



## RESCAT AXIL·LAR DESPRÉS DE QUIMIOTERÀPIA NEOADJUVANT EN PACIENTS CN1 DE CÀNCER DE MAMA: TÈCNICA COMBINADA GANGLI SENTINELLA-ROLL AXIL·LAR

**Jordi Fuertes Manuel**

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

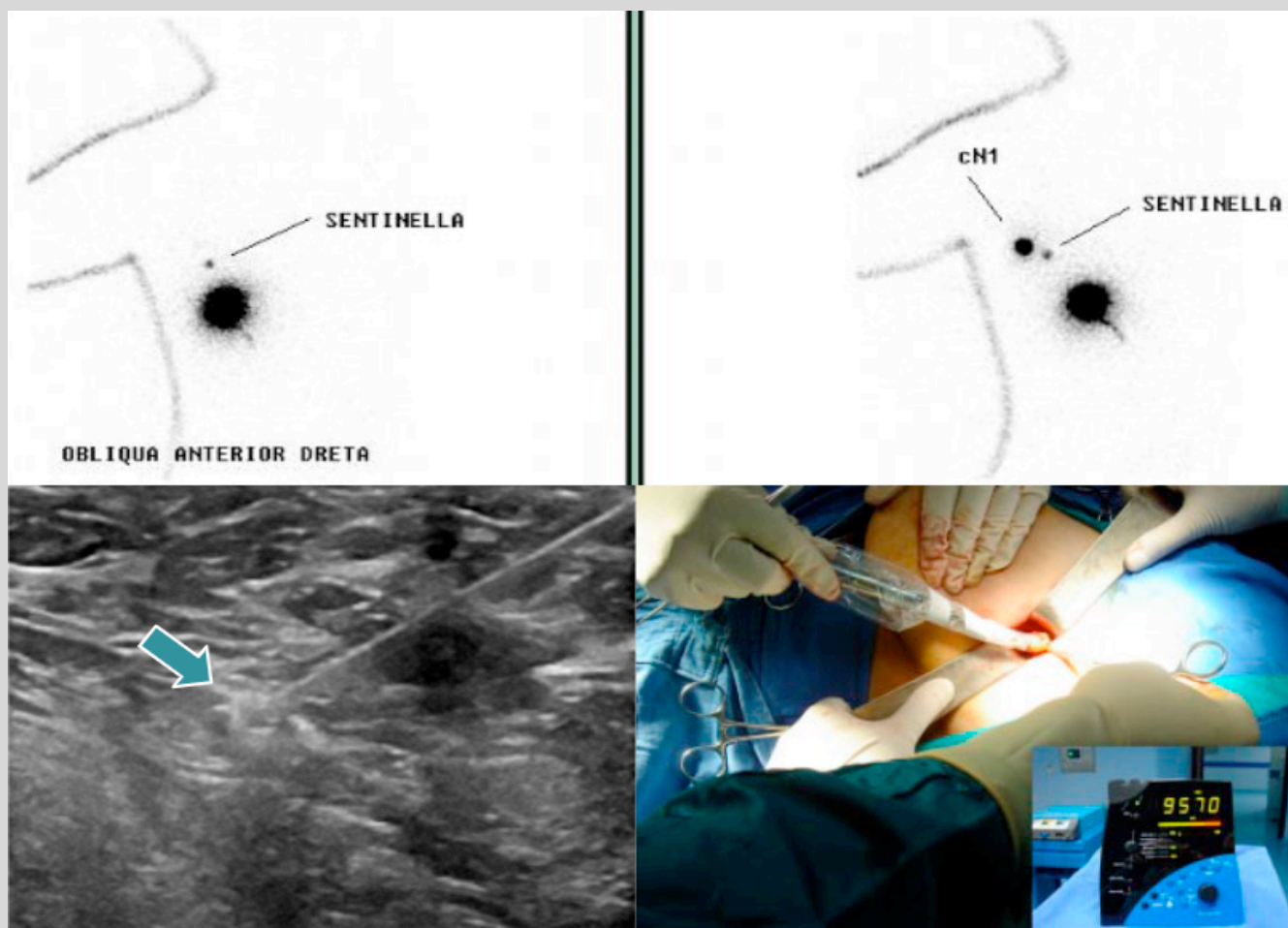
**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

**WARNING.** Access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.



## Rescat axil·lar després de quimioteràpia neoadjuvant en pacients cN1 de càncer de mama: tècnica combinada gangli sentinella-ROLL axil·lar

JORDI FUERTES MANUEL



TESI DOCTORAL  
2022

**Jordi Fuertes Manuel**

**RESCAT AXIL·LAR DESPRÉS DE QUIMIOTERÀPIA NEOADJUVANT EN  
PACIENTS cN1 DE CÀNCER DE MAMA: TÈCNICA COMBINADA GANGLI  
SENTINELLA-ROLL AXIL·LAR**

**Tesi Doctoral  
dirigida pel Dr. Josep Gumà Padró**

Programa de Doctorat en Biomedicina  
Epidemiologia i factors pronòstics en càncer



UNIVERSITAT  
ROVIRA i VIRGILI

**Reus**

**2022**

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
RESCAT AXIL·LAR DESPRÉS DE QUIMIOTERÀPIA NEOADJUVANT EN PACIENTS CN1 DE CÀNCER DE MAMA: TÈCNICA COMBINADA GANGLI  
SENTINELLA-ROLL AXIL·LAR  
Jordi Fuertes Manuel



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

FAIG CONSTAR que aquest treball, titulat **“Rescat axil·lar després de quimioteràpia neoadjuvant en pacients cN1 de càncer de mama: tècnica combinada gangli sentinella-roll axil·lar”**, que presenta Jordi Fuertes Manuel per a l’obtenció del títol de Doctor, ha estat realitzat sota la meva direcció al Departament de Ciències Mèdiques Bàsiques d’aquesta universitat.

HAGO CONSTAR que el presente trabajo, titulado **“Rescat axil·lar després de quimioteràpia neoadjuvant en pacients cN1 de càncer de mama: tècnica combinada gangli sentinella-roll axil·lar”**, que presenta Jordi Fuertes Manuel para la obtenció del títol de Doctor, ha sido realizado bajo mi direcció en el Departamento de Ciencias Mèdicas Bàsicas de esta universidad.

I STATE that the present study, entitled **“Rescat axil·lar després de quimioteràpia neoadjuvant en pacients cN1 de càncer de mama: tècnica combinada gangli sentinella-roll axil·lar”**, presented by Jordi Fuertes Manuel for the award of the degree of Doctor, has been carried out under my supervision at the Department of Basical Medical Sciences of this university.

Reus, 20 d’abril de 2022

El director de la tesi doctoral  
El director de la tesis doctoral  
Doctoral Thesis Supervisor



Prof. Dr. Josep Gumà Padró

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
RESCAT AXIL·LAR DESPRÉS DE QUIMIOTERÀPIA NEOADJUVANT EN PACIENTS CN1 DE CÀNCER DE MAMA: TÈCNICA COMBINADA GANGLI  
SENTINELLA-ROLL AXIL·LAR  
Jordi Fuertes Manuel

## Agraïments

Als meus **fills Manel i Valentina**, per ser la llum que em fa moure a la vida i el motiu de seguir endavant.

Als meus **parets**, per no haver deixat mai l'empresa de fer-me créixer cada dia i per ajudar-me des de sempre a entendre que a la vida no hi ha res fàcil ni regalat, que les coses que es volen cal treballar-les i que l'esforç sempre sempre t'acaba obsequiant amb una recompensa.

A la meva **germana**, per ser-ho i estar-hi.

Gràcies a la **Núria**, companya de vida, la persona que em van donar l'empenta per donar el primer pas per intentar assolir aquesta fita i que, sobretot, m'ha donat oxigen durant tot el camí, per a poder seguir tot i el vent en contra.

Al meu director de tesi, **Dr. Pep Gumà**, pel seu entusiasme mostrat des del primer moment i per haver-me dirigit en la tasca d'una manera tant tècnica i a la vegada pràctica.

A la **Sandra Cabré**, per ajudar-me en la confecció final.

A la **Universitat Rovira i Virgili**, per facilitar-me tant aquesta empresa amb totes les eines que m'ha posat a l'abast.

Als **companys i companyes del Comitè de Càncer de mama de l'Hospital Universitari Sant Joan de Reus**, per encendre la guspira (*amb vosaltres va començar tot !*).

Finalment, a **tots i totes els companys i companyes de Medicina Nuclear de l'Hospital Universitari Sant Joan de Reus**, per posar tantes ganes, esforç, ànima i amor en tot el que cada dia fan pels pacients.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
RESCAT AXIL·LAR DESPRÉS DE QUIMIOTERÀPIA NEOADJUVANT EN PACIENTS CN1 DE CÀNCER DE MAMA: TÈCNICA COMBINADA GANGLI  
SENTINELLA-ROLL AXIL·LAR  
Jordi Fuertes Manuel



# RESUM

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
RESCAT AXIL·LAR DESPRÉS DE QUIMIOTERÀPIA NEOADJUVANT EN PACIENTS CN1 DE CÀNCER DE MAMA: TÈCNICA COMBINADA GANGLI  
SENTINELLA-ROLL AXIL·LAR  
Jordi Fuertes Manuel

## Resum

**Objectiu:** Estudiar la viabilitat i utilitat de la tècnica combinada biòpsia del gangli sentinella (BSGS)-biòpsia radioguiada del gangli patològic (radioguided occult lesion localization -ROLL- axil·lar) en pacients amb càncer de mama i afectació axil·lar sotmeses a quimioteràpia neoadjuvant (QTNA).

**Material i mètodes:** Estudi prospectiu de pacients amb càncer de mama i estadificació clínica axil·lar cN1 amb indicació de QTNA. El gangli biopsiat es va marcar amb un clip metàl·lic (GBM) abans del tractament de QTNA. Després de completar la QTNA es va valorar la resposta axil·lar amb ecografia. En cas de bona resposta ecogràfica la pacient era candidata a realitzar-se BSGS ( $^{99m}\text{Tc}$ -nanocol·loides) i biòpsia radioguiada (ROLL axil·lar) del GBM ( $^{99m}\text{Tc}$ -macroagregats albúmina). Es procedia a limfadenectomia axil·lar (LA) si el gangli sentinella (GS) i/o el GBM contenien cèl·lules tumorals. Es van avaluar la taxa de localització-exèresi del GS i del GBM i la taxa de falsos negatius (TFN) i valor predictiu positiu (VPP) de la BSGS sola.

**Resultats:** Es van incloure 30 pacients en l'estudi. Es va extirpar el GS en totes les pacients, mentre que el GBM es va aconseguir extreure en 27 (90%). El GS va coincidir amb el GBM en 15 pacients (50%). En 12 pacients el GS va ser negatiu però el GBM positiu per a metàstasi, el que va comportar una TFN del 44,4% i un VPP del 37% per a la BSGS exclusiva. Tant el GS com el GBM van resultar negatius en 5 pacients (18,5%), el que va permetre evitar-los la LA.

**Conclusions:** La tècnica combinada BSGS-biòpsia radioguiada (ROLL axil·lar) del gangli patològic (GBM) és un procediment útil per a la reestadificació precisa de l'axilla després de QTNA. Aquesta tècnica disminueix l'alta TFN que comporta realitzar l'estadificació només amb BSGS en aquest grup de pacients i permet deixar de fer un nombre important de LA.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
RESCAT AXIL·LAR DESPRÉS DE QUIMIOTERÀPIA NEOADJUVANT EN PACIENTS CN1 DE CÀNCER DE MAMA: TÈCNICA COMBINADA GANGLI  
SENTINELLA-ROLL AXIL·LAR  
Jordi Fuertes Manuel

# RESUM GRÀFIC

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
RESCAT AXIL·LAR DESPRÉS DE QUIMIOTERÀPIA NEOADJUVANT EN PACIENTS CN1 DE CÀNCER DE MAMA: TÈCNICA COMBINADA GANGLI  
SENTINELLA-ROLL AXIL·LAR  
Jordi Fuertes Manuel

gangli metastàtic (cN1)  
 ◉ estudiat per PAAF i marcat amb clip (GBM)

QTNA (6 mesos)

ECO aixella

gangli amb clip no metastàtic per imatge (30 pacients)

$^{99m}Tc$ -nanocol·loides = 80 nm

Punció ECO dirigida del GBM

$^{99m}Tc$ -MAA = 40.000 nm

GS

GS + GBM

### Conclusions

La tècnica combinada gangli sentinella-ROLL axil·lar del gangli biopsiat marcat (GBM) és un procediment assequible per a la reestadificació axil·lar després de la QTNA, evitant l'elevada taxa de falsos negatius de la biòpsia del gangli sentinella i evitant un gran nombre de limfadenectomies axil·lars.

