

Gradu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado
Medikuntza Gradua / Grado en Medicina

Valor predictivo del ganglio centinela en la afectación del resto de ganglios axilares en mujeres con cáncer de mama

Egilea /Autor:

Iratxe Grima Gutiérrez

Zuzendaria / Director/a:

Luis Ignacio Lete Lasas

© 2018, Iratxe Grima Gutiérrez

INDICE	I
RESUMEN	II
1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 SITUACIÓN ACTUAL	1
1.2 INDICACIONES	2
1.3 OBJETIVO	3
2. MATERIAL Y MÉTODOS	3
2.1 CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES	3
2.2 DISEÑO DEL ESTUDIO	4
2.3 METODOLOGÍA	7
2.3.1 Indicación clínica	7
2.3.2 Ganglio centinela	7
2.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	9
3. RESULTADOS	11
3.1 CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES	11
3.2 VALORES PREDICTIVOS POSITIVOS	14
3.2.1 Valor predictivo positivo general	14
3.2.2 Valor predictivo positivo en función de QTPNA	15
3.2.3 Comparación de valores predictivos	17
3.3 EFECTOS SECUNDARIOS DEL PROCEDIMIENTO	17
4. DISCUSIÓN	18
4.1 HALLAZGOS E INTERPRETACIÓN	18
4.2 FORTALEZAS Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO	20
4.3 OTROS ESTUDIOS Y APLICACIÓN CLÍNICA	21
4.4 CONCLUSIONES	23
5. BIBLIOGRAFÍA	23

RESUMEN

SITUACIÓN ACTUAL

La linfadenectomía axilar es parte fundamental del tratamiento del cáncer de mama. Sin embargo, puede causar importantes efectos secundarios, muy limitantes para la mujer. Para mejorar esta situación, se desarrolló la técnica del ganglio centinela que permite valorar la afectación axilar de una forma menos invasiva, disminuyendo así la morbilidad del procedimiento. No obstante, no está claro que la positividad de éste deba acompañarse sistemáticamente de una linfadenectomía axilar completa.

OBJETIVO

Comparar el valor predictivo del ganglio centinela con el de los indicadores clínicos de la paciente, para determinar la afectación tumoral del resto de ganglios axilares.

METODOS

Se trata de un estudio retrospectivo en el que se han analizado los casos de todas las mujeres que entre los años 2013 y 2017 se sometieron a una linfadenectomía axilar como parte del tratamiento de un cáncer de mama en el Hospital Universitario de Álava. Tras dividir las en dos grupos en función de la indicación para llevar a cabo el procedimiento (por indicadores clínicos o por ganglio centinela positivo), se han determinado los casos en los que el resto de los ganglios axilares estaban realmente infiltrados, comprobando así las diferencias existentes en el valor predictivo positivo. Se ha tenido en cuenta también, la administración de terapia neoadyuvante para valorar el posible efecto de ésta sobre dicho valor predictivo.

RESULTADOS

El valor predictivo positivo de los indicadores es del 72.2%, frente al del ganglio centinela que es de un 26.3%. La diferencia entre ambos es estadísticamente significativa. Esta diferencia se mantiene en las ocasiones en las que se ha administrado quimioterapia neoadyuvante previa a la realización de la linfadenectomía, con valores predictivos del 55.1% y 25% respectivamente. A pesar

del descenso que se produce en el caso de los indicadores clínicos, estos siguen presentando un porcentaje significativamente mayor en los estadios avanzados de la enfermedad.

CONCLUSIONES

El bajo valor predictivo del ganglio centinela para determinar la positividad de infiltración tumoral del resto de ganglios axilares, hace necesario estudiar individualmente en cada paciente si en los casos en los que éste es positivo, ha de acompañarse o no de una linfadenectomía axilar completa. Una forma de hacerlo serían los indicadores clínicos, que presentan un valor predictivo significativamente mayor.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 SITUACIÓN ACTUAL

El uso de la linfadenectomía axilar es parte fundamental del tratamiento quirúrgico del cáncer de mama, ya que permite detectar y extirpar los ganglios linfáticos afectados, logrando tanto un mejor control local de la enfermedad, (1) como una disminución de las recurrencias axilares. Puede que también se asocie a un aumento en la supervivencia, aunque esto último nunca ha sido demostrado, ya que su principal uso ha sido siempre el estadiaje de la enfermedad (2). Al fin y al cabo, la afectación tumoral de los ganglios axilares es uno de los factores pronósticos más importantes en mujeres con este tipo de neoplasias (3). A pesar de todo, no es un procedimiento exento de complicaciones, puesto que puede causar tanto a corto como a largo plazo, entumecimiento, linfedema, dolor, seroma, infección, síndrome “axillary-web” o incluso disminución de la movilidad de la extremidad superior (1,4).

Por ello se desarrolló la técnica del ganglio centinela, que permite reemplazar la linfadenectomía axilar en aquellas pacientes en las que no se observa metástasis en dicho ganglio, pero aun así aporta información relevante a la hora de valorar los tratamientos adyuvantes necesarios en cada caso. De esta forma, se consigue reducir notablemente la morbilidad y la necesidad de atención médica adicional tras el procedimiento en pacientes con ganglio negativo. (5) Esto se debe a que se ha demostrado una disminución del dolor, del entumecimiento y las parestesias, una mejoría de la movilidad de la extremidad, así como la presencia de cicatrices más estéticas para la mujer, al no llevar a cabo la linfadenectomía axilar completa (6).

Esta técnica se basa en la hipótesis de que las células tumorales, procedentes del tumor primario, migran a través de los vasos linfáticos a un único ganglio antes de afectar al resto de los ganglios de la cadena. Sería por lo tanto el ganglio centinela, el primer ganglio linfático al que drena el tumor, por lo que su estudio debería predecir la afectación del resto de la axila (7). De esta forma, el análisis aislado de dicho ganglio está ampliamente aceptado como tratamiento único en aquellos casos en los que éste resulte negativo. Sin embargo, cuando es positivo, la indicación de llevar a cabo una linfadenectomía axilar completa es controvertida (8).

