ARTÍCULO ORIGINAL

Rev Venez Oncol 2025;37(2):115-124

EVITANDO LA LINFADENECTOMÍA AXILAR EN CÁNCER DE MAMA N+ TRIPLE NEGATIVO, HER2-POSITIVO TRAS QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

GIOVANNI VENTO, VINCENZO MAISTO, ALBERTO RIOS, MARÍA CABALLERO FRANKLIN HERRERA, CARLOS FUSTER

SERVICIO DE CIRUGÍA. UNIDAD DE PATOLOGÍA MAMARIA. FUNDACIÓN INSTITUTO VALENCIANO DE ONCOLOGÍA, UNIDAD DE PATOLOGÍA MAMARIA HOSPITAL VIRGEN DEL CONSUELO VITHAS, VALENCIA, ESPAÑA.

RESUMEN

OBJETIVO: Evaluar omisión de linfadenectomía axilar en pacientes con cáncer de mama N1 triple negativo y HER2-positivo con respuesta axilar tras quimioterapia neoadyuvante. Identificar respuesta axilar en relación con los subtipos moleculares. Descripción de la técnica y presentación de nuestra experiencia. **MÉTODO:** Estudio descriptivo, retrospectivo de 100 pacientes, con cáncer de mama estadios cT1-T3/N1/M0, que recibieron terapia sistémica primaria, entre enero de 2020 y marzo 2024; 72 recibieron quimioterapia y/o terapia anti-HER2 y 28 hormonoterapia; se realizó biopsia y marcaje, con clips de nitinol® del ganglio sospechoso (máximo 3). En la cirugía, se colocó un arpón en el ganglio axilar + BSGC con ^{99m}Tc y azul de metileno. **RESULTADOS:** Se consiguió una respuesta axilar en 52/100 casos (52 %), en 34/52 (65,3 %) fue respuesta patológica completa pCR y en 18/52 *ITC* (células tumorales aisladas) o micrometástasis. En 48/100 (48 %) se observó macrometástasis por lo tanto se llevó a cabo linfadectomía axilar (33) o radioterapia axilar (15). La respuesta axilar se produjo en: Luminal A: 26 %, Luminal B: 42 %, HER2-positivo 87 % y triple negativo 77 %. La media ganglionar fue: 3,05. **CONCLUSIONES:** 52 % de la cohorte tuvo una respuesta axilar evitando así la linfadectomía. Los subtipos HER2-positivo y triple negativo definitivamente tienen mayor tasa de respuesta. El beneficio en los luminales A es escaso, la intención de negativizar la axila es controvertida. Disección axilar dirigida es un procedimiento oncológicamente seguro; no inferior a la linfadectomía

PALABRAS CLAVE: Cáncer, mama, quimioterapia. neoadyuvante, disección axilar dirigida, tratamiento sistémico primario.

SUMMARY

OBJECTIVE: To evaluate the omission of the axillary lymphadenectomy in patients with N1 breast cancer negative triple and HER2-positive with axillary response after the neoadjuvant chemotherapy, and identify the axillary response in relation to the molecular subtypes. It is a description of the technique and the presentation of our experience. **METHOD:** A descriptive, retrospective study of 100 patients with cT1-T3/N1/M0 stage who received primary systemic therapy between January 2020 and January 2024; 72 of them received chemotherapy and/or anti-HER2 therapy and 28 hormonal therapies; the biopsy and labeling were performed, with nitinol® (nickel + titanium) clips of the suspicious lymph node (maximum 3). In the surgery, a harpoon was placed in the axillary node + BSGC with ^{99m}Tc and methylene blue. **RESULTS:** An axillary response was achieved in 52/100 cases (52 %), in 34/52 (65.3 %) it was a complete pathological response pCR and in 18/52 isolated tumor cells or micro metastases. Macrometastasis was observed in 48/100 (48 %) and therefore axillar lymphadenectomy (33) or axillary radiation therapy (15) was performed. The

Recibido: 14/01/2025 Revisado: 04/02/2025
Aceptado para publicación: 18/03/2025

Correspondencia: Dr. Giovanni Vento. Dirección: Profesor Beltrán Baguena 8, 46009 Valencia. España. E-mail: giovannivento1966@gmail.com

