

Procedimiento combinado de marcaje con semilla I125 de ganglio axilar metastásico y ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama tras quimioterapia neoadyuvante

Inmaculada Mendoza Arnau¹, Rocío Sánchez Sánchez²,
Javier Fernández Fernández², María Culiañez Casas¹,
Salvador Martínez Meca¹, Ángel Custodio Rebollo Aguirre²

1. S. Radiodiagnóstico. Hospital Virgen de las Nieves.
Granada

1. S. Medicina Nuclear. Hospital Virgen de las Nieves
Granada

INTRODUCCIÓN

- La afectación axilar en pacientes con cáncer de mama se considera el factor pronóstico aislado más importante, ya que el número de ganglios con infiltración metastásica se correlaciona con la supervivencia global y libre de enfermedad.
- La linfadenectomía axilar conlleva una elevada morbilidad, por lo que en la actualidad, la tendencia es realizar una cirugía mínimamente invasiva en casos seleccionados
- La técnica de imagen en la estadificación axilar en las paciente con cáncer de mama es la ecografía, que tiene utilidad tanto para el diagnóstico de adenopatías sospechosas como guía para la obtención de muestras para estudio histológico
- La ecografía axilar no sustituye a la biopsia selectiva del ganglio centinela, porque hasta en un 25% de casos con ecografía axilar negativa se identifican ganglios positivos en la BSG

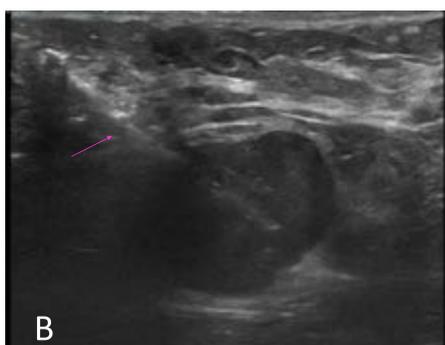
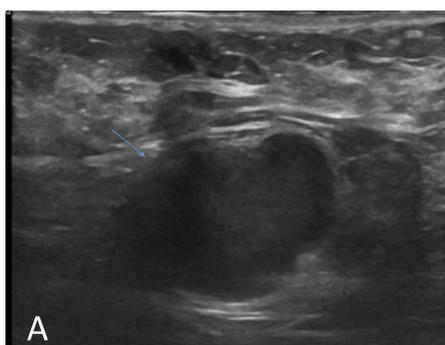


Figura A: ganglio axilar derecho en nivel 1 de Berg sospechoso de malignidad (UN 5 de la clasificación de Amonkar) en ecografía de estadificación en paciente con BIRADS 5 en MI (flecha azul)
Figura B: Biopsia ecoguiada con aguja de 14G (flecha rosa)

INTRODUCCIÓN

-La biopsia selectiva del ganglio centinela (BGC) es la técnica de elección para la estadificación axilar del cáncer de mama y permite seleccionar a pacientes en las que la linfadenectomía axilar no aporta ningún beneficio adicional.

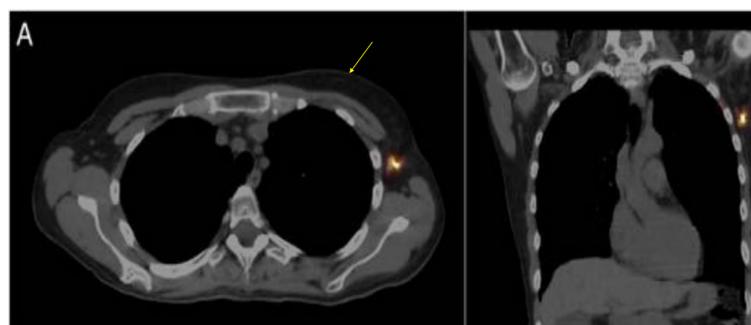
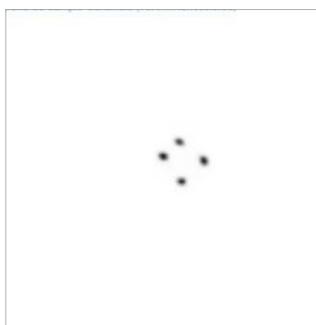
-Está indicada en todos los cánceres de mama, excepto los carcinomas inflamatorios con ausencia de afectación axilar en el momento del diagnóstico y en cáncer de mama con afectación axilar tras la quimioterapia neoadyuvante.

-En la actualidad se realiza la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSG) tras neoadyuvancia en pacientes con axila negativa al diagnóstico, pero en las enfermas con axila positiva en la estadificación, su aplicación resulta controvertida

En pacientes con afectación axilar al diagnóstico tratadas con terapia sistémica primaria, la linfadenectomía axilar continua siendo el método de elección para la estadificación ganglionar pero existe un elevado porcentaje de falsos negativos, por lo que se está proponiendo la disección axilar dirigida

-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.

-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.



Linfogammagrafía de ganglio centinela y SPET-TC:

-Figura A: coinciden el ganglio marcado con semilla I125 con ganglio centinela (flecha amarilla)

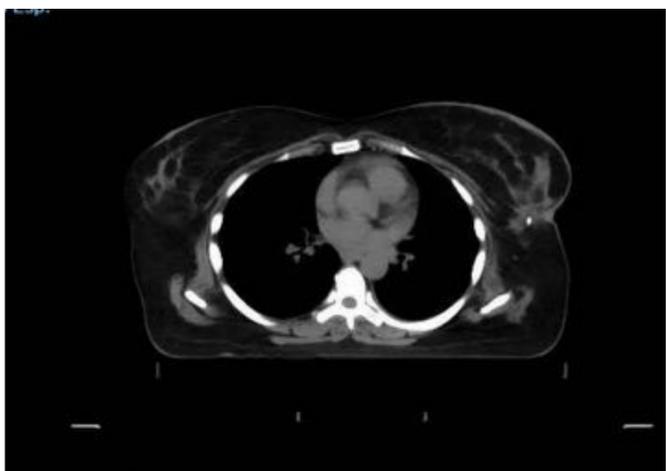
INTRODUCCIÓN

El mejor ganglio para valorar la respuesta a la terapia primaria sistémica es el biopsiado al diagnóstico con resultado de infiltración metastásica

Procedimiento MARI (Netherlands Cancer Institute, Amsterdam): marcaje con semillas de I 125 guiado por ecografía, del ganglio axilar positivo biopsiado antes del inicio de la quimioterapia neoadyuvante. Tras finalizar el tratamiento, el ganglio marcado se extirpó de forma selectiva usando una sonda detectora gamma y se realizó una linfadenectomía para valorar la respuesta patológica en el resto de los ganglios axilares.