1.2 INDICACIONES

En lo que respecta a las indicaciones para llevar a cabo el análisis del ganglio centinela en aquellas mujeres que padecen cáncer de mama, la última actualización de la Asociación Americana de Oncología Clínica (ASCO) del año 2016, recoge una serie de recomendaciones. Para llegar a estas, se han analizado ensayos clínicos, revisiones sistemáticas, metaanálisis y guías de práctica clínica realizadas entre los años 2012 y 2016 y disponibles tanto en PubMed como en Cochrane. Tras lo anterior, se concluyó que:

- Se debe recomendar la biopsia del ganglio centinela a aquellas mujeres con cáncer de mama operable y alguno de los siguientes casos: tumores multicéntricos, carcinoma ductal in situ en caso de que se realice una mastectomía, cirugía mamaria y/o axilar previa o terapia neoadyuvante sistémica previa a la cirugía.
- No se debe recomendar la biopsia del ganglio centinela a mujeres con estadios precoces de cáncer de mama y alguno de los siguientes supuestos: tumores de gran tamaño o localmente avanzados (tamaño tumoral T3/T4), cáncer de mama inflamatorio, carcinoma ductal in situ en caso de que se realice una cirugía conservadora o embarazo.

Una vez analizado, y en caso de que el ganglio sea positivo, se recogen una serie de recomendaciones para la realización de una linfadenectomía axilar en las que se indica que:

- No se debe recomendar una linfadenectomía axilar completa a mujeres con cáncer de mama en estadios precoces, que no presenten afectación del ganglio centinela.
- No se debe recomendar una linfadenectomía axilar completa a mujeres con cáncer de mama en estadios precoces y uno o dos ganglios centinelas positivos, tratadas con cirugía conservadora con posterior radioterapia convencional.
- Se puede recomendar la linfadenectomía axilar completa a mujeres con ganglios centinelas positivos, que se vayan a someter a una mastectomía. (9)

1.3 OBJETIVO

El principal objetivo de este estudio es comparar el valor predictivo del ganglio centinela frente al de otros indicadores clínicos de la paciente, en la afectación tumoral del resto de ganglios linfáticos de la cadena axilar, en casos de mujeres con cáncer de mama.

De esta forma, se busca determinar cuál es el mejor indicador para llevar a cabo una linfadenectomía axilar completa, evitando así realizar el procedimiento en aquellos casos en los que no es necesario, puesto que la enfermedad no se ha diseminado.

Como objetivo secundario, se ha valorado la influencia que pueda tener el uso de quimioterapia neoadyuvante previa a la linfadenectomía en el valor predictivo de ambas indicaciones.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

2.1 CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

Se trata de un estudio observacional retrospectivo, en el que se han analizado los casos clínicos de mujeres que entre los años 2013 y 2017, ambos inclusive, se sometieron a una linfadenectomía axilar. Todo ello como parte del tratamiento de un carcinoma de mama, con el objetivo de conocer el estadiaje de la enfermedad y lograr un mayor control loco-regional de la misma. Todos los casos han sido estudiados y tratados en el Hospital Universitario de Álava, aunque un pequeño porcentaje de las mujeres estudiadas, han sido derivadas desde otros hospitales de la comunidad autónoma, principalmente desde el Hospital del Alto Deba.

Los casos incluidos en el estudio han sido mujeres que fueron remitidas desde distintos puntos de la red sanitaria como consultas de Atención Primaria, consultas sanitarias privadas, Servicio de Urgencias Hospitalarias, consultas ambulatorias de ginecología o desde el programa de screening del cáncer de mama, al Servicio de Ginecología por sospecha o diagnóstico confirmado de cáncer de mama. Dentro del mismo, fueron valoradas en la consulta de Patología Mamaria, donde se realizó el diagnóstico definitivo, en caso de que no se hubiera obtenido previamente. Una vez realizado este

diagnóstico, se comenzó con el tratamiento necesario, distinto en función de cada paciente, realizándose un seguimiento posterior para comprobar la evolución de la enfermedad.

Las pacientes estudiadas han sido elegibles para el estudio, independientemente de la edad de la mujer en el momento del diagnóstico, del tamaño del tumor primario al comienzo del tratamiento, del estadiaje de la enfermedad tumoral, de si la paciente había recibido o no terapia neoadyuvante previa a la realización de la linfadenectomía axilar, de si se sometió o no a cirugía mamaria y del tipo de ésta (cirugía radical o mastectomía, o cirugía conservadora), del tipo de tratamiento adyuvante posterior (en caso de que se administrara), o de si habían sufrido neoplasias mamarias anteriores que requirieran de tratamiento local, sistémico, o de linfadenectomía axilar contralateral a la realizada en el momento actual. Se han incluido también casos de neoplasias mamarias bilaterales en las que fue necesario llevar a cabo una linfadenectomía axilar bilateral.

Por el contrario, no se han incluido en el estudio, aquellas mujeres a las que se les realiza una linfadenectomía por otros tipos de neoplasias ginecológicas (endometrio), o no ginecológicas (linfoma o melanoma), a pesar de que estas también sean axilares. Tampoco son elegibles aquellas a las que se les realiza el análisis del ganglio centinela, pero el resultado es de células tumorales aisladas o micrometástasis sin haber realizado previamente terapia neoadyuvante, por lo que finalmente, no se lleva a cabo la linfadenectomía axilar.

2.2 DISEÑO DEL ESTUDIO

Para llevar a cabo el estudio, las pacientes se han clasificado en dos grupos. En función de la indicación por las que se les realizó la linfadenectomía axilar, se distinguen los siguientes:

- Por indicación de ganglio centinela positivo.
- Por indicación clínica.

En el caso de la indicación clínica, se han tenido en cuenta principalmente dos situaciones. En primer lugar, las linfadenectomías axilares llevadas a cabo por la

aparición de imágenes ganglionares ecográficamente sugestivas de malignidad, en la ecografía axilar realizada durante el estudio de extensión. En segundo lugar, las que se llevaron a cabo por la presencia de células malignas en el análisis anatomopatológico de las muestras obtenidas mediante la realización de PAAF (Punción Aspiración con Aguja Fina), en los ganglios axilares sospechosos de infiltración tumoral. En muchas ocasiones se pusieron en práctica ambos procedimientos, realizándose la PAAF para obtener un estudio más completo del ganglio sospechoso de malignidad, tras la obtención de imágenes no concluyentes en la ecografía axilar. Esta última situación también se ha considerado como una indicación clínica para la realización de la linfadenectomía.

Si por el contrario se trata de indicación por ganglio centinela positivo, se han tenido en cuenta los casos en los que se demostró la diseminación de células metastásicas al primer ganglio de drenaje del tumor primario dentro de la cadena linfática axilar. Para ello, se tuvo que determinar mediante la realización de la técnica OSNA sobre las muestras tomadas previamente del ganglio, la presencia de metástasis. Existen ocasiones en las que las pacientes, debido al estadio avanzado de la enfermedad en el momento del diagnóstico, fueron sometidas a terapia neoadyuvante previa al análisis del ganglio centinela. En esta situación, se consideró indicativo de linfadenectomía axilar, no solo la presencia de metástasis, sino también de micrometástasis. Esto se debe a que se había recibido tratamiento previo al análisis, siendo posible que debido a ello la carga tumoral hubiera disminuido antes de realizar el estudio.

