

Desenlaces oncológicos del desescalamiento de la cirugía axilar en pacientes con cáncer de mama, en un centro oncológico de referencia en Colombia

Sandra Esperanza Díaz-Casas^a, Andres Augusto Reyes-Agudelo^b, Oscar Alberto Vergara-Gamarra^b, Ximena Briceño-Morales^a, Luis Guzmán-AbiSaab^a, Daniel Contreras-Perez^a, Carlos Lehmann-Mosquera^a, Javier Ángel-Aristizábal^a, Carlos Duarte-Torres^a, Iván Mariño-Lozano^a, Raúl Suárez-Rodríguez^a, Mauricio Garcia-Mora^a, Marcela Núñez-Lemus^c

^aFunctional Unit for Breast and Soft Tissue Tumors, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia.

^bTraining Specialist in Mastology, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia.

^cOffice of the Deputy Director of Research, Epidemiological Surveillance, Promotion, and Prevention of Cancer, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia.

RESUMEN

Introducción: El desescalamiento quirúrgico axilar mediante biopsia de ganglio centinela (SLNB), ha demostrado reducir la morbilidad de las pacientes con cáncer de mama sin comprometer los resultados oncológicos. Sin embargo, existen muy pocas publicaciones sobre su aplicabilidad en escenarios clínicos reales, especialmente en países de medianos recursos.

Metodología: Estudio de cohorte retrospectiva de tipo histórica, que incluyó 787 pacientes con cáncer de mama en estadios clínicos I–IIIA, tratadas entre 2013 y 2023 en el Instituto Nacional de Cancerología (INC) de Colombia. Se analizaron dos grupos según el momento del procedimiento axilar: pacientes sometidas a SLNB como cirugía inicial (Upfront SLNB) y posterior a quimioterapia neoadyuvante (post-NACT SLNB).

Resultados: La tasa global de identificación del ganglio centinela (SLN) fue 99.3%. La positividad del SLN fue en Upfront SLNB 32% y 13.1% post-NACT SLNB. La linfadenectomía axilar (ALND) se omitió en el 56% de las pacientes con ganglio positivo en upfront SLNB, y se evitó en el 86.8% del grupo post-NACT con respuesta axilar completa (ypN0). Las tasas de recaída regional fueron del 2.33% en Upfront SLNB y de 1.39% en post-NACT SLNB. En el análisis multivariado, los principales factores asociados con

recurrencia y mortalidad fueron los subtipos biológicos triple negativo y luminal B Her2 negativo, el grado histológico 2 y el tamaño tumoral ≥ 2 cm. A 60 meses de seguimiento, el 91.4% (IC 95%: 88.9–93.9) estaba libre de recaída (probabilidad libre de recaída (TR)) y la supervivencia global (SG) 96.1% (IC 95%: 94.5–97.7), sin diferencias según la estrategia quirúrgica axilar.

Conclusión: La biopsia de ganglio centinela (SLNB) es un procedimiento oncológicamente seguro en pacientes con cáncer de mama en estadios tempranos, y localmente avanzados con adecuada respuesta al tratamiento sistémico neoadyuvante.

Palabras Clave:

"Neoplasias de la Mama"; "Axila"; "Biopsia del Ganglio Linfático Centinela"; "Exéresis de Ganglios Linfáticos"; "Terapia Neoadyuvante"; "Metástasis Linfática"; "Supervivencia Global"; "Supervivencia Libre de Enfermedad".

Keywords: *"Breast Neoplasms"; "Axilla"; "Sentinel Lymph Node Biopsy"; "Lymph Node Excision"; "Neoadjuvant Therapy"; "Lymphatic Metastasis"; "Overall Survival"; "Disease-Free Survival".*

INTRODUCCIÓN

Para el año 2022, en Colombia se reportaron 17.018 nuevos casos de cáncer de mama, con una tasa de incidencia de 50,7 por 100.000 habitantes y una tasa de mortalidad de 13,3 por 100.000 habitantes [1]. Este tipo de cáncer representó el 27.7% de todas las neoplasias diagnosticadas en mujeres colombianas, posicionándose como la neoplasia de mayor incidencia y mortalidad en el país [2].

El tratamiento del cáncer de mama exige el concurso de varias especialidades oncológicas, siendo el manejo quirúrgico parte primordial del mismo. En la actualidad, la biopsia de ganglio centinela (SLNB) es una técnica estandarizada, reproducible y confiable, que se ha

consolidado como un procedimiento quirúrgico estándar para la estadificación axilar y la definición del tratamiento adyuvante [3].

La SLNB ha revolucionado la estadificación axilar en el cáncer de mama en estadios tempranos, reduciendo significativamente la morbilidad sin impactar la supervivencia global (SG) de las pacientes. En la década del 2000, el estudio multicéntrico ALMANAC [4], publicado por Mansel et al., demostró que las pacientes sometidas a este procedimiento presentaron menor riesgo de linfedema (RR=0.37, IC 95%: 0.23-0.60) (5% vs 13%), menor pérdida sensorial (RR=0.37, IC 95%: 0.27-0.50) (11% vs 31%) y una mejor calidad de vida, en comparación con aquellas que recibieron disección axilar completa (ALND por sus siglas en inglés, Axillary Lymph Node Dissection). El ensayo clínico NSABP B-32 [5], que incluyó 5.600 pacientes T1 y T2 con axila clínicamente negativa (cN0) evidenció que la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de enfermedad (DFS) fueron similares entre el grupo de SLNB como única intervención, y el grupo de ALND en aquellas pacientes con ganglio centinela (SLN) negativo (SG a 8 años: 91.8% vs 90.3%; p=0.12).

Posteriormente, en la década del 2010, se evaluó el beneficio de omitir la ALND en pacientes con ganglios positivos y baja carga axilar. El ensayo ACOSOG Z0011 (2011) [6] aleatorizó 891 pacientes con tumores T1-2, cN0, con reporte en la patología del SLNB de hasta dos SLN positivos para micro o macrometástasis, sin ganglios macroscópicamente patológicos o extensión extranodal grosera (“matted nodes or gross extranodal extension”), tratadas con cirugía conservadora (BCS) y radioterapia (RT) adyuvante de toda la mama de campos tangenciales altos, demostró que en estas pacientes, la omisión de ALND no tuvo impacto en la SG ni en DFS [7]. No obstante, evidencia reciente ha identificado subgrupos de pacientes que podrían beneficiarse de ALND a pesar de cumplir con los criterios de desescalamiento quirúrgico propuestos en el estudio Z0011. En particular, Mamtani et al. (2020) demostraron que la presencia de depósitos tumorales extranodales (ETD) en la grasa axilar y una extensión extracapsular microscópica (ECEm) >2 mm se asocian con una

mayor probabilidad de compromiso de ≥ 4 ganglios no centinela (OR 7.15; IC 95%: 4.04–12.67). Sin embargo, el estudio no evaluó desenlaces clínicos como recurrencia locorregional, supervivencia libre de enfermedad o supervivencia global, por lo que no puede afirmarse que esta mayor carga ganglionar se traduzca necesariamente en un peor pronóstico. Así, aunque los ETD podrían ser marcadores de alto riesgo anatómico, no hay evidencia de que su presencia impacte negativamente en los desenlaces oncológicos, y por tanto su hallazgo no justifica por sí solo la indicación de ALND, incluso en pacientes que cumplen con los criterios del estudio Z0011 [8].

El estudio IBCSG 23-01 (2013) [9] confirmó estos hallazgos en pacientes con micrometástasis. El ensayo AMAROS (2014) [10] mostró que los pacientes con SLNB y radioterapia axilar tienen un control oncológico similar a la ALND, con menor riesgo de linfedema, lo cual fue confirmado en el estudio OTOASOR (2021) [11], apoyando la omisión de la ALND en estos pacientes. El estudio SENOMAC incluye una mayor proporción de pacientes con mastectomía (36%), hasta dos ganglios centinela positivos con macro metástasis, y sin restricción por extensión extracapsular demostrando que la omisión de ALND no comprometía la supervivencia global ni el control locorregional en ninguno de estos subgrupos [12].

Así mismo, la realización de ganglio centinela posterior a la quimioterapia neoadyuvante (post-NACT SLNB post neoadjuvant sentinel lymph node biopsy) se introdujo en varios estudios. El ensayo ACOSOG Z1071 [13] demostró una tasa de falsos negativos (FNR) del 12.6% en pacientes cN1, sugiriendo que el SLNB puede no ser suficiente si se extirpan menos de 2 ganglios. La marcación dual (tinte y radiocoloide) redujo la FNR al 10.8%. El estudio SN-FNAC [14] de Boileau et al., reportó una FNR del 8.4% en pacientes con ganglios inicialmente positivos que aumentó al 13.3% al considerar la enfermedad micro metastásica, permitiendo evitar la ALND en el 30.3% de los casos. El estudio SENTINA [15] mostró una FNR del 14.2% en pacientes que pasaron de cN1 a ycN0, con una tasa de detección del ganglio del 80.1%. Finalmente, el estudio GANEA 2 [16] confirmó que en pacientes cN0 con SLN negativo llevadas a quimioterapia neoadyuvante (NACT), la omisión

de la ALND es segura, con una supervivencia global de 97.2% y una FNR del 11.9%. Estos estudios respaldan el uso selectivo de post-NACT SLNB en pacientes con estado axilar inicial cN0 o cN1 que logran la respuesta completa axilar (ycN0) después del tratamiento sistémico. Para aumentar la tasa de identificación del SLNB y disminuir los falsos negativos se aconseja emplear técnicas como la marcación dual (tinte y radiocoloide) o la resección de al menos tres ganglios centinela, considerar la marcación con clip quirúrgico del ganglio y el uso de citoqueratinas AE1/AE3 en la patología [16]. Este enfoque no compromete el control oncológico y permite reducir significativamente la morbilidad asociada a procedimientos más invasivos, como la ALND.

El presente estudio evaluó los resultados oncológicos de la SLNB en la Unidad Funcional de Mama del Instituto Nacional de Cancerología (UFM-INC) (Bogotá, Colombia), durante un periodo de 10 años (2013 y 2023), en pacientes con tumores en estadios tempranos I y IIA que se sometieron a SLNB como procedimiento quirúrgico inicial (Upfront SLNB), y en pacientes con tumores localmente avanzados IIB y IIIA (únicamente T3 N1), tratados con quimioterapia neoadyuvante (NACT) y posteriormente llevadas a biopsia de ganglio centinela (post-NACT SLNB).

METODOLOGÍA

Diseño del estudio y elegibilidad de pacientes

Se desarrolló un estudio retrospectivo observacional, analítico, de tipo cohorte histórica, que incluyó pacientes con diagnóstico confirmado de cáncer de mama infiltrante registradas en la base de datos prospectiva de la UFM-INC, desde el 1 de septiembre de 2013 hasta el 31 de agosto de 2023, que se sometieron a biopsia de ganglio centinela como tratamiento inicial (Upfront SLNB) en estadios clínicos I y IIA, y biopsia de ganglio centinela post quimioterapia neoadyuvante (post-NACT SLNB) en estadios clínicos IIA, IIB y IIIA (T3N1).

Se realizó la búsqueda en la base de datos de la UFM-INC identificando los registros clínicos de todas las pacientes que se sometieron a SLNB durante el periodo de tiempo descrito. Posteriormente, estos registros fueron revisados en el sistema de historias clínicas SAP para verificar las pacientes que cumplían con los criterios de inclusión del estudio: mujeres mayores de 18 años con confirmación histopatológica de cáncer de mama infiltrante, estadificación clínica I a IIIA (únicamente T3, N1), llevadas Upfront SLNB o post-NACT SLNB más cirugía del tumor primario, tratamiento sistémico adyuvante completo (quimioterapia y/o terapia blanco y/o terapia hormonal) y radioterapia (RT) en el INC. Se excluyeron aquellas pacientes con diagnóstico de carcinoma ductal in situ, procedimiento quirúrgico realizado en otra institución, pacientes que no continuaron controles en la UFM-INC después de completar la estadificación clínica inicial, en quienes no se logró identificar el SLN en el acto quirúrgico, y por consiguiente se realizó ALND, pacientes de sexo masculino y quienes recibieron terapia hormonal neoadyuvante. Las variables del estudio incluyeron características sociodemográficas clínicas y de anatomía patológica (AP) de la biopsia inicial y de la pieza quirúrgica, tipos de tratamiento administrados y seguimiento clínico.

