Goyal A, Newcombe RG, Mansel RE, Chetty U, Ell P, Fallowfield L, Kissin M, Sibbering M; ALMANAC Trialists Group. Sentinel lymph node biopsy in patients with multifocal breast cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2004;30:475-9.

E . BGC en la paciente añosa

En los últimos años, algunas sociedades científicas han venido cuestionando la necesidad de la estadificación axilar con biopsia de ganglio centinela en las pacientes mayores de 70 años¹. Sin embargo, los datos sobre si omitir la estadificación axilar en este grupo de pacientes podría privarlas de una terapia adyuvante adecuada y afectar su sobrevida son aún contradictorios².

En consonancia con ello, este panel alcanzó un alto grado de consenso (92 %) para recomendar que la indicación de BGC en una paciente con cáncer de mama no tiene límite de edad y en las pacientes mayores de 70 años debe ser considerada caso a caso.

Referencias

1. Boughey JC, Haffty BG, Habermann EB, Hoskin TL, Goetz MP. Has the Time Come to Stop Surgical Staging of the Axilla for All Women Age 70 Years or Older with Hormone Receptor-Positive Breast Cancer? *Ann Surg Oncol*. 2017;24:614-617.

2. Tamirisa N, Thomas SM, Fayanju OM, Greenup RA, Rosenberger LH, Hyslop T, Hwang ES, Plichta JK. Axillary Nodal Evaluation in Elderly Breast Cancer Patients: Potential Effects on Treatment Decisions and Survival. *Ann Surg Oncol* 2018;25:2890-2898.

Sección 5: Manejo de la axila tratada con neoadyuvancia

A. En la paciente con axila negativa de entrada

En relación a la conducta de estadificación axilar en contexto de neoadyuvancia, si bien inicialmente hubo debate acerca de la utilidad de realizar la biopsia de ganglio centinela antes o después del inicio de la terapia sistémica, actualmente existe unanimidad en que la BGC debe efectuarse luego del tratamiento neoadyuvante^{1,2}.

El estudio de ganglio centinela tras el tratamiento neoadyuvante en pacientes con axila inicialmente negativa consigue tasas muy altas de identificación (> 95%) y tasas de falsos negativos comparables a las de las cirugías de inicio³.

Es por ello que este panel considera (respaldado por una votación ampliamente mayoritaria) que es seguro realizar BGC en axilas clínica y ecográficamente negativas al diagnóstico (cN0), luego de finalizar la neoadyuvancia y no considera obligatorio para este caso la utilización de una doble técnica.

Referencias

- 1 Boguey, JC. Alvarado, R.B. Lancaster, W.F. Symmans, R. Mukhtar, J.M. Wong, *et al.* Surgical standards for management of the axilla in breast cancer clinical trials with pathological complete response endpoint. *NPJ Breast Cancer*. 2018;4:26.
- 2 Gandhi, C. Coles, A. Makris, E. Provenzano, A. Goyal, A.J. Maxwell, J. Doughty. 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; 664-668
- 3 Cserni, A. Maguire, S. Bianchi, A. Ryska, A. Kovacs. Sentinel lymph node assessment in breast cancer: an update on current recommendations. *Virchows Arch* 2022;480:95-107.

B. En la paciente con axila positiva de entrada

Las nuevas moléculas disponibles para tratamiento sistémico permiten obtener un porcentaje de respuesta completa en la axila cada vez más alto, llegando en el caso de tumores altamente respondedores a superar el 90 %¹.

En la última década, varios estudios han demostrado que es seguro evitar la disección axilar completa cuando la axila metastásica se negativiza luego de tratamiento con neoadyuvancia (situación cN1->cN0)²⁻⁵.