Tècnica combinada gangli sentinella - ROLL axil·lar del gangli biopsiat marcat (GBM)



Resultat anatomia patològica	
GS <b>negatiu</b> i GBM <b>positiu</b>	12 pacients Taxa de falsos negatius- 44% Valor predictiu positiu- 37% } si només s'hagués realitzat la biòpsia selectiva del gangli sentinella
GS <b>negatiu</b> i GBM <b>negatiu</b>	
GS <b>positiu</b> i/o GBM <b>positiu</b> o no extirpat	

no limfadenectomia axil·lar (5 pacients - 18,5%)

limfadenectomia axil·lar

18 pacients (78,2%) no tenien altres ganglis metastàtics en la peça de limfadenectomia més enllà del GS i/o GBM

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
RESCAT AXIL·LAR DESPRÉS DE QUIMIOTERÀPIA NEOADJUVANT EN PACIENTS CN1 DE CÀNCER DE MAMA: TÈCNICA COMBINADA GANGLI  
SENTINELLA-ROLL AXIL·LAR  
Jordi Fuertes Manuel



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
RESCAT AXIL·LAR DESPRÉS DE QUIMIOTERÀPIA NEOADJUVANT EN PACIENTS CN1 DE CÀNCER DE MAMA: TÈCNICA COMBINADA GANGLI  
SENTINELLA-ROLL AXIL·LAR  
Jordi Fuertes Manuel

## TAULA DE CONTINGUTS

---

<b>1. ABREVIATURES</b>	1
<b>2. ÍNDEX DE FIGURES</b>	5
<b>3. ÍNDEX DE TAULES</b>	9
<b>4. INTRODUCCIÓ-ANTECEDENTS/MARC TEÒRIC/PROBLEMATITZACIÓ</b>	13
4.1 Càncer de mama. Generalitats.	16
4.2 Medicina Nuclear	18
4.3 Concepte i història de la cirurgia radioguiada	23
4.4 Concepte de gangli sentinella	30
4.5 Concepte de ROLL	31
4.6 Conceptes clau	32
4.7 Marc teòric	33
4.8 Problematització	34
<b>5. HIPÒTESI</b>	39
<b>6. OBJECTIUS</b>	47
6.1 Objectiu global	49
6.2 Objectius associats	49
<b>7. MÈTODES</b>	51
<b>8. RESULTATS</b>	61
<b>9. DISCUSSIÓ</b>	77
9.1 Estadística	81
9.2 Maniobra de doble marcatge	83
9.3 Opcions actuals per a marcar el gangli metastàtic	85
<b>10. CONCLUSIONS</b>	97
<b>11. PUBLICACIÓ DERIVADA DE LA TESI</b>	101

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
RESCAT AXIL·LAR DESPRÉS DE QUIMIOTERÀPIA NEOADJUVANT EN PACIENTS CN1 DE CÀNCER DE MAMA: TÈCNICA COMBINADA GANGLI  
SENTINELLA-ROLL AXIL·LAR  
Jordi Fuertes Manuel

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
RESCAT AXIL·LAR DESPRÉS DE QUIMIOTERÀPIA NEOADJUVANT EN PACIENTS CN1 DE CÀNCER DE MAMA: TÈCNICA COMBINADA GANGLI  
SENTINELLA-ROLL AXIL·LAR  
Jordi Fuertes Manuel

# 1. ABREVIATURES

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
RESCAT AXIL·LAR DESPRÉS DE QUIMIOTERÀPIA NEOADJUVANT EN PACIENTS CN1 DE CÀNCER DE MAMA: TÈCNICA COMBINADA GANGLI  
SENTINELLA-ROLL AXIL·LAR  
Jordi Fuertes Manuel

## 1. Abreviatures

ADN	àcid desoxiribonucleic
BSGS	biòpsia selectiva del gangli sentinella
CEA	carcinoembryonic antigen
CK19	citoqueratina 19
cm	centímetre
cta	cèl·lules tumorals aïllades
DAD	dissecció axil·lar dirigida
ECO	ecografia
FDGDS	18F-FDG (fluorodeoxyglucose) directed surgery
γ	gamma
G	Gauge
Ga <sup>67</sup>	gal·li 67
GBM	gangli biopsiat marcat
GIST	gastrointestinal stromal tumor
GEP	gastroenteropancreatic
GS	gangli sentinella
°	grau
HER-2	human epidermal receptor 2
Hz	hertz
I <sup>124</sup>	iode 124
I <sup>124</sup>	iode 125
I <sup>125</sup>	iode 131
K <sup>42</sup>	potassi 42
LA	limfadenectomia axil·lar
LG	limfogammagrafia
m	metres
MACROM1	macrometàstasi
MBq	megabecquerel
mCi	milicurie
MDP	metilen difosfonat
MIBI	metoxi isobutil isonitril
microM1	micrometàstasi

ml	mililitre
MM	marcador metàl·lic
mm	mil·límetre
µm	micròmetre
Mo <sup>99</sup>	molibdè 99
NA	neoadjuvant
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
nm	nanòmetre
OSNA	one step nucleic acid amplification
PET	positron emission tomography
P <sup>32</sup>	fòsfor 32
QT	quimioteràpia
QTNA	quimioteràpia neoadjuvant
RF	radiofàrmac
RGS	radioguided surgery
RGSLNB	radioguided sentinel lymph node biopsy
RH	receptors hormonaals
RIGS	radioimmunoguided surgery
RIME	radioguided intraoperative margins evaluation
RM	ressonància magnètica
ROLL	radioguided occult lesion localization
RT	radioteràpia
SEGO	Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia
TAG-72	tumor-associated glycoprotein
TC	tomografia computada
Tc <sup>99m</sup>	tecneci 99 metaestable
TFN	taxa de falsos negatius
Tl <sup>201</sup>	tal·li 201
U <sup>235</sup>	urani 235
UV	ultraviolat
VPN	valor predictiu negatiu



## 2. ÍNDEX DE FIGURES

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
RESCAT AXIL·LAR DESPRÉS DE QUIMIOTERÀPIA NEOADJUVANT EN PACIENTS CN1 DE CÀNCER DE MAMA: TÈCNICA COMBINADA GANGLI  
SENTINELLA-ROLL AXIL·LAR  
Jordi Fuertes Manuel

**Figura 4.1.** Mineral d'urani

**Figura 4.2.** Representació gràfica de la radiació electromagnètica.

**Figura 4.3.** Espectre de la radiació electromagnètica.

**Figura 4.4.** Limfogammagrafia per a detecció del gangli sentinella.

**Figura 4.5.** Gammagrafia per a realitzar biòpsia quirúrgica radioguiada.

**Figura 4.6.** Gammagrafia òssia de control en pacient amb càncer de mama.

**Figura 4.7.** Estudi tumor cerebral (Espanya 1957, França 1959).

**Figura 4.8.** Primer detector de radiació gamma utilitzat, el que es podria considerar la primera aproximació al que són les actuals sondes de detecció gamma que s'utilitzen en el quiròfan.

**Figura 7.1.** MM: Tumark Professional®, Tumark Q®, Tumark Vision®, UltraCor Twirl® i open coil Hydromark®.

**Figura 7.2.** Posició de la pacient en la gammacàmera i marca en pell del GS i/o GBM.

**Figura 7.3.** Regions d'interès sobre el GS i sobre el GBM.

**Figura 8.1.** ECO post QTNA mostra persistència de lleu engruiximent cortical en el GBM.

**Figura 8.2.** GBM falta posar foto GS

**Figura 8.3.** Habilitat de la tècnica combinada BSGS-ROLL axil·lar del GBM en la predicció de l'estat ganglionar en pacients després de la QTNA.

**Figura 8.4.** Característiques de les pacients en relació a coincidència del GS amb el GBM i qualitat del drenatge en la LG.

**Figura 8.5.** Pacient número 7 (A) i 25 (B).

**Figura 8.6.** Pacient número 4 (A) i 6 (B).

**Figura 8.7.** Imatge quirúrgica del marcador en la superfície del GBM (esquerra). Imatge de comprovació mitjançant mamografia (dreta).

**Figura 9.1.** Exemples de GBM en els que el MM després de la QTNA ha quedat en la superfície del gangli.

**Figura 9.2.** Relació de tamanyos d'algunes de les diferents opcions per a la localització intraoperatòria del gangli patològic.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
RESCAT AXIL·LAR DESPRÉS DE QUIMIOTERÀPIA NEOADJUVANT EN PACIENTS CN1 DE CÀNCER DE MAMA: TÈCNICA COMBINADA GANGLI  
SENTINELLA-ROLL AXIL·LAR  
Jordi Fuertes Manuel

## 3. ÍNDEX DE TAULES

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
RESCAT AXIL·LAR DESPRÉS DE QUIMIOTERÀPIA NEOADJUVANT EN PACIENTS CN1 DE CÀNCER DE MAMA: TÈCNICA COMBINADA GANGLI  
SENTINELLA-ROLL AXIL·LAR  
Jordi Fuertes Manuel

**Taula 4.1.** Anys i fites aconseguides de la cirurgia radioguiada.

**Taula 4.2.** Aplicacions clíniques de la cirurgia radioguiada.

**Taula 8.1.** Característiques clinicopatològiques de les pacients.

**Taula 8.2.** Característiques LG, tipus marcador, troballes quirúrgiques i resultat anatomopatològic.

**Taula 9.1.** Comparativa d'algunes de les diferents opcions per a la localització intraoperatòria del gangli patològic.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
RESCAT AXIL·LAR DESPRÉS DE QUIMIOTERÀPIA NEOADJUVANT EN PACIENTS CN1 DE CÀNCER DE MAMA: TÈCNICA COMBINADA GANGLI  
SENTINELLA-ROLL AXIL·LAR  
Jordi Fuertes Manuel



## 4. INTRODUCCIÓ-ANTECEDENTS/MARC TEÒRIC/PROBLEMATITZACIÓ

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
RESCAT AXIL·LAR DESPRÉS DE QUIMIOTERÀPIA NEOADJUVANT EN PACIENTS CN1 DE CÀNCER DE MAMA: TÈCNICA COMBINADA GANGLI  
SENTINELLA-ROLL AXIL·LAR  
Jordi Fuertes Manuel

#### **4. Introducció-antecedents/marc teòric/problematització**

- 4.1. Càncer de mama. Generalitats.
- 4.2. Medicina nuclear.
- 4.3. Concepte i història de la cirurgia radioguiada.
- 4.4. Concepte de gangli sentinella.
- 4.5. Concepte de ROLL.
- 4.6. Conceptes clau.
- 4.7. Marc teòric.
- 4.8. Problematització.

## 4.1 Càncer de mama. Generalitats.

Segons dades del National Cancer Institute la ratio de nous casos de càncer de mama als Estats Units en el període 2014-2018 va ser de 129,1 casos per 100.000 habitants i any<sup>1</sup>. A Espanya l'estimació per a 2021 va ser de 138,2 casos per 100.000 habitants<sup>2</sup> i a Catalunya en el període 2010-2014 la incidència va ser de 121 casos per cada 100.000<sup>3</sup>.

El càncer de mama és el més diagnosticat entre les dones de la província de Tarragona. Un de cada tres nous casos de càncer en dones és per càncer de mama. Segons les estimacions proporcionades pel Registre de Càncer de Tarragona, durant l'any 2019 es van diagnosticar uns 550 casos nous a les nostres comarques i més de 4.500 a nivell de Catalunya. L'estimació pel 2021 del National Cancer Institute a EEUU va ser de 281.550 nous casos.

En països desenvolupats aproximadament el 90% de les dones diagnosticades poden gaudir d'una cirurgia conservadora de la mama amb el conseqüent augment de la seva qualitat de vida. Un dels punts més importants en el control de la malaltia passa per la seva detecció precoç, ja que la majoria dels factors que augmenten la probabilitat de patir aquest càncer no són modificables des d'un punt de vista preventiu.

Els factors de risc més importants associats al càncer de mama són: l'edat de la dona (a més edat més risc), antecedent familiar de càncer de mama, no haver tingut fills o haver-los tingut en una edat avançada, l'edat d'inici de la menstruació, l'edat de la menopausa, etcètera, és a dir, tota una sèrie de factors relacionats amb l'ambient estrogènic de cada dona. Això fa que, ara per ara, no sigui possible prevenir la seva aparició, però si, en canvi, es poden aplicar estratègies per a detectar-lo en estadis molt inicials, quan és molt petit i encara no dona cap tipus de simptomatologia, per a interrompre la evolució natural de la malaltia.

Com més aviat es detecta el tumor, més probabilitat de curació hi ha i els tractaments podran ser menys agressius. La supervivència varia en funció de l'estadi de la malaltia en el moment del diagnòstic (tumor localitzat/afectació locoregional-

limfàtica/malaltia metastàsica). La supervivència és gairebé del 100% en estadis precoços (quan el càncer està localitzat a la mama i no supera els 2 cm).