Los protocolos de la UFM-INC permiten omitir la ALND en pacientes con SLN positivo cuando el reporte histológico informe hasta dos ganglios positivos para micro o macro metástasis, ECE \leq 2 mm, siempre que reciban RT adyuvante con campos tangenciales altos de toda la mama o la pared torácica y la región axilar baja [7]. A su vez, para la realización de SLNB post-NACT, se incluyen pacientes con cáncer de mama infiltrante T1, T2 y T3, con axila N0 o N1, respuesta ecográfica y clínica en axila posterior a NACT, colocación de clip en los N1, marcación dual (linfogammagrafía y azul de metileno), resección de mínimo tres ganglios; procesamiento del ganglio con cortes de 2 mm de espesor a cada ganglio centinela y estudios de inmunohistoquímica con citoqueratinas AE1/AE3 a todos los ganglios resecados. Como conducta estándar si el reporte de

patología del SNL es positivo o si no se identifica el SLN durante el procedimiento quirúrgico se realiza ALND [17].

La NACT fue administrada de acuerdo con el tipo biológico del cáncer de mama, todos los pacientes con tumores HER2 recibieron terapia anti HER2 con trastuzumab y/o pertuzumab. La RT adyuvante se ordenó a todos los pacientes llevados a cirugía conservadora y los pacientes sometidos a mastectomía con tumores mayores de 5 cm, bordes positivos o cercanos y ganglios positivos. El tratamiento sistémico adyuvante incluyó terapia anti HER2 en pacientes con tumores HER2 positivo, quimioterapia adyuvante y terapia endocrina en pacientes con receptores hormonales (RH) positivos.

Dos autores (ARA y OVG) extrajeron e ingresaron los datos en una plataforma electrónica (REDCap) diseñada para registrar la información de las variables clínicas del estudio. La calidad y fidelidad de la información fue revisada por una asistente de investigación asignado por la División de Investigación del INC. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del INC según el Acta N° 0004-24 del 28 de febrero de 2024, bajo las normas contempladas en la declaración de Helsinki (Fortaleza, Brazil 2013) y de la Conferencia Mundial de Armonización para las Buenas Prácticas Clínicas (ICH-GCP E6, 1996) [18] .

Análisis Estadístico

Se llevó a cabo un análisis descriptivo para caracterizar el perfil demográfico, clínico, anatomopatológico y el tratamiento recibido por las pacientes del estudio. Para las variables cuantitativas se utilizaron la media y la desviación estándar en caso de distribución normal, o la mediana y el rango intercuartílico para aquellas con distribución no normal. Las variables cualitativas se presentaron mediante frecuencias absolutas y relativas.

El desenlace primario de interés fue el tiempo hasta la recurrencia (TR), definido como el intervalo transcurrido desde la fecha del primer procedimiento quirúrgico para el tratamiento

del cáncer de mama, hasta la fecha de confirmación de cualquier recurrencia (local, regional, sistémica o mixta). La supervivencia global (SG) se definió como el tiempo transcurrido desde la cirugía inicial hasta la fecha de muerte del paciente (por cualquier causa). [19] Para las pacientes sin registro de citas de control en el último año, se realizó un seguimiento telefónico durante enero y febrero de 2025 para determinar el estado de salud y evitar pérdidas de seguimiento. Los casos que no presentaron el evento de interés fueron censurados a la derecha. La frecuencia de estos desenlaces se calculó utilizando tasas de incidencia expresadas como eventos por 100 pacientes/año, junto con sus respectivos intervalos de confianza (IC) al 95%. Se calcularon los porcentajes de recurrencia local, regional, a distancia o mixta, utilizando el número total de pacientes de la cohorte como denominador. La respuesta patológica se reportó según el informe de anatomía patológica (AP) disponible. En aquellos casos donde no se reportaba de forma explícita el puntaje de Residual Cancer Burden (RCB), se realizó el cálculo introduciendo los parámetros informados en la herramienta en línea validada del protocolo del MD Anderson Cancer Center para calcular la Carga Residual de Cáncer (RCB), después del tratamiento neoadyuvante [20, 21].

Se utilizó el método de Kaplan-Meier para estimar la probabilidad de supervivencia, mientras que la prueba de Log-Rank se aplicó para el análisis estratificado. Se utilizaron modelos de riesgos proporcionales de Cox para calcular los cocientes de riesgos (HR) y el IC del 95% de cada factor pronóstico mediante análisis univariados y multivariados. Los factores fueron seleccionados de acuerdo con la experticia clínica y según lo reportado en la literatura. Finalmente, para evaluar posibles factores asociados a la positividad del SLN, se realizó un análisis bivariado en el subconjunto de pacientes llevadas a Upfront SLNB, utilizando la prueba Chi-cuadrado o la prueba de Fisher-Freeman-Halton, según correspondiera, en las variables cualitativas. Se aplicó el modelo de regresión logística no ajustada para determinar el impacto de cada variable predictiva de interés en el Odds Ratio, como medida del efecto de la positividad de los ganglios centinela. Todos los

contrastes fueron bilaterales, y se consideró estadísticamente significativo un p-valor <0.05. Los análisis estadísticos se realizaron utilizando el software R-Project, versión 4.3.3 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

RESULTADOS

Entre el 1 de septiembre de 2013 y el 31 de agosto de 2023, se revisaron un total de 1.108 historias clínicas de pacientes que fueron llevadas a SLNB en la UFM-INC. Después de la revisión de los registros clínicos, 793 pacientes cumplieron los criterios de inclusión del estudio; de este grupo se excluyeron seis pacientes, cinco por no identificación del SLN, y una del grupo post-NACT SLNB porque al terminar el tratamiento sistémico fue trasladada a otra institución. Finalmente se incluyeron 787 pacientes: 81.7% (n=643) fueron sometidas a Upfront SLNB, mientras que 18.3% (n=144) fueron llevadas a post-NACT SLNB. La Figura 1 detalla las causas de exclusión para el análisis final.

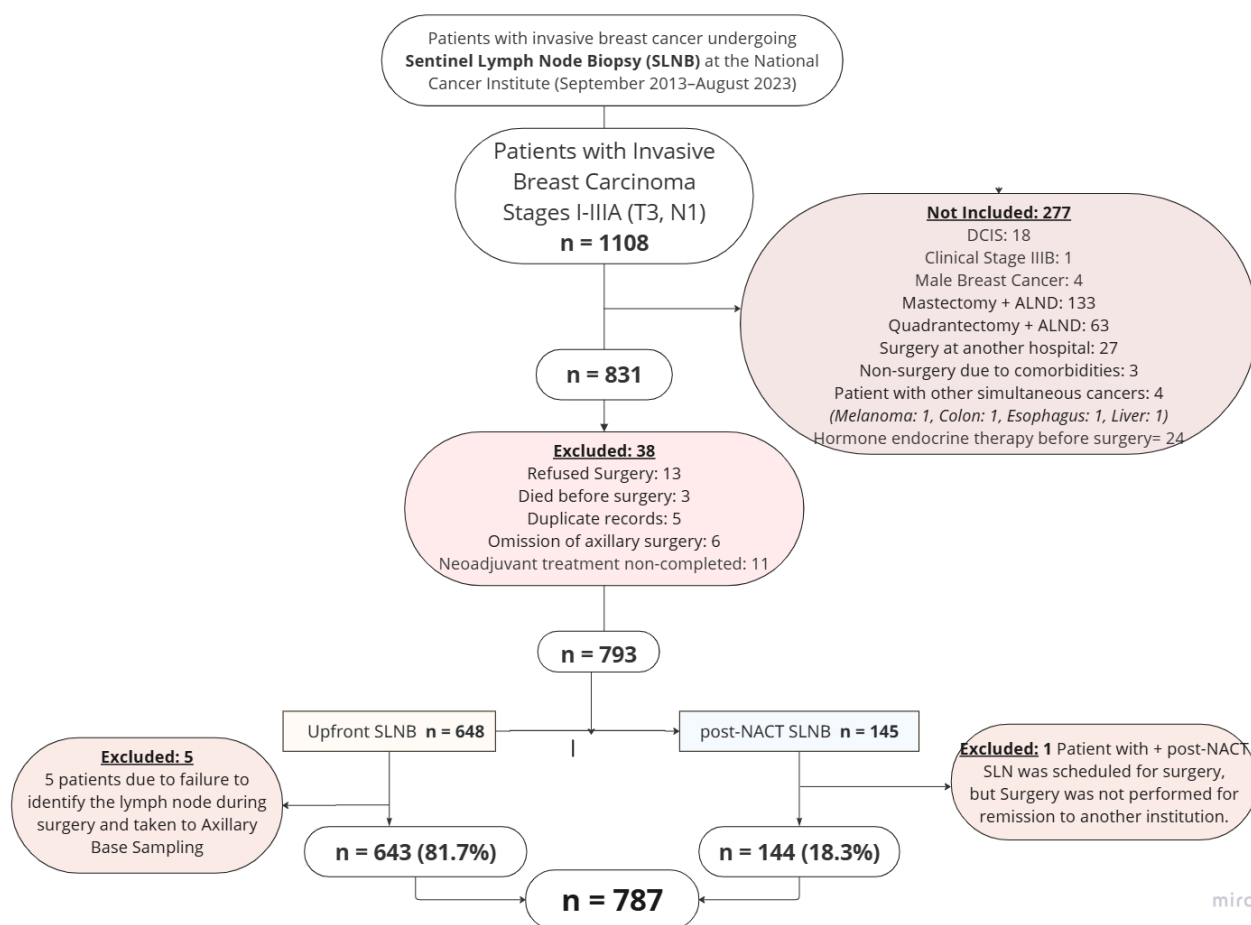


Figure 1. Patient selection flowchart.

Abbreviations: SLNB = Sentinel Node Biopsy, DCIS = Ductal Carcinoma In Situ, ALND = Axillary Dissection; Upfront SLNB = Sentinel lymph node biopsy at the time of the initial surgery, before any systemic therapy such as neoadjuvant chemotherapy or endocrine therapy has been administered; Post-NACT SLNB = Post-neoadjuvant Sentinel Node Biopsy.

Características clinicopatológicas: De las 787 pacientes incluidas en el estudio, la edad media fue 59.9 ± 11.5 años; el 80.8% (n=636) tenían 50 años o más. El 62.9% (n=495) se encontraban en estadio clínico IIA, 32.4% (n=255) en estadio I. Del grupo post -NACT SLNB 15 (10.41%) pacientes fueron estadificadas como cN1. En cuanto a la biología tumoral, el subtipo biológico luminal A fue el más frecuente 50.8% (n=400), seguido por Luminal B HER2 (-) en un 31.6% (n=249). De acuerdo con la histopatología, la mayoría de los casos eran de tipo histológico ductal infiltrante (NOS) en un 87.9% (n=692) y de grado histológico 2, en un 68.6% (n= 540). El 65.4% (n=515) tenían tumores T2. La presencia de invasión linfovascular (LVI) fue positiva en el 23.9% (n= 188).

Resultado del ganglio centinela: La tasa de identificación del SLN fue 99.36% (782/787) en toda la cohorte; para el grupo de Upfront SLNB 99.22% (643/648), mientras que para el grupo de post-NACT SLNB fue 100%. Las cinco pacientes en las que no se identificó el SLN fueron excluidas del estudio. La técnica más utilizada para la identificación del SLN fue tecnecio 99 (99mTc) (90.2%; n=710); en la mayoría de los casos (44.4%; n=349) se identificó solo un SLN, siendo positivo para metástasis el 28.6% (n=225). En el grupo Upfront SLNB fue 32% (n=206), y para el grupo post-NACT SLNB 13.1% (n=19).