Un estudio prospectivo multicéntrico holandés intenta validar la combinación de MARI y BSGC (RISAS) en la estadificación axilar tras quimioterapia neoadyuvante

Los ganglios marcados no siempre coinciden con el ganglio centinela y no se extirpan en la cirugía y se pueden identificar marcadores metálicos en mamografías de seguimiento y en los TC de planificación de radioterapia



Marcador metálico en axila izquierda en TC de simulación para RT (flecha azul)

OBJETIVOS

1. Disminuir la tasa de falsos negativos de la BSGC aislada tras quimioterapia neoadyuvante, para evitar linfadenectomías innecesarias
2. Determinar si el ganglio biopsiado en la estadificación axilar de cáncer de mama, con resultado anatomopatológico de infiltración por metástasis, marcado previamente con semilla ^{125}I en pacientes candidatas a quimioterapia neoadyuvante coincide con el ganglio centinela.
3. Descripción de un nuevo procedimiento de marcaje de axila con semilla con ^{125}I
4. Valorar las ventajas e inconvenientes de este procedimiento

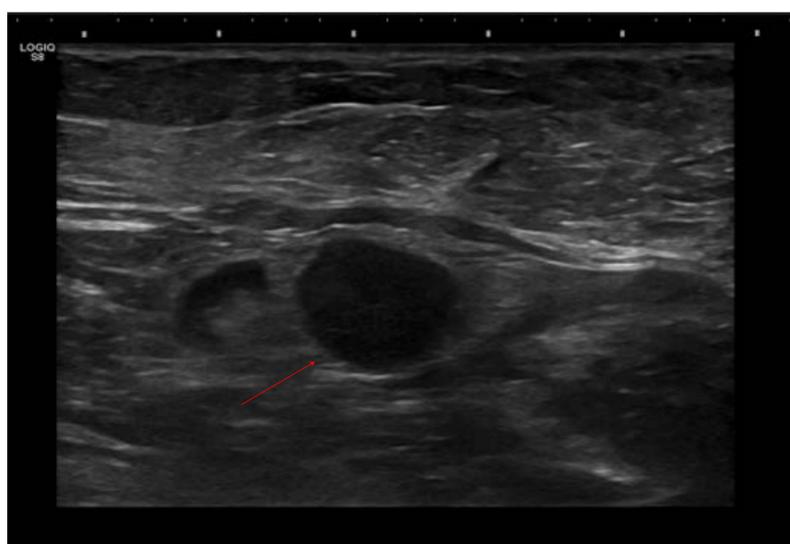


Figura A: Ganglio axilar sospechoso, biopsiado y con resultado AP de malignidad(flecha roja)

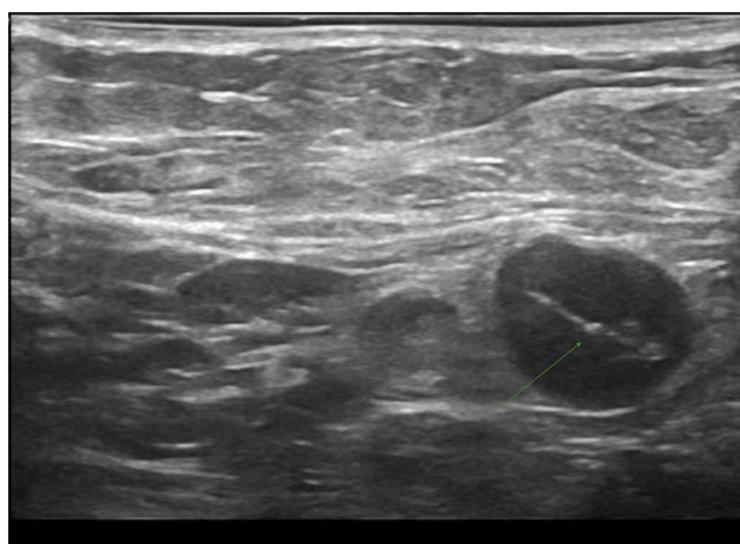


Figura B: semilla en el interior de ganglio metástasico(flecha verde)

MATERIAL y MÉTODOS

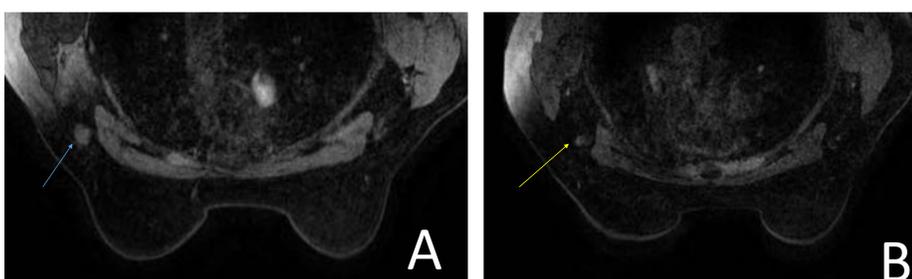
1. Pacientes

Estudio prospectivo entre enero 2017 a octubre 2019 de 23 pacientes con cáncer infiltrante de mama y axila positiva al diagnóstico confirmada histológicamente con biopsia con aguja gruesa, que en comité multidisciplinar de mama, son candidatas a quimioterapia neoadyuvante con marcaje axilar con semilla 125-I tanto en la lesión BIRADS 6 de mama como la axila.

Se estudió tanto el tipo histológico como el subtipo molecular de Ca de mama

Se excluyeron a pacientes con carcinoma inflamatorio de mama, cirugía y/o radioterapia mamaria o axilar ipsilateral previa, enfermedad metastásica sistémica o segunda neoplasia, progresión de la enfermedad durante el tratamiento, mujeres gestantes o en periodo de lactancia, menores de 18 años, con antecedentes de alergia a la albúmina humana o que retiraron el consentimiento en cualquier momento del estudio.

A todas las pacientes se les realizó una RM de mama 15 días tras tratamiento para valoración de respuesta radiológica y biopsia selectiva del ganglio centinela



RM T1 con supresión grasa :

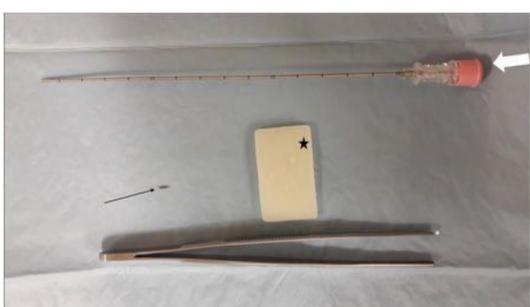
A: RM de mama estadificación: adenopatía axilar derecha metastásica(flecha azul)

B: RM de mama tras TPS: respuesta de adenopatía axilar derecha metastásica marcada con semilla (flecha amarilla)

MATERIAL y MÉTODOS

2. Procedimiento de marcaje ganglionar con semilla I125

La semilla es una cápsula de titanio de 4,5 × 0,8 mm de tamaño, marcada con I125 radioactivo que se inserta en ganglio axilar.