En aquest punt, en pacients sense afectació clínica axil·lar, la incorporació relativament recent de la tècnica de cirurgia radioguiada de BSGS, per part de la Medicina Nuclear, ha permès una estadificació regional de la malaltia molt acurada, sense la necessitat de realitzar una agressiva LA, històricament utilitzada per a fer aquesta estadificació.

## 4.2 Medicina Nuclear

La Medicina Nuclear és una especialitat mèdica dedicada a la Imatge per al diagnòstic i al tractament de patologies mitjançant l'ús de substàncies marcades amb radionúclids (radiofàrmacs). Aquest fet permet obtenir una informació essencialment funcional de la malaltia, aportant també al mateix temps la possibilitat de fer tractament de diversos tipus de patologies. Així, els radiofàrmacs administrats al pacient emeten radiació, ja sigui per a crear imatges funcionals de determinada patologia, localitzar àrees concretes que emeten radiació o bé realitzar un tractament (radioteràpia metabòlica) de determinades patologies.

En Medicina, les dues branques de la Imatge per al diagnòstic són el Radiodiagnòstic i la Medicina Nuclear. En el Radiodiagnòstic la radiació prové de fora del pacient i l'energia que travessa el cos es transforma en imatge, mentre que en la Medicina Nuclear la radiació prové de dintre del cos, ja que prèviament hi ha estat administrada, generalment per via intravenosa. Si es combina una partícula detectable des de fora del pacient, com ara un *radionúclid*, amb una molècula d'importància fisiològica (en conjunt, un *radiofàrmac*), es poden avaluar molts paràmetres de funció cel·lular diferents. De fet, la Medicina Nuclear ha estat definida com la visualització, caracterització i mesura dels processos biològics. Permet ajudar al diagnòstic de la malaltia i avaluar la resposta terapèutica, sovint molt abans que es puguin veure canvis morfològics amb TC, a nivell morfològic-anatòmic<sup>4</sup>.

Per a entendre com s'arriben a formar les imatges en Medicina Nuclear és necessari descriure tot un seguit de conceptes:

*Radionúclid, radioisòtop o isòtop radioactiu* (definició):

La matèria està formada per àtoms. L'àtom està format per un nucli (on hi ha protons -càrrega positiva- i neutrons); orbitant al voltant del nucli hi ha electrons (càrrega negativa). Un àtom estable té el mateix nombre de protons i neutrons en el nucli, mentre que un *àtom inestable* té un *excés de neutrons en el nucli (radionúclid)*. Un àtom inestable (radionúclid) *emet radiació* (fenomen de decaïment -*decay*-radioactiu) per a assolir l'estabilitat energètica.

Els àtoms inestables d'un àtom són els isòtops del mateix: àtoms que comparteixen el nombre de protons però cadascun té diferent nombre de neutrons. El més emprat en Medicina nuclear és el tecneci 99 metaestable ( $Tc^{99m}$ ). El  $Tc^{99m}$  en el seu procés de decaïment radioactiu-estabilització energètica emet radiació en forma de fotons  $\gamma$  (radiació electromagnètica), d'aquí l'origen dels noms *gammagrafia* i *gammacàmera: representació gràfica dels rajos  $\gamma$  i càmera que registra rajos  $\gamma$* . El  $Tc^{99m}$  és a la vegada el resultat (fill) del decaïment radioactiu del molibdè 99 ( $Mo^{99}$ ). El temps en el que l'activitat radioactiva d'un isòtop es redueix a la meitat (vida mitja radioactiva) és de 66 hores en el cas del  $Mo^{99}$ , mentre que la del  $Tc^{99m}$  és de 6,01 hores.

El  $Mo^{99}$  és un dels productes, juntament amb molts altres isòtops, del resultat del bombardeig del nucli de l' $U^{235}$  amb neutrons - en un reactor nuclear-, procés conegut com a fissió nuclear. L'urani 235 es troba en la natura (fig. 4.1), juntament amb altres isòtops: urani 234 (0,02%), urani 235 (0,7%) i urani 238 (99,28%)<sup>5</sup>.



**Figura 4.1.** Mineral d'urani. (font: <https://www.foronuclear.org/wp-content/uploads/2020/07/Monografia-Uranio-2020.pdf>).

La pràctica diària de la Medicina Nuclear és, en gran part, possible gràcies a l'existència comercial de generadors de  $Mo^{99}$ - $Tc^{99m}$ . Un generador d'aquestes característiques arriba cada setmana als centres de medicina nuclear equipats amb una gammacàmera i permeten, cada cert temps de la jornada, extreure'n del mateix una

quantitat suficient de  $Tc^{99m}$  per a realitzar les diferents exploracions diàries.

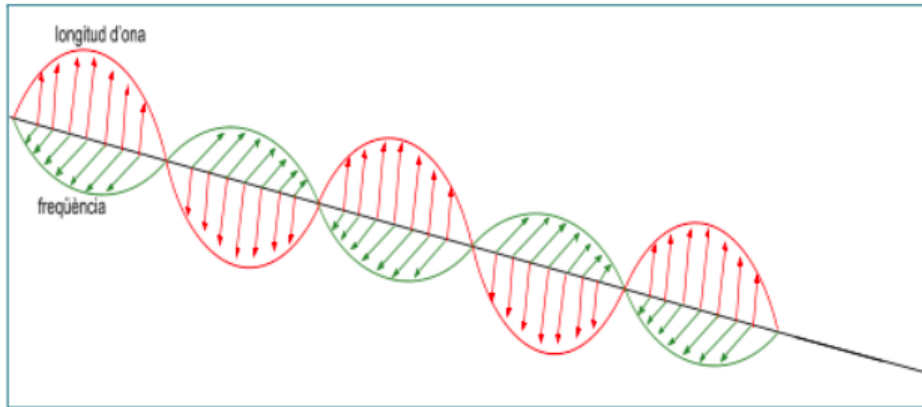
*Radiofàrmac (definició):*

Els radiofàrmacs representen, la majoria de vegades en forma de rajos  $\gamma$ , la fisiologia, bioquímica o patologia d'un determinat procés en el cos, però sense causar-hi cap efecte fisiològic. Se'ls coneix també com a *radiotraçadors* perquè són administrats en dosis subfarmacològiques, traçant un procés fisiològic particular o patològic en el cos. La majoria dels radiofàrmacs són una combinació d'una molècula radioactiva (radionúclid), que permet la seva detecció externa (amb una gammacàmera o un PET), i una molècula (fàrmac), que actua com a portador i en determina la seva localització i biodistribució<sup>4</sup>.

*Radiació electromagnètica (definició):*

Com s'ha comentat abans, el  $Tc^{99m}$  en el seu procés de decaïment-estabilització energètica emet radiació en forma de fotons gamma (radiació electromagnètica). La radiació electromagnètica està formada per *ones electromagnètiques* i suposa una propagació d'energia a través de l'espai, des del sistema que la produeix (per exemple  $Tc^{99m}$ ) fins al sistema receptor (per exemple una gammacàmera). Aquestes ones es poden representar com una doble variació d'un *camp elèctric* (longitud d'ona) i un *camp magnètic* (freqüència) perpendiculars (fig. 4.2). Cada tipus d'ona electromagnètica es caracteritza per la longitud d'ona en metres (m) i per la freqüència en hertz (Hz). Aquestes dues xifres estan directament relacionades amb l'energia que transporten.





**Figura 4.2.** Representació gràfica de la radiació electromagnètica.

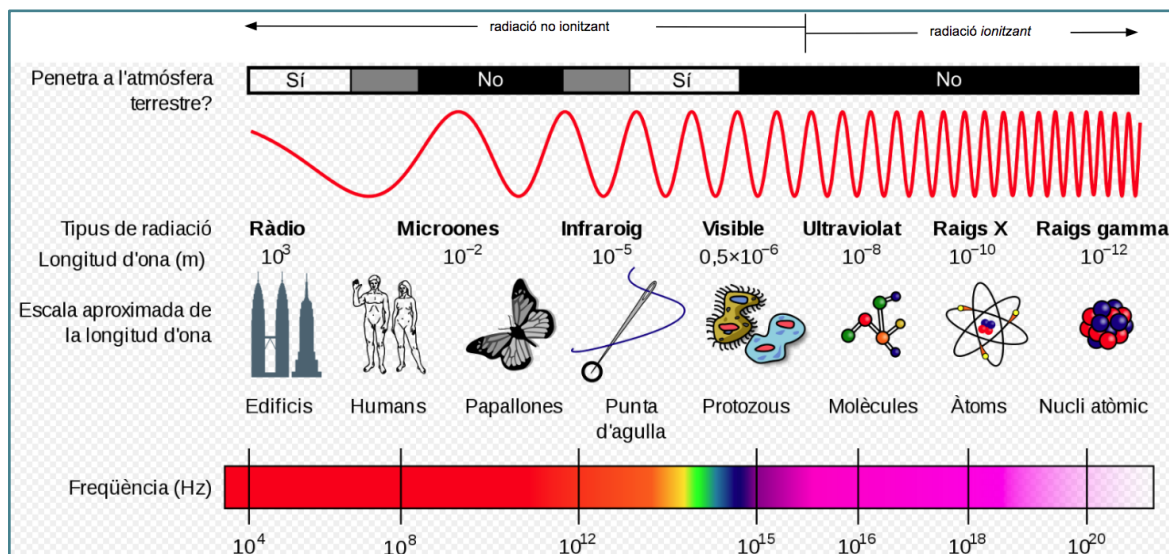
*Espectre de la radiació electromagnètica (definició):*

És el conjunt de totes les ones electromagnètiques. L'espectre electromagnètic varia en longitud d'ona i freqüència, en ordre creixent de freqüències i decreixent de longituds d'ona, des de les ones llargues de ràdio fins als raigs X i raigs  $\gamma$ , passant per les microones, els raigs infrarojos, la llum visible i els raigs UV<sup>6</sup>. Aquestes categories de radiació electromagnètica es diferencien bàsicament per la seva freqüència o per la seva longitud d'ona, però també pel seu origen i capacitat o no de ionitzar els teixits biològics (fig. 4.3).

Per tant, les radiacions electromagnètiques, com la llum visible, poden tindre una naturalesa dual: comportant-se en algunes situacions com una ona (ones de ràdio de baixa energia) i en altres com una partícula, o fotó (raigs X d'alta energia i raigs  $\gamma$ , utilitzats en la imatge mèdica).

### Capacitat de ionitzar (definició)

La radiació té efecte ionitzant quan per la seva longitud d'ona curta i la seva elevada freqüència té capacitat d'interactuar amb els àtoms (oxigen) i molècules (aigua) de les cèl·lules, eliminant un electró de les seves estructures. La radiació ionitzant produeix canvis químics en les cèl·lules i danya l'ADN<sup>6</sup>.



**Figura 4.3.** Espectre de la radiació electromagnètica.  
 (font: [https://ca.wikipedia.org/wiki/Espectre#/media/Fitxer:EM\\_Spectrum\\_Properties\\_ca.svg](https://ca.wikipedia.org/wiki/Espectre#/media/Fitxer:EM_Spectrum_Properties_ca.svg) -adaptat-)

### 4.3 Concepte i història de la cirurgia radioguiada

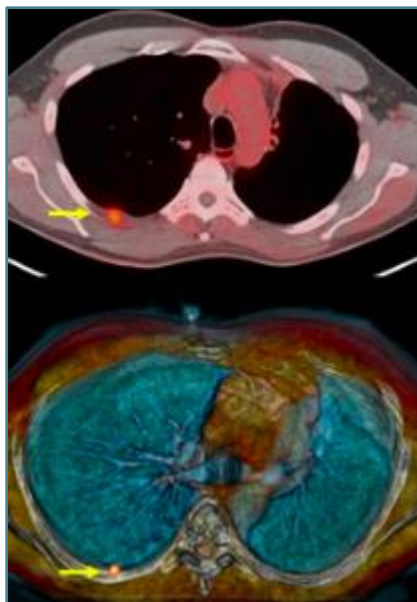
La cirurgia radioguiada és el concepte general d'utilitzar un dispositiu de detecció de radiació dins del quiròfan per a identificar, en temps real, un radiofàrmac que ha estat administrat al pacient unes hores abans de la intervenció.