El compromiso del SLN varió significativamente según el tamaño tumoral, evidenciando que en las pacientes con tumores T1a-T1b, el SLN resultó positivo en el 22% (n=19) de los

casos; en los tumores T1c la positividad fue 24.4% (n=43); para los tumores T2 del 31.2% (n=161) y para los T3 del 20% (n=2).

Entre las 225 pacientes de la cohorte con SLN positivo para metástasis, el compromiso por macro metástasis (pN1) se reportó en el 81.3% (n=183) de los casos; 17.3% (n=39) micro metástasis (pN1mi) y solo 1.33% (n=3) células tumorales aisladas (pN0(i+)). Se realizó omisión de ALND en el 56% (n=126) de las pacientes con SLN positivo en el grupo Upfront SLND. Del total de pacientes con SLN positivo, 99 (43.5%) tenían indicación de ALND, pero solo se realizó en 98, porque una paciente no aceptó la realización del procedimiento. De las 98 pacientes sometidas a ALND, el 80.6%, (n=79) eran pacientes del grupo Upfront SLNB, y en este grupo, 54.4% (n=43) tenían ganglios positivos en el informe de AP de la ALND, mientras, que en las 19 (19.4%) pacientes del grupo de post-NACT SLNB, el informe de AP mostró ganglios positivos en el 26.3% (n=5).). De las 19 pacientes con SLN positivo del grupo de post-NACT SLNB, tres habían sido estadificadas como cN1 su biología tumoral era luminal B Her2 negativo, dos de ellas tenían RCB II y la otra RCB III. Así mismo, de las 15 pacientes con N1c, en cinco se obtuvo pCR completa, ninguna presentó progresión de la enfermedad y al cierre de la recolección de los datos las 15 se encontraban vivas y sin enfermedad. En las 16 pacientes con SLN positivo cuya estadificación ganglionar era cN0, en cinco se identificó compromiso ganglionar metastásico en la ALND. Es decir, se evitó la ALND en el 86.81% (n=125) de las pacientes que recibieron NACT.

Al analizar el número de ganglios comprometidos en ALND, según el informe histopatológico, se encontró que en el grupo Upfront SLNB (n = 79), el 92.4% (n = 73) presentaron macro metástasis. De estas, 34.2% (n = 25) tenían entre 1-3 ganglios positivos (pN1) y 19.2% (n = 14) presentaron compromiso de 4 o más ganglios (>pN2). Por otro lado, el informe de AP reportó micrometástasis (pN1mi) en el 7,6% restante (n = 6); de estas pacientes, dos tenían entre 1 y 3 ganglios comprometidos (pN1), otras dos presentaron 4 o más ganglios positivos (>pN2) y las dos restantes no mostraron compromiso tumoral en los

ganglios resecaos (pN0). Ninguna paciente presentó células tumorales aisladas en la disección axilar (pN0(i+)).

En el grupo con SLNB post-NACT (n = 19), el 94,7% (n = 18) presentaron macrometástasis (ypN+). De estas, el 27,8% (n = 5) tuvieron entre 1 y 3 ganglios comprometidos (ypN1), mientras que en las 13 restantes no se evidenció compromiso ganglionar en la ALND (ypN0). La paciente restante presentó células tumorales aisladas (pN0(i+)) sin compromiso ganglionar en la ALND (ypN0). No se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el tipo de compromiso ganglionar en el ganglio centinela (macrometástasis o células tumorales aisladas) y la presencia de ganglios positivos en ALND (p = 0.4357). La Tabla 1 presenta las características clínicas y patológicas de las pacientes incluidas en el estudio.

En relación con las complicaciones post quirúrgicas, estas se reportaron en el 7.24% (n = 57) del total de pacientes de toda la cohorte, siendo más frecuentes en el grupo Upfront SLNB (84.8%, n=48). La complicación más frecuente fue el seroma en 35 pacientes, seguido de la infección de sitio operatorio superficial en siete pacientes, linfedema y dolor neuropático en una paciente.

Table 1. Main characteristics of patients diagnosed with breast cancer undergoing SLNB (n = 787).

Clinical and Histopathological Data		
Age (Years)	Mean ± SD	59.9 ± 11.5
Age (Years), n (%)	<50	151 (19.2)
	≥ 50	636 (80.8)
Tumor size (T), n (%)	cT1a-cT1b	86 (10.9)
	cT1c	176 (22.4)
	cT2	515 (65.4)
	cT3	10 (1.30)
Node involvement (N), n (%)	N0	772 (98.1)
	N1	15 (1.90)
Clinical stage, n (%)	I	255 (32.4)
	IIA	495 (62.9)
	IIB	34 (4.30)
	IIIA	3 (0.40)

Histological type, n (%)	Ductal (NOS)	692 (87.9)
	Lobular	43 (5.50)
	Other	52 (6.60)
Histological grade, n (%)	1	149 (18.9)
	2	540 (68.6)
	3	92 (11.7)
	No data	6 (0.80)
Molecular subtype, n (%)	Luminal A	400 (50.8)
	Luminal B HER2-	249 (31.6)
	Luminal B HER2+	60 (7.60)
	Her2+	19 (2.40)
	Triple-negative	59 (7.50)
Prognostic data of the surgical specimen		
Pathological tumor size, n (%)	T0	77 (9.80)
	T1a-T1b	91 (11.6)
	T1c	286 (36.3)
	T2	304 (38.6)
	T3	22 (2.80)
	No data	7 (0.90)
Histological grade[†], n (%)	1	96 (12.2)
	2	543 (69.0)
	3	148 (18.8)
Lymphovascular invasion, n (%)	Positive	188 (23.9)
	Negative	529 (67.2)
	No data	70 (8.89)
Sentinel node technique, n (%)	99mTc	710 (90.2)
	Methylene Blue	50 (6.40)
	Dual	23 (2.90)
	No data	4 (0.50)
Number of sentinel nodes identified n (%)	1	349 (44.3)
	2	236 (30.0)
	≥ 3	202 (25.7)
Sentinel lymph node report, n (%)	Negative	562 (71.4)
	Positive	225 (28.6)
<i>Sentinel lymph node result[‡]</i>	<i>Macrometastasis</i>	183 (81.3)
	<i>Micrometastasis</i>	39 (17.3)
	<i>Isolated tumor cells</i>	3 (1.33)
<i>Number of positive lymph nodes[‡]</i>	1	137 (60.9)
	[2-3]	55 (24.4)
	≥ 4	33 (14.7)
Number of lymph nodes in ALND		
<i>UpFront SLNB (n = 79)</i>	0	36 (45.6)
	[1-3]	27 (33.2)
	≥ 4	16 (20.2)
<i>SLNB post-NACT (n = 19)</i>	0	14 (73.7)
	[1-3]	5 (26.3)
	≥ 4	0 (0.00)
Margin involvement, n (%)	Negative	748 (95.0)

	Positive	39 (5.00)
<i>Margin status</i>	1 margin	30 (76.9)
	2 margins	7 (17.9)
	3 margins or more	2 (5.13)
	<hr/>	
Residual Cancer Burden (RCB)•		
RCB class	RCB-0	44 (30.6)
	RCB-1	10 (6.94)
	RCB-2	70 (48.6)
	RCB-3	11 (7.64)
	No data	9 (6.25)

Abbreviations: SD: standard deviation; SLNB: Sentinel Lymph Node Biopsy; ALND: Axillary Lymph Node Dissection; NACT: Neoadjuvant Chemotherapy; †: Nottingham classification; ‡: Percentage over those patients with positive sentinel lymph node report; ¶: Percentage over those patients with positive resection margins; •: Percentage over those patients who underwent neoadjuvant chemotherapy (n = 144).

Tipos de tratamiento: La cirugía conservadora se realizó en el 74.2% (n=584) de los casos. El 16.7% (n=130) de las pacientes requirió tratamientos quirúrgicos adicionales. El esquema de quimioterapia neoadyuvante (NACT) más utilizado fue la combinación de antraciclinas y taxanos (AC-T) en el 52.8% (n=76) de las pacientes. Se reportó respuesta patológica completa (pCR), calculada como RCB 0 (cero) según la escala del MD Anderson Cancer Center [20], en el 30.56% (n=44) de los casos, con una marcada diferencia para los tumores HER2 y triple negativo, 40% y 35%, respectivamente. En nueve pacientes no se logró calcular la Tasa de Respuesta Patológica, porque para el 2013 no estaba estandarizada esta escala por el grupo de patología del INC. El 38.5% (N=303) de las pacientes recibió quimioterapia adyuvante basada en antraciclinas más taxanos, y 86.7% (n=682) hormonoterapia adyuvante. La RT adyuvante se administró en el 76.8% (n=605) de las pacientes. La Tabla 2 describe los tipos de tratamiento administrados.

Table 2. Types of treatment administered to patients in the cohort (n = 787).

Treatment Type

Initial treatment[†], n (%)	Neoadjuvant chemotherapy	144 (18.3)
	Breast surgery	643 (81.7)
Neoadjuvant chemotherapy regimen[†], n (%)		144 (18.3)
	AC-T	76 (52.8)
	AC-TH	22 (15.3)
	TRAIN 2	11 (7.64)
	AC-TC	6 (4.17)
	Other	29 (20.1)
Type of breast surgery[†], n (%)	Conserving surgery*	584 (74.2)
	Mastectomy	203 (25.8)
Type of axillary surgery[†], n (%)	SLNB only	689 (87.5)
	SLNB + ALND	98 (12.5)
Management of positive sentinel lymph node[†], n (%)		225 (28.1)
<i>Type of management</i>	<i>Omission of dissection**</i>	126 (56.0)
	ALND	98 (43.5)
	Patient refused ALND	1 (0.44)
Additional surgical treatments[†], n (%)		130 (16.7)
<i>Type of treatments</i>	ALND only	90 (69.2)
	Margin expansión only	25 (19.2)
	ALND + margin expansion	6 (4.62)
	Simple mastectomy	5 (3.85)
	Simple mastectomy + margin expansion	2 (1.54)
	ALND + simple mastectomy	2 (0.76)
Adjuvant systemic therapy[†], n (%)		303 (38.5)
	Chemotherapy alone	217 (71.6)
	Chemotherapy + target therapy	17 (5.61)
	Target therapy alone	36 (11.8)
	Other	33 (10.9)
Adjuvant endocrine therapy, [†] n (%)		682 (86.7)
	Tamoxifen	269 (39.4)
	AI	238 (34.9)
	Tamoxifen + AI	164 (24.0)
	Other	11 (1.61)
Adjuvant radiotherapy[†], n (%)		605 (76.8)
<i>Used dose</i>	5 fractions 5 Gy ea.	70 (11.6)
	16 fractions 2.6 Gy ea.	303 (50.1)
	25 fractions 2 Gy ea.	143 (23.6)
	Other	86 (14.2)
	No data	3 (0.49)

Abbreviations: SLNB: Sentinel lymph node biopsy; ALND: Axillary Lymph Node Dissection; AC: Anthracycline, Cyclophosphamide; T: Taxanes; TH: Taxanes and Trastuzumab, TC: Taxane and Cyclophosphamide; AI: Aromatase Inhibitor. †: Percentage over the entire cohort of patients (n = 801); *: Includes quadrantectomy and oncological mammoplasty; **: Only in SLNB at upfront surgery

Factores Predictivos para positividad del SLN: La edad, el grado histológico y el subtipo molecular fueron factores que no se asociaron con positividad del SLN en el subconjunto de pacientes llevadas a Upfront SLNB. En el análisis de regresión logística no ajustado, los

estadios clínicos localmente avanzados IIB-III A ($p = 0.031$), la histología lobulillar ($p = 0.034$) y la invasión linfovascular (LVI) ($p < 0,01$), se asociaron con la presencia de SLN positivo (Tabla 3). En el análisis de regresión logística ajustada se encontró que, los estadios clínicos IIB-III A (OR 3.01 CI95% 1.03-9.07 ($p = 0.045$)), la histología lobulillar (OR 3.28 CI95%1.09-10.60 ($p = 0.098$)) y la LVI (OR 5.41 CI95% 3.64-8.11($p < 0.01$)), tuvieron una asociación estadísticamente significativa con la positividad del SLN (Figura 2). Para el grupo de pacientes post-NACT SLNB, se intentó ajustar este análisis con las mismas variables que el grupo Upfront SLNB, pero dado el bajo número de pacientes con SLN positivo las estimaciones fueron muy inestables, solo se encontró como factor de riesgo independiente para este grupo la invasión linfovascular (OR=15.3, CI 95% (4.85-52.1).