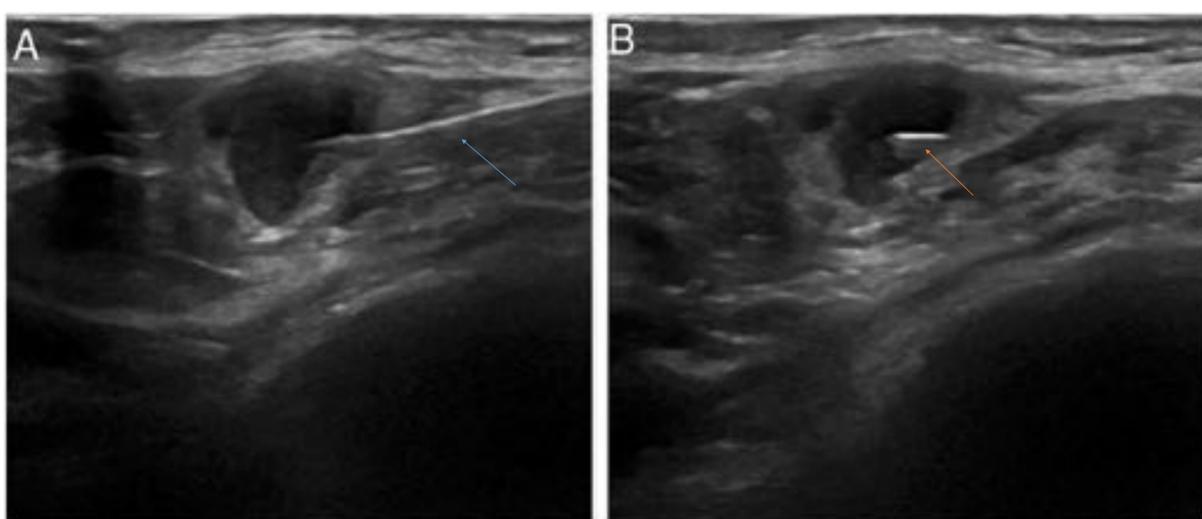


- Aguja biselada 18G: flecha gruesa blanca
- semilla I125: flecha fina negra
- cera de hueso: asterisco

Se introduce en una aguja biselada 18G con la punta sellada con cera de hueso estéril sobre el ganglio previamente biopsiado y con resultado AP de infiltración metastásica en ecografía.

Se guía la aguja hasta puncionar el ganglio, y mediante el desplazamiento del fiador metálico la semilla atraviesa la cera y se deposita en el interior.

Tras retirar la aguja se comprueba la localización de la semilla de I125 en el ganglio con ecografía

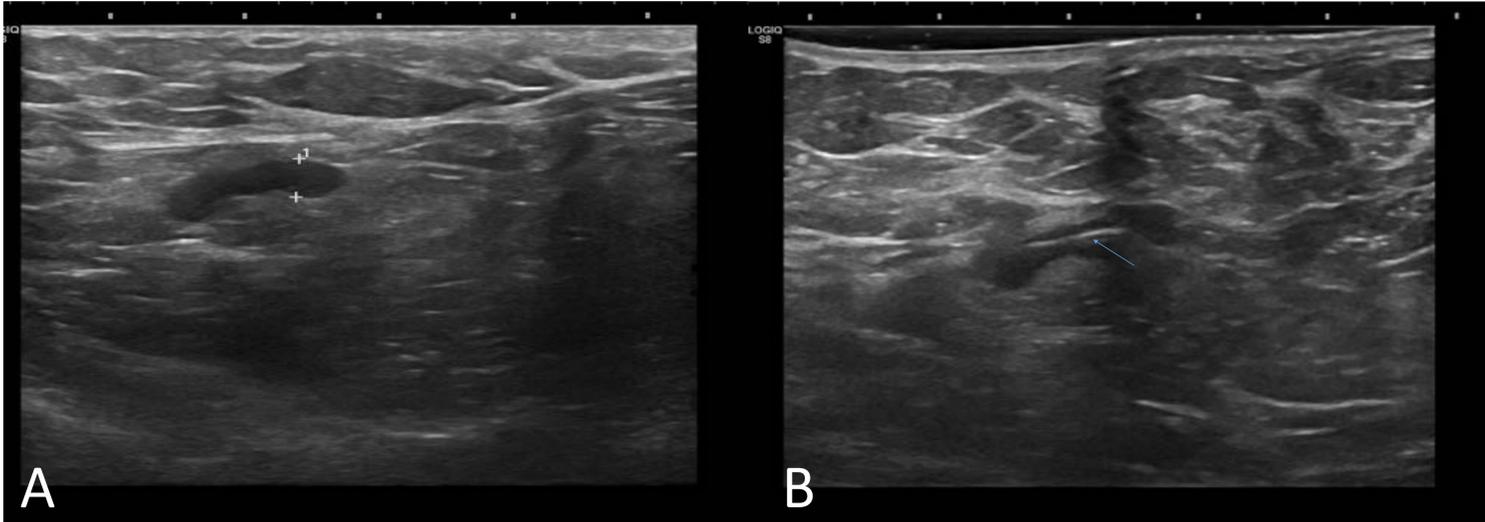


- Ganglio metastásico:
- A. Aguja biselada 18 G (flecha azul)
 - B. Semilla (flecha naranja)

En 17 pacientes el ganglio positivo biopsiado se marcó con semilla I¹²⁵ guiada con ecografía antes de iniciar el tratamiento con quimioterapia neoadyuvante y en 6 mujeres se colocó la semilla I¹²⁵ tras tratamiento neoadyuvante, entre 1-6 antes de la cirugía

MATERIAL y MÉTODOS

La colocación de la semilla I^{125} en la corteza ganglionar hipoeecogénica realza su visibilidad mientras (figuras A y B)



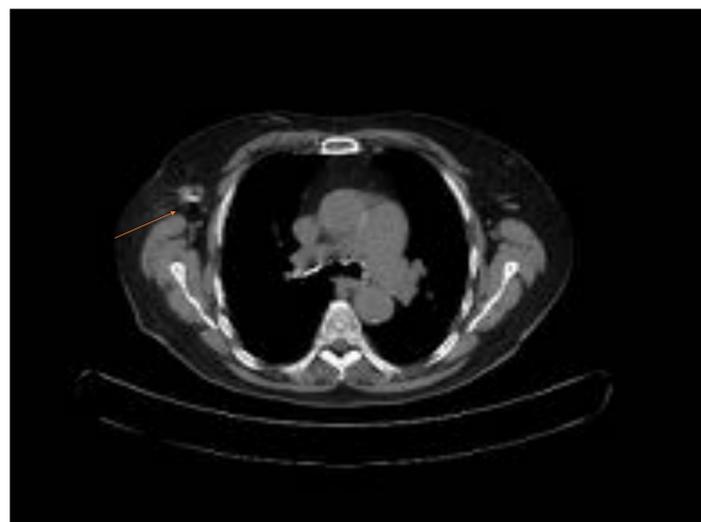
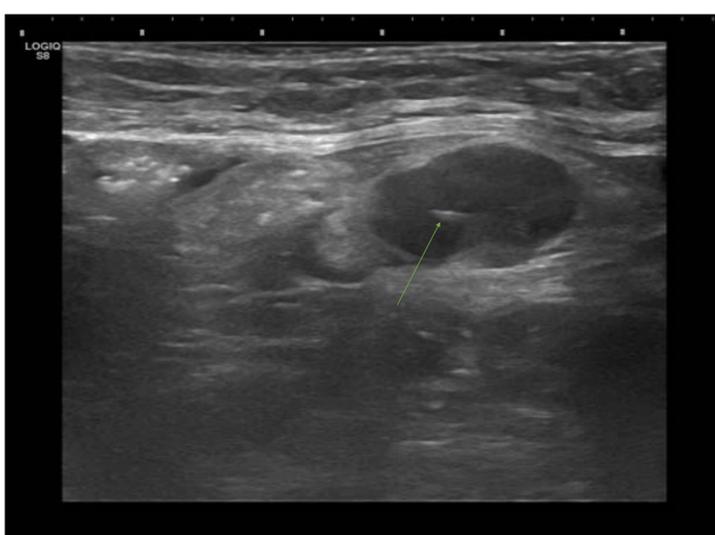
A. Engrosamiento cortical: cursores
B. Semilla en cortical del ganglio: flecha azul