La base de la tècnica recau en l'acumulació del radiofàrmac en una regió anatòmica d'interès. Aquesta acumulació pot produir-se de diferents maneres:

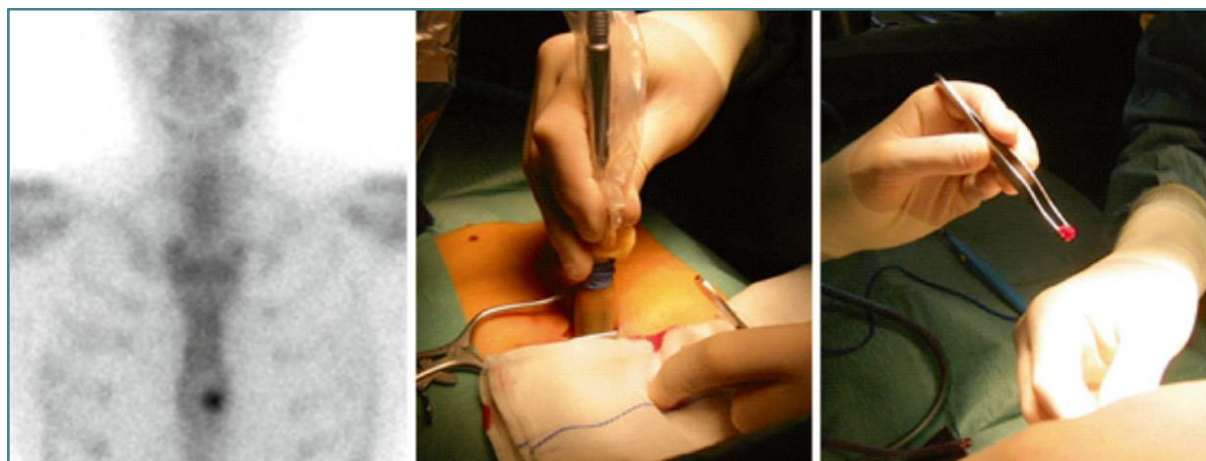
- *Administració tissular* del radiotraçador seguida pel drenatge limfàtic i acumulació del mateix en un/s gangli/s limfàtic/s (obtenint una imatge anomenada limfogammagrafia; fig. 4.4).
- Acumulació del mateix en la lesió diana, ja sigui per *administració directa en el teixit* (fig. 4.5), o per acumulació del mateix després de la seva *administració sistèmica-intravenosa* (fig. 4.6).



**Figura 4.4.** Limfogammagrafia per a detecció del gangli sentinella (*pacient de l'Hospital Universitari Sant Joan de Reus*). Pacient amb càncer de mama esquerra candidata a estadificació mitjançant BSGS. El radiofàrmac s'injecta en el tumor de la mama (punta de fletxa; projecció anterior) i dues hores després es detecta la seva migració cap als ganglis limfàtics de l'aixella, el primer dels quals és el gangli sentinella (fletxa; projecció oblíqua anterior esquerra). En aquests cas fins i tot s'arriben a apreciar els canals limfàtics de drenatge fins al gangli sentinella (línies de punts en imatge central; projecció oblíqua anterior esquerra).



**Figura 4.5.** Gammagrafia per a realitzar biòpsia quirúrgica radioguiada. Pacient amb antecedent de tumor carcinoide pulmonar: Imatge superior: aparició de lesió sospitosa pleural (fletxa groga) en PET de seguiment. Imatge inferior: s'aprecia el radiofàrmac injectat (fletxa groga) dintre de la lesió, per a la seva posterior detecció intraoperatòria (León LF, Vollmer I, Sánchez-Lorente D, Sánchez-Izquierdo N, Vidal-Sicart S, Paredes P. *Biòpsia pleural mediante técnica ROLL: primer caso en la literatura. Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2021;40:332–3).



**Figura 4.6.** Gammagrafia òssia de control en pacient amb càncer de mama. S'aprecia una imatge hipercaptant (per augment de l'activitat osteoblàstica) en la meitat esquerra del terç distal del cos de l'estèrnum, sospitosa de metàstasi òssia. Detecció intraoperatòria, mitjançant sonda gamma, de la lesió apreciada en la gammagrafia i extirpació intraoperatòria de la mateixa. (Adaptat de Herrmann, Nieweg, Povosky. *Radioguided Surgery. Current Applications and Innovative Directions in Clinical Practice.* Springer 2016).

La intenció de la cirurgia radioguiada és detectar aquesta radiació en el quiròfan, mitjançant una sonda de detecció de radiació, i guiar el cirurgià, de forma precisa i dirigida amb la sonda, en l'execució del procediment quirúrgic, tot tractant de minimitzar el màxim el grau d'agressivitat de la tècnica quirúrgica.

Des de la seva primera descripció a finals dels anys quaranta del segle passat, l'ús de la cirurgia radioguiada s'ha anat generalitzant, fins al punt d'evolucionar cap a

una disciplina establerta dins de la pràctica de la cirurgia i considerada com una subespecialitat de la Medicina Nuclear<sup>7</sup>. S'ha investigat el seu ús i s'ha aplicat al tractament quirúrgic de nombroses neoplàsies sòlides malignes i va revolucionar de forma evident el maneig quirúrgic principalment del càncer de mama i del melanoma, cap a la última dècada del segle passat.

No obstant, la primera cirurgia radioguiada de la que se'n té constància a la literatura mèdica va ser el 1949 als Estats Units (taula 4.1). Selverstone i col·laboradors<sup>8,9</sup> (Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Boston) van utilitzar un detector de radiació Geiger-Müller, inventat el 1928 a Kiel, Alemanya<sup>10</sup>. Van guiar la cirurgia d'un tumor cerebral, detectant la radiació del P<sup>32</sup>, un radiofàrmac amb una vida mitja de 14,3 dies. Degut a la baixa penetrància de la radiació emesa per aquest radioisòtop (uns pocs mil·límetres) es requeria per a guiar la cirurgia en primer lloc exposar l'àrea clínicament sospitosa de contenir el tumor (cal tindre en compte que el TC no es comença a utilitzar fins al 1971). Ho van descriure en 33 pacients.

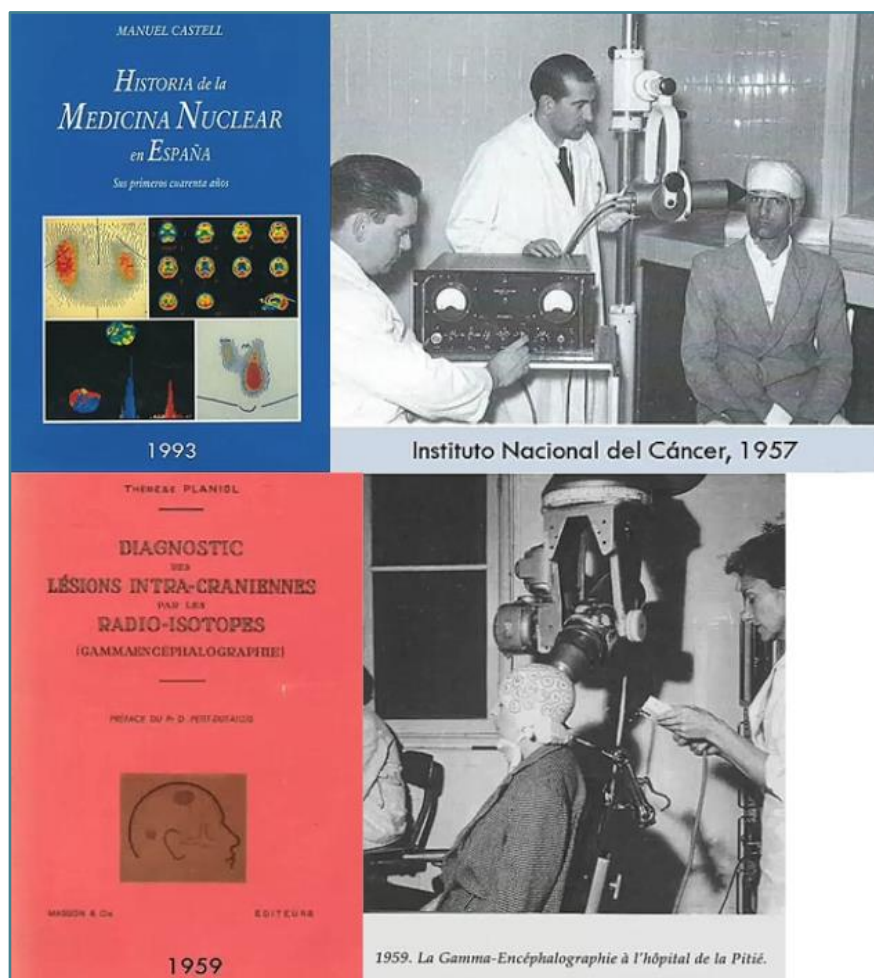
1949	Selverstone et al [1] at Harvard Medical School (Boston, Massachusetts, USA) were the very first to report the concept of radioguided surgery using of a Geiger-Müller tube device and <sup>32</sup> P to detect brain tumors.
1956	Harris et al [3] at the Oak Ridge Institute of Nuclear Studies Medical Hospital (Oak Ridge, Tennessee, USA) were the first to report the application of a gamma detection probe during radioguided surgery using <sup>131</sup> I to detect residual thyroid tissue.
1981	Harvey et al [743] at Presbyterian Hospital of Dallas (Dallas, Texas, USA) first reported the application of a gamma detection probe for radioguided biopsy of benign and metastatic bone lesions using <sup>99m</sup> Tc methylene diphosphonate.
1981	Ghelman et al [728] at The Hospital for Special Surgery (New York, New York, USA) first reported the application of a gamma detection probe for radioguided resection of a benign bone lesion using <sup>99m</sup> Tc methylene diphosphonate.
1984	Aitken et al [289,290] at The Ohio State University (Columbus, Ohio, USA) first reported radioimmunoguided surgery using <sup>131</sup> I-labeled anti-CEA polyclonal antibody to detect colorectal cancer.
1984	Ubhi et al. [408] at Queen's Medical Center/University Hospital (Nottingham, England, UK) first reported radioguided surgery using <sup>201</sup> Tl-thallos chloride for the detecting a parathyroid adenoma.
1987	Sickle-Santanello et al [299] at The Ohio State University (Columbus, Ohio, USA) first reported radioimmunoguided surgery using <sup>125</sup> I-labeled anti-TAG-72 monoclonal antibody to detect colorectal cancer.
1993	Krag et al [135] at The University of Vermont (Burlington, Vermont, USA) first reported radioguided sentinel lymph node biopsy using <sup>99m</sup> Tc radiocolloid for breast cancer.
1993	Alex et al [188] at The University of Vermont (Burlington, Vermont, USA) first reported radioguided sentinel lymph node biopsy using <sup>99m</sup> Tc radiocolloid for malignant melanoma.
1995	Martinez et al [409] at The Ohio State University (Columbus, Ohio, USA) first reported use of <sup>99m</sup> Tc-MIBI for the detecting parathyroid gland pathology.
1997	Norman and Chheda [410] at The University of South Florida (Tampa, Florida, USA) popularized the technique of minimally-invasive radioguided surgery using <sup>99m</sup> Tc-MIBI for the surgical management of primary hyperparathyroidism.
1999	Desai et al [35,36] at The Ohio State University (Columbus, Ohio, USA) first reported use of <sup>18</sup> F-FDG-directed surgery in the surgical management of colorectal cancer.
2008	Strong et al [29] at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (New York, New York, USA) first reported radioimmunoguided surgery using <sup>124</sup> I-labeled monoclonal antibody specific for clear cell renal cell cancer.

**Taula 4.1.** Anys i fites aconseguides de la cirurgia radioguiada (font: *A comprehensive overview of radioguided surgery using gamma detection probe technology. World Journal of Surgical Oncology 2009, 7:11 doi:10.1186/1477-7819-7-11*).

Uns anys més tard, el 1950, els mateixos autors van utilitzar un altre radiofàrmac, el K<sup>42</sup>, en 183 pacients<sup>11-13</sup>. Aquest radiofàrmac tenia una vida mitja de



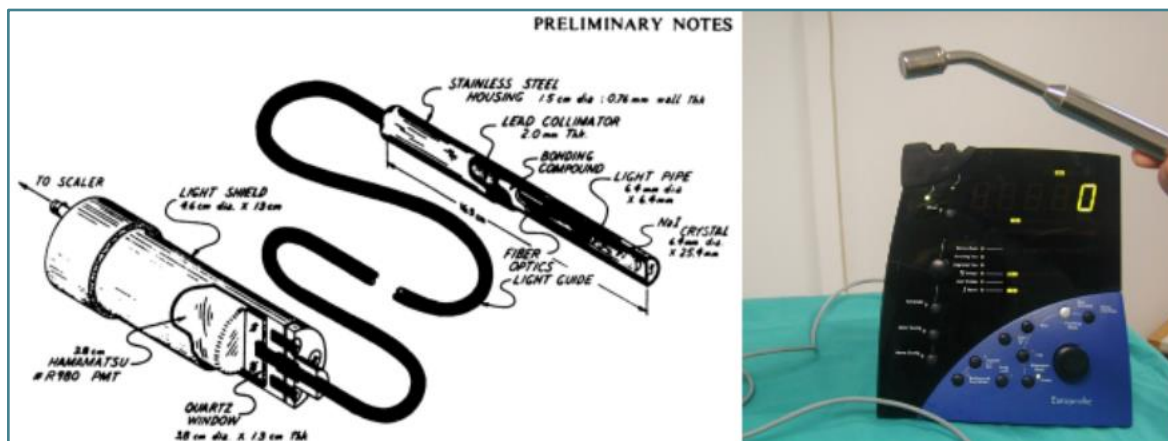
12,4 hores, i a diferència del  $P^{32}$  la seva penetrància era molt superior (1,8 centímetres). Aquesta diferència va permetre guiar les cirurgies cerebrals, però sense la necessitat d'exposar l'àrea sospitosa, ja que la radiació podia travessar els ossos del crani i ser detectada des de l'exterior (fig. 4.7).