Table 3. Factors Predictive of Positive Lymph Nodes (SLNB) – unadjusted analysis

Characteristic	Lymph nodes		OR [CI95%]	p-value
	Positive	Negative		
Age (Years), n (%)				
< 50	41 (19.9)	74 (16.9)	Ref.	
≥ 50	165 (80.1)	363 (83.1)	0.82 [0.54, 1.26]	0.360
Clinical stage, n (%)				
I-IIA	195 (94.7)	428 (97.9)	Ref.	
IIB-III A	11 (5.3)	9 (2.1)	2.98 [1.09, 6.75]	0.031
Histological type, n (%)				
Other	11 (5.3)	37 (8.5)	Ref.	
Invasive ductal (NOS)	178 (86.4)	379 (86.7)	1.58 [0.81, 3.31]	0.198
Invasive lobular	17 (8.3)	21 (4.8)	2.72 [1.09, 7.06]	0.034
Histological grade, n (%)				
1	24 (11.7)	66 (15.1)	Ref.	
2	152 (73.8)	301 (68.9)	1.39 [0.85, 2.34]	0.204
3	30 (14.6)	70 (16.0)	1.18 [0.62, 2.23]	0.611
LVI, n (%)				
Negative	90 (43.7)	320 (73.2)	Ref.	
Positive	102 (49.5)	68 (15.6)	5.33 [3.64, 7.88]	<0.01
Molecular subtype, n (%)				
Luminal A	133 (64.6)	243 (55.6)	Ref.	

Luminal B HER2-	57 (27.7)	144 (33.0)	0.71 [0.48, 1.05]	0.088
Luminal B HER2+	7 (3.4)	22 (5.0)	0.57 [0.20, 1.42]	0.225
Her2+	5 (2.4)	7 (1.6)	1.44 [0.41, 4.90]	0.655
Triple-negative	4 (1.9)	21 (4.8)	0.36 [0.10, 1.00]	0.057

Abbreviations: LVI: lymphovascular invasión; OR: Odds Ratio; CI: Confidence Interval

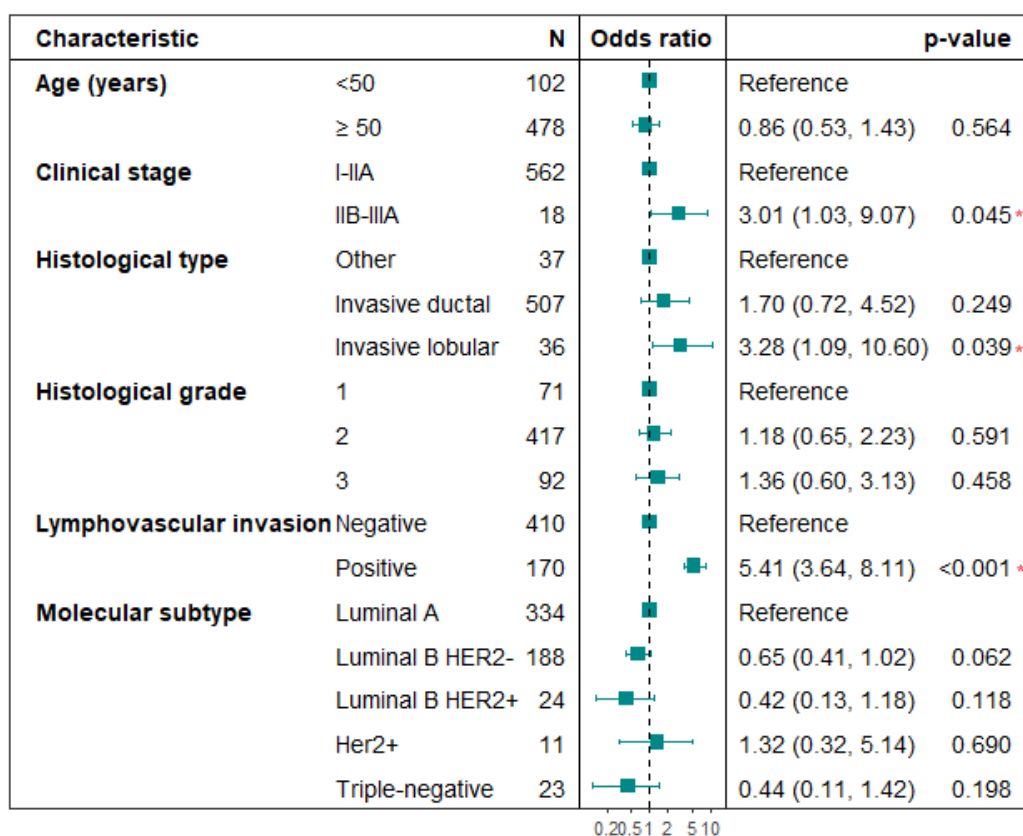


Figure 2. Forest plot. Multivariate analysis of variables associated with axillary lymph node positivity in patients undergoing upfront SLNB.

Localización de la recaída y tratamiento: Para toda la cohorte, se identificaron 60 pacientes (7.62%) con recaída tumoral, siendo en su mayoría pacientes llevadas a manejo quirúrgico inicial 81.6% (n=49). La recaída a distancia fue la más frecuente en el 58.1% (n=43) de los casos; 34 se presentaron en el grupo de Upfront SLNB y 9 en las pacientes post NACT-SLNB; siendo el hueso la principal localización en 24 pacientes, pero de estas, 16 eran mixtas (ganglionar a distancia, pulmón, pleura o hígado). De las 43 pacientes con

recaída a distancia, se encontró que el resultado del SLN fue positivo en el 30.2% (n=13) del grupo Upfront SLNB y 4.6% (n=2) en post NACT-SLNB. La mayoría de las pacientes con recaída a distancia tenían tumores luminal B HER2 (-) (53.4%; n=23), y por esta razón el tratamiento que más se utilizó fue la combinación de iCDK4/6 más terapia endocrina, en el 34.8% (n=15); 27.9% (n=12) recibieron quimioterapia y 13.9% (n=6) únicamente terapia endocrina.

La recaída a nivel regional se presentó en 17 pacientes, es decir 2.16% de toda la cohorte. En el grupo Upfront SLNB fueron 15 pacientes (2.33%). De estas, 11 pacientes (2.52%) tenían reporte de patología con SLN negativo y las otras cuatro tenían SLN positivo (tres con omisión de linfadenectomía y una ALND); mientras que en el grupo de post-NACT SLNB únicamente dos pacientes (1.39%) presentaron recaída regional, y en ambas el reporte de patología mostró SLN negativo. No se registraron recaídas en el subgrupo post-NACT SLNB con ganglio positivo y por lo tanto llevadas a ALND.

Respecto a las recaídas axilares específicas, se identificaron 16 casos en total, correspondientes al 2.03% de la cohorte (16/787). De estas 15 en el grupo Upfront SLNB, 11 tenían SLN negativo y 4 SLN positivo (tres con omisión de ALND y una con ALND). En el grupo post-NACT SLNB, solo una paciente presentó recaída axilar (SLN negativo).

De las 17 pacientes con progresión de la enfermedad a nivel regional; nueve presentaron recaída exclusiva a nivel regional y ocho recaída regional con otra localización (denotado como recaída mixta que incluía regional y a distancia). En el primer caso (recaída exclusiva a nivel regional), al caracterizar por conducta específica del SLN, se encontró que el 55.6 % (n = 5) fueron pacientes con Upfront SLNB (SLNB negativo), el 22.2 % (n = 2) Upfront SLNB + Omission sin ALND (SLN positivo), el 11.1% (n = 1) Upfront SLNB + ALND (SLN positivo), y el 11.1 % (n = 1) post-NACT SLNB (SLN negativo); ninguna de estas pacientes con recaída regional exclusiva fue llevada a post-NACT SLNB + ALND (SLN positivo). En el

segundo caso (recaída regional con otra localización), el 75.0 % (n = 6) eran pacientes con Upfront SLNB (SLN negativo), el 12.5 % (n = 1) Upfront SLNB + Omission sin ALND (SLN positivo), y el 12.5 % (n = 1) post-NACT SLNB (SLN negativo); al igual que en el primer caso, ninguna de estas pacientes fue llevada a post-NACT SLNB + ALND (SLN positivo). La biología tumoral predominante en este grupo fue luminal B HER 2 negativo 72.7% (n=8). De las 11 pacientes con recaída axilar, nueve fueron llevadas a ALND y las otras tres recibieron RT por compromiso axilar y supraclavicular. Por otro lado, en las dos pacientes post-NACT SLNB que presentaron recaída regional, una fue axilar y la otra infraclavicular. La paciente con recaída axilar tenía un cáncer de mama triple negativo, estadio IIIA, el SLNB había sido negativo y se llevó a ALND más tratamiento sistémico con quimioterapia. Únicamente tres pacientes (2.38%, (n=3/126)) con omisión de ALND presentaron recaída axilar, todas ellas habían recibido quimioterapia adyuvante, tenían tumores luminal B HER 2 negativo, una de ellas falleció 9 años después del diagnóstico (recaída mixta) y las otras 2 se encuentran vivas con enfermedad controlada. La Tabla 4 muestra el tipo, la localización y tratamiento de las recurrencias.

Table 4. Characterization of tumor recurrences by the management of Sentinel lymph node biopsy (SLNB)

Type of recurrence [†]	Total	Upfront SLNB	post-NACT SLNB
Local	5 (8.33)	5 (10.2)	0 (0.00)
Regional	9 (15.0)	8 (16.3)	1 (9.09)
Distant	34 (56.7)	26 (53.1)	8 (72.7)
Mixed	12 (20.0)	10 (20.4)	2 (18.2)
<i>Local + Regional</i>	3 (25.0)	2 (20.0)	1 (50.0)
<i>Local + Distant</i>	4 (33.3)	3 (30.0)	1 (50.0)
<i>Regional + Distant</i>	3 (33.0)	3 (30.0)	0 (0.00)
<i>Local + Regional + Distant</i>	2 (16.7)	2 (20.0)	0 (0.00)
Localization			
Regional[‡], n (%)	17 (22.9)	15 (88.2)	2 (11.7)
Site			
<i>Axillary</i>	12 (70.6)	11 (73.3)	1 (50.0)
<i>Supraclavicular</i>	2 (11.7)	2 (13.3)	0 (0.00)
<i>Infraclavicular</i>	1 (5.88)	0 (0.00)	1 (50.0)

<i>Axillary + Supraclavicular</i>	1 (5.88)	1 (6.67)	0 (0.00)
<i>Supra and Infraclavicular</i>	1 (5.88)	1 (6.67)	0 (0.00)
Distant‡, n (%)	43 (58.1)	34 (79.1)	9 (20.9)
Site			
<i>Bone</i>	8 (18.6)	8 (23.5)	0 (0.00)
<i>Lung</i>	3 (6.98)	0 (0.00)	3 (33.3)
<i>Liver</i>	3 (6.98)	1 (2.94)	2 (22.2)
<i>Distant lymph nodes</i>	2 (4.65)	2 (5.88)	0 (0.00)
<i>Bone + lung</i>	6 (13.9)	5 (14.7)	1 (11.1)
<i>Bone + liver</i>	4 (9.30)	4 (11.7)	0 (0.00)
<i>Bone + distant lymph nodes</i>	4 (9.30)	3 (8.82)	1 (11.1)
<i>Bone + pleura</i>	2 (4.65)	2 (5.88)	0 (0.00)
<i>Lung + brain</i>	1 (2.33)	1 (2.94)	0 (0.00)
<i>Lung + pleura</i>	1 (2.33)	0 (0.00)	1 (11.1)
<i>Lung + distant lymph nodes</i>	1 (2.33)	1 (2.94)	0 (0.00)
<i>3 or more</i>	8 (18.6)	7 (20.6)	1 (11.1)
Treatments used†, n (%)			
<i>ALND</i>	10 (16.7)	9 (90.0)	1 (10.0)
<i>Chemotherapy</i>	14 (23.3)	10 (71.4)	4 (28.6)
<i>Radiotherapy</i>	6 (10.0)	6 (100)	0 (0.00)
<i>Anti-HER2</i>	4 (6.67)	1 (25.0)	3 (75.0)
<i>Fulvestrant</i>	8 (13.3)	8 (100)	0 (0.00)
<i>AI</i>	11 (18.3)	9 (81.8)	2 (18.2)
<i>Endocrine therapy</i>	14 (23.3)	13 (92.8)	1 (7.14)
<i>Holobrain/bone radiation therapy</i>	14 (23.3)	12 (85.7)	2 (14.3)

Abreviaturas: SLNB: Sentinel lymph node biopsy; NACT: Neoadjuvant Chemotherapy; ALND: Axillary Lymph Node Dissection; AI: aromatase inhibitor. †: Percentage over total number of patients with recurrence (n=60). ‡: Taking into account that one patient may have had mixed recurrence, the percentage is calculated over the total number of relapse sites (n= 74) ¶: (includes: Bone + Lung + Brain n = 2; Bone + Others n = 1; Liver + Pleura + Others n = 1, Bone + Lung + Liver n = 1, Lung + Liver + Others n = 1, Bone + Lung + Liver + distant lymph nodes n = 1; Bone + Lung + Liver + distant lymph nodes + skin n = 1).