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

axillary response occurred in: Luminal A: 26 %, Luminal B: 42 %, HER2-positive 87 % and triple negative 77 %. The mean lymph node was 3.05. **CONCLUSIONS:** The 52 % of the cohort had an axillary response, thus avoiding the lymphadenectomy Luminal A is scarce, the intention to negativize the armpit is controversial. The Target Axillary Dissection is an oncological safe procedure; not less than the axillar lymphadenectomy

KEYWORDS: Cancer, breast, neoadjuvant, chemotherapy, target axillary dissection, primary systemic treatment.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama (CM) constituye la neoplasia maligna con mayor incidencia en el mundo, con más de 2 260 000 nuevos casos al año [1]. Si aproximadamente el 10 % de los CM debutan con afectación axilar, se podría inferir que tendríamos unos 250 000 CM con axila positiva, susceptibles de TSP[2]. En las últimas tres décadas, el manejo de las pacientes con CM se ha caracterizado por una tendencia constante hacia una cirugía axilar menos invasiva, dos estrategias principales han contribuido a esta intención: el desarrollo del procedimiento de ganglio centinela (BSGC) [3-5] y la introducción de la terapia sistémica primaria (TSP), bien quimioterapia neoadyuvante, terapias anti-HER2, y tratamientos hormonales o biológicos, indicados según cada inmunofenotipo tumoral [6].

El alto valor predictivo negativo de GC, en más del 90 %, implica que los pacientes con (GC) negativo (pN0) probablemente no tengan ganglios adicionales afectos. De hecho, estos pacientes pueden ahorrarse la linfadectomía axilar (*ALND*), con la consiguiente ventaja en la disminución de la morbilidad y mejoría en la calidad de vida. Los ensayos clínicos aleatorizados demostraron que el BSGC es de hecho equivalente a la *ALND* en términos de control de la enfermedad locorregional y supervivencia en pacientes con CM temprano [7-11]. El ensayo *IBCSG 23-01*, reportó que la realización de *ALND* representa un sobretratamiento en pacientes con CM en etapa temprana cuyo GC presenta solo células tumorales aisladas (*ITC)* o mi (focos >0,2 mm - ≤2 mm, pN1mi) y no tiene ningún beneficio en términos de supervivencia libre de enfermedad (SLE) o supervivencia general (SG), estos mismos resultados se podrían extrapolar a las pacientes con *ITC*/mi tras TSP [12].

El TSP se utilizan actualmente en pacientes con CM localmente avanzado para convertir tumores inoperables en resecables o reducir los tumores a una dimensión compatible con la cirugía conservadora de mama, también para valorar la respuesta tumoral *in vivo* y más recientemente para negativizar la axila y así poder omitir la *ALND* [13,14]. Los pacientes N+ son los que más se benefician del TSP evaluando la respuesta tanto en la mama como en la axila: sobre todo en los TN y los HER2-positivo [15]. La obtención de un pCR tras TSP, se correlaciona fuertemente con un pronóstico más favorable tanto en SLE como SG [16]. Como el TSP puede inducir fibrosis axilar y alterar el drenaje linfático, los principales problemas asociados con BSGC son la baja tasa de identificación del GC y la alta tasa de falsos negativos (FN). A partir de 2005, con el ensayo *NSABP-27* se inicia la realización del GC posterior a quimioterapia neoadyuvante (QT NEO), pero ya indican el uso de las dos técnicas de detección, azul y ^{99m}Tc, para lograr obtener una tasa de FN por debajo del 10 % [17]. En 2013 los resultados del ensayo *SENTINA* retrasan la posibilidad de realizar con seguridad el GC posterior a QT NEO, debido a las altas tasas de FN y una baja tasa de identificación del GC, pre y posterior a QT NEO [18]. En el mismo 2013, Boughey J, del *MD. Anderson*, demuestra poder reducir la FNR extrayendo al menos dos ganglios centinelas [19]. En 2015 el estudio holandés *(MARI)*, realizan el marcaje del ganglio positivo de inicio, con una semilla de ^{125}I,

bajando los FN al 7 % [20]. En 2016. Caudle A y col., en el *MD Anderson* acuña el termino *TAD Target Axillary Dissection*, uniendo la técnica de clips + BSGC, para identificar ganglios positivos en pacientes luego de recibir TSP, disminuyendo de esta manera al 2 % la tasa FN [21]. Nuestra técnica se basa en una modificación de esta última, cuya variante principal es el uso de una semilla de nitinol® y no de I^{125}.