**Figura 4.7.** Estudi tumor cerebral (Espanya 1957, França 1959).

El 1956, uns altres autors, Harris i col. (Oak Ridge Institute of Nuclear Studies Medical Hospital, Tennessee) van descriure la primera cirurgia radioguiada de tiroides, aquest cop emprant  $I^{131}$  i en lloc d'un detector Geiger-Müller, per a detectar la radiació van utilitzar un detector de radiació gamma (fig. 4.8), el que es podria considerar la primera aproximació al que són les sondes de detecció gamma que s'utilitzen actualment en el quiròfan. Era un pacient amb una tiroidectomia feta 3 anys abans,

en el qual es va demostrar persistència de teixit tiroïdal paratraqueal dret, que va poder ser extirpat amb l'ajut d'aquesta sonda<sup>14</sup>.



**Figura 4.8.** Primer detector (imatge esquerra) de radiació gamma utilitzat (Harvey WC, Lancaster JL. Technical and clinical characteristics of a surgical biopsy probe. J Nucl Med. 1981;22:184-6), el que es podria considerar la primera aproximació al que són les actuals sondes de detecció gamma que s'utilitzen en el quiròfan (imatge dreta, Hospital Universitari Sant Joan de Reus).

Durant la major part dels anys seixanta i setanta, l'aplicació de dispositius de detecció de radiació per a guiar els procediments quirúrgics dins del quiròfan van caure en un relatiu desús. Però a principis dels anys vuitanta, l'aplicació clínica amb èxit de tècniques innovadores de cirurgia radioguiada va començar a desenvolupar-se a un ritme més accelerat. Això va incloure el desenvolupament d'aplicacions clíniques (veure taula 4.2) de la cirurgia radioguiada dirigida a la biòpsia i la resecció de lesions òssies sospitoses, la identificació del teixit paratiroide i el desenvolupament de la radioimmunodetecció intraoperatòria dirigida per antigen per a la localització radioguiada i ressecció de tumors (és a dir, cirurgia radioimmunoguiada).

Clinical applications	Specific type(s) of radioguided surgery applications
Breast cancer	RGSLNB, RIGS, ROLL, RIME, FDGDS
Cutaneous malignancies	
Malignant melanoma	RGSLNB, FDGDS
Merkel cell carcinoma	RGSLNB
Other cutaneous malignancies	RGSLNB
Gastrointestinal malignancies	
Colorectal cancer	RIGS, RGSLNB, FDGDS
Anal cancer	RGSLNB
Esophageal cancer	RGSLNB
Gastric cancer	RGSLNB, RIGS, FDGDS
Pancreatic cancer	RIGS
GIST	FDGDS
Head and neck malignancies	
Squamous cell cancer	RGSNLB, RIGS, FDGDS
Parathyroid disease	RGS
Thyroid cancer	RGS, FDGDS, RGSLNB
Parotid gland cancer	RGSLNB
Gynecologic malignancies	
Vulvar cancer	RGSLNB
Vaginal carcinoma	RGSLNB
Cervical cancer	RGSLNB
Endometrial cancer	RGSLNB
Ovarian Cancer	RIGS, FDGDS
Urologic malignancies	
Penile cancer	RGSLNB
Prostate cancer	RGSLNB, RIGS
Testicular cancer	RGSLNB, FDGDS
Bladder cancer	RGSLNB
Renal cell cancer	RIGS
Thoracic malignancies	
Lung cancer	RGSLNB, RIGS, RGS, FDGDS
Pulmonary nodules	RGS
Neuroendocrine tumors	
GEP neuroendocrine tumors	RGS
Bronchial carcinoids	RGS
Neuroblastoma	RGS
Pheochromocytoma	RGS
Adrenocortical carcinoma	FDGDS
Sarcoma	RGSLNB
Brain tumors	RGS
Bone lesions	RGS
Lymphoma	RGS
Monitoring of isolated limb perfusion	RGS

**Taula 4.2.** Aplicacions clíniques de la cirurgia radioguiada (font: *A comprehensive overview of radioguided surgery using gamma detection probe technology. World Journal of Surgical Oncology 2009, 7:11 doi:10.1186/1477-7819-7-11*). FDGDS: 18F-FDG (fluorodeoxyglucose) directed surgery; RGS: radioguided surgery; RGSLNB: radioguided sentinel lymph node biopsy; RIGS: radioimmunoguided surgery; RIME: radioguided intraoperative margins evaluation.



Harvey i col. (Presbyterian Hospital of Dallas, Texas, USA), el 1981, van descriure per primer cop l'aplicació d'un prototip de sonda esterilitzable per a una biòpsia radioguiada de lesions òssies benignes i també metastàtiques en quatre pacients, utilitzant una injecció intravenosa de  $Tc^{99m}$ -MDP, i en 1 cas, utilitzant  $Ga^{67}$ <sup>15</sup>.

A principis de la dècada de 1990, hi va haver una altra acceleració en el desenvolupament de les aplicacions clíniques de la cirurgia radioguiada. Això va incloure el desenvolupament de la BSGS pel melanoma i càncer de mama, així com la localització radioguiada de lesions mamàries no palpables (concepte ROLL) observades a la imatge mamària<sup>7</sup>.

## 4.4 Concepte de gangli sentinella

El GS és el primer gangli limfàtic, o grup de ganglis, que rep la limfa recollida d'una lesió tumoral primària. Si hi ha disseminació del tumor es postula que el GS atraparà qualsevol cèl·lula metastàtica que surti del tumor. Si el GS no conté cèl·lules tumorals, la presència de metàstasi en la resta de ganglis limfàtics de la mateixa regió limfàtica és altament improbable<sup>16,17</sup>.

Per a obtenir un GS mitjançant la tècnica de BSGS cal administrar una substància en la zona del tumor. Aquesta substància pot ser un colorant (blau patent o blau isosulfà), un radiofàrmac o tots dos a la vegada. Per la seva superior eficiència actualment en la rutina clínica habitual, i especialment en el nostre medi sanitari, el més utilitzat és un radiofàrmac basat en col·loides marcat amb Tc<sup>99m</sup>. L'ideal és que un radiofàrmac per a veure i detectar el GS permeti que l'activitat radioactiva en el mateix sigui selectiva i prou alta en el temps com per a obtenir els diferents protocols de detecció necessaris per a la tècnica: adquisició externa mitjançant una imatge de limfogammagrafia en el dia 1 i cirurgia radioguiada-BSGS en el quiròfan en el dia 2. Aquest radiofàrmac ha de tindre una alta activitat específica en el primer o primers ganglis limfàtics de drenatge per a evitar la fuga de radioactivitat als ganglis de drenatge secundari, fet que en teoria dificultaria en el moment de la cirurgia radioguiada-BSGS el diferenciar amb precisió el GS dels ganglis de drenatge secundari.

El radiofàrmac habitualment utilitzat és el nanocol·loide d'albúmina marcat amb tecneci (Tc<sup>99m</sup>-nanocol·loide), partícules col·loïdals amb un diàmetre mig de 80 nm; rang 10–100 nm<sup>18,19</sup>. Aquests radiocol·loides injectats en la zona del tumor drenen a través de les vies limfàtiques locals cap al GS. Els col·loides en arribar al GS queden atrapats mitjançant la interacció amb macròfags i histiòcits que recobreixen els sins dels nodes<sup>20</sup>. En el moment de la cirurgia radioguiada el GS s'extirpa i s'envia al metge especialista en Anatomia patològica per a que l'analitzi. Si el resultat d'aquesta anàlisi és que el GS no conté cèl·lules tumorals aleshores no cal fer una LA.

## 4.5 Concepte de ROLL

La tècnica ROLL utilitza macroagregats d'albumina marcats amb tecneci ( $Tc^{99m}$ -MAA) que s'injecten en un teixit diana (tumor primari, lesió metastàtica, gangli limfàtic) i no presenten migració (diàmetre partícules de 10–90  $\mu$ m). Aquest  $Tc^{99m}$ -MAA és un traçador radioactiu que, per la seva mida ( $\times 10^3$  respecte al  $Tc^{99m}$ -nanocol·loide), no es mobilitza al llarg del temps i per tant permet la localització de la lesió diana guiada amb una sonda detectora gamma.

## 4.6 Conceptes clau

- Tant la BSGS com el ROLL són aplicacions específiques de la cirurgia radioguiada.
- Marcar un teixit amb un radiofàrmac proporciona al cirurgià l'oportunitat d'identificar el teixit objectiu a extirpar per a la seva anàlisi.
- La utilització d'una sonda gamma en el quiròfan permet localitzar el lloc d'acumulació del radiofàrmac-teixit objectiu (un GS, mitjançant tècnica de la BSGS o bé una lesió oculta primària o metastàtica, mitjançant la tècnica ROLL), guiant al cirurgià a través d'un senyal acústic i visual (so i comptes de desintegració per segon de l'isòtop utilitzat en la pantalla de visualització de la sonda de detecció gamma).
- La BSGS es pot aplicar als càncers epitelials sòlids i, en particular, la tècnica actualment està validada en càncer de mama i melanoma.
- Tant la BSGS com el ROLL permeten la detecció de micrometàstasis i cèl·lules tumorals aïllades (tant en el GS com en un gangli marcat prèviament), mitjançant anàlisi histopatològica detallada, per exemple mitjançant tècniques mol·leculars com l'OSNA<sup>21</sup>.

## 4.7 Marc teòric

L'existència d'afectació regional, i en concret l'estat histològic dels ganglis limfàtics axil·lars, segueix sent un dels indicadors pronòstics més importants del càncer de mama i afecta directament a les recomanacions per a la teràpia adjuvant. En pacients diagnosticades de càncer de mama amb afectació ganglionar axil·lar la QTNA s'ha convertit en l'estàndard de tractament. Això es deu en gran part al pronòstic beneficiós i a les implicacions terapèutiques d'una resposta completa patològica nodal, que pot ocórrer fins en un 36% de les pacients<sup>22</sup>, i fins al 76% de les que tenen tumors HER-2 positius<sup>23,24</sup>.

La LA va ser considerada en el seu moment la tècnica quirúrgica establerta i al mateix temps *gold standard* per a l'estadificació axil·lar de les pacients amb càncer de mama, amb la morbiditat que implica aquesta cirurgia axil·lar. En pacients amb ganglis clínicament negatius la LA s'ha substituït per la BSGS. Una metaanàlisi<sup>25</sup> que va incloure vuit assaigs clínics que van comparar la BSGS amb la LA no va demostrar cap diferència en la supervivència global, supervivència lliure de malaltia o recurrència ganglionar axil·lar entre les dues tècniques. Per altra banda en un assaig randomitzat comparant també BSGS versus LA tampoc van observar diferències en quant a precisió, sensibilitat i especificitat entre les dues tècniques<sup>26</sup>. Sis anys abans el mateix grup de Veronesi havia demostrat que la sensibilitat de la BSGS per predir l'estat real d'afectació axil·lar era d'entre el 97,5 i el 100%, depenent de la mida del tumor primari<sup>27</sup>.

Així doncs, en pacients amb càncer de mama amb ganglis negatius a la BSGS, la LA està clínicament obsoleta.

## 4.8 Problematització

Històricament el maneig de les pacients amb afectació axil·lar inicial sotmeses a QTNA ha estat la LA, al ser considerades no candidates a estadificació mitjançant BSGS.

En aquest grup de pacients la BSGS es mostra insuficient com a mètode d'estadificació. Això es deu a que la BSGS mostra una TFN (proporció de pacients en què el GS resulta negatiu per a metàstasi però en realitat hi ha afectació metastàtica en l'aixella) excessivament elevada, que pot arribar a ser del 25%<sup>28,29</sup>.