Tiempo a la Recaída y (TR) Supervivencia Global (SG): La mediana del tiempo de seguimiento fue de 51.8 meses (IQR: [21.0, 84.5]). Durante el periodo de seguimiento, el 7.62 % (n=60) de las pacientes presento algún tipo de recaída. El 8.51% (n=67) había fallecido, 39 (58.2%) por causa de la enfermedad y 28 (41.8%) fallecieron por otra causa. Adicionalmente, el 3.60 % (n = 28) de todas las pacientes incluidas en el estudio se encontraban vivas con la enfermedad, el 1.40% (n = 11) se determinaron como perdidas de

seguimiento y el 86.5% (n = 681) se encontraban vivas sin la enfermedad. A 60 meses, la probabilidad de estar libre de recurrencia para toda la cohorte fue 91.4% (95% CI: [88.9, 93.9]) y para supervivencia global (SG) 96.1% (95% CI: [94.5, 97.7]). La mediana de SG para toda la cohorte no fue estimable en ambos desenlaces oncológicos. El análisis de Kaplan-Meier por subgrupos (Upfront SLNB y SLNB post-NACT) no reveló diferencias significativas de las conductas consideradas para el manejo del ganglio centinela en TR y en SG, donde la probabilidad de estar libre de recurrencia en las pacientes con Upfront SLNB (SLN negativo), fue 93.0% (95% CI: [90.0, 96.1]), en Upfront SLNB + Omission sin ALND (SLN positivo), fue 90 % (95% CI: [83.4, 97.2]) y para Upfront SLNB + ALND (SLN positivo) 92.8% (95% CI: [87.0, 99.1]) y las tasas de SG fueron 91.8% (95% CI: [88.5, 95.1]) en Upfront SLNB (SLN negativo), en Upfront SLNB + Omission sin ALND (SLN positivo) de 96.2 % (95% CI: [91.9, 100]) y en Upfront SLNB + ALND (SLN positivo) 94.0% (95% CI: [88.4, 99.9]) ($p > 0.05$, figura 3, panel B-E). La probabilidad de estar libre de recurrencia en las pacientes con post-NACT SLNB fue 84.8% (95% CI: [74.1, 97.2]) y en post-NACT + ALND (SLN positivo) 71.4% (95% CI: [44.7, 100]); mientras que la tasa de SG en SLNB post-NACT(SLN negativo) fue 91.5% (95% CI: [84.9, 98.6]) y en post-NACT + ALND (SLN positivo) fue 100% (95% CI no estimable), respectivamente ($p > 0.05$), (Figura 3, panel C-F), dado que ninguna de estas pacientes había fallecido (solo el 42.1% había tenido un seguimiento de 60 meses, seguimiento que es insuficiente, en especial para los tumores luminales (HR+), que son la mayoría de pacientes de la cohorte). Con respecto a la positividad del SLN (SLN+ vs SLN-) (Figuras 4 y 5), no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al pronóstico en los dos desenlaces evaluados. Sin embargo, se evidenció un impacto significativo al considerar el número de ganglios comprometidos en el desenlace TR, donde las pacientes con 4 ganglios o más presentaron un riesgo elevado de presentar recaída con respecto a las pacientes con SLN negativo (HR= 2.70; IC95%: [1.12, 6.49], teniendo en cuenta que las 16 pacientes con más de 4 ganglios positivos se encontraban en el grupo Upfront SLNB, pero en el total de la cohorte el número de ganglios no tuvo impacto en este desenlace. Por otro lado, el subtipo biológico

al momento del diagnóstico fue un fuerte determinante en los desenlaces oncológicos considerados ($p < 0.01$, Figura 3, panel A y D), siendo el subtipo triple negativo el de peor pronóstico en comparación con el subtipo biológico luminal A (HR 4.73, 95%CI: [2.02, 11.1] $p < 0.01$ en TR y HR 3.87 95%CI: [1.92, 7.79] $p < 0.01$ en SG. La tasa de densidad de incidencia del evento de recurrencia fue de 1.88 eventos de recurrencia por cada 100 pacientes/año (95% CI: [1.43, 2.42]), mientras que para el evento fallecimiento fue de 2.00 por cada 100 pacientes/año (95% CI: [1.55, 2.54]).

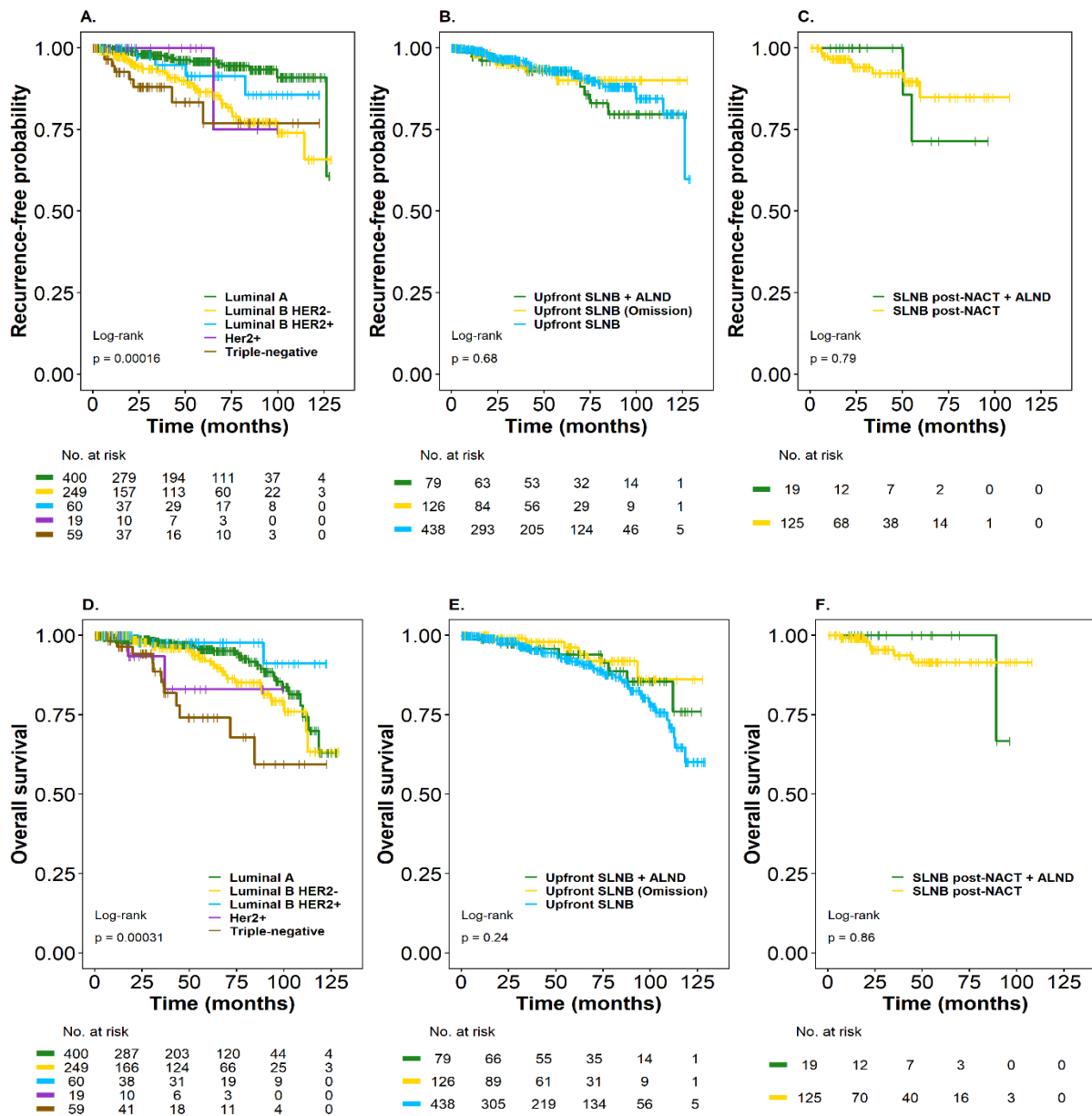


Figure 3. Time to recurrence (TR) and Overall survival (OS) (Kaplan–Meier curves) in breast cancer patients in relation to the molecular subtype and the type of conduct (Upfront SLNB and post-NACT SLNB) considering axillary management.

En el análisis no ajustado, el grado histológico y el subtipo biológico se asociaron de forma independiente con un peor pronóstico en el TR. En SG, el grado histológico, el subtipo biológico y el tipo de cirugía de la mama se asociaron con un peor pronóstico ($p < 0.05$) (tabla 5). Por otro lado, el análisis ajustado o multivariado según características clínicas y

patológicas seleccionadas, para la recurrencia del cáncer de mama reveló que el tamaño tumoral (T2 vs T0: HR 3.12, IC 95% [1.01, 9.59]; $p = 0.047$), el grado histológico 2 vs 1 (HR 4.30, IC 95% [1.01, 18.4]; $p = 0.049$) y los subtipos biológicos luminal B HER2- (HR 2.90, IC 95% [1.55, 5.44]; $p < 0.01$) y triple negativo (HR 5.90, IC 95% [1.90, 18.3]; $p < 0.01$), en comparación con luminal A, fueron factores que se asociaron significativamente con un peor pronóstico para este desenlace (figura 6, panel A). Para SG, el grado histológico (HR: 3.14, 95% CI: [1.19, 8.24] $p=0.02$, grado 2 vs grado 1), el subtipo biológico (HR: 3.97, 95% CI: [1.48, 10.6] $p<0.01$, triple negativo vs luminal A) y el tipo de cirugía de la mama (HR: 2.20, 95% CI: [1.30, 3.73] $p<0.01$, mastectomía vs cirugía conservadora), se asociaron significativamente con un aumento del riesgo de la mortalidad (Figura 6, panel B). No se encontraron asociaciones significativas para el compromiso ganglionar, el tipo de tratamiento inicial y el tipo de cirugía en la axila en ambos desenlaces.