En pacientes con respuesta completa clínica e imagenológica de la axila (ganglios no palpables y ultrasonográficamente normales luego de neoadyuvancia), la biopsia de ganglio centinela permite estadificar en forma segura la axila siempre que se obtenga:

- un mínimo de tres ganglios centinela⁴ (para lo cual se recomienda utilizar doble técnica de marcación con radiofármaco y azul)
- o que se recupere el ganglio biopsiado cuando el mismo había sido marcado por medio de un clip al momento de tomar la muestra (Targeted Axillary Dissection o TAD)⁵. La recuperación del ganglio clipado puede hacerse con la utilización de semillas (radiactivas, magnéticas o de radiofrecuencia) o también con la ayuda de arpón metálico e incluso con carbón activado.

Si se cumple cualquiera de estas dos condiciones, el porcentaje de falsos negativos de la BGC es aceptable (< 10%) y se considera seguro el procedimiento.

Por otro lado un estudio del Memorial Sloan Kettering Cancer Center de Nueva York demostró que luego de seguir durante 40 meses 610 pacientes sometidos a BGC con doble técnica (sin clip), que tenían axila inicialmente positiva y respondieron a la neoadyuvancia, se observó sólo una recaída (0.1 %)⁶. Esto permite presumir que si bien puede haber algunos casos de falsos negativos en este escenario, los mismos raramente se traducen en recidivas.

Por todo ello y en consonancia con la votación mayoritaria, este panel recomienda que en las pacientes con axila metastásica sometidas a neoadyuvancia y que presentan una respuesta clínica e imagenológica completa en la axila, la BGC es segura y permite evitar la disección axilar total y sus complicaciones, siempre que se obtenga un número mínimo de tres ganglios centinela (azules o radiactivos) o se recupere el ganglio biopsiado y clipado (una de ambas condiciones es suficiente).

Referencias

1. Mamtani A, Barrio AV, King TA, et al. How Often Does Neoadjuvant Chemotherapy Avoid Axillary Dissection in Patients With Histologically Confirmed Nodal Metastases? Results of a Prospective Study. *Ann Surg Oncol* 2016; 23:3467–3474.
2. 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; 14:609–618.
3. 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. *J Clin Oncol* 2015; 33:258–264.
4. 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; 310:1455– 1461.
5. 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; 34:1072–1078.
6. Barrio AV, Montagna G, Mamtani A, Sevilimedu V, Edelweiss M, Capko D, Cody HS 3rd, El-Tamer M, Gemignani ML, Heerdt A, Kirstein L, Moo TA, Pilewskie M, Plitas G, Sacchini V, Sclafani L, Tadros A, Van Zee KJ, Morrow M. Nodal Recurrence in Patients With Node-Positive Breast Cancer Treated With Sentinel Node Biopsy Alone After Neoadjuvant Chemotherapy-A Rare Event. *JAMA Oncol*. 2021;7:1851-1855.

C. Utilización de IHQ en la biopsia de ganglio centinela luego de neoadyuvancia.

La evaluación de ganglio centinela postneoadyuvancia (TNA) se realiza en pacientes con axila clínicamente negativa al diagnóstico o aquellos con axila clínicamente positiva que se convierten en clínicamente negativo luego del TNA¹.

El estudio del ganglio centinela se realiza en el intraoperatorio y en diferido, con la misma metodología descrita para cirugía de inicio^{2,3}. Igualmente se consideran los mismos criterios para definir macrometástasis, micrometástasis y las células tumorales aisladas (ITC). En el escenario de TNA la presencia de ITC, ypNO(i+), excluye la respuesta patológica completa, con su implicancia pronóstica⁴.

Sigue siendo incierto si los protocolos de anatomía patológica más exhaustivos, como niveles múltiples de H&E y/o inmunohistoquímica (IHQ) con citoqueratina, deben aplicarse de forma rutinaria en el entorno neoadyuvante^{3,5,6}. Un estudio retrospectivo encontró que no había diferencias estadísticamente significativas en sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global en pacientes con o sin metástasis ocultas postratamiento quimioterápico, estudiados con niveles adicionales e inmunohistoquímica⁷.