Una vez que las pacientes han sido asignadas a uno u otro grupo en función de la indicación, se ha analizado cada caso individualmente, extrayendo los siguientes datos de cada uno ellos:

- Si recibieron o no terapia neoadyuvante previa a la realización de la linfadenectomía axilar.
- El tipo de cirugía a la que se sometieron como tratamiento del tumor primario de mama (cirugía conservadora, mastectomía radical o si no se lleva a cabo ningún tipo de cirugía sobre la lesión primaria).

- El número de ganglios axilares que se extirpan en la linfadenectomía, determinando la positividad o negatividad de estos en lo que a invasión tumoral se refiere.

Dentro de los efectos secundarios de la realización de la linfadenectomía, se ha indicado:

- La presencia o ausencia de linfedema en la extremidad superior en la que se ha realizado la linfadenectomía en los meses posteriores a la intervención, como consecuencia del déficit producido en el drenaje linfático.

Para la recogida y el análisis de datos, se ha utilizado la historia clínica de la unidad de Patología Mamaria de cada una de las pacientes, desde el momento del diagnóstico de la enfermedad tumoral, en el que fueron derivadas al servicio, hasta la actualidad. En ella, se puede encontrar el evolutivo de cada caso, incluyendo ingresos hospitalarios para la realización de la linfadenectomía axilar y cirugía mamaria en las ocasiones en las que se haya realizado, ingresos hospitalarios posteriores si estos han sido necesarios por la aparición de complicaciones y consultas de seguimiento realizadas, ya sean presenciales o telefónicas. No se tienen en cuenta únicamente anotaciones realizadas durante las consultas médicas, sino también aquellas que se llevan a cabo por el servicio de enfermería.

Del mismo modo, para comprobar la presencia o ausencia de linfedema en la extremidad superior como efecto secundario del procedimiento, se ha utilizado generalmente la misma información que en el caso anterior. Esto ha ocurrido, en las situaciones en las que los cuidados ofertados desde la Unidad de Patología Mamaria fueron suficientes para mejorar el estado de la paciente. Por el contrario, hubo ocasiones en las que la aparición de esta complicación conllevó una importante limitación funcional o una sintomatología intolerable para la paciente. Fue por ello necesario derivarla al servicio de Rehabilitación. En estos casos, ha sido estudiado también el evolutivo realizado en dicho servicio, en el que se describe la evolución de cada paciente en función del tratamiento recibido. En él se incluyen anotaciones tanto del médico rehabilitador como de los fisioterapeutas que han participado en el proceso.

2.3 METODOLOGÍA

2.3.1 Indicación clínica

En las ocasiones en las que la linfadenectomía axilar se llevó a cabo por indicación clínica, tanto las ecografías axilares en las que los ganglios fueron ecográficamente sugestivos de malignidad, como el análisis anatomopatológico de las muestras obtenidas por PAAF que demostraron esta indicación, se realizaron de forma previa a la cirugía mamaria. Por lo tanto, la indicación ya existía en el momento de la intervención, de forma que la linfadenectomía y la cirugía del tumor mamario se llevaron a cabo en todos los casos en un mismo tiempo.

En lo que respecta a los criterios utilizados para valorar las ecografías, generalmente son los morfológicos, los que se utilizan para clasificar al ganglio estudiado como sugestivo de malignidad. Bedi et al. (10) realizaron la siguiente clasificación, registrando los seis tipos que se muestran en función de las alteraciones morfológicas encontradas en la prueba de imagen:

- Tipo 1. Cortical ausente, no visible.
- Tipo 2. Cortical uniforme de menos de 3 mm de grosor.
- Tipo 3. Cortical uniforme de más de 3 mm de grosor.
- Tipo 4. Lobulación cortical generalizada.
- Tipo 5. Engrosamiento cortical focal.
- Tipo 6. Hilio ausente.

De todos ellos, únicamente el 5 y el 6 son criterios sugestivos de malignidad por afectación tumoral del ganglio estudiado. Por el contrario, las características de los tipos 1 al 4 no son sugestivas de dicha afectación, ya que se corresponden con características morfológicas atribuibles a ganglios linfáticos sin invasión metastásica (11).

2.3.2 Ganglio centinela

Al contrario que en el caso de la indicación clínica, el análisis del ganglio centinela se pudo realizar tanto de forma intraoperatoria, en el momento de la cirugía mamaria,

como en un segundo tiempo en algunas ocasiones, en las que se optó por una cirugía conservadora para el tratamiento del tumor primario. En este caso, por lo tanto, la linfadenectomía se pudo llevar a cabo, tanto de forma conjunta con la cirugía mamaria en algunas pacientes, como posterior a esta en otras, requiriendo en este último caso de una nueva intervención para realizar el procedimiento. En todos los casos en los que se optó por el análisis del ganglio centinela como estudio de extensión, fue necesario el consentimiento informado específico para ello, otorgado previamente por la paciente.

En lo que respecta a la localización del ganglio, este ha de ser identificado como el primer ganglio linfático de la cadena axilar al que drena el tumor. Para ello se utilizaron radiotrazadores, que fueron inyectados aproximadamente 24 horas antes de llevar a cabo la intervención, preferiblemente de forma intratumoral o alrededor de la lesión. Estas sustancias migran a través del sistema linfático, alcanzando finalmente los ganglios axilares, los mismos a los que drenaría el tumor de forma fisiológica. En ocasiones, fue necesario utilizar técnicas de imagen como las ecografías para poder guiar la inyección y obtener con ello un resultado más preciso. De esta forma, y contando con la presencia de un especialista en medicina nuclear en el momento de la cirugía, se procedió a la detección del ganglio centinela. Para ello fue utilizada gammasonda que captara las radiaciones producidas por el radiotrazador, permitiendo así la identificación del ganglio.

Una vez identificado y extraído, se utilizó la técnica OSNA (one step acid nucleic amplification) para su análisis. Se trata de una prueba tanto cualitativa como cuantitativa, con gran especificidad y que consiste principalmente en la amplificación del ARNm proveniente de la citoqueratina CK 19. De esta forma, su nivel de expresión en el ganglio estudiado se relaciona de forma proporcional con la presencia de metástasis en el mismo. Para llevar a cabo el proceso, se usan una serie de “primers” que impiden la transcripción de pseudogenes procedentes del ADN genómico (11), ya que éste, no ha de amplificarse durante el proceso. Únicamente ha de hacerlo el ARNm. Si lo hiciera el ADN, podría dar lugar a falsos positivos que alterarían la especificidad de la prueba (12).