## Referències bibliogràfiques

1. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>
2. [https://redecn.org/redecn.org/es/Informe\\_incidencia\\_REDECAN\\_2021.pdf](https://redecn.org/redecn.org/es/Informe_incidencia_REDECAN_2021.pdf)
3. [https://epicancer.cat/documents/results/ca/CAT\\_040\\_MODEL\\_INCID\\_TB\\_DONES\\_1985-2014.pdf](https://epicancer.cat/documents/results/ca/CAT_040_MODEL_INCID_TB_DONES_1985-2014.pdf)
4. Nuclear medicine and molecular imaging: The Requisites. Ziessman, Harvey A., O'Malley, Janis P. Thrall, James H. 5th ed. 2021.
5. <https://www.foronuclear.org/wp-content/uploads/2020/07/Monografia-Uranio-2020.pdf>
6. <https://www.britannica.com/science/electromagnetic-spectrum>
7. Povoski SP, Neff RL, Mojzisek CM, O'Malley DM, Hinkle GH, Hall NC, Murrey Jr DA, Knopp MV, Martin Jr EW. A comprehensive overview of radioguided surgery using gamma detection probe technology. World J Surg Oncol. 2009;7:11.  
doi: <https://doi.org/10.1186/1477-7819-7-11>.
8. Harvey WC, Lancaster JL. Technical and clinical characteristics of a surgical biopsy probe. J Nucl Med. 1981;22:184–6.
9. Selverstone B, Solomon AK, Sweet WH. Location of brain tumors by means of radioactive phosphorus. J Am Med Assoc. 1949;140:277–8.  
<https://doi.org/10.1001/jama.1949.02900380017004>
10. Selverstone B, Sweet WH, Robinson CV. The clinical use of radioactive phosphorus in the surgery of brain tumors. Ann Surg. 1949;130:643–51.
11. Geiger H, Müller W. Elektronenzählrohr zur messung schwächster aktivitäten. Naturwissenschaften. 1928;16:617–8.
12. Selverstone B, Sweet WH, Ireton RJ. Radioactive potassium, a new isotope for brain tumor localization. Surg Forum. 1950;1:371–5.
13. Selverstone B, White JC. Evaluation of the radioactive mapping technic in the surgery of brain tumors. Ann Surg. 1951;134:387–96.  
<https://doi.org/10.1097/0000658-195113430-00010>.
14. Harris CC, Bigelow RR, Francis JE, Kelly GG, Bell PR. A CsI(Tl)-crystal surgical scintillation probe. Nucleonics. 1956;14:102–8.
15. Harvey WC, Lancaster JL. Technical and clinical characteristics of a surgical biopsy probe. J Nucl Med. 1981;22:184–6.

16. Cabanas, R.M. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer*. 1977;39:456–466. [http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142\(197702\)39:2<456::AID-CNCR2820390214>3.0.CO;2-I](http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142(197702)39:2<456::AID-CNCR2820390214>3.0.CO;2-I).
17. Veronesi U. et al. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph nodes, *Lancet*. 1997;349:1864–7. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)62598-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)62598-6).
18. Sadkin V, Skuridin V, Nesterov E, Stasyuk E, Rogov A, Varlamova N, et al. Tc-99m-labeled nanocolloid drugs: development methods. *Sci Rep*. 2020;10:9. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-70991-2>.
19. Marengo M, Canziani L, De Matteis G, Cavenaghi G, Aprile C, Lodola L. Chemical and physical characterisation of human serum albumin nanocolloids: kinetics, strength and specificity of bonds with 99mTc and 68Ga. *Nanomaterials*. 2021;11:1776. <https://doi.org/10.3390/nano11071776>.
20. Uren RF. Lymphatic drainage of the skin. *Ann Surg Oncol*. 2004;11(3 Suppl):179S–85. <https://doi:10.1007/BF02523625>.
21. Sheldon Feldman, MD1, Savitri Krishnamurthy, MD2, William Gillanders, M. A Novel Automated Assay for the Rapid Identification of Metastatic Breast Carcinoma in Sentinel Lymph Nodes. *Cancer*. 2011 June 15; 117(12): 2599–2607. <https://doi:10.1002/cncr.25822>.
22. van Nijnatten TJ, Schipper RJ, Lobbes MB, Nelemans PJ, Beets-Tan RG, Smidt ML. The diagnostic performance of sentinel lymph node biopsy in pathologically confirmed node positive breast cancer patients after neoadjuvant systemic therapy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2015;41:1278-87. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2015.07.020>.
23. Dominici LS, Negron Gonzalez VM, Buzdar AU, et al. Cytologically proven axillary lymph node metastases are eradicated in patients receiving preoperative chemotherapy with concurrent trastuzumab for HER2-positive breast cancer. *Cancer* 2010; 116:2884-9. <https://doi.org/10.1002/cncr.25152>.
24. van la Parra RF. Kuerer HM. Selective elimination of breast cancer surgery in exceptional responders: historical perspective and current trials. *Breast Cancer Res* 2016;18:28.



doi: <https://doi.org/10.1186/s13058-016-0684-6>.

25. Wang Z, Wu LC, Chen JQ. Sentinel lymph node biopsy compared with axillary lymph node dissection in early breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;129(3):675–89. <https://doi.org/10.1007/s10549-011-1665-1>.
26. Umberto Veronesi, Giovanni Paganelli, Giuseppe Viale, F.R.C.Path., Alberto Luini, Stefano Zurrada, et al. A Randomized Comparison of Sentinel-Node Biopsy with Routine Axillary Dissection in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2003;349:546-53. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa012782>.
27. Umberto Veronesi, Giovanni Paganelli, Viviana Galimberti, Giuseppe Viale, Stefano Zurrada, Marilia Bedoni, et al. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet* 1997;349:1864–7. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)01004-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)01004-0).
28. Mamounas EP, Brown A, Anderson S, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *JClinOncol*2005;23:2694-702. <https://doi.org/10.1200/jco.2005.05.188>
29. Shen J, Gilcrease MZ, Babiera GV, et al. Feasibility and accuracy of sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy in breast cancer patients with documented axillary metastases. *Cancer* 2007; 109:1255-63. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0105316>.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
RESCAT AXIL·LAR DESPRÉS DE QUIMIOTERÀPIA NEOADJUVANT EN PACIENTS CN1 DE CÀNCER DE MAMA: TÈCNICA COMBINADA GANGLI  
SENTINELLA-ROLL AXIL·LAR  
Jordi Fuertes Manuel

## 5. HIPÒTESI

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
RESCAT AXIL·LAR DESPRÉS DE QUIMIOTERÀPIA NEOADJUVANT EN PACIENTS CN1 DE CÀNCER DE MAMA: TÈCNICA COMBINADA GANGLI  
SENTINELLA-ROLL AXIL·LAR  
Jordi Fuertes Manuel

## 5. Hipòtesi

La BSGS en condicions ideals hauria d'identificar les pacients amb resposta ganglionar completa a la QTNA, sense obviar la malaltia residual. Per tant, un VPN del 95% i una TFN del 5% serien desitjables. Una baixa TFN és especialment important perquè la malaltia residual es considerada com a resistent a la QTNA administrada i això comporta plantejar tractaments addicionals.

No obstant, el VPN de la BSGS en pacients amb afectació ganglionar inicial que han rebut QTNA no supera el 86,5%; és a dir la malaltia residual axil·lar passarà desapercibuda en 1 de cada 6 pacients<sup>1</sup>.

En un terç de les dones el seu càncer de mama comença amb malaltia limfàtica localment avançada<sup>2</sup> i històricament eren candidates a LA. El major ús els últims anys de la QTNA i el desenvolupament i aplicació de dianes terapèutiques específiques han portat a respostes completes patològiques de fins al 45% en pacients triples negatives i fins al 60% en pacients amb tumors HER2 positius<sup>3-5</sup>.

L'ús aïllat de la tècnica de la BSGS en aquest grup de pacients amb afectació axil·lar no és recomanable ja que existeixen estudis relativament recents que arriben a mostrar una TFN de fins al 12,6% i altres més antics de fins al 25% inacceptablement elevades per a incloure-la en el protocol d'estadificació d'aquest tipus de pacients<sup>6,7</sup>. Així doncs, es planteja la necessitat de reestadificar de forma precisa l'estatus axil·lar en aquest grup de pacients que poden haver fet resposta ganglionar després de la QTNA.

Estudis recents han documentat la seguretat i acceptable TFN de la BSGS combinada amb la tècnica ROLL del gangli inicialment patològic<sup>8-10</sup>. Estudis posteriors han evidenciat que, a més, si entre els ganglis extirpats s'inclou no només el GS, sinó també aquell que conté en el seu interior un MM, col·locat en el procediment de la biòpsia ganglionar inicial amb resultat anatomopatològic positiu, aquest valor de TFN disminueix fins a valors inferiors al 7%<sup>11-14</sup>.

En aquest sentit, ja el 2017 la guia pràctica del maneig del càncer de mama publicada per la SEGO<sup>15</sup> es defineix clarament en aquest aspecte. Concretament, en l'estudi de l'aixella després de la QTNA, fa la següent recomanació: *Optimitzar* la tècnica mitjançant localització prequirúrgica dels ganglis i dissecció axil·lar dirigida (exèresi de GS + ganglis marcats) o GS amb doble traçador (colorant blau i tecneci) o intentar exèresi d'almenys 2 ganglis. Aquest mateix any, una revisió conclou que aquesta tècnica és una alternativa raonable en l'estadificació axil·lar d'aquestes pacients, a més de que proporciona una evidència directa de la quimiosensibilitat de les metàstasis axil·lars<sup>16</sup>. El 2021 la guia americana NCCN de càncer de mama defineix un maneig molt similar basant-se en marcar el gangli biopsiat per a documentar la seva extirpació posterior, utilitzant doble traçador y extirpant almenys 3 ganglis en total<sup>17</sup>.

Basant-nos en aquestes recomanacions, i donada l'elevada TFN de la BSGS després de QTNA *cal trobar una eina -tècnica- de medicina nuclear que ens permeti disminuir aquesta taxa i al mateix temps evitar el màxim nombre de LA.*

Donat el nombre de respostes axil·lars a la QTNA descrit en les diferents sèries, la hipòtesi és que aplicant aquesta eina aconseguirem trobar una proporció aproximada del 50% de pacients que efectivament tindran l'aixella lliure de malaltia (després d'obtenir el resultat anatomopatològic del GS obtingut de la BSGS i del gangli obtingut mitjançant aquesta eina) i que per tant es podran estalviar la LA.

## Referències bibliogràfiques

1. van Nijnatten TJ, Schipper RJ, Lobbes MB, Nelemans PJ, Beets-Tan RG, Smidt ML. The diagnostic performance of sentinel lymph node biopsy in pathologically confirmed node positive breast cancer patients after neoadjuvant systemic therapy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2015;41:1278-87.
2. American Cancer Society. Breast cancer facts & figures 2019-2020. Atlanta: AMC; 2019 [consultat 1 Jul 2021]. Disponible a: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/breast-cancer-facts-and-figures/breast-cancer-facts-and-figures-2019-2020.pdf>.
3. Carey LA, Dees EC, Sawyer L, Gatti L, Moore DT, Collichio F, et al. The triple negative paradox: Primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. *Clin Cancer Res.* 2007;13:2329–34, <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-1109>.
4. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, André F, Tordai A, Mejía JA, et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26:1275–81, <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2007.14.4147>.
5. Untch M, Fasching PA, Konecny GE, Hasmüller S, Lebeau A, Kreienberget R, et al. Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab predicts favorable survival in human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: Results from the TECHNO trial of the AGO and GBG studygroups. *J Clin Oncol.* 2011;29:3351–7, <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2010.31.4930>.
6. El Hage Chehade H, Headon H, El Tokhy O, Heeney J, Kasem A, Mokbel K. Is sentinel lymph node biopsy a viable alternative to complete axillary dissection following neoadjuvant chemotherapy in women with node-positive breast cancer at diagnosis? An updated meta-analysis involving 3,398 patients. *Am J Surg.* 2016;212:969–81, <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjsurg.2016.07.018>.

7. Qiu SQ, Zhang GJ, Jansen L, de Vries J, Schröder CP, de Vries EGE, et al. Evolution in sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018;123:83–94, <http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.09.010>.
8. Caudle A, Yang WT, Krishnamurthy S, Mittendorf EA, Black DM, Gilcrease MZ, et al. Improved axillary evaluation following neoadjuvant therapy for patients with node-positive breast cancer using selective evaluation of clipped nodes: Implementation of targeted axillary dissection. *J Clin Oncol*. 2016;34:1072–1078, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2015640094>.
9. Hunt KK, Yi M, Mittendorf EA, Guerrero C, Babiera GV, Bedrosian I, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy is accurate and reduces the need for axillary dissection in breast cancer patients. *Ann Surg*. 2009;250:558–66, <http://dx.doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181b8fd5e>.
10. Mamounas EP, Brown A, Anderson S, Smith R, Julian T, Miller B, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: Results from national surgical adjuvant breast and bowel project protocol B-27. *J Clin Oncol*. 2005;23:2694–702, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.200505188>.
11. Rebollo-Aguirre AC, Gallego-Peinado M, Sánchez-Sánchez R, García-García J, Pastor-Pons E, Chamorro-Santoset CE, et al. Biopsia del ganglio centinela y quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama: nuestra experiencia. *Rev Senol Patol Mamar* 2016;29:4–12, <http://dx.doi.org/10.1016/j.senol.2015.10.001>.
12. Bernet L, Piñero A, Vidal-Sicart S, Peg V, Giménez J, Algara M, et al. Consenso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama. Revisión 2013 de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. *Rev Esp Patol*. 2014;27:43–53, <http://dx.doi.org/10.1016/j.senol.2013.11.003>.
13. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: Highlights of the St Gallen International Expert



- Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol.* 2013;24:2206–23, <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdt303>.
14. Kim SI, Sohn J, Koo JS, Park SH, Park HS, Park BW. Molecular subtypes and tumor response to neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced breast cancer. *Oncology.* 2010;79:324–30, <http://dx.doi.org/10.1159/000322192>.
15. Oncoguía SEGO. Càncer infiltrante de mama 2017. Guías de práctica clínica en càncer ginecològic y mamario. Publicaciones SEGO, junio 2017 [consultat 1 Jul 2021]. Disponible a: <https://www.semnim.es/wp-content/uploads/2019/07/349.pdf>.
16. Mamounas EP, Kuehn T, Rutgers E, Minckwitz G. Current approach of the axilla in patients with early-stage breast cancer. *Lancet.* 2017;S0140-6736(17)31451-4, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31451-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31451-4).
17. National Comprehensive Cancer Network. Invasive Breast Cancer (Version 4.2021). Plymouth Meeting: NCCN; 2021 [consultat 1 Jul 2021]. Disponible a: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast\\_blocks.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast_blocks.pdf).