Las metástasis en ganglios linfáticos pueden regresar total o parcialmente, al igual que el tumor primario, luego de la neoadyuvancia. Las áreas de regresión muestran fibrosis, macrófagos espumosos, siderófagos, pools de mucina⁸, por lo que la marcación con citoqueratina sería útil para resaltar las células tumorales dentro de esos cambios relacionados con el tratamiento y confirmar la carga real de la enfermedad residual en casos dudosos¹⁰.

El uso de técnicas de inmunohistoquímica con citoqueratinas para detección de células carcinomatosas postneoadyuvancia no se recomienda de rutina pues no hay evidencia suficiente para ello^{5,6,8}. Su aplicación queda restringida a los casos que con hematoxilina y eosina presenten alguna dificultad diagnóstica o en el caso de ganglios que fueron comprobados como positivos en los que no se observan cambios vinculables a tratamiento^{5,11}.

Por todo ello este panel recomienda no realizar inmunohistoquímica de rutina para citoqueratina en ganglios centinela postneoadyuvancia. Sin embargo, esta técnica puede ser requerida en casos seleccionados.

Referencias

1. Bossuyt V, Provenzano E, Symmans et al. Breast International Group-North American Breast Cancer Group (BIG-NABCG) collaboration. Recommendations for standardized pathological characterization of residual disease for neoadjuvant clinical trials of breast cancer by the BIG-NABCG collaboration. *Ann Oncol*. 2015; 26:1280-91.
2. Boughey JC. Identifying Residual Nodal Disease in Sentinel Lymph Node Surgery After Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2019; 26:3794-7.
3. Moo, TA., Edelweiss, M., Hajiyeva, S. *et al*. Is Low-Volume Disease in the Sentinel Node After Neoadjuvant Chemotherapy an Indication for Axillary Dissection?. *Ann Surg Oncol* 2018; 25, 1488–1494.

4. Bossuyt V, Elena Provenzano E, Symmans WF, Allison KH, Dang C, Gobbi H, Kulka J, Lakhani SR, Moriya T, Quinn CM, Sapino A, Schnitt S, Sibbering DM, Slodkowska E, Yang W, Tan PH, Ellis I (2022). *Invasive Carcinoma of the Breast in the Setting of Neoadjuvant Therapy Histopathology Reporting Guide, 1st edition*. International Collaboration on Cancer Reporting; Sydney, Australia. <http://www.iccr-cancer.org>
5. Cserni, G., Maguire, A., Bianchi, S. et al. Sentinel lymph node assessment in breast cancer—an update on current recommendations. *Virchows Arch* 2022; 480, 95–107.
6. Viale G, Fusco N. Pathology after neoadjuvant treatment. How to assess residual disease. *The Breast* 2022; 62: 525-528.
7. Loya A, Guray M, Hennessy BT, Middleton LP, Buchholz TA, Valero V, Sahin AA. Prognostic significance of occult axillary lymph node metastases after chemotherapy-induced pathologic complete response of cytologically proven axillary lymph node metastases from breast cancer. *Cancer*. 2009 ;115:1605-12.
8. Barrio AV, Mamtani A, Edelweiss M, Eaton A, Stempel M, Murray MP, Morrow M. How Often Is Treatment Effect Identified in Axillary Nodes with a Pathologic Complete Response After Neoadjuvant Chemotherapy? *Ann Surg Oncol*. 2016; 23:3475-3480.
9. Mrkonjic M, Berman HK, Done SJ, Youngson B, Mulligan AM. Breast specimen handling and reporting in the post-neoadjuvant setting: challenges and advances. *J Clin Pathol*.2019;72:120-32.
10. Aragon-Sanchez S, Oliver-Perez MR, Madariaga A, Tabuenca MJ, Martinez M, Galindo A, Arroyo ML, Gallego M, Blanco M, Ciruelos-Gil EM. Accuracy and Limitations of Sentinel Lymph Node Biopsy after Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer Patients with Positive Nodes. *Breast J* 2022; 5 (epub)
11. Harrison B. Update on sentinel node pathology in breast cancer. *Semin Diagn Pathol*. 2022; 39(5):355-366.