Cabe destacar, que la CK 19 se ha considerado un marcador apropiado de cara a identificar las metástasis ganglionares de los tumores mamarios, ya que se trata de una proteína del citoesqueleto, que aparece prácticamente en la totalidad de ellos. (13)

Una vez que se extrae el ganglio, la técnica OSNA tarda aproximadamente 30 minutos en realizarse (13), de forma que se puede obtener el resultado durante la propia intervención, realizando así la linfadenectomía en un mismo tiempo si ésta es necesaria. Finalmente, el ganglio se clasifica en función del número de copias de CK 19, en distintos grados de invasión tumoral (11) (**Tabla 1**).

Tabla 1. Clasificación de la afectación metastásica de los ganglios axilares en función del número de copias de CK 19 halladas mediante la realización de la técnica OSNA.

	Nº Copias de CK19
Macrometástasis	>5000 copias
Micrometástasis	250 – 5000 copias
Células tumorales aisladas	<250 copias

2.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El objetivo principal del estudio era comparar el valor predictivo del ganglio centinela, con el de los indicadores clínicos de la paciente, en lo que respecta a la afectación del resto de los ganglios axilares. El valor predictivo positivo se entiende como la probabilidad de que un individuo, que presenta una prueba diagnóstica positiva para una determinada enfermedad, esté realmente enfermo. Es decir, en nuestro caso lo que se ha buscado ha sido comparar la probabilidad de que una mujer que presente un ganglio centinela positivo, tenga afectados el resto de los ganglios axilares, con la probabilidad de que los tenga afectados, si presenta signos clínicos que sean compatibles con dicha infiltración tumoral.

Para llevarlo a cabo, se ha considerado cada linfadenectomía axilar como un caso independiente, habiendo realizado un total de 296 procedimientos. Tras clasificar cada caso dentro de uno de los dos grupos de estudio realizados, se ha valorado en qué ocasiones la axila ha sido positiva para infiltración metastásica tras el análisis histológico del resto de los ganglios, y en cuales ha sido negativa. De esta forma, los casos en los que se demostró que los ganglios estaban realmente infiltrados por el tumor, se han considerado como verdaderos positivos. Por el contrario, cuando al analizar el resto de la axila estos fueron negativos, los casos han sido considerados como falsos positivos.

Tras determinar los datos anteriores, se ha obtenido el valor predictivo positivo dividiendo el número de verdaderos positivos entre la suma de todos los resultados obtenidos, tanto los verdaderos como los falsos positivos. Posteriormente, se ha multiplicado por 100 la cifra obtenida, para mostrar así los resultados en forma de porcentaje. De esta forma se haya el número de casos por cada 100 estudiados, en los que se espera que la axila esté verdaderamente afectada cuando así lo ha indicado la invasión del ganglio centinela o los indicadores clínicos de la mujer. Es decir, cuando la prueba diagnóstica ha sido positiva.

En los casos en los que a una mujer se le ha realizado una linfadenectomía axilar bilateral, cada uno de los procedimientos se ha estudiado como un caso individual. Esto se debe a que la indicación puede haber sido distinta, obteniéndose de esta forma distintos resultados en cada una de ellas. Por lo tanto, estas situaciones se han estudiado como si se tratara de dos pacientes independientes, recogiendo todos los datos correspondientes para cada una de ellas.

Como objetivo secundario, se ha analizado la variación en el valor predictivo positivo en función de la administración de terapia neoadyuvante previa a la realización de la linfadenectomía. En estos casos, por lo tanto, se ha realizado el mismo procedimiento estadístico que en la situación anterior, pero seleccionando previamente la muestra de pacientes de cada grupo que habían recibido este tipo de terapia. Tras esto, se ha calculado si ha existido diferencia estadísticamente significativa entre los valores predictivos en cada uno de los dos supuestos.

Para analizar la distribución de las distintas características que se han estudiado en cada uno de los dos grupos, se ha utilizado la prueba paramétrica de la Chi Cuadrado de Pearson. Esta, permite valorar la relación existente entre dos variables cualitativas nominales, como serían la administración de quimioterapia neoadyuvante, el tipo de cirugía mamaria y la presencia o ausencia de linfedema. Así, se consigue determinar si existe una diferencia estadísticamente significativa entre la proporción de individuos que la presentan en un grupo y en otro. Se han considerado como tal, todas aquellas diferencias entre grupos, que tras ser analizadas mediante la realización de tablas de contingencia y la comprobación de los resultados en las tablas de valores de la prueba de Chi Cuadrado, presentan una $p < 0.05$. Es decir, que tengan más de un 95% de probabilidad de que los resultados observados no se deban al azar, y por lo tanto la diferencia sea real.

Este tipo de análisis es el mismo que se ha utilizado para valorar si las diferencias existentes entre los distintos valores predictivos de ambos grupos de estudio, en caso de que las haya, son estadísticamente significativas. Esto se debe a que el valor predictivo positivo, se calcula en función de la presencia o ausencia de afectación axilar en cada una de las mujeres estudiadas, lo que sería, al igual que en los casos anteriores, una variable cualitativa nominal.

Por último, para comparar las medias del número de ganglios extirpados en ambos grupos y el número de ellos que estaban infiltrados cuando la axila era positiva, se ha utilizado la prueba de la T de Student. Ésta compara variables cuantitativas, como sería el caso. En esta ocasión, al igual que en las anteriores, se han considerado diferencias estadísticamente significativas los casos en los que la p es menor de 0.05.

3. RESULTADOS

3.1 CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

A lo largo del estudio, se han analizado un total de 296 casos clínicos de mujeres a las que se les realizó una linfadenectomía axilar a lo largo de los cinco años mencionados previamente (desde el inicio del 2013 hasta el final del 2017). Sin embargo, no se tuvieron en cuenta las linfadenectomías realizadas en el año 2018. Esto se debe a que

el año no había concluido en el momento en el que se realizó el análisis de los datos. Por lo tanto, en muchos de los casos, no había transcurrido el tiempo suficiente como para valorar los posibles efectos adversos que pudieran surgir como consecuencia de la realización de la linfadenectomía axilar. Las características de las pacientes de cada grupo se recogen en la **Tabla 2**.