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
RESCAT AXIL·LAR DESPRÉS DE QUIMIOTERÀPIA NEOADJUVANT EN PACIENTS CN1 DE CÀNCER DE MAMA: TÈCNICA COMBINADA GANGLI  
SENTINELLA-ROLL AXIL·LAR  
Jordi Fuertes Manuel

## 6. OBJECTIUS

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
RESCAT AXIL·LAR DESPRÉS DE QUIMIOTERÀPIA NEOADJUVANT EN PACIENTS CN1 DE CÀNCER DE MAMA: TÈCNICA COMBINADA GANGLI  
SENTINELLA-ROLL AXIL·LAR  
Jordi Fuertes Manuel

## 6. Objectius

### 6.1 Objectiu global

Revisar i descriure l'experiència a l'Hospital Universitari Sant Joan de Reus de la tècnica que combina la BSGS amb la eina de cirurgia radioguiada ROLL del gangli patològic axil·lar en pacients amb carcinoma de mama i afectació axil·lar inicial (cN1) que després de rebre QTNA es poden haver convertit en pacients lliures de malaltia ganglionar axil·lar (N0).

### 6.2 Objectius associats

- Valoració d'utilitat de la tècnica.
- Quantificar la proporció de pacients que gràcies a la tècnica combinada eviten la LA.
- Avaluar la taxa de recidives ganglionars en les pacients sotmeses a LA.
- Comparar la nostra tècnica amb altres tècniques disponibles i descrites a la literatura en quant a: facilitat d'implementació, disponibilitat i cost.
- Obtenir dades que permetin conèixer la causa o causes per la que la BSGS té una TFN tan elevada en aquest grup de pacients.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
RESCAT AXIL·LAR DESPRÉS DE QUIMIOTERÀPIA NEOADJUVANT EN PACIENTS CN1 DE CÀNCER DE MAMA: TÈCNICA COMBINADA GANGLI  
SENTINELLA-ROLL AXIL·LAR  
Jordi Fuertes Manuel

## 7. MÈTODES

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
RESCAT AXIL·LAR DESPRÉS DE QUIMIOTERÀPIA NEOADJUVANT EN PACIENTS CN1 DE CÀNCER DE MAMA: TÈCNICA COMBINADA GANGLI  
SENTINELLA-ROLL AXIL·LAR  
Jordi Fuertes Manuel



## 7. Mètodes

Estudi prospectiu, observacional i descriptiu en què es van incloure pacients (des d'octubre de 2017 fins al juny de 2021) amb càncer de mama i afectació limfàtica axil·lar al diagnòstic inicial (N1) sotmeses a QTNA.

### Criteris d'inclusió

*Abans de sotmetre's a QTNA:*

-Màxim 2 ganglis limfàtics axil·lars patològics visualitzats mitjançant ECO i RM (en les pacients que també en disposaven).

ECO- Gangli patològic definit per l'existència de tots o algun dels criteris morfològics: augment de mida/relació menor a 1,5 en l'eix llarg respecte al curt, pèrdua de l'hil gras, engruïment cortical –excèntric o difús– i alteració de la morfologia ganglionar.

RM- Gangli patològic definit per l'existència d'augment de mida i/o alteració de la morfologia ganglionar.

-Punció-aspiració (xeringa de 10 ml amb agulla *Hypodermic Needle-Pro*<sup>®</sup> 21 G × 1½" -0,8 × 38 mm-, Smiths Medical ASD, Inc.) guiada per ECO (ecògraf General Electric *Logiq*<sup>®</sup> E9, transductor semicorb ML 6-15 MHz, fixat a 10 MHz) amb resultat de malignitat per anatomia patològica.

-Marcatge del gangli patològic dominant, allotjant el radiòleg en el seu interior un MM (convertint-se en aquest moment en el GBM).

*Després de completar el règim de QTNA (6 mesos):*

-Desaparició dels criteris morfològics de malignitat al GBM, constatat amb ECO i RM (en les pacients que també en disposaven). En els casos dubtosos, punció-aspiració amb resultat negatiu per part d'anatomia patològica.

### ***Criteri d'exclusió***

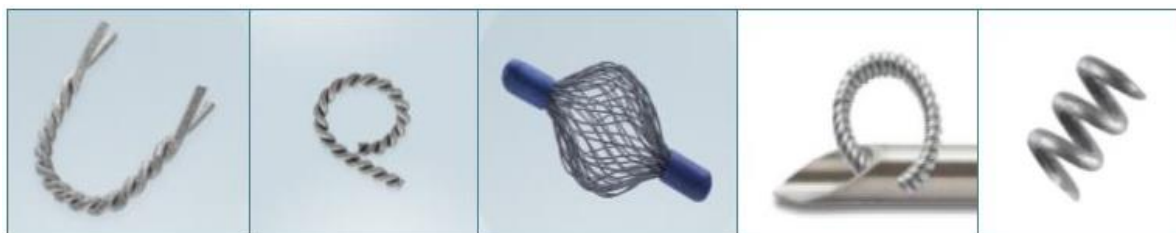
-Persistència d'algun dels criteris morfològics d'imatge de malignitat en el GBM (ECO ± RM).

### ***Marcadors radiològics***

A criteri del radiòleg especialista en mama en cadascuna de les pacients es va utilitzar un dels següents tipus de MM per a allotjar en l'interior del GBM (fig. 7.1):

Metà·lics (*Tumark Professional*<sup>®</sup>, *Tumark Q*<sup>®</sup> i *Tumark Vision*<sup>®</sup>; Somatex Medical Technologies) i *UltraCor Twirl*<sup>®</sup> (Bard Peripheral Vascular)

Mixt metà·lic/hidrogel (open coil *Hydromark*<sup>®</sup>; Mammotome).



**Figura 7.1.** MM: *Tumark Professional*<sup>®</sup>, *Tumark Q*<sup>®</sup>, *Tumark Vision*<sup>®</sup>, *UltraCor Twirl*<sup>®</sup> i open coil *Hydromark*<sup>®</sup> (d'esquerra a dreta).

## Limfogramgrafia i marcatge del GBM (dia 1)

La LG es va obtenir (gammacàmera General Electric *Infinia*<sup>®</sup>) dues hores després de la injecció d'una dosi de 111-166,5 MBq (3-4,5 mCi) de <sup>99m</sup>Tc-nanocol·loide en la lesió tumoral-regió peritumoral de la mama. Es van obtenir imatges planars del tòrax-aixella, de dos minuts de durada, amb la pacient en bipedestació en posició anterior i oblíqua anterior (amb el braç en abducció de 90°) i lateral (amb el braç en flexió).



**Figura 7.2.** Posició de la pacient en la gammacàmera i marca en pell del GS i/o GBM.

En funció de l'anàlisi qualitativa de la visualització de l'activitat ganglionar obtinguda a la LG es va classificar les pacients en:

- Drenatge limfàtic amb *bona visualització del GS*.
- Drenatge limfàtic amb *pobra visualització del GS*.
- No drenatge-*no visualització del GS*.

En cas de drenatge amb *bona o pobra visualització del GS* es va marcar (retolador permanent) la projecció cutània del GS en la posició oblíqua anterior, dreta o esquerra en funció de la lateralitat.

En les pacients amb no drenatge-*no visualització del GS*, es va procedir a injectar, mitjançant administració retroareolar, una dosi de reforç de 37 MBq (1 mCi) del mateix radiofàrmac, obtenint una nova LG als 60 min. Després de la mateixa, es va reclassificar aquestes pacients en drenatge limfàtic amb *bona visualització del GS*, drenatge limfàtic amb *pobra visualització del GS* o no drenatge-*no visualització del GS*, en funció de l'anàlisi qualitativa abans descrit.

En cas de drenatge amb bona o pobra visualització del GS es va marcar la projecció cutània del mateix en la posició oblíqua anterior, dreta o esquerra.

En cas de persistència de no drenatge-*no visualització del GS*, no es va realitzar cap maniobra addicional.

Després, les pacients se sotmetien a una ECO axil·lar (General Electric *Logiq E9*<sup>®</sup>, transductor semicorb ML 6-15 MHz, fixat a 10 MHz) per a visualitzar el GBM, portador del MM. Quan estava correctament localitzat es procedia a la punció del mateix amb una agulla Hypodermic *Needle-Pro*<sup>®</sup> 21 G × 1½" -0,8 × 38 mm- (Smiths Medical ASD, Inc.) per a allotjar al seu interior una dosi de 9,25 MBq (0,25 mCi) de Tc<sup>99m</sup>-MAA, en un volum de 0,15 ml. En cas que el radiòleg no localitzés el marcadore allotjat en el GBM o tingués dubtes en la seva correcta identificació es procedia a comptabilitzar aquestes pacients i a realitzar una mamografia (mamògraf GE *Diamond*<sup>®</sup>) de suport, maniobra per a redirigir amb major precisió l'ECO.

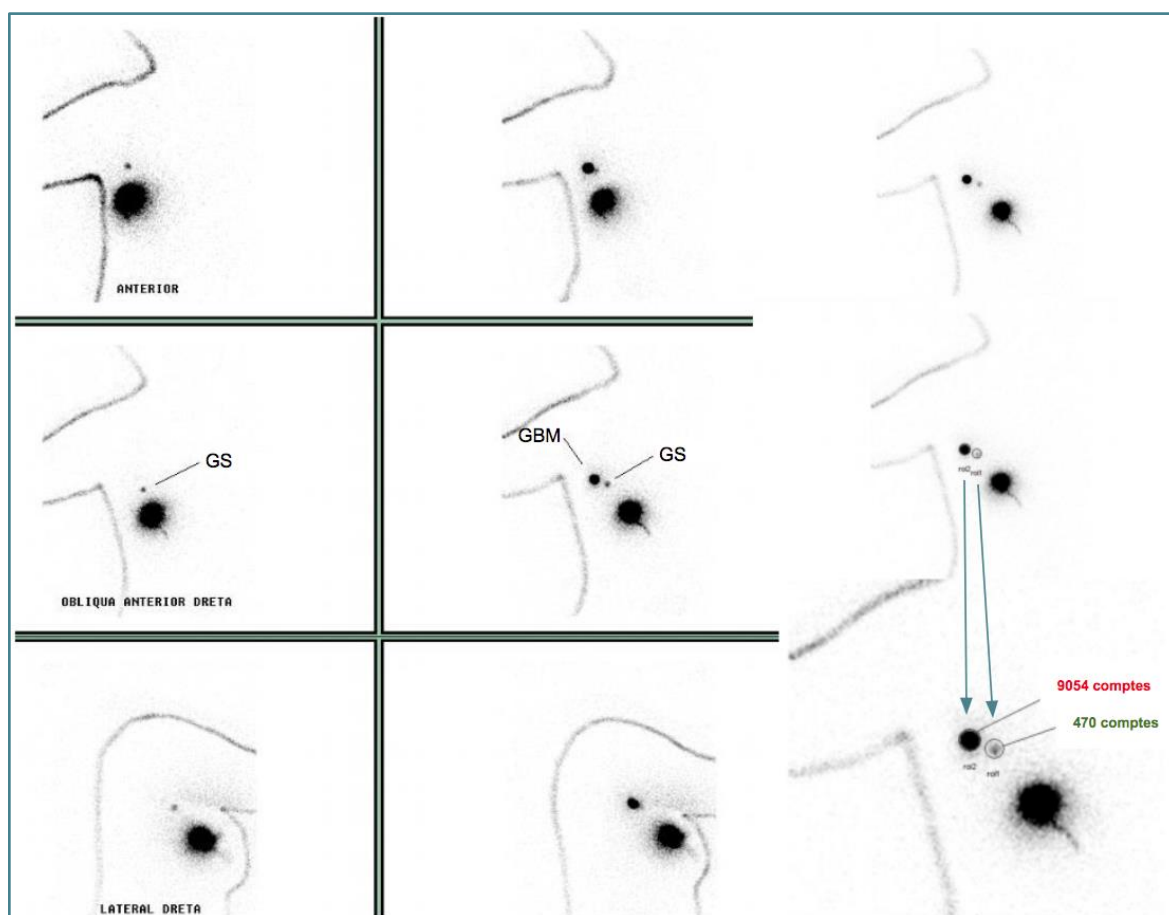
Es van comptabilitzar també les pacients en les que hi va haver algun tipus de dificultat durant l'administració del radiofàrmac (marcatge de gangli diferent del GBM, interferència d'estructures vasculars, difusió del radiofàrmac a l'espai axil·lar o contaminació amb radiofàrmac del trajecte de l'agulla d'administració).