Los objetivos de nuestro trabajo fueron:

1. Valorar la omisión de la ALND en las pacientes con CM cT1-T3 cN1M0, con respuesta axilar (RPA) tras TSP.
2. Identificar la respuesta axilar en relación con los subtipos moleculares y verificar si tiene alguna utilidad en las pacientes luminales.
3. La descripción y experiencia en 50 meses de la técnica en el Instituto Valenciano de Oncología (IVO), España.

MÉTODO

Se expone un estudio descriptivo y retrospectivo. La cohorte está conformada por 100 pacientes, seleccionadas entre enero de 2020 y marzo 2024, (99 ♀ y 1♂), con CM, cT1-T3N1M0 que recibieron TSP, 72 recibieron quimioterapia y/o terapia anti-HER2 y 28 pacientes recibieron hormonoterapia. 95 pacientes con carcinoma ductal infiltrante (CDI) y 5 con carcinoma lobulillar infiltrante (CLI). Tamaño tumoral medio de 35 mm (6 mm- 90 mm). Edad media 53,5 años (28-81) (Cuadro 1).

Todas las biopsias fueron sometidas a inmunohistoquímica, los subtipos de CM y sus respectivos tratamientos fueron:

- Luminal A, 24 pacientes:
  - 6 recibieron quimioterapia neoadyuvante AC x 4 + Taxol x 12 ciclos.
  - 18 pacientes con HT NEO, las pacientes premenopáusicas,
  - 7 fueron bloqueados con goserelina + Letrozol x 6 m.
  - 11 posmenopáusicas recibieron Letrozol/ Anastrazole x 6 meses.
- Luminales B, 39 pacientes:
  - 20 recibieron quimioterapia neoadyuvante AC x 4 + Taxol x 12.
  - 13 pacientes con HT NEO, estas fueron tratadas con letrozol + Ribociclib x 6 meses. (Ensayo Ribolaris).
  - 4 pacientes con letrozol x 6 m.
  - 2 pacientes recibieron goserelina + letrozol.
- HER2-positivo, 24 pacientes: tratadas con transtuzumab + pertuzumab + taxol + o - AC x 4.
- TN, 13 pacientes: Tratadas con AC x 4 + Taxol x 12 + o -carboplatino.

Cuadro 1. Descripción de las variables del estudio (n = 100).

Diagnóstico AP	n (%)
CDI	95 (95)
CLI	5 (5)
Inmunohistoquímica	
Luminal A	24 (24)
Luminal B	39 (39)
HER2	24 (24)
Triple negativo	13 (13)
Tamaño tumoral al diagnóstico:	
T1	31 (31)
T2	58 (58)
T3	11 (11)
Grado histológico	
Grado 1	22 (22)
Grado 2	58 (58)
Grado 3	20 (20)
Cirugía	
Conservadora	81 (81)
Mastectomía	19 (19)

AP: anatomopatológico; n: tamaño muestral; CDI: carcinoma ductal infiltrante. CLI: Carcinoma lobulillar infiltrante.

Se realiza siempre biopsia con aguja gruesa (BAG) del ganglio sospechoso (NO se realiza PAAF), al inicio se marcaban hasta dos ganglios, ahora se marca un solo ganglio, el más caudal, de un máximo de 3 adenopatías sospechosas (cortical > 3 mm) con un clip metálico, de nitinol® (titanio + níquel), y preferiblemente en forma de "U", es mejor para ser localizado por los patólogos al momento de la biopsia extemporánea, generalmente el clip es colocado, en el mismo acto de la toma de biopsia. En todas las pacientes se realizó mamografía, ecografía y RM pre y posterior TSP. Se incluyeron solo pacientes con respuesta radiológica completa o parcial mayor.