A. Time to recurrence (TR)

Characteristic	Events	N	Hazard ratio	p-value	
Age (years)	<50	15	151	Reference	
	≥ 50	44	629	0.66 (0.35, 1.21)	0.177
Tumor size	T0	4	77	Reference	
	T1a-T1b	4	91	1.30 (0.30, 5.64)	0.731
	T1c	15	286	1.39 (0.43, 4.46)	0.577
	T2	33	304	3.12 (1.01, 9.59)	0.047
	T3	3	22	3.30 (0.65, 16.64)	0.149
Histological grade	I	2	96	Reference	
	II	42	538	4.30 (1.01, 18.39)	0.049
	III	15	146	3.13 (0.67, 14.67)	0.148
Involved lymph nodes	Negative	40	557	Reference	
	1-3	13	190	0.85 (0.38, 1.89)	0.690
	≥ 4	6	33	2.18 (0.50, 9.46)	0.299
Molecular subtype	Luminal A	16	398	Reference	
	Her2+	1	19	1.69 (0.21, 13.52)	0.620
	Luminal B HER2-	31	248	2.90 (1.55, 5.44)	<0.001
	Luminal B HER2+	3	57	1.25 (0.34, 4.55)	0.733
Initial treatment	Triple-negative	8	58	5.90 (1.90, 18.30)	0.002
	Surgery	49	639	Reference	
Axillary surgery	NACT	10	141	1.21 (0.55, 2.67)	0.630
	SLNB only	48	682	Reference	
Breast surgery	SLNB + ALND	11	98	0.92 (0.29, 2.90)	0.881
	Conserving surgery	39	578	Reference	
	Mastectomy	20	202	1.47 (0.83, 2.60)	0.186

0.5 1 2 5 10

B. Overall survival (OS)

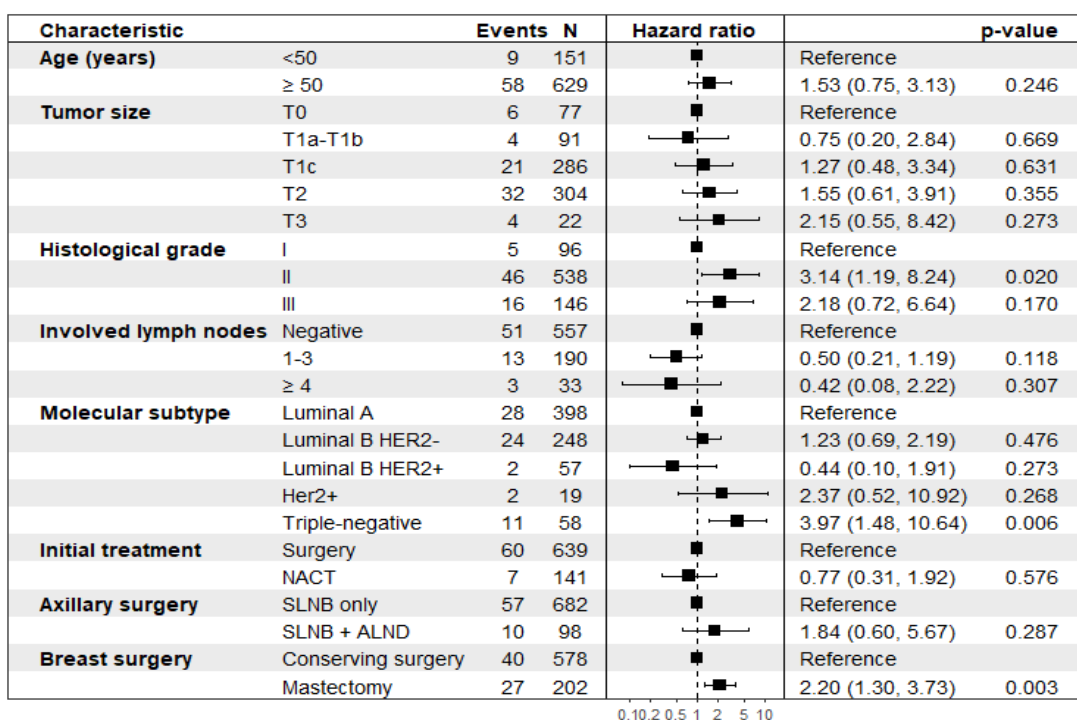


Figure 6. Forest plot. Cox multiple regression analysis was done to identify significant prognostic factors for time-to-event outcomes: **A. Time to recurrence (TR)** **B. Overall survival (OS).**

Table 5. Cox proportional hazards model estimates for Time to recurrence of all types (TR) and overall survival (OS). Unadjusted analysis

Characteristic	TR		OS	
	HR [CI95%]	p-value	HR [CI95%]	p-value
Age (years)				
< 50	Reference		Reference	
≥ 50	0.71 [0.39, 1.28]	0.254	1.51 [0.75, 3.05]	0.249
Tumor size				
T0	Reference		Reference	
T1a-T1b	0.67 [0.17, 2.71]	0.576	0.42 [0.12, 1.48]	0.175
T1c	0.78 [0.26, 2.36]	0.661	0.68 [0.27, 1.69]	0.406
T2	1.81 [0.64, 5.11]	0.264	1.09 [0.46, 2.61]	0.845
T3	2.16 [0.48, 9.66]	0.314	1.57 [0.44, 5.57]	0.486
Histological grade				
1	Reference		Reference	
2	5.63 [1.36, 23.3]	0.017	2.80 [1.11, 7.07]	0.030
3	7.20 [1.64, 31.6]	< 0.01	3.32 [1.22, 9.10]	0.019
Involved lymph nodes				
Negative	Reference		Reference	
1-3	0.83 [0.44, 1.55]	0.561	0.66 [0.36, 1.21]	0.181
≥ 4	2.21 [0.93, 5.21]	0.071	0.89 [0.28, 2.85]	0.844

Molecular subtype				
Luminal A	Reference		Reference	
Luminal B HER2-	3.29 [1.80, 6.02]	< 0.01	1.45 [0.84, 2.51]	0.179
Luminal B HER2+	1.28 [0.37, 4.40]	0.696	0.42 [0.10, 1.78]	0.242
Her2+	1.80 [0.24, 13.6]	0.569	2.55 [0.61, 10.8]	0.202
Triple-negative	4.73 [2.02, 11.1]	< 0.01	3.87 [1.92, 7.79]	< 0.01
Initial treatment				
Surgery	Reference		Reference	
NACT	1.45 [0.73, 2.90]	0.288	1.04 [0.47, 2.29]	0.932
Axillary surgery				
SLNB only	Reference		Reference	
SLNB + ALND	1.22 [0.63, 2.35]	0.553	0.88 [0.45, 1.73]	0.710
Breast surgery				
Conserving surgery	Reference		Reference	
Mastectomy	1.71 [1.00, 2.95]	0.051	2.40 [1.47, 3.91]	< 0.01

Abreviaturas: SLNB: Sentinel lymph node biopsy; ALND: Axillary Lymph Node Dissection; HR:

Hazard Ratio; CI: Confidence Interval

DISCUSIÓN

En esta cohorte de 787 mujeres se describe la experiencia en el desescalamiento de la cirugía axilar con el uso de la técnica de SLNB en un centro oncológico de referencia en Colombia. Durante el periodo total de estudio (2013–2023), se identificaron 225 pacientes con SLN positivo, 170 de ellas entre los años 2013 y 2020, con omisión de ALND en el 50% (n=85), mientras que entre los años 2021 y 2023 se reportaron las otras 55 pacientes y para este grupo en el 74.5 % (n=41) se omitió ALND. De forma paralela, se evidenció un aumento en la realización de post-NACT SLNB. Durante el periodo 2013–2020 se realizaron 72 procedimientos de post-NACT SLNB, con un promedio anual de 9 intervenciones, esta misma cifra de 72 procedimientos se alcanzó posteriormente en solo tres años (2021–2023), lo que representa un promedio anual de 24 procedimientos, es decir, un aumento de 2,7 veces en la frecuencia anual. Este cambio refleja una transformación significativa en la práctica clínica, impulsada por la implementación de nuevas directrices y una creciente aceptación del abordaje del post-NACT SLNB.

A partir del año 2021 se evidenció una transición progresiva hacia estrategias de desescalamiento quirúrgico axilar, en concordancia con las recomendaciones de guías

internacionales y respaldadas por evidencia reciente, como la proveniente del estudio SENOMAC [12]. A diferencia de ensayos previos, como el Z0011 [6] y el IBCSG 23-01 [9], que incluyeron en su gran mayoría pacientes sometidas a cirugía conservadora de mama y RT, el estudio de Boniface et al [12] amplió los criterios de inclusión al considerar pacientes con uno o dos ganglios centinela positivos exclusivamente por macrometástasis (>2 mm), incluso si fueron llevadas a mastectomía (36%), y sin excluir extensión extracapsular; lo que incrementó significativamente la aplicabilidad de sus hallazgos a la práctica clínica. Con más de 2.500 pacientes, y una mediana de seguimiento de 46.8 meses dicho estudio demostró al igual que el Z0011 y el IBCSG 23-01 que la omisión de ALND no compromete la supervivencia ni aumenta las tasas de recurrencia locorregional, y además se asocia a una reducción significativa en la morbilidad quirúrgica [6, 9, 12].

En esta cohorte se alcanzó una tasa global de identificación del SLN del 99.3%, con solo cinco pacientes excluidos por no lograrse la detección intraoperatoria, cifra similar a estudios de referencia, como el NSABP B-32 (97.2%; Krag et al.) [5], el AMAROS (97%) [10], el ALMANAC (96.9%) [4] Veronesi et al. (96%) [21] y al brazo Upfront SLNB del estudio SENTINA (99.1%) (Kuehn et al.) [15]. La tasa de identificación fue de 99.22% (643/648) en el grupo Upfront SLNB, y alcanzó el 100% en el grupo post-NACT SLNB. Este resultado se vio favorecido por el uso sistemático de técnica dual (colorante y radiotrazador) y por una cuidadosa selección de pacientes. Esta tasa es comparable al 91.2% reportada en el estudio AXSANA para pacientes cN1 post-NACT, aunque cabe aclarar que en dicho estudio la tasa de localización varió según la técnica utilizada, alcanzando hasta el 96% con métodos óptimos de marcación. [22]

En este estudio, la tasa global de positividad del SLN fue del 28.6% (n=225), siendo más alta en el grupo sometido a Upfront SLNB (32%, n=206), ligeramente superior a la reportada en estudios de referencia como el NSABP B-32 (26%) [5] y el ALMANAC (25%) [4]. En la mayoría de los procedimientos, en (44.4%, n=349) de todos los pacientes, se identificó sólo

un ganglio centinela, lo que podría limitar la detección de enfermedad ganglionar y, en consecuencia, influir en la tasa de positividad observada. Esta diferencia también puede estar relacionada con una mayor proporción de tumores en estadios T2–T3 (68.4%), frente al ~30% reportado en los estudios de comparación, así como con la presencia de subtipos biológicos de peor pronóstico, como HER2 positivo (9.6%) y triple negativo (7.5%), que han sido asociados en la literatura con mayor carga ganglionar [23]. No obstante, en este análisis, ni el subtipo biológico, ni la edad, ni el grado histológico mostraron una asociación estadísticamente significativa con la positividad ganglionar en el grupo de pacientes llevadas a SLNB upfront.

Se observó que el compromiso del SLN se asoció significativamente con invasión linfovascular (LVI) (OR = 5.33), histología lobulillar infiltrante (OR = 3.83) y tumores clínicos ≥ 2 cm (estadios IIB–IIIA; OR = 2.61). Estos hallazgos coinciden con los de Viale et al., quienes identificaron la invasión vascular peritumoral como principal predictor de metástasis en ganglio centinela (OR = 5.26; IC 95%: 4.44–6.23; $p < 0.0001$), seguido de tamaño tumoral, multifocalidad e histología desfavorable [24]. Un metaanálisis de 28 estudios también reportó mayor frecuencia de LVI en pacientes con ganglios positivos (45.85% vs 23.85%), con correlación significativa ($r = 0.24$) [25].

Aunque la histología lobulillar mostró asociación con positividad del SLN en toda la cohorte, su valor como predictor independiente es controversial. Su biología favorece la multifocalidad y multicentricidad, lo que podría explicar una mayor carga ganglionar. Algunos estudios la consideran predictor independiente [26,27], pero otros pierden esta asociación tras ajustes por factores como tamaño tumoral y multifocalidad [28]. Aun así, LVI, histología lobulillar y tamaño tumoral están incluidos en modelos predictivos validados como los nomogramas del MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center) [29] y MD Anderson Cancer Center [30], útiles para estimar riesgo ganglionar, especialmente en entornos con recursos limitados.