Agradecimientos

La Sociedad Uruguaya de Mastología agradece a todos los colegas que cedieron su tiempo para participar en la votación, las reuniones de alineación, la redacción y la revisión final de este documento.

TABLA SINÓPTICA DEL CONSENSO

Pregunta	Posición del panel
¿Considera usted que la ecografía axilar debe formar parte de la evaluación inicial en todos los cánceres de mama?	El panel recomienda el uso de la ecografía axilar combinada con la punción de ganglios sospechosos como parte de la estadificación inicial en todos los cánceres de mama.
¿En una paciente estudiada por un hallazgo sospechoso en la mama y que tiene además ganglios sospechosos de malignidad en la ultrasonografía axilar, considera usted que el estudio a solicitar es la PAF, la core biopsia o cualquiera de los dos?	El panel endosa la utilización de cualquiera de los dos métodos (punción con aguja fina o core biopsia de la axila), dependiendo de la infraestructura y experiencia del centro diagnóstico donde se lleve a cabo.
¿Utilizaría el mismo acto para dejar un clip?	El panel recomienda la colocación de un clip de titanio en un ganglio que es sometido a biopsia si existe la posibilidad de una neoadyuvancia y posterior recuperación quirúrgica del mismo. Si existen varios ganglios sospechosos se recomienda biopsiar y colocar clip al ganglio de aspecto más patológico y de localización más favorable
En una paciente con cáncer de mama T1 o T2 que se somete a cirugía conservadora y tiene 1 o 2 ganglios centinela positivos con macrometástasis, ¿considera adecuado omitir la disección axilar completa?	La votación en el panel de expertos mostró un alto consenso en omitir la disección completa en pacientes con micrometástasis axilares y también en omitir la disección axilar en aquellas pacientes con macrometástasis que se sometan a cirugía conservadora y que cumplan con los criterios que se utilizaron en los principales estudios, los cuales se resumen en la tabla incluida en este consenso. Este grupo también opina que hasta que haya evidencia científica más sólida, en las mujeres que se someten a mastectomía y que tienen hasta dos ganglios metastásicos en la axila, puede omitirse la disección axilar completa siempre y cuando la paciente reciba radioterapia axilar complementaria.
¿Se debe realizar de rutina inmunohistoquímica en los ganglios centinela histológicamente negativos, en cáncer de mama operado de entrada?	La opinión del panel es que en pacientes que se operan de inicio (no sometidos a neoadyuvancia) no es necesario realizar inmunohistoquímica de rutina para detección de metástasis ocultas en ganglio centinela.