La colocación de la semilla en el hilio graso, al ser ecogénico dificulta su visualización(figura C)

C. Semilla en hilio ganglionar: flecha amarilla

La semilla I^{125} ha de situarse en el hilio del ganglio , porque si está ubicada en la corteza ganglionar y se produce una buena respuesta a la quimioterapia neoadyuvante la corteza recupera su grosor normal y la semilla I^{125} puede desplazarse a la grasa periganglionar lo que dificulta su identificación posterior



D.Ecografía : ganglio axilar con semilla I^{125} en su centro (flecha verde)
E.TC de tórax: semilla en ganglio axilar derecho (flecha naranja)

MATERIAL y MÉTODOS

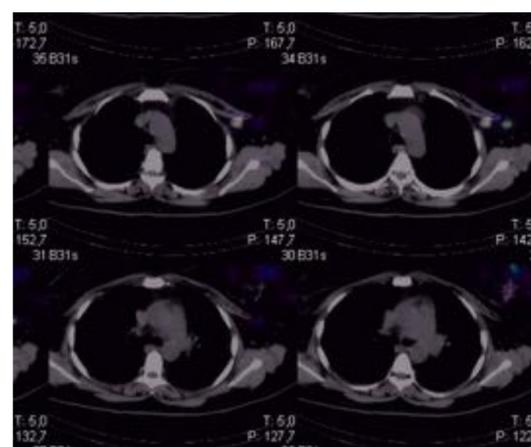
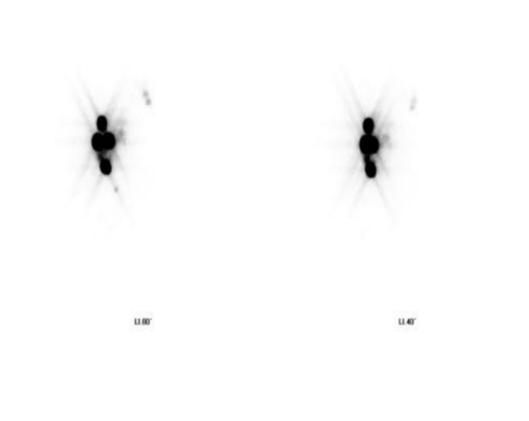
Junto con los servicios de Medicina Nuclear y de Física Médica y Protección Radiológica se elaboró un protocolo para el control exhaustivo de la manipulación de las semillas y su circuito dentro del hospital que abarca de su implantación en el ganglio positivo biopsiado, la localización y extirpación intraoperatoria y devolución para su recuperación final.

Se solicitó la preceptiva autorización al Consejo de Seguridad Nuclear para la utilización de las semillas de ^{125}I en el Servicio de Medicina Nuclear. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación de nuestro hospital

3. Biopsia selectiva de ganglio centinela

El día previo a la cirugía se inyectó periareolarmente 74- 111 MBq de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -nanocoloides de albúmina y a continuación se realizó una linfogammagrafía.

Se marcó la localización del ganglio centinela sobre la piel para después adquirir imágenes de fusión SPECT/TC, que proporcionan una correlación anatómica de los ganglios centinela y permiten comprobar si coinciden con el ganglio macado lo que ayuda a planificar la cirugía



Estudio de linfogammagrafía y PECT/TC: Migración hacia dos ganglios centinela en axila izquierda

MATERIAL y MÉTODOS

4. Tratamiento quirúrgico

En el quirófano se localiza el ganglio marcado con semilla con una sonda detectora de su actividad y se extirpa.

Se consideraron ganglios centinelas a los identificados en el territorio determinado por la linfogammagrafía que presentaban actividad con la sonda detectora de radiación gamma en el lecho quirúrgico.

El ganglio marcado y el/los ganglios centinela se remitieron por separado y debidamente identificados al Servicio de Anatomía Patológica.

Se realizó linfadenectomía de los niveles axilares I y II de Berg, en las pacientes con GM y/o GC con resultado positivo

5. Anatomía Patológica

Antes del análisis AP se recuperó la semilla del ganglio marcado con semilla I 125

Los ganglios afectos se clasificaron en:

1. macrometástasis: tamaño 2 mm de diámetro sobre la laminilla-

2. micrometástasis: tamaño entre 0,2 y 2 mm de diámetro sobre la laminilla

3. células tumorales aisladas : tamaño <0,2 mm medido sobre la laminilla

La respuesta patológica en axila se clasificó :

-respuesta completa (ausencia de carcinoma invasivo en los ganglios linfáticos)

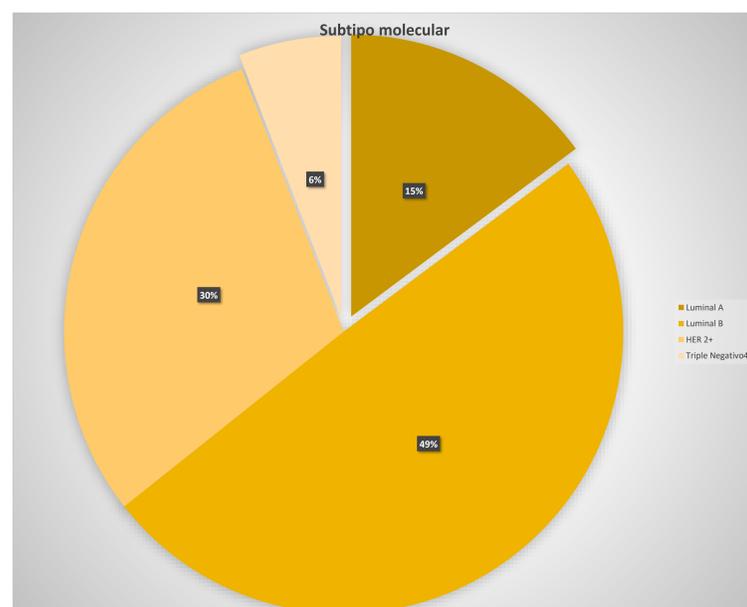
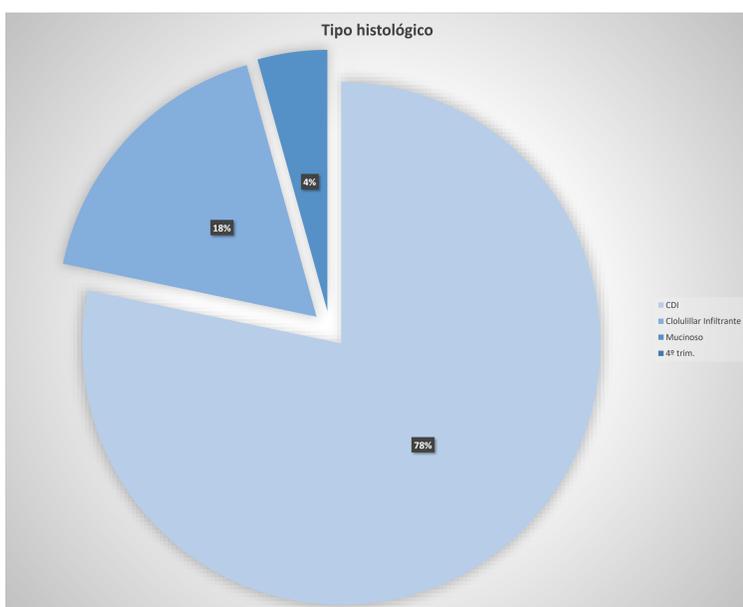
-respuesta parcial (descenso de la categoría T o N o en ambos)