CIRCUITO Y TÉCNICA

El día antes de la cirugía, entre las 10 y 11 am, se realiza en medicina nuclear la linfografía externa para detectar el GC marcado con isótopo radioactivo, se inyectan aproximadamente 4 mCi subareolar de ^{99m}Tc y al cabo de 30-40 min se adquieren las imágenes para comprobar la localización de (los) ganglio(s) centinela(s). Posteriormente, el día de la cirugía, a las 08 am, antes de ingresar al área de hospitalización, el paciente se dirige a la unidad de radiología mamaria, donde en anestesia local, se coloca un arpón en el ganglio y si es necesario también en la mama; luego ingresan al hospital y en quirófano se inyectan 2 cm^3 de azul de metileno subareolar 20 min antes de iniciar la cirugía, uno de los cirujanos realiza 5-10 min de masaje sobre la mama para facilitar la migración del azul a la axila (Figura 1,2). Se realiza RX del(os) ganglio(s) extraído (s) para confirmar la presencia del clip (Figura 3). Luego los ganglios, tanto el marcado como los centinelas, son llevados al laboratorio de anatomía-patológica; en nuestro centro son procesados, de manera intraoperatoria mediante la técnica *OSNA* (*one step acid nucleic amplification*), determinando así el número de copias de RNAm de citoqueratina 19 (CK 19) en el GC, el proceso dura unos 20 min aproximadamente, si el resultado es de 0 a 250 copias de RNAm, se trata de células tumorales aisladas, de 250 copias a 5 000 son micrometástasis y más de 5 000 son macrometástasis. Dada poca probabilidad de encontrar otros ganglios afectos con *OSNA* < 25 000 [24]. hemos elevado nuestra línea de corte para VAX, por ende, en nuestra serie donde todos los ganglios son evaluados por técnica *OSNA*, salvo los ensayos clínicos que no contemplan el mismo, la suma de las copias reportadas en ganglios estudiados, no debe superar las 25 000 copias para no realizar la *ALND*.



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



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

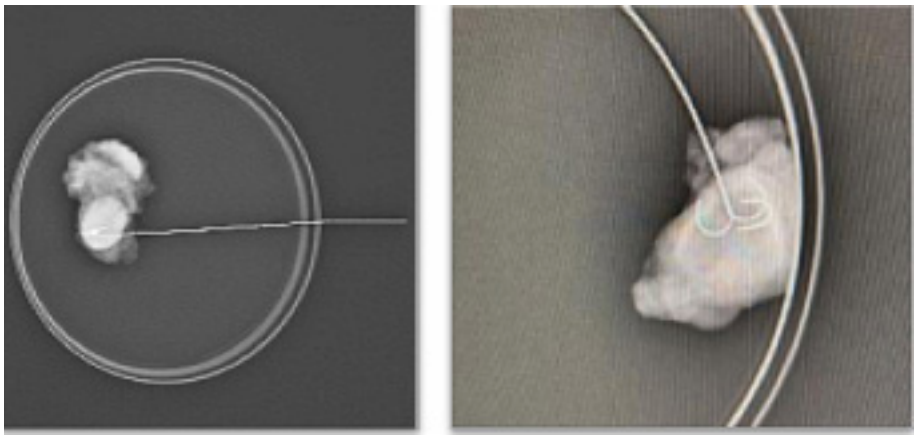


Figura 3. RX ganglio: adenopatía axilar con clip y arpón.

Las heridas son cerradas con sutura continua absorbible. No se colocan drenajes ni en axila, ni en la mama, excepto si se realiza mastectomía y/o vaciamiento axilar. La paciente generalmente es dada de alta a primera hora del día siguiente. Los resultados definitivos de las biopsias están en un promedio 7 días.

Las terapias adyuvantes, tratamiento sistémico y radioterapia, fueron discutidas en el comité de tumores multidisciplinario. Los tratamientos fueron planteados según práctica clínica habitual.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con CM cT1-T3 N1 al diagnóstico.
- Ser mayores de 18 años.
- Pacientes con CM N1 que han recibido tratamiento sistémico primario, bien hormonoterapia, tratamiento anti-HER2 o quimioterapia.
- Realización de marcaje del ganglio positivo pre-TSP.
- Pacientes intervenidas en el IVO con consentimiento informado.