<p>Si en una axila ecográficamente negativa en el intraoperatorio se obtuvieron 4 ganglios centinela y aún así sigue habiendo captación intensa en la axila, ¿considera usted poco confiable el procedimiento y procede al vaciamiento?</p>	<p>El panel recomienda en lo posible biopsiar siempre más de un ganglio centinela. En caso que la axila continúe presentando señal radiactiva y se hayan obtenido ya 4 ganglios centinela, este panel considera que no es beneficioso para la paciente seguir extirpando más ganglios.</p>
<p>En una paciente en que se produce migración a la cadena mamaria interna, ¿considera útil la biopsia de los ganglios de la misma?</p>	<p>No se obtuvo consenso en el panel sobre la indicación de BGC de la cadena mamaria interna. Un 42 % la recomienda sólo si no migra a la axila, un 26 % biopsiaría los ganglios mamaros internos siempre que haya migración hacia ellos y un 32 % del panel no haría la biopsia.</p>
<p>¿Realizaría biopsia de ganglio centinela en paciente con carcinoma ductal in situ que se operará con cirugía conservadora?</p>	<p>Este panel recomienda por amplia mayoría, considerar realizar estadificación axilar mediante GC en paciente con diagnóstico de CDIS en quien se planifica una cirugía conservadora y cumpla en el preoperatorio alguna de las condiciones arriba mencionadas. En el resto de los casos de CDIS en quienes se planifica una cirugía conservadora, la BGC no está indicada. Sin embargo en todo paciente que ya fue operado, si el análisis del espécimen quirúrgico no muestra invasión (macro o micro) no está indicada reoperación para estadificación axilar en ningún caso.</p>
<p>¿Realizaría biopsia de ganglio centinela en una paciente con carcinoma ductal in situ al cual se le realizará una mastectomía?</p>	<p>Este panel recomienda por amplia mayoría, efectuar la BGC en toda paciente con CDIS que vaya a ser sometida a una mastectomía.</p>
<p>¿Realizaría biopsia de ganglio centinela en paciente con carcinoma ductal in situ con microinvasión?</p>	<p>El panel recomienda por amplia mayoría la realización de una BGC en todos los casos de CDIS que presenten microinvasión, ya sea en la biopsia con aguja o en el espécimen quirúrgico.</p>
<p>Si a la paciente le fue realizada una BGC anteriormente y ahora tiene una axila clínicamente negativa, ¿le haría re-biopsia de GC?</p>	<p>Este panel opina que es seguro efectuar biopsia de ganglio centinela en pacientes que fueron sometidos anteriormente a este procedimiento y que tengan axila clínica y ecográficamente negativa.</p>
<p>¿La existencia de un cáncer inflamatorio de mama es una contraindicación para la BGC?</p>	<p>Este panel desaconseja la utilización de BGC en un cáncer inflamatorio antes o después del tratamiento sistémico.</p>
<p>Durante el embarazo, ¿está contraindicada la técnica de BGC?</p>	<p>Este panel opina que la BGC es segura en la mujer embarazada si se evita el uso de azul patente. Siempre que sea posible, los procedimientos quirúrgicos que requieren anestesia general deben ser diferidos hasta el segundo trimestre.</p>

¿El cáncer multicéntrico constituye a su entender una contraindicación para la BGC?	Este panel opina por votación unánime que la multicentricidad no es una contraindicación para la biopsia de ganglio centinela.
¿Existe a su entender un límite de edad para la estadificación de la axila con BGC?	Este panel alcanzó un alto grado de consenso para recomendar que la indicación de BGC en una paciente con cáncer de mama no tiene límite de edad y en las pacientes mayores de 70 años debe ser considerada caso a caso.
¿Considera que es seguro efectuar una biopsia de ganglio centinela luego de neoadyuvancia, en una paciente que tenía axila clínica y ecográficamente NEGATIVA antes del tratamiento sistémico?	Este panel considera (respaldado por una votación ampliamente mayoritaria) que es seguro realizar BGC en axilas clínica y ecográficamente negativas al diagnóstico (cNO), luego de finalizar la neoadyuvancia y no considera obligatorio para este caso la utilización de una doble técnica.
¿Considera que es seguro efectuar una biopsia de ganglio centinela luego de neoadyuvancia, en una paciente que tenía axila con biopsia POSITIVA (N1) para malignidad y se negativizó por imágenes (cNO)?	Este panel recomienda que en las pacientes con axila metastásica sometidas a neoadyuvancia y que presentan una respuesta clínica e imagenológica completa en la axila, la BGC es segura y permite evitar la disección axilar total y sus complicaciones, siempre que se obtenga un número mínimo de tres ganglios o se recupere el ganglio biopsiado y clipado (una de ambas condiciones es suficiente).
En la situación de la pregunta anterior, si la BGC de negativa por técnicas convencionales, ¿cree Ud. necesario el uso de IHQ?	Este panel recomienda no realizar inmunohistoquímica de rutina para citoqueratina en ganglios centinela postneoadyuvancia. Sin embargo, esta técnica puede ser requerida en casos seleccionados.

Sociedad Uruguaya de Mastología, noviembre 2022.