Tabla 2. Datos extraídos tras completar el análisis de cada una de las pacientes que han tomado parte en el estudio clasificadas en función del grupo de indicación al que pertenecen

	Indicación clínica (n=144)	Ganglio centinela positivo (n=152)	Valor p
QTPNA previa a Linfadenectomía:			
- Si	58	24	p < 0,001
- No	86	128	
Tipo de cirugía			
- Cirugía conservadora	53	80	p=0.009
- Mastectomía radical	88	72	
- No realizada	3	0	
Ganglios axilares			
- Positivos	104	40	p < 0,001
- Negativos	40	112	
Nº total de ganglios extraídos			
- 1-10	43	65	p= 0.04
- 11-20	87	78	
- >20	14	9	
Media (y desviación estándar) de ganglios infiltrados si axila positiva	5.18 (4.78)	4.75 (7.0)	p= 0.67
Efectos secundarios			
- Linfedema	33	40	p = 0.49
- No linfedema	111	112	

Abreviaturas: n= número de pacientes incluidos en cada grupo de estudio, QTPNA = quimioterapia neoadyuvante. Se muestra el número de casos en los que se ha observado cada una de las características mencionadas y el valor de p en el análisis de las diferencias existentes entre los dos grupos. En el caso del número de ganglios infiltrados se indica en forma de media junto con la desviación estándar.

En lo que respecta al estadio de la enfermedad en el que se encontraba cada paciente en el momento del diagnóstico, éste se ha valorado mediante la administración o no de quimioterapia neoadyuvante previa a la linfadenectomía. De esta forma, se entiende que aquellas mujeres que sí recibieron quimioterapia neoadyuvante, presentaban enfermedades en estadios más avanzados que aquellas que no la recibieron. Viendo los datos obtenidos de los grupos de estudio, se puede observar como en el caso de las mujeres a las que se les realizó una linfadenectomía por indicadores clínicos, un 40.27% recibió quimioterapia neoadyuvante previa al procedimiento, frente al 59.72% que no la recibió. Por el contrario, en el caso de las mujeres a las que se les realizó la linfadenectomía por ganglio centinela positivo, el porcentaje de ellas que recibió quimioterapia neoadyuvante, es inferior al anterior, con un 15.78% del total.

Al analizar las proporciones previamente señaladas, mediante la prueba de la Chi Cuadrado de Pearson, se puede concluir que la diferencia observada entre los datos provenientes de los dos grupos es estadísticamente significativa con una $p < 0.05$. De esta forma, se ha determinado, que la proporción de mujeres que presentan una enfermedad en estadio avanzado en el momento del diagnóstico es significativamente mayor en aquellos casos en los que la linfadenectomía axilar se ha llevado a cabo por presencia de indicadores clínicos.

Si se analizan las diferencias existentes entre el tipo de operación (mastectomía o cirugía conservadora) a la que se sometieron las pacientes en cada uno de los grupos de estudio, vemos como en el caso de linfadenectomía por indicadores clínicos, un 61.11% de las mujeres se sometió a una mastectomía radical. Este porcentaje contrasta con el obtenido en el grupo del ganglio centinela, ya que, en él, el porcentaje de mujeres que se sometió a ese tipo de operación disminuye hasta un 47.36 %, siendo el tipo de cirugía mayoritaria la conservadora.

Al igual que en el caso anterior, estos datos han sido analizados mediante la prueba del Chi Cuadrado, demostrando la existencia de una diferencia estadísticamente significativa entre los porcentajes hallados en uno y otro grupo de estudio. Por lo tanto, se puede concluir, que existen diferencias significativas entre el tipo de cirugía recibida en uno y otro caso. Así, sería la mastectomía la más utilizada en el caso de la

linfadenectomía por indicación clínica, y la cirugía conservadora en el caso del ganglio centinela positivo.

Existe un pequeño porcentaje de mujeres (<1% del total) pertenecientes al grupo de indicación clínica, que no se sometieron a ningún tipo de cirugía mamaria. Sin embargo, estos datos no han sido valorables debido al bajo porcentaje de la muestra al que representan, y a que no existe esta opción de comparación dentro del grupo de estudio del ganglio centinela, ya que todas las mujeres se sometieron a algún tipo de operación para tratar el tumor primario.

Tras realizar la linfadenectomía axilar, la media de ganglios extirpados en el grupo de indicación clínica ha sido de 13.46 (desviación estándar=5.26). Por el contrario, en el grupo de ganglio centinela, la media ha sido de 12.21 (desviación estándar = 5.61). Si se comparan los resultados de ambos grupos mediante la prueba de la T de Student, la diferencia existente entre una y otra media es estadísticamente significativa con una $p < 0.05$. Sin embargo, si se comparan las medias del número de ganglios infiltrados en cada uno de los dos grupos cuando la axila ha sido positiva, la p es mayor de 0.05, por lo que la diferencia no sería estadísticamente significativa.

3.2 VALORES PREDICTIVOS POSITIVOS

3.2.1 Valor predictivo positivo general

En primer lugar, se ha calculado el valor predictivo positivo para cada una de las dos indicaciones estudiadas (indicadores clínicos frente a ganglio centinela positivo). Para ello, se han utilizado los datos provenientes de todos los casos estudiados en el grupo correspondiente a cada una de esas dos indicaciones.

En el grupo en el que se realizó la linfadenectomía axilar por indicación clínica, la proporción de casos en los que los ganglios axilares estaban realmente infiltrados por células tumorales tras la realización de la linfadenectomía completa, ha sido de 0.722. Por el contrario, en el caso de las pacientes a las que se les ha realizado la linfadenectomía axilar por ganglio centinela positivo, la proporción en la que el resto de los ganglios axilares estaban infiltrados, ha sido inferior, de 0.263. El resultado

obtenido en cada uno de los dos grupos de estudio se ha multiplicado por cien, logrando así, en forma de porcentaje, el valor predictivo positivo para las distintas indicaciones. Éste se ha reflejado en la **Tabla 3**.

Tabla 3. Valor predictivo positivo en los casos en los que no se ha administrado quimioterapia neoadyuvante.

	Verdaderos positivos	Falsos positivos	Valor predictivo positivo
Indicación clínica	104	40	72.2%
Ganglio centinela positivo	40	112	26.3%

Si se analizan los resultados previamente obtenidos para cada uno de los dos grupos analizados, se puede concluir que la proporción de pacientes, en las que el resto de los ganglios axilares se encuentran afectados tras la realización de la linfadenectomía, es significativamente mayor en el primer caso. Es decir, en aquellas ocasiones en las que la indicación para llevarla a cabo ha sido la presencia de indicadores clínicos de diseminación tumoral. Por lo tanto, el valor predictivo positivo de los indicadores clínicos es significativamente mayor que el del ganglio centinela. Esto se demuestra por la presencia de una $p < 0.05$ al comparar los datos procedentes de ambos grupos.