En el grupo post-NACT SLNB, la tasa de positividad fue de 13.1% (n=19), inferior a la observada en estudios centrados en pacientes con conversión de cN1 a cN0, como el ACOSOG Z1071 (31%) [13] y el SENTINA (24%) [15], pero comparable al estudio GANEA 2 (17.7%) [16], que incluyó principalmente pacientes cN0 (78%), perfil similar al de esta cohorte.

El número promedio estimado de SLN identificados por paciente fue 1,94; observándose que en el 44.4 % de los todos los casos del estudio se identificó un único ganglio. Estos valores son comparables con los reportados en estudios de referencia como el ACOSOG Z0011 [6], con un promedio de 2 ganglios, el estudio SENTINA [15], que informó una mediana de 2 ganglios y el SN FNAC [14], con un promedio de 2.1 ganglios. La proporción de pacientes con identificación de un solo ganglio (44.4 %) fue levemente superior a la reportada en Z0011 (36 %) [6] y SN FNAC (41 %) [14].

El análisis de la carga axilar residual entre las pacientes con SLNB positivo llevadas a ALND mostró compromiso ganglionar en el 54.4 % de las pacientes del grupo Upfront SLNB y en el 26.3 % del grupo post-NACT SLNB Positivo, lo que evidencia una reducción relativa del 52% en este último grupo y refleja el efecto de la terapia sistémica. Esta menor carga axilar se correlacionó con una tasa de respuesta patológica completa (RCB-0) del 30.6% y una baja frecuencia de enfermedad residual extensa (RCB-3: 7.6%). En nuestra cohorte, el 54.4 % de las pacientes con ganglio centinela positivo que fueron llevadas a ALND presentaron compromiso adicional de ganglios no centinela. Esta tasa supera la reportada en ensayos clínicos relevantes, como el ACOSOG Z0011 en el que solo el 27.3 % de las pacientes con uno o dos ganglios centinela positivos sometidas a ALND presentaron metástasis adicionales [6]; el estudio AMAROS con una tasa del 33 % [10]; y el IBCSG 23-01, que incluyó exclusivamente pacientes con micrometástasis y reportó un 13 % [9]. En el estudio SENOMAC, la tasa de compromiso ganglionar adicional fue del 34 % cuando

había un solo ganglio centinela positivo, y aumentó al 51.3 % cuando había dos ganglios centinela positivos [12]. La alta tasa de enfermedad ganglionar residual en nuestra serie puede estar relacionada con el perfil clínico de la cohorte, que incluyó una alta proporción de tumores T2–T3 (67 %), invasión linfovascular en el 23.9 % (asociada con ALND positiva: OR 5.33; IC95 %: 3.63–7.88), histología lobulillar en el 5.5 % (OR 3.83; IC95 %: 1.38–11.7), y la identificación de un solo ganglio centinela en el 44.3 % de los casos lo que podría reflejar una selección clínica de pacientes con mayor sospecha de carga axilar.

Modelos predictivos, como el normograma del MSKCC (2003) [29], estiman un riesgo del 50 al 70 % cuando existen más de dos ganglios centinela positivos o tumores mayores de 2 cm. Por su parte, la tasa del 26.3 % observada tras SLNB post-NACT se asemeja a la reportada en estudios como FNAC (21.8%) [14], GANEA 2 (24.2%) [16], SENTINA (20.9–33.8%) [15] y ACOSOG Z1071 (39%) [13], todas por debajo del 40–60 % descrito para Upfront SLNB.

En pacientes con respuesta nodal completa (ypN0) tras NACT, se evitó la ALND en el 86.8 % de los casos. Montagna et al. (2024) [31] reportaron una omisión del 99.7 % en cN+ convertidas a ypN0 mediante SLNB y/o TAD, con solo 1 % de recurrencia axilar a 5 años. GANEA 2 informó una omisión del 74 % [16] y SN-FNAC del 65.6 % [14], lo cual sustenta la seguridad de la evitación de la ALND en este escenario .

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las tasas de recurrencia entre los grupos sometidos a ALND y aquellos tratados únicamente con SLNB (SLNB negativo) o con omisión de la ALND (SLNB positivo). A los 60 meses, la tasa de RFS fue del 91.4 % (IC 95 %: 88.9–93.9 %), sin diferencias entre las distintas estrategias quirúrgicas evaluadas. Este resultado es concordante con los hallazgos del estudio SENOMAC [12], que reportó tasas equivalentes de RFS entre SLNB y ALND (92.9 % vs 92.0 %). En esta cohorte, la recurrencia se asoció principalmente con las características tumorales intrínsecas, como el subtipo triple negativo, tumores T2, grado histológico alto y subtipo

luminal B HER2 negativo.

El tiempo a la recurrencia (TR) fue favorable, con una probabilidad acumulada del 91.4 % (IC 95 %: 88.9–93.9 %) libre de recaída a los 60 meses. Este hallazgo se alinea con datos de estudios clave: NSABP B-32 [5] (seguimiento medio 95.6 meses; recurrencia regional < 1 %), Veronesi (~102 meses; DFS ~89–90 %), [21] ACOSOG Z0011 (mediana 112 meses; DFS ~80–83 % a 10 años), [6] y SENOMAC (66 meses; recurrencia axilar 1.0 % sin ALND vs 0.8 % con ALND). [12] Además, en contextos de bajo riesgo, estudios de omisión de SLNB como SOUND (DFS 97.7 % a 60 meses) [32] e INSEMA (DFS 91.9 % sin SLNB vs 91.7 % con SLNB) muestran resultados comparables [33]. En conjunto, estos datos son coherentes con la recomendación actual de guías como ASCO (2025), que incluso ya avalan considerar la omisión del SLNB en pacientes hasta T2 con axila clínicamente negativa y una adecuada selección. [34]

En el análisis multivariado, se identificaron varios predictores independientes de recurrencia. Los tumores T2 presentaron un riesgo 3.12 veces mayor respecto a los T1 (HR 3.12; IC 95 %: 1.01–9.59; $p = 0.047$). Asimismo, los tumores de grado histológico 2 mostraron un riesgo 4.3 veces superior frente a los de grado 1 (HR 4.30; IC 95 %: 1.01–18.4; $p = 0.049$). En cuanto a los subtipos biológicos, el luminal B HER2 negativo se asoció con un riesgo de recurrencia casi tres veces mayor comparado con el luminal A (HR 2.90; IC 95 %: 1.55–5.44; $p < 0.01$), mientras que el subtipo triple negativo presentó el peor pronóstico, con un riesgo casi seis veces mayor (HR 5.90; IC 95 %: 1.90–18.3; $p < 0.01$).

La supervivencia global (SG) a 60 meses en esta cohorte fue del 96.1 % (IC 95 %: 94.5–97.7), en línea con estudios prospectivos como SENOMAC (93 % con SLNB vs 92 % con ALND) [12], SINODAR-ONE (98.8 % vs 98.9 %) [35] y ACOSOG Z0011 (86.3 % con SLNB vs 83.6 % con ALND) [6], lo que respalda la seguridad oncológica de omitir la ALND en pacientes seleccionadas, sin impacto adverso en la supervivencia a mediano plazo.

En el análisis multivariado, se identificaron como predictores independientes de menor supervivencia el grado histológico 2, con un riesgo 3.14 veces mayor frente al grado 1 (HR 3.14; IC 95 %: 1.19–8.24; $p = 0.02$), y el subtipo triple negativo, con un riesgo casi cuatro veces superior al subtipo luminal A (HR 3.97; IC 95 %: 1.48–10.6; $p < 0.01$). Asimismo, el tipo de cirugía mamaria se asoció significativamente con la SG: las pacientes sometidas a mastectomía presentaron un mayor riesgo de muerte frente a aquellas tratadas con cirugía conservadora (HR 2.20; IC 95 %: 1.30–3.73; $p < 0.01$), lo que probablemente refleja una mayor carga tumoral inicial o perfiles biológicos más agresivos.

Estos hallazgos refuerzan que la biología tumoral y las variables histopatológicas son los principales determinantes del pronóstico oncológico, la progresión oncológica, incluso en escenarios con bajo volumen axilar. La asociación entre mastectomía y menor supervivencia puede interpretarse como un marcador indirecto de enfermedad más avanzada, dada su indicación frecuente en tumores grandes, multifocales o en pacientes no candidatas a radioterapia. En contraste, variables como la edad, el tipo de cirugía axilar, la carga ganglionar y el tratamiento inicial no se asociaron significativamente con la SG, en diferencia con estudios como Z0011, donde la presencia de múltiples ganglios positivos fue un predictor clave de mortalidad [6].

Este estudio no evidenció diferencias estadísticamente significativas en los desenlaces oncológicos según el tipo de manejo axilar. En el grupo Upfront SLNB, las tasas de TR a 60 meses fueron comparables entre pacientes con ganglios negativos (93.0%), con ganglios positivos sin ALND (90.0%) y con ALND (92.8%) ($p > 0.05$), al igual que la SG (91.8%, 96.2% y 94.0%, respectivamente; $p > 0.05$). En el grupo post-NACT, se mantuvo esta tendencia: el TR fue de 84.8% en ypSLN- y 71.4% en ypSLN+ con ALND; la SG fue de 91.5% vs 100% (ambos $p > 0.05$). El análisis multivariado confirmó que la extensión de la cirugía axilar no fue un predictor independiente de TR (HR 1.22; $p = 0.553$) ni de SG (HR

0.88; $p = 0.710$), reforzando que la omisión de ALND (SLNB negativo) no compromete los desenlaces oncológicos, y que estos dependen principalmente de la biología tumoral (subtipo molecular, grado histológico) como principal determinante pronóstico.

En esta cohorte, la tasa global de recaída regional fue del 2.16 %, y la de recaída axilar exclusiva del 1.87 %. En el análisis por subgrupos, las pacientes con Upfront SLNB presentaron una recaída regional del 2.33 % y axilar del 1.85 %, mientras que en el grupo post-NACT SLNB las tasas fueron de 1.39 % y 2.00 %, respectivamente. Estas cifras se encuentran dentro de los rangos esperados y son consistentes con estudios que respaldan la desescalada quirúrgica. En ACOSOG Z0011 [6], la recurrencia axilar fue del 0.9 % y la regional se mantuvo por debajo del 3 % a 10 años, incluso sin ALND en pacientes con 1–2 ganglios positivos. De forma similar, el IBCSG 23-01 [9], que incluyó pacientes con micrometástasis, reportó una recaída regional del 1.3 %. El ensayo AMAROS [10] demostró que la radioterapia axilar proporciona control locorregional comparable a la ALND, con tasas de recaída axilar a 10 años del 0.93 % en el grupo ALND y 1.82 % en el grupo irradiado. En el contexto post-NACT, el estudio Z1071 reportó recurrencias regionales inferiores al 1.5 % en pacientes sometidas a ALND tras SLNB, hallazgos que han sido confirmados por otras series contemporáneas. [13]

Diversos estudios han respaldado la seguridad de omitir el vaciamiento axilar en pacientes con ganglio centinela negativo (pN0). En el ensayo NSABP B-32 [5], la tasa de recurrencia regional fue inferior al 1 %. De forma similar, el estudio ALMANAC [4] reportó una recurrencia axilar del 0.9 % con la biopsia de ganglio centinela (SLNB) como único procedimiento. Por su parte, Veronesi et al. Identifico una tasa de recurrencia axilar del 1.85 % sin disección axilar frente a 0.37 % con disección, a 10 años de seguimiento. [21] Resultados similares han sido reportados en estudios como SENTINA [15] y GANEA 2 [16],

con tasas de recaída axilar de 0.4 % y ~0.2 %, respectivamente, en concordancia con los hallazgos de esta cohorte.

Estas cifras coinciden con lo reportado por múltiples estudios multicéntricos y metaanálisis internacionales, lo que refuerza la validez externa de nuestros resultados y la seguridad oncológica de omitir la ALND en pacientes seleccionadas con ganglio centinela negativo, tanto en el contexto de SLNB primario (Upfront) como tras quimioterapia neoadyuvante (post-NACT SLNB).