-ausencia de respuesta (sin cambios aparentes en la categoría N cuando se compara con la estadificación clínica o bien un aumento en la categoría N en el examen patológico)

RESULTADOS

Las características clínicas de las pacientes son:

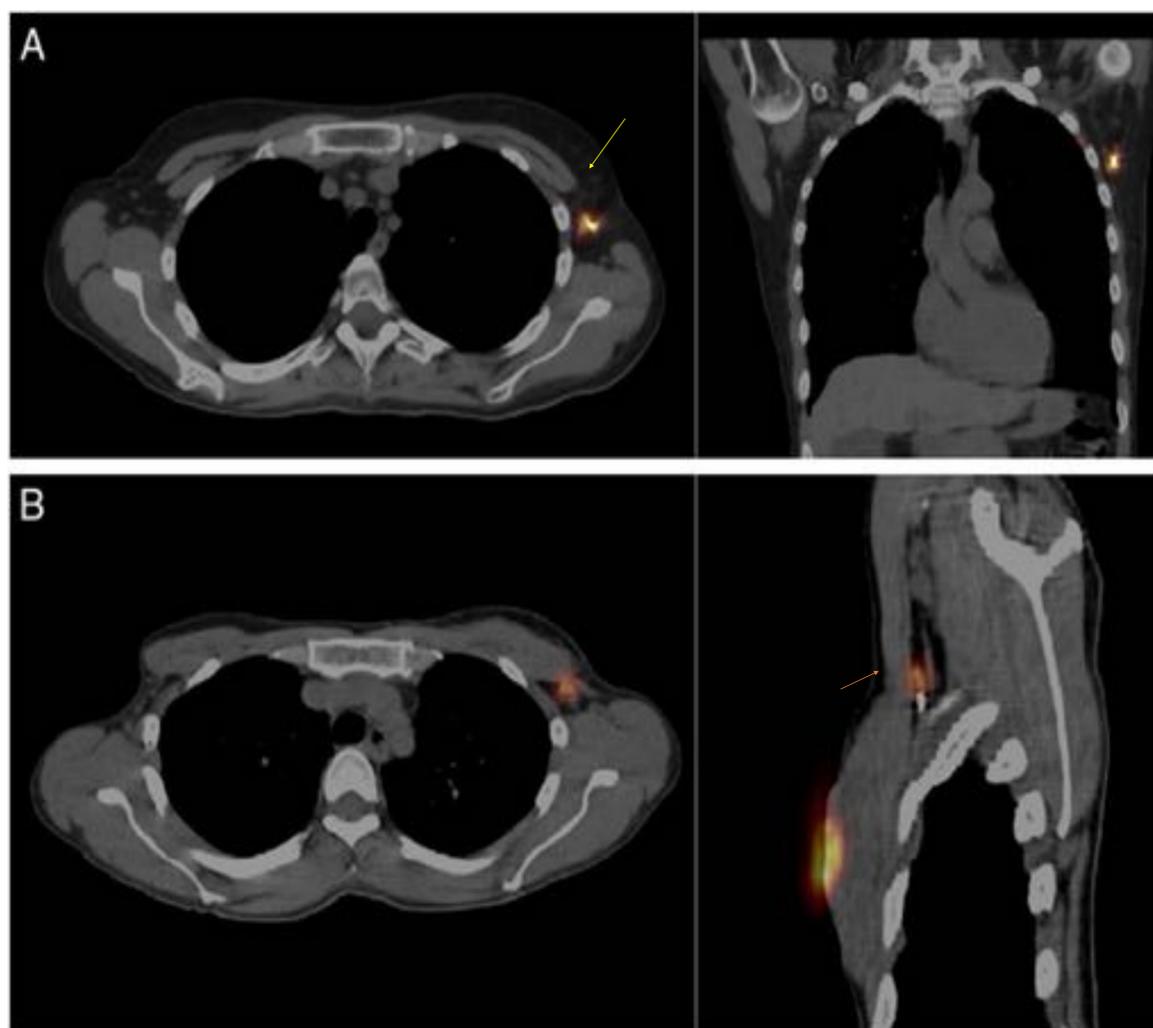
Pacientes N:23	
Edad	49 +/-13.6
Localización :	
-Mama derecha	13(56,52%)
-Mama izquierda	10 (43,47%)
Tamaño	3.2+/-15.3
Tipo histológico	
-ductal infiltrante CDI	18 (78,26%)
-lobulillar infiltrante CLI	4 (17,39%)
-mucinoso	1 (4,34%)
Respuesta patológica completa:	
-mama	8 (34,78%)
-axila	7 (30,4%)
-mama y axila	8 (34,78%)
Subtipo molecular	
-luminal A	3 (13,04%)
-luminal B	10 (43,47%)
-HER 2 +	6 (26,08%)
-Triple negativo	4 (17,39%)
Cirugía de la mama	
-conservadora	18 (69,57%)
-mastectomía	7 (30,43%)



RESULTADOS

En las 23 pacientes se realizó una linfogammagrafía.
La tasa de visualización de ganglios axilares fue del 86,9% (20/23), y el número medio de ganglios $1,61 \pm 0,65$ (rango 1-3). No hubo drenajes extraaxilares.

En 20 pacientes se completó el estudio con un SPECT/TC que evidenció un número medio de ganglios axilares de $1,75 \pm 0,64$ (rango 1-3), y mostró coincidencia entre el **ganglio centinela** y el **ganglio marcado con I125** en 12 pacientes (60,0%).



Linfogammagrafía SPECT/TC.

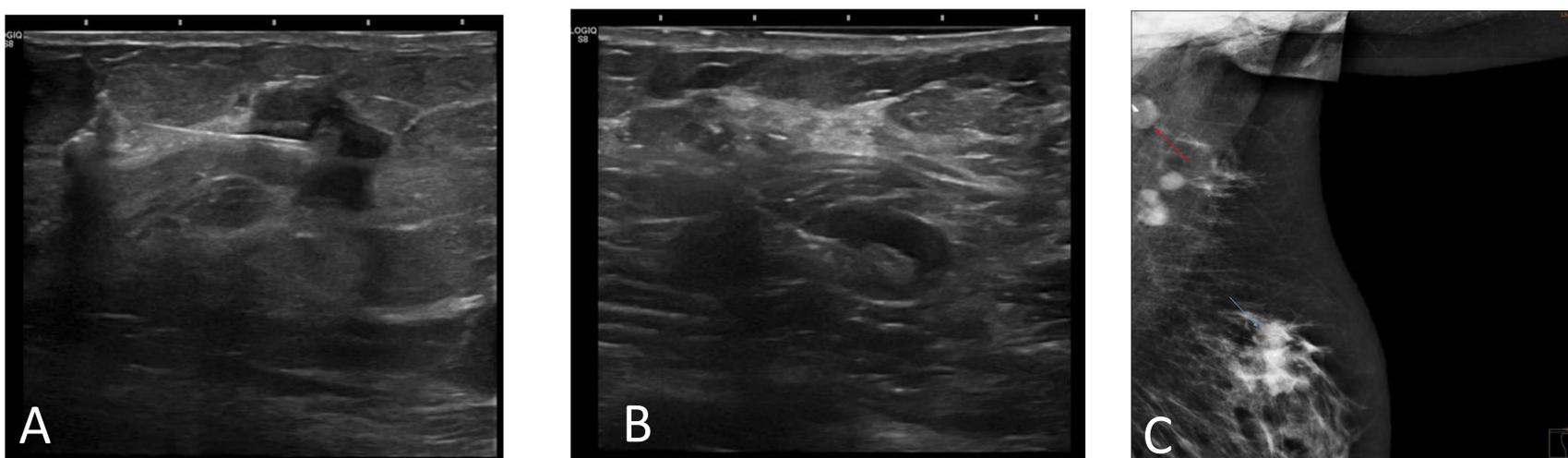
A) Imágenes axial y coronal: GC coincidente con GM en axila izquierda (flecha amarilla)