- Pacientes con respuesta radiológica completa o parcial mayor.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con CM cN2 al diagnóstico.
- Pacientes sin respuesta clínica- radiológica al TSP.

RESULTADOS

100 pacientes con CM recibieron TSP, se consiguió una RPA en 52/100 casos (52 %), en 34/52 (65 %) fue respuesta patológica completa pCR y en 18/52 (34,6 %) de las cuales 14 ypN1mi(sn), y 4 ITC ypN0 (i+) sn. En 48 pacientes se observó macrometástasis en 33 pacientes se llevó a cabo ALND y en 15 Rt axilar, la mayoría de estas últimas estaban incluidas en el ensayo *ADARNAT* (Cuadro 2). En 50 meses de seguimiento (con una media de 20 meses, 3-50) no se han producido recaídas axilares ni a distancia. En 14/33 (42 %) linfadenectomías se encontraron más ganglios metastásicos. Se realizaron 81 cirugías conservadoras y 19 mastectomías (Cuadro 1).

Analizando por subtipos moleculares, la respuesta patológica axilar se produjo en:

Luminal A: 6/24 (26 %): 4ypN0 y 2ypmi(sn).

Luminal B: 15/39 (42 %): 8ypN0, 5 ypN1mi(sn), y 2 ITC ypN0(i+) sn.

HER2-positivo 21/24 (87 %): 16ypN0, 4ypN1mi(sn), y 1 ITC ypN0(i+) sn.

Triple Negativo: 10/13 (77 %): 6ypN0, 3 ypN1mi(sn), y 1 ITC ypN0(i+) sn.

Cabe destacar que el 45 % de los ganglios ypN1mi(sn) analizados por la técnica *OSNA* eran de baja carga tumoral, entre 250 y 500 copias de RNAm. 80 % pacientes tenían grado histológico 2 o 3 (Cuadro 2).

No hubo inconvenientes graves en la colocación de los arpones, ni sangrados importantes que reportar.

Cuadro 2 Análisis descriptivo de la disección axilar dirigida. (n=100)

TAD	n (%)
Nº GC	
1	5 (5)
2	23 (23)
3	42 (42)
4	22 (22)
5 o más	8 (8)
Resultado AP del ganglio	
Respuesta patológica axilar	52 (52)
Completa	34
ITC células tumorales aisladas	4
Micrometástasis	14
Macrometástasis	48 (48)
Nº de ALND	33
Resultado AP en las pacientes con ALND	
GC el único positivo	19 (57)
Mas carga tumoral además de GC	14 (42)
Coincidencia del GC con el marcado con semilla	88 (88)

No se observó migración del clip ganglionar, a pesar de ser una de nuestras preocupaciones iniciales, se obtuvo el 99 % de detección del ganglio axilar marcado con clips, solo en una paciente no se acertó en la colocación del arpón en el ganglio marcado. La media de ganglios en la TAD fue de: 3,05 (Rango 1-7). La tasa de concordancia entre el GC y el ganglio marcado fue del 88 % (88/100) (Cuadro 2).

Entre las pacientes sometidas a *ALND*, en 20 de 33 casos, 60,6 % no se encontraron otros ganglios metastásicos, en los 13 restantes, 5 tuvieron 1 solo ganglio positivo, 6 pacientes entre 2 - 4 ganglios. Llama la atención 2 pacientes con respuesta radiológica completa y carcinoma lobulillar infiltrante tuvieron 10 y 17 ganglios adicionales respectivamente en la *ALND*.

DISCUSIÓN

La *TAD*, validada en la literatura [19-21], reduce al mínimo la posibilidad de FN, en nuestro caso hacemos una modificación en el uso de la semilla, utilizamos un clip de nitinol® en forma de "u" preferiblemente y no una semilla de ^{125}I, de esta manera no tenemos la dificultad del manejo de una semilla radioactiva; nuestros radiólogos no han tenido prácticamente inconvenientes en la localización de la semilla, en especial cuando existe una respuesta radiológica completa.

En el IVO la técnica es factible, gracias al trabajo conjunto de los servicios de cirugía, oncología médica, oncología radioterápica, radiología, medicina nuclear y anatomía patológica. Más del 50 % de la cohorte tuvo una respuesta ganglionar, bien completa o como *ITC* o mi, de esta manera se evitó la linfadenectomía axilar con la morbilidad que este conlleva.