Este estudio contribuye a la creciente evidencia que respalda el desescalamiento de la cirugía axilar como una estrategia segura, alineada con los esfuerzos globales por reducir la morbilidad quirúrgica sin comprometer el control locorregional. Si bien la ALND continúa siendo el estándar en casos con enfermedad residual tras SLNB post-NACT [36], estudios observacionales como el presente aportan datos clínicos relevantes mientras se esperan los resultados de ensayos aleatorizados en curso, como Alliance A011202 [37], ADARNAT [38] y TAXIS [39], que definirán con mayor precisión los límites de seguridad para omitir la ALND en pacientes con enfermedad residual axilar (ypN+).

FORTALEZAS Y LIMITACIONES

Entre las principales fortalezas de este estudio se incluyen un número importante de pacientes, una técnica quirúrgica depurada y estandarizada que se refleja en las tasas de identificación del SLN y los desenlaces oncológicos encontrados. Entre las limitaciones, destaca el diseño retrospectivo, que limita el control de variables de confusión. El seguimiento puede ser insuficiente para capturar recaídas tardías, particularmente en subtipos luminales. La ausencia de datos sobre morbilidad (linfedema, dolor neuropático) impide una evaluación completa de los beneficios funcionales del desescalamiento quirúrgico. Finalmente, el tamaño reducido en subgrupos como post-NACT SLNB + ALND limita el poder estadístico para conclusiones en este escenario clínico. A pesar de ello, el

estudio refuerza que la biología tumoral y no la extensión de la cirugía axilar define el pronóstico oncológico.

CONCLUSIONES

La realización de la biopsia de ganglio centinela, tanto en cirugía primaria (upfront SLNB) y posterior a quimioterapia neoadyuvante (post-NACT SLNB), es un procedimiento seguro desde el punto de vista oncológico en pacientes con cáncer de mama en estadios tempranos y localmente avanzados con adecuada respuesta al tratamiento sistémico neoadyuvante. El tiempo hasta la recurrencia (TR) y la supervivencia global (SG) están más relacionados con los factores clínicos propios del tumor como el estadio clínico inicial, la carga tumoral y el subtipo biológico, y no por la extensión de la cirugía axilar.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Ninguno de los autores tiene conflictos de interés.

FINANCIACIÓN

Este estudio fue financiado íntegramente con recursos propios de los autores, y del Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia.

AGRADECIMIENTOS

REFERENCIAS

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(3):229–263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
2. International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory: Cancer

Today – Colombia [Internet]. Lyon: World Health Organization; 2022 [cited 2025 Jul 6]. Available from:

<https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/170-colombia-fact-sheet.pdf>

3. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2011;305(6):569-75. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.90>
4. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, Goyal A, Newcombe RG, Sibbering DM, et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(9):599-609. <https://doi.org/10.1093/jnci/djj157>
5. 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 randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(10):927-33. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70207-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70207-2)
6. 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):918-26. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.11470>
7. Suárez-Rodríguez R, Porras C, Londoño A, Velásquez L, Mendoza M, Rincón O, et al. Omission of axillary dissection in patients with early-stage breast cancer and positive sentinel lymph node: review of the evidence and therapeutic approach at the National Cancer Institute - Colombia. *Rev Colomb Cancerol*. 2021;25:123-9.

<https://doi.org/10.35509/01239015.749>

8. Mamtani A, Barrio AV, Goldman DA, Wen HY, Vincent A, Morrow M. Extranodal tumor deposits in the axillary fat indicate the need for axillary dissection among T1-T2cN0 patients with positive sentinel nodes. *Ann Surg Oncol*. 2020;27(10):3585-92. <https://doi.org/10.1245/s10434-020-08632-1>
9. 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 (IBCSG 23-01): a phase 3 randomized controlled trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(4):297-305. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70035-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70035-4)
10. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, Meijnen P, van de Velde CJ, Mansel RE, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(12):1303-10. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70460-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70460-7)
11. Sávolt Á, Péley G, Polgár C, Udvarhelyi N, Rubovszky G, Kovács E, et al. Eight-year follow-up result of the OTOASOR trial: the Optimal Treatment of the Axilla - Surgery or Radiotherapy after positive sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer: a randomized, single-centre, phase III, non-inferiority trial. *Eur J Surg Oncol*. 2017;43(4):672–9. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2016.12.011>
12. de Boniface J, Tvedskov TF, Rydén L, Szulkin R, Reimer T, Kühn T, et al. Omitting axillary dissection in breast cancer with sentinel-node metastases. *N Engl J Med*. 2024;390(13):1163–75. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2313487>
13. 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):1455–61. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.278932>
14. Boileau JF, Poirier B, Basik M, Holloway CM, 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.* 2015;33(3):258–64. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.55.7827>
 15. 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(7):609–18. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70166-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70166-9)
 16. Classe JM, Loaec C, Gimbergues P, Alran S, de Lara CT, Dupre PF, et al. Sentinel lymph node biopsy without axillary lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy is accurate and safe for selected patients: the GANEA 2 study. *Breast Cancer Res Treat.* 2019;173(2):343–52. <https://doi.org/10.1007/s10549-018-5004-7>
 17. Puerto-Horta LJ, Suárez-Rodríguez R, Pérez-Rendón A, et al. Sentinel lymph node after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: review of the evidence and therapeutic approach at the National Cancer Institute, Bogotá – Colombia. *Rev Colomb Cancerol.* 2021;25(August):152–9. <https://doi.org/10.35509/01239015.744>
 18. Dixon JR Jr. The International Conference on Harmonization Good Clinical Practice guideline. *Qual Assur.* 1998;6(2):65–74. <https://doi.org/10.1080/105294199277860>
 19. Hudis CA, Barlow WE, Costantino JP, Gray RJ, Pritchard KI, Chapman JAW, et al. Proposal for standardized definitions for efficacy end points in adjuvant breast cancer trials: the STEEP system. *J Clin Oncol.* 2007;25(15):2127–32. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.10.3523>
 20. MD Anderson Cancer Center. Breast Cancer Nomogram: Javascript Conversion Calculator [Internet]. Houston (TX): MD Anderson; [cited 2025 Jul 6]. Available from:

<https://www3.mdanderson.org/app/medcalc/index.cfm?pagename=jsconvert3>

21. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrada 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(6):546–553. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa012782>
22. Hartmann S, Banys-Paluchowski M, Ditsch N, de Boniface J, Gentilini OD, Stickeler E, et al. Comparison of marking techniques for target lymph nodes in 2,596 patients with node-positive breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy: Results from the prospective multicenter AXSANA/EUBREAST-03/AGO-B-053 study (NCT04373655) [abstract]. *Ann Oncol.* 2022;33(Suppl_3):S503. [https://doi.org/10.1016/S0923-7534\(22\)00516-6](https://doi.org/10.1016/S0923-7534(22)00516-6)
23. Burstein HJ, Curigliano G, Thürlimann B, et al. Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021. *Ann Oncol.* 2021;32(10):1216–35. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.06.023>
24. Viale G, Zurrada S, Maiorano E, Mazzarol G, Pruneri G, Paganelli G, et al. Predicting the status of axillary sentinel lymph nodes in 4351 patients with invasive breast carcinoma treated in a single institution. *Cancer.* 2005;103(3):492–500. <https://doi.org/10.1002/cncr.20809>
25. Zhang S, Zhang D, Yi S, Gong M, Lu C, Cai Y, et al. The relationship of lymphatic vessel density, lymphovascular invasion, and lymph node metastasis in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget.* 2017;8(2):2863–73. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.13752>
26. Cano-Abad MF, Marqueta de Salas M, Blasco-Alonso J, Ferrer-Barriendos J, López-Tarruella S, Calvo-Sánchez MA. Conventional prognostic parameters in

- invasive lobular carcinoma of the breast. *Rev Senol Patol Mamar.* 2007;20(3):99–104. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-senologia-patologia-mamaria-131-articulo-p-arametros-pronosticos-convencionales-el-carcinoma-13033607>
27. Vandorpe T, Smeets A, Van Calster B, Van Goethem M, Leunen K, Van Limbergen E, et al. Lobular and non-lobular breast cancers differ regarding axillary lymph node metastasis: a cross-sectional study on 4,292 consecutive patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;128(2):429–35. doi:10.1007/s10549-011-1565-4
28. Güven HE, Kültüroğlu MO, Gülçelik MA, Özaslan C. Sentinel Lymph Node Metastasis in Invasive Lobular Carcinoma of the Breast. *Eur J Breast Health.* 2018;14(2):117–20. doi:10.5152/ejbh.2018.3712. PMID: 29774321; PMCID: PMC5939975
29. Bevilacqua JL, Kattan MW, Fey JV, Cody HS 3rd, Borgen PI, Van Zee KJ. Doctor, what are my chances of having a positive sentinel node? A validated nomogram for risk estimation. *J Clin Oncol.* 2007;25(24):3670–9. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.08.8013>
30. Lambert LA, Ayers GD, Hwang RF, Cody HS 3rd, Hunt KK. Validation of a breast cancer nomogram for predicting nonsentinel lymph node metastases after a positive sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol.* 2006;13(3):310–20. doi:10.1245/ASO.2006.03.078
31. Montagna G, Mrdutt MM, Sun SX, DiNome ML, Kuerer HM, King TA, et al. Omission of axillary dissection following nodal downstaging with neoadjuvant chemotherapy. *JAMA Oncol.* 2024;10(6):793–8. doi:10.1001/jamaoncol.2024.0578
32. Gentilini OD, Botteri E, Sangalli C, Rotmensz N, Maisonneuve P, Intra M, et al. Sentinel lymph node biopsy vs no axillary surgery in patients with small breast cancer

- and negative results on ultrasonography of axillary lymph nodes: the SOUND randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2023;9(11):1557–64. doi:10.1001/jamaoncol.2023.3759
33. Reimer T, Stachs A, Veselinovic K, Perisa J, Gerber B, Nekljudova V, et al. Axillary surgery in breast cancer: primary results of the INSEMA trial. *N Engl J Med.* 2025;392(11):1051–64. doi:10.1056/NEJMoa2412063
34. Park KU, Somerfield MR, Anne N, Giuliano AE, Kuerer HM, Morrow M, et al. Sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer: ASCO guideline update. *J Clin Oncol.* 2025;43(14):1720–41. doi:10.1200/JCO-25-00099
35. Tinterri C, Gentile D, Gatzemeier W, Folli S, Gagliardi T, Maisonneuve P, et al. Preservation of axillary lymph nodes compared with complete dissection in T1–2 breast cancer patients presenting one or two metastatic sentinel lymph nodes: the SINODAR-ONE multicenter randomized clinical trial. *Ann Surg Oncol.* 2022;29(9):5732–44. doi:10.1245/s10434-022-11866-w
36. Heidinger M, Weber WP. Axillary surgery for breast cancer in 2024. *Cancers (Basel).* 2024;16(9):1623. doi:10.3390/cancers16091623
37. National Cancer Institute (U.S.). Comparison of axillary lymph node dissection with axillary radiation for patients with node-positive breast cancer treated with chemotherapy [Internet]. *ClinicalTrials.gov*; 2025 [cited 2025 Jul 6]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01901094>
38. García-Tejedor A, Ortega-Esposito C, Salinas S, Luzardo-González A, Falo C, Martínez-Pérez E, et al. Axillary lymph node dissection versus radiotherapy in breast cancer with positive sentinel nodes after neoadjuvant therapy (ADARNAT trial). *Front Oncol.* 2023;13:1184021. doi:10.3389/fonc.2023.1184021
39. Henke G, Knauer M, Ribi K, Hayoz S, Gérard MA, Ruhstaller T, et al. Tailored axillary

surgery with or without axillary lymph node dissection followed by radiotherapy in patients with clinically node-positive breast cancer (TAXIS): study protocol for a multicenter, randomized phase III trial. *Trials*. 2018;19:667. doi:10.1186/s13063-018-3031-4