3.2.2 Valor predictivo positivo en función de QTPNA

En segundo lugar, se ha calculado el valor predictivo, teniendo en cuenta si se ha producido la administración previa de quimioterapia neoadyuvante. Para ello, se ha

seleccionado de cada uno de los dos grupos de estudio, el subgrupo de pacientes que cumplía estas características.

En este caso, la proporción de pacientes en la que el resto de los ganglios axilares se encontraban afectados cuando la linfadenectomía axilar se llevó a cabo por indicación clínica es de 0.551. Por el contrario, si calculamos la proporción en aquellas mujeres en las que la linfadenectomía se llevo a cabo por presencia de ganglio centinela positivo, ésta es de 0.25. El valor obtenido en cada uno de los dos supuestos, al igual que en el caso anterior, se ha multiplicado por 100. De esta forma, se ha obtenido en forma de porcentaje, el valor predictivo positivo correspondiente a cada una de las dos indicaciones. Éste se ha reflejado en la **Tabla 4**.

Tabla 4. Valor predictivo positivo para ambos grupos de estudio en los casos en los que sí se ha administrado quimioterapia neoadyuvante

	Verdaderos positivos	Falsos positivos	Valor predictivo positivo
Indicación clínica y QTPNA	32	26	55.1%
Ganglio centinela positivo y QTPNA	6	18	25%

Abreviaturas: QTPNA = quimioterapia neoadyuvante

Si se analizan en este caso las proporciones obtenidas para cada uno de los dos grupos de estudio, las diferencias observadas son estadísticamente significativas con una $p < 0.05$. De esta forma, se puede concluir que la proporción de casos en los que los ganglios axilares son positivos, cuando previamente se ha administrado quimioterapia neoadyuvante, es significativamente mayor en las ocasiones en las que el procedimiento se ha realizado por indicadores clínicos de diseminación tumoral. Por lo tanto, el valor predictivo positivo de los indicadores clínicos de la paciente es mayor

que el del ganglio centinela aun cuando se ha administrado quimioterapia neoadyuvante previa a la realización de la linfadenectomía.

3.2.3 Comparación de valores predictivos

Finalmente, se ha realizado la comparación entre los valores predictivos obtenidos en el subgrupo de pacientes a las que se les había administrado quimioterapia neoadyuvante, y los que se han obtenido al valorar la totalidad de pacientes asignadas a cada grupo.

En primer lugar, en el caso de las pacientes a las que se les ha realizado el procedimiento por indicación clínica, la diferencia entre ambas situaciones (con y sin terapia neoadyuvante) es estadísticamente significativa con una $p < 0.05$. En este caso, el valor predictivo, es significativamente mayor en los casos en los que no se ha administrado terapia neoadyuvante.

Si, por el contrario, se realiza esta misma comparación en aquellas mujeres en las que la linfadenectomía se a llevado a cabo por presencia de ganglio centinela positivo, la diferencia no es estadísticamente significativa, con una $p > 0.05$. Es decir, la variación existente entre los valores predictivos obtenidos con y sin la administración de terapia, no es significativa. Sin embargo, hay que tener en cuenta que, dentro de este grupo, el número de mujeres a las que se les ha administrado quimioterapia neoadyuvante es significativamente menor que en el caso de los indicadores clínicos, como ya se había mostrado en las características de cada una de las pacientes estudiadas, que se mostraban en la **Tabla 2**.

3.3 EFECTOS SECUNDARIOS DEL PROCEDIMIENTO

Finalmente, se han comparado los efectos secundarios de la linfadenectomía para ambos grupos. Para ello se ha valorado la presencia o ausencia de linfedema de la extremidad superior en los meses posteriores a la intervención.

En el caso del grupo de linfadenectomía por indicación clínica, el porcentaje de mujeres que presentaron este tipo de complicación fue de un 22.91%. En el caso contrario, cuando la intervención se llevó a cabo por ganglio centinela positivo, este porcentaje fue del 26.31%. Si se analizan los resultados de ambos grupos, la diferencia existente entre ellos no es estadísticamente significativa, con una $p > 0.05$. Es decir, no se puede concluir que haya una diferencia entre la proporción de linfedema en uno y otro grupo.

4. DISCUSIÓN

4.1 HALLAZGOS E INTERPRETACIÓN

En lo correspondiente a las características de las pacientes que conforman cada uno de los grupos de estudio, como se ha mostrado en el apartado de resultados, se han encontrado diferencias significativas en distintos aspectos.

En primer lugar, las pacientes pertenecientes al grupo en el que la linfadenectomía axilar se ha realizado por indicadores clínicos presentan, en una proporción mayor de casos, enfermedades en estadios más avanzados que las que se someten al procedimiento por la presencia de ganglio centinela positivo. Esto se ha concluido, como ya se ha explicado anteriormente, por la administración significativamente mayor de quimioterapia neoadyuvante en este grupo. Los resultados anteriores podrían explicarse por el hecho de que una mayor extensión de la enfermedad en el momento del estudio favoreciera la presencia de los indicadores clínicos que se han valorado en la paciente. Por el contrario, cuando ésta se encuentra en estadios más precoces, sería en ocasiones más difícil valorar estos indicadores. Sin embargo, hay que destacar, que incluso en el grupo de indicación clínica, las mujeres que presentan la enfermedad en estadio avanzado suponen una menor proporción que aquellas que la presentan en estadios más precoces.

Del mismo modo la cirugía mayoritaria en el grupo de indicadores clínicos ha sido la mastectomía radical, a diferencia de en el caso del ganglio centinela. En este último la de elección habría sido la cirugía conservadora con una diferencia significativa respecto al caso anterior. Estos datos, por lo tanto, apoyarían la hipótesis previamente

mencionada, es decir, que, en el caso de los indicadores clínicos, al tratarse de una enfermedad en estadio más avanzado, la intervención necesaria fuera más agresiva y por ello fuera mayor la utilización de la mastectomía.