Moo y col., sostenían que se debería omitir la linfadenectomía axilar solo en aquellos casos en que se negativiza totalmente el ganglio axilar pCR, pero no cuando quedan ITC o micrometástasis por el alto riesgo de otros ganglios positivos [22]. Pero, este trabajo se le podría objetar que la axila fue evaluada casi siempre solo clínicamente, que los ganglios positivos no fueron marcados y que el trazador fue utilizado a discreción del equipo quirúrgico.

Parece obvio que los pacientes con enfermedad axilar residual después de TSP tendrían un peor pronóstico en comparación con los pacientes que presentan una pCR. Sin embargo, no está del todo claro si una baja carga tumoral residual influye en el pronóstico de la misma manera. En particular, la importancia clínica de la micrometástasis axilar posterior a TSP aún no se ha determinado.

Analizando el estado patológico de los ganglios posterior a TSP en una cohorte piloto de pacientes diagnosticados cN +, pasados a ypN-, Tinterriy col., en Milán, tuvieron evidencias preliminares de que los pacientes con SLN micrometastásica ypN1mi (sn) tienen SG y SLE similares a los de los pacientes pCR, ypN0(sn). Por el contrario, estos resultados fueron significativamente peores en pacientes ypN1/3(sn) [23]. Estos hallazgos están en línea con el reciente estudio holandés de Van Nijnatten y col., que evaluaron el pronóstico de acuerdo con la enfermedad axilar residual en pacientes N+ y mostró que los pacientes con ypN0 y ypN1mi tienen SLE y SG similares a largo plazo, mientras que los pacientes con ypN1-3 tienen un pronóstico significativamente menos favorable [25]. Es también posible que en la gran mayoría de las pacientes con micrometástasis tras TSP la *ALND* sea innecesaria, como lo demostró el estudio *IBCSG 23-01* en cirugía inicial cN0. Al igual que en el estudio *NEONOD 2* [23], pretendemos verificar si es oncológicamente seguro no realizar linfadenectomía axilar en aquellas pacientes con respuesta axilar, bien completa o con poca carga residual.

Estos ensayos clínicos [12,23,25] en conjunto con la experiencia del *MD Anderson* [21], son los que nos llevaron a plantear este nuevo enfoque quirúrgico en el manejo de la axila posterior a TSP, con muy buenos resultados tanto en la detección del ganglio, como hasta ahora en la recaída local, SG y SLE.

Al comparar nuestros resultados con tres grandes series de la literatura [26-28], vemos que los porcentajes de recaída local son muy bajos inclusive en aquellos estudios en que no utilizaron el marcaje del ganglio afecto con clips, no superando el 2 %. De hecho, en el estudio del IEO, publicado en el 2023, con 222 casos cN1 y una negativización del 55 %, similar a la nuestra, el porcentaje de recaída local no supera el 1,6 % [26].

Respondiendo al objetivo principal, hemos podido omitir la linfadenectomía axilar en 51 % de las pacientes con cáncer de mama N1, con RPA tras TSP. Nuestra tasa de localización del

ganglio es del 99 %, y nuestra media de ganglios extraídos (3,05) nos lleva, una vez más, a afirmar la realización de TAD tras QT, tal y como está descrita en la literatura [26,28].

En cuanto a la interrogante de los subtipos más respondedores, los HER2 y los TN son por mucho los que más se negativizan, en nuestro caso 86 % y 66 % respectivamente cónsono con el trabajo de Barrio y col. [27], donde solo había pacientes TN y HER2-positivo, y los índices de respuesta ganglionar fueron del 90 %, con una recurrencia regional de un solo paciente a los tres años. Por lo tanto, pensamos, que estos subtipos moleculares son los que realmente podemos evitar la *ALND*. El problema es como siempre en los luminales B, que tienen una respuesta de un 40 % y que quedan como siempre un poco a la deriva y que se debe analizar caso por caso y cuando no responden se debe realizar la *ALND*. En el caso de los luminales A con una respuesta tan baja de un 25 %, creemos que si la axila tiene uno o dos ganglios positivos de inicio no tiene sentido esperar en una negativización de la misma, sino más bien tomar la decisión en función de la respuesta del tumor en la mama y considerar el tratamiento axilar según los criterios de Giuliano.