B) Imágenes axial y sagital :No coincidencia entre GC y GM en axila izquierda. Se aprecia la zona de inyección del radiofármaco en mama izquierda (flecha naranja: semilla)

RESULTADOS

GANGLIO MARCADO CON SEMILLA I125 que NO COINCIDE CON GANGLIO CENTINELA

Paciente de 48 años, CDI triple negativo, Her 2 +, con adenopatía axilar Izquierda positiva. En comité multidisciplinar de mama se decide tratamiento con quimioterapia neoadyuvante



Figuras A y B: Marcaje con semilla I125 guiado con ecografía de mama y axila izquierda

Figura C: comprobación de su correcta ubicación en mamografía (flecha roja semilla en axila y flecha azul semilla en mama)

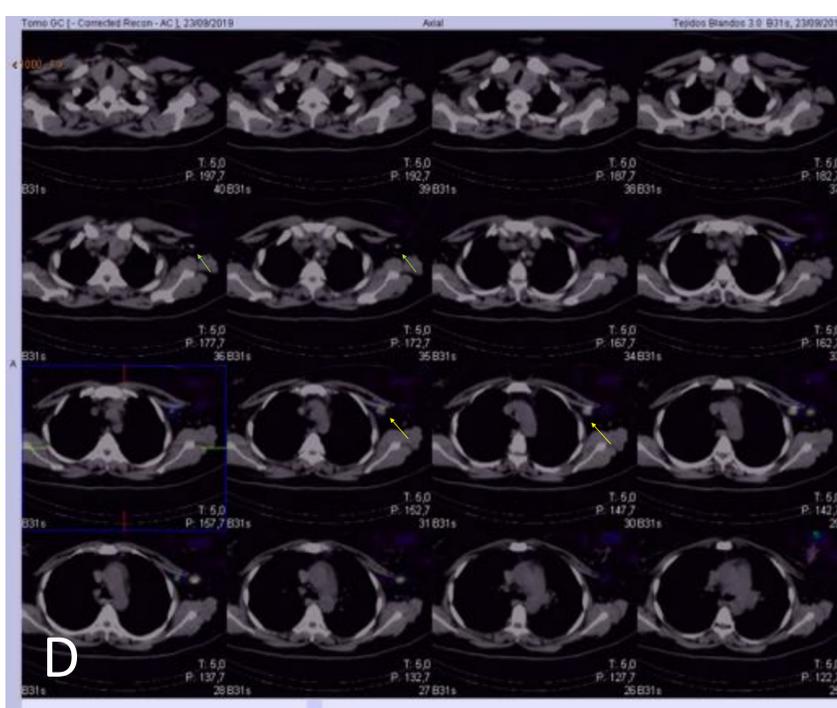
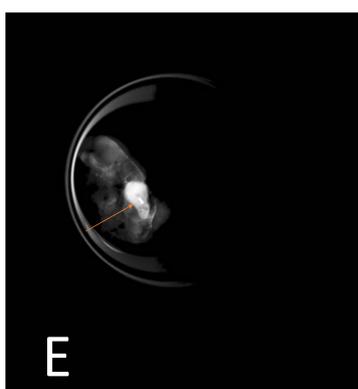


Figura D: SPECT/TC: se visualizan dos ganglios centinelas (flecha amarilla) no coincidentes con el ganglio marcado con semilla I125(flecha verde)



Se realiza exéresis quirúrgica del ganglio marcado con semilla I125 guiado mediante sonda gammagráfica y de los ganglios centinela

Figura E: Mamografía de pieza quirúrgica de ganglio con semilla en su interior (flecha naranja)

RESULTADOS

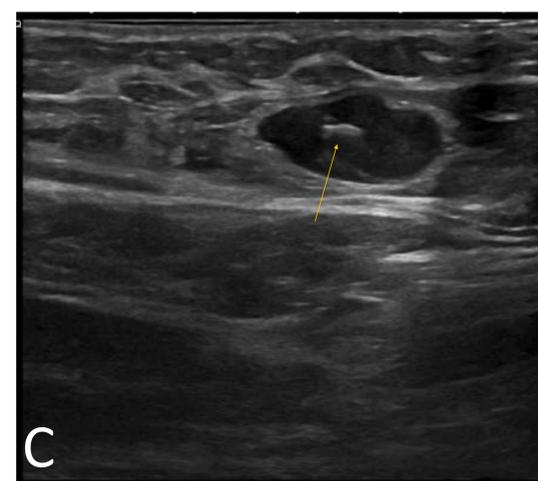
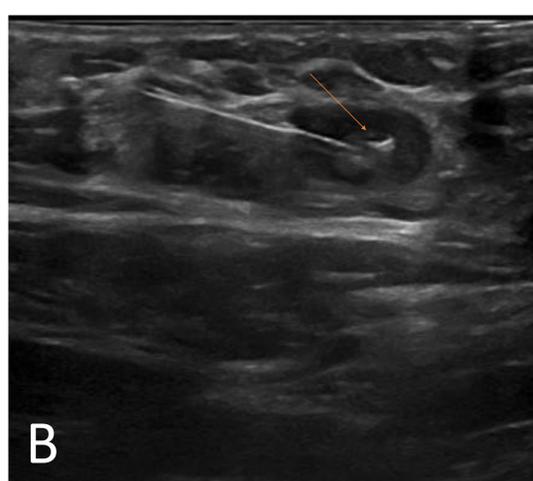
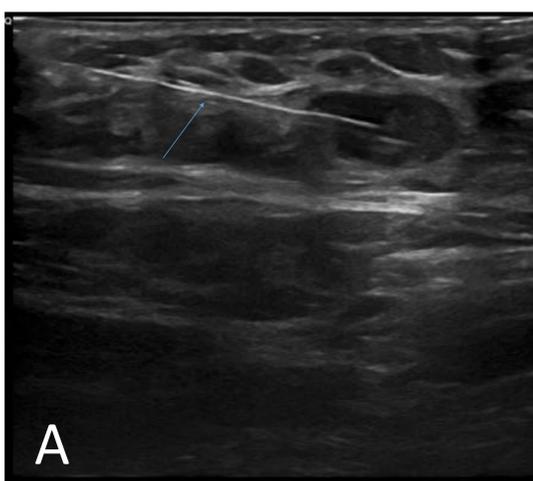
En las 23 pacientes se realizó una RM para la valoración de la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante y en 6 de ellas se completó con ecografía axilar. En la mama, en 20 de las 23 pacientes (86,9%), las técnicas de imagen (RM de mama) identificaron correctamente la situación en el tumor primario:

- respuesta completa, 13 de 13
- persistencia enfermedad, 7 de 10 (3 falsos negativos)

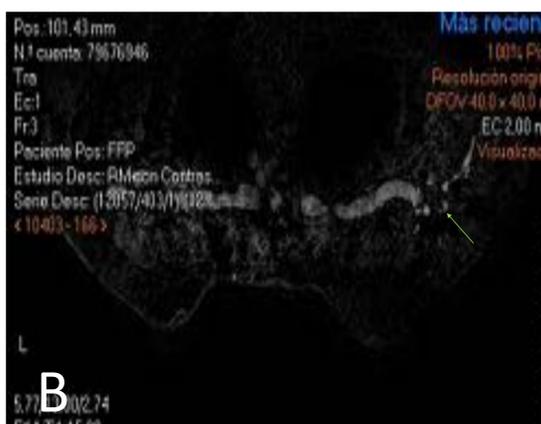
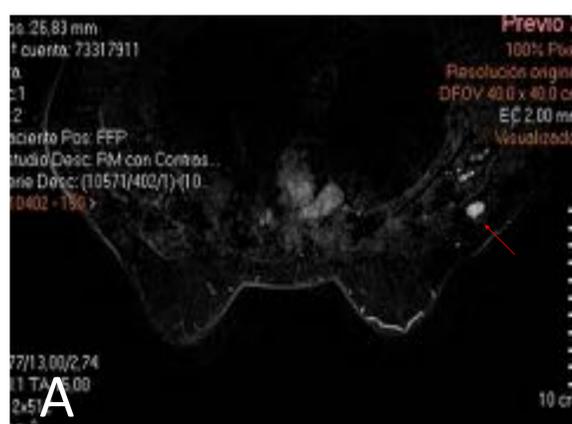
En la axila, en 13 de las 23 pacientes (56,5%), las técnicas de imagen definieron correctamente el estatus axilar pos-QtNeo:

- axila negativa, 9 de 12 (3 falsos positivos)
- axila positiva, 4 de 11 (7 falsos negativos).

En 4 de las 6 mujeres (66,7%) con ecografía axilar se identificó la respuesta axilar: axila negativa, 2 de 2; axila positiva, 2 de 4 (2 falsos negativos).



Paciente de 34 años con CDI grado 3, triple negativo en CSE de MD, con afectación axilar ipsilateral. En comité multidisciplinar de mama se decide QTN y marcaje con semilla I125 de mama y ganglio previamente biopsiado con resultado de infiltración metastásica. A. Ecografía de axila, con ganglio con aguja biselada de 18 g (flecha azul), B. Se deposita la semilla en el centro del ganglio (flecha naranja) C. Ecografía con semilla correctamente poscionada (flecha amarilla)



RM DE MAMA con civ, secuencias de sustracción:
A. RM mama estadificación: adenopatía axilar única sospechosa en nivel 1 de Ver (flecha roja)
B. RM tras tratamiento: respuesta completa en axila. Sutil artefacto ocasionado por la semilla I125 en ganglio (flecha verde)

RESULTADOS

El **ganglio marcado con semilla I¹²⁵ (GM)** se localizó en la cirugía en 22 de 23 pacientes (95,6%):

-9 con resultado anatomopatológico positivo (macrometástasis: 6; micrometástasis: 3)

-13 negativo.

Los **ganglios centinela (GC)** se identificaron en cirugía en 21 de 23 pacientes (91,3%):

-7 con resultado anatomopatológico positivo (macrometástasis: 4, micrometástasis: 3)

-14 negativo

En 16 de 23 pacientes el **ganglio marcado con I¹²⁵ (GM)** se encontraba entre los **ganglios centinela (GC)** identificados en la cirugía y en los restantes casos no coincidían.

Concordancia resultado AP en **GC** y **GM**

	GC	GM	Actitud
+/+	10	10	LA
+/-	1	3	LA
-/-	6	6	-
-/+	4	3	LA

LA: linfadenectomía

RESULTADOS

Se realizó linfadenectomía axilar en 15 pacientes, 10 con GM y GC positivo, y 5 con GM o GC positivos.

En una paciente con GM positivo (micrometástasis) y GC negativo (0/2), no se hizo linfadenectomía axilar por decisión del cirujano.

El resultado anatomopatológico de la linfadenectomía axilar fue:
-en 10 pacientes en las que existía concordancia entre el GM y GC : positivo

-en las 5 pacientes en las que no había concordancia entre el GM y el GC :

- GM(+)/GC(-): 3 positivos, 1 FN para la BSGC
- GM(-)/GC(+): 2 negativos

El número medio de ganglios axilares extirpados en la LAx fue de $12,46 \pm 5,24$ (rango 6-23), y en 10 de las 13 LAx se obtuvieron diez o más ganglios axilares

En todos los casos el análisis anatomopatológico del GM con semilla I¹²⁵ predijo correctamente el estatus axilar posneoadyuvancia

En el 52,2% de las pacientes se obtuvo una pRC tanto en mama (ypT0: 9; ypTis: 3) como en axila (ypN0: 8), con la siguiente distribución según los diferentes subtipos moleculares: luminal A, 0 de 5; luminal B/HER2-, 5 de 10; luminal B/HER2+, 5 de 5; HER2, 1 de 1; y triple negativo, 2 de 2.

RESULTADOS

Paciente	Marcaje con semilla	Coincidencia GM-GC	Ganglio marcado I125	Ganglio centinela	LAX
1	PostQTN	SI	+:micromtx	+micromtx CTA	Negativa 0/23
2	PostQTN	NO	+:macromtx	-	No realizada
3	PreQTN	SI	-	-	No realizada
4	PostQTN	SI	-	-	Negativa 0/16
5	PreQTN	NO	-	-	No realizada
6	PostQTN	SI	+ macromtx	+macromtx	Negativa 0/13
7	PreQTN	NO	-	-	Negativa 0/7
8	PreQTN	SI	-	-	No realizada
9	PreQTN	SI	+ macromtx	+ macromtx	Negativa 0/12
10	PreQTN	SI	+: micromtx	+micromtx	Negativa 0/10
11	PreQTN	SI	-	-	No realizada
12	PreQTN	SI	-	-	Negativa 0/22
13	PostQTN	No marcado		No migración radiofármaco	Positiva 2/10
14	PostQTN	NO	-	-	No realizada
15	PreQTN	NO	+ micromtx	+ micromtx	Negativa 0/11
16	PreQTN	SI	-	-	Negativa 0/10
17	PreQTN	SI	-	-	No realizada
18	PreQTN	SI	+:macromtx	+ macromtx	Negativa 0/8
19	PreQTN	SI	+:macromtx	+ macromtx	Negativo 0/4
20	PreQTN	NO	-	-	No realizada
21	PreQTN	SI	-	-	No realizada
22	PreQTN	SI	-	-	No realizada
23	PreQTN	SI	+:Macromtx	No migración radiofármaco	Positiva 3/13

DISCUSIÓN

Diversos ensayos clínicos han demostrado que la linfadenectomía axilar no implica un aumento de la supervivencia.