Una vez realizada la linfadenectomía, la media de ganglios extraídos es significativamente mayor en el caso del grupo al que se le practica por indicación clínica. Esto se debe a que, como se ha explicado, cuando hay indicadores clínicos de afectación axilar, la indicación para la linfadenectomía se conoce en el momento de la intervención. Por lo tanto, la incisión utilizada en el abordaje quirúrgico es más amplia. Por el contrario, en el caso del ganglio centinela, y a pesar de que el abordaje inicial puede ser ampliado para la realización posterior de la linfadenectomía cuando el resultado es positivo, la incisión realizada para extraer el ganglio centinela es menor, permitiendo así el acceso a un número menor de ganglios linfáticos.

A la hora de valorar la positividad de la axila, se ha concluido que el valor predictivo de los indicadores clínicos de la paciente es significativamente mayor que el del ganglio centinela si se trata de predecir la afectación del resto de ganglios axilares. Esto se sigue cumpliendo en los casos en los que a la paciente se le ha administrado quimioterapia neoadyuvante previa a la realización de la linfadenectomía axilar. Por lo tanto, en lo que respecta al objetivo primario del estudio, los indicadores clínicos se han mostrado como el indicador más apropiado para realizar la linfadenectomía axilar, tanto en estadios precoces como en estadios más avanzados de la enfermedad.

A pesar de todo, hay que tener en cuenta que, en el caso de la indicación clínica, el valor predictivo positivo disminuye significativamente cuando se ha administrado terapia neoadyuvante respecto a cuando no se administra. Si por el contrario se valora en caso de que la indicación sea la afectación del ganglio centinela, no se detecta dicha disminución. No obstante, el valor predictivo positivo, aunque disminuido, sigue siendo mayor en el caso de los indicadores clínicos. Por lo tanto, como ya se ha dicho, seguirían siendo la indicación de elección aún en estadios avanzados de la enfermedad. De esta forma, se responde al objetivo secundario del estudio.

Sin embargo, aunque los indicadores clínicos de la paciente presenten un mayor valor predictivo positivo a la hora de evaluar la diseminación tumoral al resto de ganglios axilares, no son pronósticos en cuanto al número de ellos que se encuentran infiltrados.

La media de ganglios positivos tras la realización de la linfadenectomía no presenta diferencias estadísticamente significativas en función de la indicación por la que ésta se haya llevado a cabo.

Tras comprobar la presencia de efectos secundarios en ambos grupos, la diferencia entre uno y otro no hace indicar que la morbilidad causada por la realización de la linfadenectomía sea distinta en función de la indicación por la que se haya realizado. Es decir, en los dos casos las proporciones de linfedema son similares. Esto se debería al hecho de que el déficit que se produce en el drenaje linfático es el mismo independientemente de la indicación por la que se ha llevado a cabo el procedimiento que lo ha causado. De esta forma, los efectos secundarios no se tendrían en cuenta a la hora de decantarse por una u otra indicación.

4.2 FORTALEZAS Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO

En cuanto a las fortalezas del estudio, destaca el hecho de que los datos obtenidos se hayan basado en el análisis de distintos tipos de pacientes. Es decir, dado que los criterios de inclusión no han sido estrictos, los resultados que se han logrado son aplicables a un mayor grupo de pacientes con cáncer de mama, no reduciéndose así a un subgrupo de ellos. De esta forma, se consigue aumentar la validez externa del estudio realizado. De la misma manera, al tener en cuenta la administración o no administración de terapia neoadyuvante, se ha valorado uno de los principales factores capaces de alterar el valor predictivo de los indicadores que se han analizado.

En lo que respecta a las limitaciones, cabe destacar la imposibilidad para calcular la sensibilidad, la especificidad y el valor predictivo negativo de cada uno de los indicadores. Esto se ha debido al hecho de que, en la práctica clínica habitual, cuando las pruebas diagnósticas son negativas (no hay indicadores clínicos de diseminación tumoral o el ganglio centinela es negativo), no se lleva a cabo la linfadenectomía axilar. Por lo tanto, al tratarse de un estudio retrospectivo, únicamente se pueden obtener los datos de los casos en los que la prueba fue positiva y por consiguiente, sí se realizó la intervención. De lo contrario, sería necesario conocer las ocasiones en las que el resto de la axila es positiva o negativa para diseminación tumoral, a pesar de que la prueba diagnóstica haya sido negativa.

4.3 OTROS ESTUDIOS Y APLICACIÓN CLÍNICA

Actualmente, la limitación de la linfadenectomía axilar completa a aquellos casos en los que el ganglio centinela ha sido positivo está aceptado como parte del tratamiento quirúrgico en mujeres con cáncer de mama. Esto se debe a que se ha demostrado que el hecho de no acompañar sistemáticamente el análisis del ganglio centinela de una linfadenectomía axilar completa, no supone una disminución ni de la supervivencia global ni de la supervivencia libre de enfermedad. Sin embargo, sí que se ha confirmado una reducción de hasta un 11.5% en la aparición de los efectos secundarios a corto plazo, que podrían surgir como consecuencia de la realización del procedimiento (14, 15).

No obstante, actualmente, existe controversia sobre si un ganglio centinela positivo ha de acompañarse siempre de una linfadenectomía axilar total. Uno de los principales estudios que respalda esta discrepancia es el estudio ACOSOG Z011. Este demostró que, si no se realizaba una linfadenectomía axilar completa en caso de que el ganglio centinela fuera positivo, la supervivencia de la paciente no disminuía. Además de esto, las recurrencias tampoco aumentaban (1). Estos datos se confirmaron cuando el seguimiento se amplió de los 6.3 años iniciales hasta un total de 10, en una segunda revisión de las conclusiones iniciales (4). Sin embargo, los resultados obtenidos en este caso se limitaron a mujeres con una enfermedad en estadio T1-T2, a las que se les realizó cirugía conservadora seguida de terapia sistémica junto con radioterapia.

Otro de los estudios que se muestra más favorable a la no realización de la linfadenectomía axilar completa sería el IBICSG 23-01. Este último, demostró que no había un aumento en el periodo de supervivencia libre de enfermedad si no se realizaba una linfadenectomía completa tras un ganglio centinela positivo (3). Al igual que en el caso anterior, se realizó una segunda revisión con un seguimiento total de 9.7 años que corroboraba los resultados iniciales. (5). En esta ocasión, sin embargo, las conclusiones obtenidas se limitaban exclusivamente a mujeres en las que el ganglio centinela únicamente presentaba micrometástasis.