En cuanto a no realizar *ALND* en los casos de células tumorales aisladas o micrometástasis, quizás el punto más álgido, la probabilidad de encontrar otros ganglios en este escenario no supera el 10 %, como vemos en la serie de Moral P y col.[28], por lo tanto, estos pacientes que además van a recibir radioterapia no tendrían más riesgo de recaída regional. En nuestra experiencia, en el caso de macrometastasis hemos encontrado un 40 % de ganglios adicionales, pero hasta ahora no hemos tenido recaídas axilares ni a distancia.

Definidamente, como vemos en una revisión del año 2020 de Piltin y col., hay un incremento paulatino desde el 2009 de *BSGC* en pacientes N+ posterior a TSP, haciendo disminuir en el período 2015-2019 la ALND en más del 50 % [29].

Si bien algunos grandes hospitales no marcan el ganglio positivo al inicio y solo realizan *BSGC*, las principales sociedades científicas *(NCCN, SESPM, Consenso de St Gallen)* recomiendan, al igual que en nuestra práctica, la disección axilar dirigida, extrayendo el ganglio previamente marcado y realizando también la técnica de GC con doble trazador; obteniendo así al menos 3 ganglios linfáticos [30]. En conclusión, 52 % de la cohorte tuvo una respuesta axilar evitando así la *ALND*. Los subtipos HER2-positivo y TN definitivamente tienen la mayor tasa de respuesta, entre 60 % y 80 %. El beneficio en los luminales A es escaso, la intención de negativizar la axila es controvertida. *TAD* es un procedimiento oncológicamente seguro; no inferior a *ALND*.

Responsabilidades éticas: Todas las pacientes tienen firmado el consentimiento informado. La información de las pacientes incluidas en nuestro trabajo ha sido tratada de manera anónima y confidencial. La base de datos generada por nuestra unidad solo es accesible por miembros del equipo, quedando protegida de usos no permitidos por personas ajenas a la investigación. El presente trabajo fue presentado, aprobado y es seguido por el Comité de Tumores Multidisciplinario del Instituto Valenciano de Oncología IVO. El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todas las participantes se ajusta a lo dispuesto en la Ley de Protección de Datos Personales y Garantía de los Derechos Digitales y siguiendo las normas de bioética de la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas.

Financiación: Esta investigación no ha recibido ayudas que provengan de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro. Se declara que el estudio esta realizado con los mismos materiales, personal y recursos del IVO.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Agradecimientos: A todas nuestras pacientes que son unas guerreras en la lucha contra esta enfermedad y a todo el personal médico-sanitario y administrativo del IVO que nos permite cumplir nuestro trabajo con profesionalidad, celeridad y ética.