Los estudios que analizaron la realización de biopsia selectiva de ganglio centinela tras quimioterapia neoadyuvante con axila positiva determinaron una elevada tasa de falsos negativos.

Varios estudios proponen el estudio del ganglio marcado, en nuestro caso con semilla I125, para valorar la respuesta a la terapia primaria sistémica.

El objetivo es evitar la linfadenectomía en pacientes con respuesta patológica completa en axila

La valoración de la respuesta al tratamiento del ganglio metastásico marcado con semilla I125, que podría predecir el estado ganglionar con similar o mayor precisión que la BSG en la cirugía primaria

Estudios con marcaje con semilla de ¹²⁵I del ganglio axilar positivo [segunda]

Autor	n	Tirada	Tipo de estudio	Edad (rang)	TNM	Tirada BGC	ID/GM	GM/CC	n° CC	LCx	gC/CA	Anatomía patológica
Dinkel ¹⁴	100	MAB	Prospectivo 10/2008-11/2012 Amsterdam, Países Bajos	49 (24-67)	T0-4N1-3	NA	97% n° semilla AP	NA	NA	95%	28,7%	H&E/IHQ
Castro ¹⁵	96	TAD	Prospectivo 2011-2013 Houston, Estados Unidos	49 (23-64)	T0-4N1-2	BSG	100% EX	79,7%	NE	88,7%	41,7%	H&E/IHQ
Dage ¹⁶	30	TAD	Retrospectivo 05/2013-06/2014 Chapel Hill, Estados Unidos	55 (30-71)	T1-4N1	BSG	100% EX	93,7%	4 (3-11)	23,7%	48,7%	H&E/IHQ
Nguyen ¹⁷	29	TAD	Retrospectivo 01/2015-07/2016 Eschenes, Estados Unidos	NE	T0-4N1-3	BSG	100% EX	100%	NE	NE	NE	NE
van der Noordt ¹⁸	139	MAB	Prospectivo 07/2014-07/2017 Amsterdam, Países Bajos	49,3 (23-80)	N1-3	NA	100% n° semilla AP	NA	NA	11,7%	NE	H&E/IHQ

AP: Anatomía patológica; BGC: biopsia del ganglio centinela; C: coartada; GM: ganglio marcado; H&E: hematoxilina-eosina; ID: identificación; IHQ: inmunohistoquímica; LCx: linfadenectomía axilar; NA: no aplicable; NE: no disponible; gC/CA: respuesta completa patológica axilar; El subíndice EX: radiografía.

INCONVENIENTES

1. Necesidad de colaboración estrecha con el Servicio de Medicina Nuclear
2. Problemas relacionados con las regulaciones normativas, administrativas y de protección radiológica para el uso de semilla I125 en una indicación diferente a la braquiterapia en cáncer de próstata y con la dificultad para su obtención en algunos centros
3. En caso de una inadecuada colocación es necesario su recuperación

VENTAJAS

1. La semilla no tiene efecto terapéutico sobre el ganglio axilar metastásico
2. El procedimiento de implantación de la semilla es sencillo y no requiere de curva de aprendizaje
3. Si se produce una respuesta radiológica completa por imagen en el ganglio, se puede localizar el ganglio marcado con semilla I125 con la sonda gammadectora, no siendo necesario localizarlo con otra técnica como el arpón metálico
4. Bajo coste

CONCLUSIONES

El objetivo principal es la disminución de la tasa de falsos negativos de la BSGC aislada postquimioterapia neoadyuvante para reducir el número de linfadenectomías innecesarias

Nuestros resultados son acordes con la bibliografía revisada: la combinación de marcaje con semilla I125 y BSGC, reduce la tasa de falsos negativos, posibilidad de realizar una disección axilar radioguiada y evitar linfadenectomías innecesarias

El marcaje con semillas de I-125 es una técnica factible para la localización intraoperatoria del ganglio positivo biopsiado en combinación con la biopsia selectiva de ganglio centinela. El resultado anatomopatológico del ganglio marcado con semilla I¹²⁵ permite valorar la respuesta axilar tras neoadyuvancia

El mejor ganglio para valorar la respuesta a la terapia primaria sistémica es el biopsiado previamente al tratamiento, con confirmación histológica de infiltración metastásica

En la cirugía la actividad de los ganglios centinelas no interfirió en la localización del ganglio marcado con semilla I¹²⁵

BIBLIOGRAFÍA

1. Donker M. Marking Axillary Lymph Nodes With Radioactive Iodine Seeds for Axillary Staging After Neoadjuvant Systemic Treatment in Breast Cancer Patients The MARI Procedure. *Ann Surg* 2015 Feb;261(2):378-82
2. Ruano Pérez R, Rebollo Aguirre AC, Garcia-Talavera San Miguel P, Díaz Expósito R, Vidal-Sicart S, Cordero García JM. Actualización de la biopsia del ganglio centinela tras quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de mama sin y con afectación ganglionar al diagnóstico. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2018;37:63-70
3. Shirzadi A, Mahmoodzadeh H, Qorbani M. Assessment of sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer in two subgroups: Initially node negative and node positive converted to node negative. A systemic review and metaanalysis. *J Res Med Sci.* 2019;24:18.
4. Zetterlund LH, Frisell J, Zouzos A, Hatschek T, De Boniface J, Celebioglu F. Swedish prospective multicenter trial evaluating sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant systemic therapy in clinically node positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2017;163:103-10
5. Woods RW, Camp MS, Durr NJ, Harvey SC. A review of options for localization of axillary lymph nodes in the treatment of invasive breast cancer. *Acad Radiol.* 2019; 26:80-19
6. Simons JM, Van Nijnatten TJA, Van der Pol CC, Luciten EJT, Koppert LB, Smidt ML. Diagnostic accuracy of different surgical procedures for axillary staging after neoadjuvant systemic therapy in node positive breast cancer. A systematic review and metaanalysis. *Ann Surg.* 2019; 269:432-42

BIBLIOGRAFÍA

7. 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.

8. Lim GH, Teo SY, Gudi M, et al. Initial results of a novel technique of clipped node localization in breast cancer patients postneoadjuvant chemotherapy: Skin Mark clipped Axillary nodes Removal Technique (SMART trial). *Cancer Med.* 2020;9(6):1978-1985.

9. Caudle AS, Yang WT, Krishnamurthy S, et al. Improved Axillary Evaluation Following Neoadjuvant Therapy for Patients With Node-Positive Breast Cancer Using Selective Evaluation of Clipped Nodes: Implementation of Targeted Axillary Dissection. *J Clin Oncol.* 2016;34(10):1072-1078.

10. Diego EJ, McAuliffe PF, Soran A, McGuire KP, Johnson RR, Bonaventura M, et al. Axillary staging after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: A pilot study combining sentinel lymph node biopsy with radioactive seed localization of pretreatment positive axillary lymph nodes. *Ann Surg Oncol.* 2016;23:1549-53

11. Nguyen TT, Hieken TJ, Glazebrook KN, Boughey JC. Localizing the clipped node in patients with node-positive breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy: early learning experience and challenges. *Ann Surg Oncol.* 2017;24:3011-6