No obstante, en un metaanálisis posterior que tuvo en cuenta entre otros los estudios previamente mencionados, corroboraron el hecho de que la linfadenectomía no es necesaria en el caso que la afectación del ganglio centinela se limite a la presencia de

micrometástasis. Sin embargo, cuando se trata de macrometástasis, se consideró que no había la suficiente evidencia como para rechazar de forma sistemática el procedimiento. De esta manera, en los casos en los que las mujeres se encuentran en estadios precoces de la enfermedad y se van a someter a una cirugía conservadora seguida de radioterapia, cuando el ganglio centinela presenta macrometástasis, la decisión de realizar o no realizar una linfadenectomía axilar completa dependería del criterio de cada cirujano (16). Otros estudios como el realizado por Zhu L, et al (17) apoyan el hecho de que cada caso deba ser valorado independientemente, decidiendo el tipo de tratamiento en función de la morbilidad y de las preferencias de cada paciente. Se realizaron esas conclusiones tras comparar distintos estudios y demostrar que la tasa de recurrencias axilares no varía en función de si el análisis del ganglio centinela se acompañaba o no de una linfadenectomía, o de si por el contrario se administraba únicamente radioterapia tras el procedimiento.

Si se comparan los datos mencionados anteriormente con los obtenidos en nuestro estudio, se remarca la necesidad de valorar en cada caso si el ganglio centinela positivo se ha de acompañar o no de una linfadenectomía. El hecho de que la omisión de la linfadenectomía no disminuya la supervivencia sumado al bajo valor predictivo que se ha demostrado, no apoya una linfadenectomía sistemática tras el análisis de un ganglio centinela positivo. Una forma de valorar cada caso individualmente sería tener en cuenta los indicadores clínicos de la paciente, que como ya se ha demostrado, presentan un valor predictivo significativamente superior al del ganglio centinela.

Por último, en lo referente al uso del ganglio centinela en los casos en los que se ha administrado previamente quimioterapia neoadyuvante, se ha visto que la proporción de falsos negativos de éste era superior al 10% (3). Sin embargo, posteriormente se demostró que este porcentaje disminuye si se amplía el análisis del ganglio centinela con la realización de inmunohistoquímica, ya que únicamente se había utilizado para ello hematoxilina eosina. Además de esto habría que considerar cualquier metástasis como positiva. (18)

Si se comparan estos datos con los obtenidos en nuestro estudio, sería necesario realizar más investigaciones para valorar si el ganglio centinela es un marcador adecuado en los casos de enfermedad avanzada en los que se administra quimioterapia

neoadyuvante. Esto se debe, por una parte, a que, en nuestro estudio, sí se ha considerado positivo cualquier tipo de metástasis, y aún y todo el valor predictivo positivo es significativamente menor al de otros indicadores clínicos. Además de esto, el ganglio se ha analizado mediante la técnica OSNA, por lo que los resultados podrían variar con respecto a los mencionados previamente. Sin embargo, el número de casos que se han estudiado ha sido reducido. Por lo tanto, no se puede determinar con seguridad que haya que limitar el uso del ganglio centinela en estos supuestos.

4.4 CONCLUSIONES

El valor predictivo de los indicadores clínicos de la paciente es significativamente mayor al del ganglio centinela a la hora de predecir la afectación del resto de ganglios axilares. Esto se mantiene cuando previamente se ha administrado quimioterapia neoadyuvante debido a la extensión de la enfermedad. Por lo tanto, es necesario valorar si dichos signos clínicos podrían ser una indicación más precisa para la realización de una linfadenectomía axilar en función de la situación de cada paciente, evitando realizar una linfadenectomía completa en todos los casos en los que el ganglio centinela sea positivo.

5. BIBLIOGRAFÍA

1. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis. A randomized clinical trial. *JAMA*. 2011;305(6):569-575
2. Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, Viale G, Luini A, Veronesi P, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBICS 23): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013;14:297-305
3. 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(14):1455-1461

4. Giuliano AE, Ballman KV, 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.

5. Galimberti V, Cole BF, Viale G, Veronesi P, Vicini E, Intra M, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): 10 year follow up of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19:1385-1393.

6. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrida S, Galimberti V, et al. A randomized comparison of sentinel node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med*. 2003;349:546-53.

7. Kim T, Giuliano AE, Lyman GH. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma. *Am Cancer Soc*. 2006;106:4-16.

8. Giuliano AE, Ballman K, McCall L, Beitsch P, Whitworth PW, Blumencranz P, et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: long-term follow-up from the american college of surgeons oncology group (Alliance). ACOSOG Z0011 randomized trial. *Ann Surg*. 2016;264(3):413-420.

9. Lyman GH, Somerfield MR, Bosserman LD, Perkins CL, Weaver DL, Giuliano AE. Sentinel lymph node biopsy for patients with early stage breast cancer: american society of clinical oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2016;35:561-564.

10. Bedi DG, Krishnamurthy R, Krishnamurthy S, Edeiken BS, Le-Petross H, Fornage BD, et al. Cortical morphologic features of axillary lymph nodes as a predictor of metastasis in breast cancer: in vitro sonographic study. *AJR Am J Roentgenol*. 2008; 191:646-652

11. Bernet L, Piñero A, Vidal-Sicart S, Peg V, Giménez J, Algara M, et al. Consenso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama. Revisión 2013

de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. *Rev Esp Patol.* 2014;47:22-32

12. Tsujimoto M, Nakabayashi K, Yoshidome K, Kaneko T, Iwase T, Akiyama F, et al. One-step nucleic acid amplification for intraoperative detection of lymph node metastasis in breast cancer patients. *Clin Cancer Res* 2007;13(16):4807-4816

13. Visser M, Jiwa M, Horstman A, Brink A, Pol RP, Van Diest P, et al. Intra-operative rapid diagnostic method based on CK19 mRNA expresión for the detection of lymph node metastases in breast cancer. *Int J cancer.* 2008;122:2562–2567

14. Roy P, Leizorovicz A, Villet R, Mercier C, Bobin JY. Systematic versus sentinel-lymph-node-driven axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with operable breast cancer. Results of the GF-GS01 randomized trial. *Breast Cancer Res Treat.* 2018;170:303-312

15. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Costantino JP, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(10):927–933

16. Huang TW, Kuo KN, Chen KH, Chen C, Hou WH, Lee WH, et al. Recommendation for axillary lymph node dissection in women with early breast cancer and sentinel node metastasis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials using the GRADE system. *International Journal of Surgery.* 2016;34:73-80

17. Zhu L, Chen K, Jacobs LK, Aft R. Axillary lymphadenectomy in sentinel lymph node positive breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2018;25:28-31

18. Boilueau JF, Poirirer B, Basik M, Holloway CMB, Gaboury L, Sideris L et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy proven node positive breast cancer: the SN FNAC study. *J Clin Oncol.* 2014;32:1-7