REFERENCIAS

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209-249.
2. Sociedad Española de Oncología Médica. SEOM. Las cifras de cáncer de España. (consultado 09 de agosto 2023), Disponible en: URL: www.seom.org.
3. Giuliano A, Kirgan D, Guenther M, Morton D. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. Ann Surg. 1994; 220(3):391-401.
4. Giuliano A. The evolution of sentinel node biopsy for breast cancer: Personal experience. Breast J. 2020;26(1):17-21.
5. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, Moffat F, Klimberg V, Shriver C, et al. The sentinel node in breast cancer - a multicenter validation study. N Engl J Med. 1998;339:941-946.
6. Fisher B, Brown B, Mamounas E, Wieand S, Robidoux A, Margolese RG, et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: Findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. J Clin Oncol. 1997;15:2483-2493.
7. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin A, Goyal RG, Newcombe J, Dixon M, et al. Randomized multicenterrial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: The ALMANACH trial. J Natl Cancer Inst. 2006;98:599-609.
8. Ashikaga T, Krag DN, Land SR, Julian TB, Anderson SJ, Brown AM, et al. Morbidity results of the NASBP B-32 trial comparing sentinel lymph node dissection versus axillary dissection. J Surg Oncol. 2010;102:111-118.
9. Veronesi U, Paganelli G, Viale A, Luini S, Zurrida V. Galimberti V, et al. A randomized comparison of sentinel node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. N Engl J Med. 2003;349:546-553.
10. Giuliano A, Ballman K, McCall L, Beitsch PD, Brennan MB, Kelemen PR, et al. Effect of axillary dissection *vs*. no axillary dissection on 10-year overall survival among women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis. The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial. JAMA. 2017;318(10):918-926.
11. García-Etienne C, Mansel R, Tomatis M, Heil J, Bingazoil L, Ferrari A, et al. Trends in axillary node dissection for early-stage breast cancer in Europe: Impact of evidence on practice. Breast. 2019;45:89-96.
12. Galimberti V, Cole BF, Viale G, Veronesi P, Vicini E, Intra M, et al. International Breast Cancer Study Group Trial 23-01. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with breast cancer and sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): 10-year follow-up of a randomised, controlled phase 3 trial. Lancet Oncol. 2018;19(10):1385-1393.
13. Budzar AU, Valero V, Ibrahim NK, Francis D, Broglio KR, RTheriault RL, et al. Neoadjuvant therapy with paclitaxel followed by 5-fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide chemotherapy and concurrent trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: An update of the initial randomized study population and data of additional patients treated with the same regimen. Clin Cancer Res. 2007;13:228-233.
14. Mamtani AV, Barrio TA, King KJ, VanZee G, Plitas M, Pilewskie, et al. How often does neoadjuvant chemotherapy avoid axillary dissection in patients with histologically confirmed nodal metastasis ? Results of a prospective study. Ann Surg Oncol. 2016;23:3467-3474.
15. Hennessy BT, Hortobagyi GN, Rouzier R, Kuerer H N. Sneige A, Budzar U, et al. Outcome after pathological complete eradication of cytologically proven breast cancer node metastases following primary chemotherapy. J Clin Oncol. 2005;23:9304-9311.
16. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: The CTNeoBC pooled analysis. Lancet. 2014;384:164-172.
17. Mamounas EP, Brown A, Anderson S, Smith R, Julian T, Miller B, Bear HD, 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(12):2694-702.

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

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

20. Donker M, Straver ME, Wesseling J, Loo CE, Schot M, Drukker CA, et al. Making axillary lymph nodes with radioactive iodine seeds for axillary staging after neoadjuvant systemic treatment in breast cancer patients: The MARI procedure. Ann Surg. 2015;261(2):378-382.

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

22. Moo TA, Edelweiss M, Hajiyeva S, Stempel M, Raiss M, Zabor EC, et al. Is low-volume gisease in the sentinel node after neoadjuvant chemotherapy an indication for axillary dissection? Ann Surg Oncol. 2018;25(6):1488-1494.

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

24. Peg V, Sansano I, Vieites B, Bernet L, Cano R, Córdoba A, et al. Role of total tumour load of sentinel lymph node on survival in early breast cancer patients. Breast. 2017;33:8-13.

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

26. Galimberti V, Ribeiro Fontana SK, Vicini E, Morigi C, Sargenti M, et al. This house believes that: Sentinel node biopsy alone is better than TAD after NACT for cN+ patients. Breast. 2023;67:21-25.

27. Barrio AV, Montagna G, Mamtani A, Sevilimedu V, Edelweiss M, Capko D, et al. 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(12):1851-1855.

28. Moral P, Delgado S, Ballester H, Ponce J, Martin T, Peiró G. Biopsia del ganglio centinela y disección axilar dirigida en mujeres con cáncer de mama y axila positiva en el momento del diagnóstico: caminando hacia el futuro. Rev Senol Patol Mam. 2023;(36):100402.

29. Piltin MA, Hoskin TL, Day CN, Davis J Jr, Boughey JC. Oncologic outcomes of sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer. Ann Surg Oncol. 2020;27(12):4795-4801.

30. Vento G, Fuster C, Maisto V, Rios A, Gavilá J, Guerrero A, et al. Disección axilar dirigida tras tratamiento sistémico primario en cáncer de mama N1. Validación de la técnica y experiencia a los 4 años. Rev Senol Patol Mamar. 2024;37(3):100605.