Tot seguit les pacients tornaven a realitzar una gammagrafia en les mateixes projeccions i temps d'adquisició que la LG i es marcava la projecció cutània del GBM (pacient en posició oblíqua anterior de tòrax-aixella).

Si el GS i el GBM no coincidien en les imatges es feien regions d'interès (fig. 7.3) sobre cadascun d'ells a la imatge de LG i gammagrafia per a comprovar quantes vegades més traçador (definit pel nombre de comptes radioactives mesurat en la imatge mitjançant l'estació de treball de la gammacàmera) contenia el GBM respecte

al GS, per a obtenir més informació per a una més eficient identificació de cadascun dels ganglis en el temps quirúrgic-detecció intraoperatòria.

El GBM sempre contenia major radioactivitat que el GS ja que el radiofàrmac injectat en el mateix no té migració (com s'ha descrit en l'apartat 4.5 del capítol 4)



**Figura 7.3.** Regions d'interès sobre el GS i sobre el GBM. GS: gangli sentinella; GBM: gangli biopsiat marcat.

## **Temps quirúrgic-detecció intraoperatòria-anatomia patològica (dia 2)**

Mitjançant una sonda de detecció gamma (Eurorad *Europrobe*<sup>®</sup>) es procedia a la localització tant del/s GS com del GBM.

Posteriorment es va realitzar radiografia de les peces obtingudes mitjançant mamògraf (GE *Diamond*<sup>®</sup>) per a assegurar l'extirpació del GBM (visible en la mamografia, al ser el portador del MM).

En cas de no identificar el GBM es realitzava, si no existien contraindicacions o comorbiditat, LA i comprovació radiològica mitjançant mamografia de la peça extirpada per a identificar el GBM.

Tant el/els GS com el GBM es van analitzar intraoperatòriament mitjançant tècnica one step nucleic acid amplification (OSNA) -*Systemex RD-100*<sup>®</sup>- o citologia per empremta, en cas d'absència d'expressió de CK19 per part del tumor.

Mitjançant tècnica OSNA es va considerar un gangli com a negatiu quan hi havia < 100 còpies d'ARNm; presència de cèl·lules tumorals aïllades entre 100 i 250 còpies; micrometàstasi de 250 a 5.000 còpies i macrometàstasi quan hi havia més de 5.000 còpies. Mitjançant citologia per empremta la visualització de qualsevol cèl·lula tumoral va fer que el gangli es considerés com a positiu.

Així doncs, davant de detecció de cèl·lules tumorals aïllades, micrometàstasi o macrometàstasi en l'OSNA o visualització de qualsevol cèl·lula tumoral per citologia en el GS i/o GBM es procedia a realitzar LA.

En aquestes pacients es va avaluar a la peça de LA si existien altres ganglis patològics addicionals a més del GS i/o GBM.

Es va realitzar seguiment clínic (6-30 mesos) de totes les pacients amb resultat negatiu al/s GS i al GBM per a detectar possibles recidives locals.

## **Mètodes estadístics**

Es va utilitzar estadística descriptiva per a resumir les característiques de les pacients i els tumors.

Variables de tipus quantitatiu es van expressar com: mitjana, mínim i màxim, mentre que en les variables qualitatives se'n va calcular la freqüència i el percentatge relacionat en les pacients incloses a l'estudi.

Es van comparar els resultats del GS de forma aïllada, del GBM de forma aïllada i de la tècnica combinada BSGS-ROLL del GBM. Es van obtenir valors de TFN i de valor predictiu positiu (VPP) si només s'hagués dut a terme la BSGS, sense associar la cirurgia radioguiada del GBM. Es va establir la relació entre el resultat histopatològic del GBM i del GS i la seva correspondència amb l'estatus ganglionar axil·lar en cas de procedir a LA. Es va calcular també la proporció en què el GBM i el GS coincidien.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
RESCAT AXIL·LAR DESPRÉS DE QUIMIOTERÀPIA NEOADJUVANT EN PACIENTS CN1 DE CÀNCER DE MAMA: TÈCNICA COMBINADA GANGLI  
SENTINELLA-ROLL AXIL·LAR  
Jordi Fuertes Manuel



## 8. RESULTATS

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
RESCAT AXIL·LAR DESPRÉS DE QUIMIOTERÀPIA NEOADJUVANT EN PACIENTS CN1 DE CÀNCER DE MAMA: TÈCNICA COMBINADA GANGLI  
SENTINELLA-ROLL AXIL·LAR  
Jordi Fuertes Manuel

## 8. Resultats

D'acord amb els criteris d'inclusió descrits en l'apartat de mètodes es van incloure 30 pacients.

Les característiques clíniques i patològiques dels tumors d'aquestes pacients, el nombre de ganglis patològics apreciats en les diferents tècniques d'imatge, així com el tipus de QTNA i cirurgia sobre el tumor mamari es descriuen a la taula 8.1.

Pacients, n	30
Edat (anys), mitjana (rang)	56 (42-78)
<b>Mida tumor</b> en cm, mitjana (rang)	3 (1,4-8)
T1, n (%)	6 (20%)
T2, n (%)	23 (76,6%)
T3, n (%)	1 (3,3%)
<b>Grau</b> , n (%)	
I	2 (6,6%)
II	10 (33,3%)
III	18 (60%)
<b>Ki67</b> en %, mitjana (rang)	46 (rang 4-90)
<b>Histologia</b> , n (%)	
<i>Ductal (infiltrant no especial)</i>	28 (93,3%)
<i>Altres</i>	2 (6,6%)
<b>Receptors tumorals</b> , n (%)	
<i>RH+/Her2-</i>	15 (50%)
<i>RH+/Her2+</i>	5 (16,6%)

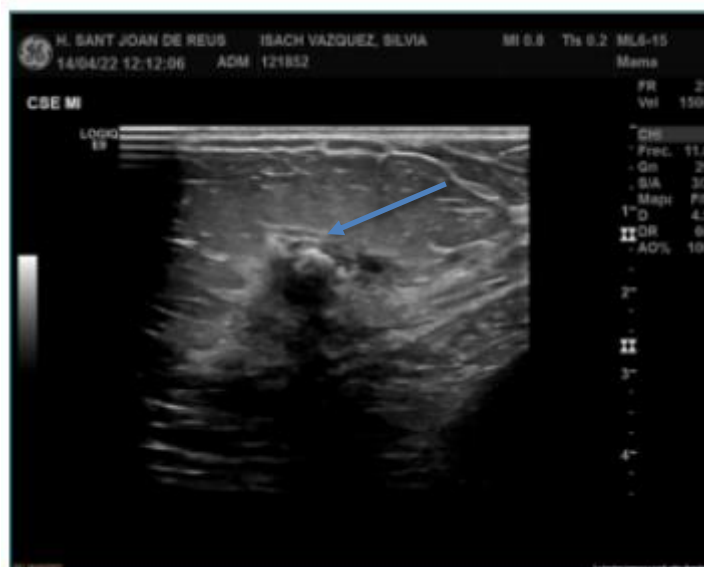
<i>RH-/Her2+</i>	2 (6,6%)
<i>RH-/Her2-</i>	8 (26,6%)
<b>Ganglis patològics (ECO), n</b>	33
<i>Un gangli patològic</i>	27
<i>Dos ganglis patològics</i>	3
<b>Ganglis patològics (RM), n</b>	25
<i>Un gangli patològic</i>	13
<i>Dos ganglis patològics</i>	6
<b>Tipus de tractament NA, n (%)</b>	
<i>QT</i>	28 (93,3%)
<i>Tractament hormonal</i>	1 (3,3%)
<i>Anti Her2</i>	7 (23,3%)
<b>Cirurgia mamària, n (%)</b>	
<i>Tumorectomia guiada per ROLL</i>	25 (83,3%)
<i>Tumorectomia arpo</i>	3 (10%)
<i>Mastectomia</i>	2 (6,6%)

**Taula 8.1.** Característiques clinicopatològiques de les pacients.

En onze pacients es va implantar en el GBM un marcador *Hydromark*<sup>®</sup>, en 9 *Tumark Professional*<sup>®</sup>, en 6 *UltraCor Twirl*<sup>®</sup>, en 3 *Tumark Vision*<sup>®</sup> i en una *Tumark Q*<sup>®</sup>. El radiòleg especialista en mama, de major o menor facilitat d'identificació del marcador a la ECO post-QTNA, els va classificar en el següent ordre: *Tumark Vision*<sup>®</sup>, *Tumark Q*<sup>®</sup>, *UltraCor Twirl*<sup>®</sup>, *Tumark Professional*<sup>®</sup>, *Hydromark*<sup>®</sup>.

No hi va haver discordances entre l'ECO i la RM en cap de les pacients.

En dues pacients l'ECO (fig. 8.1) i la RM post-QTNA no van ser concloents a l'hora de discriminar si existia resposta al tractament, pel que es va realitzar punció-aspiració amb agulla fina per assegurar l'absència de cèl·lules tumorals.



**Figura 8.1.** ECO post QTNA mostra persistència de lleu engruïment cortical en el GBM. GBM: gangli bipsiat marcat.

En 3 pacients (10%) es va requerir realitzar mamografia de suport per a localitzar de forma segura el GBM a l'ECO realitzada per al marcatge amb  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA. Totes aquestes pacients tenien un marcador *Hydromark*<sup>®</sup> en el seu GBM.

Com a dificultat durant el marcatge, en una pacient es va marcar erròniament un gangli diferent del GBM (que també tenia aquest tipus de marcador mixt metàl·lic/hidrogel *Hydromark*<sup>®</sup>).

En la taula 8.2 es detallen les característiques de la LG, les troballes del temps quirúrgic i els resultats anatomopatològics tant del GS com del GBM de cadascuna de les pacients. El nombre mitjà de ganglis extirpats (GS+GBM) va ser de 2,83 (rang 1-5), mentre que el número mitjà de GS va ser d'1,96 (rang 1-5).

El nombre mitjà de comptes radioactives del GS va ser de 537 comptes per segon, mentre que del GBM va ser de 2376, fet que va permetre una fàcil identificació en el temps quirúrgic, en cas que fossin ganglis diferents (veure exemple en fig. 8.2).



**Figura 8.2.** Detecció del GBM. GBM: gangli bipsiat marcat.

En 2 pacients els ganglis es van analitzar mitjançant citologia per empremta, per falta d'expressió de CK19 per part del tumor. El nombre total de ganglis de les LA van ser 299, amb una mitjana de 13 ganglis per pacient.

PACIENT	COINCIDEIX GS-GBM	EXÈRESI GBM	MM	GS (còpies ARNm)	GS (número cps)	GBM (còpies ARNm)	GBM (número cps)	LA	TOTAL GANGLIS TUMORALS
1	sí	sí	<i>Tumark P<sup>®</sup></i>	-/-	170/106	microM1 (260)	206	0/20	1/23
2	sí	sí	<i>Tumark P<sup>®</sup></i>	-/-	380/57	MACROM1 (211.000)	250	0/9	1/12
3	sí	sí	<i>Tumark Vision<sup>®</sup></i>	-/-/-	200/40/78	MACROM1 (127.000)	838	0/12	1/16
4	sí	sí	<i>Tumark Vision<sup>®</sup></i>	MACROM1 (27.770)	180	MACROM1 (282.000)	980	2/8	4/10
5	sí	sí	<i>UltraCor Twir<sup>®</sup></i>	-	400	microM1 (420)	5500	0/10	1/12
6	sí	sí	<i>UltraCor Twir<sup>®</sup></i>	-	40	MACROM1 (5.320)	56	1/15	2/17
7	sí	sí	<i>Tumark Q<sup>®</sup></i>	-/-	280/270	-	540	no	
8	sí	sí	<i>Hydromark<sup>®</sup></i>	-/-	380/140	-	1900	no	
9	sí	sí	<i>Hydromark<sup>®</sup></i>	cta	1240	-	9980	0/28	1/30
10	sí	sí	<i>Hydromark<sup>®</sup></i>	= GBM; microM1 (400)	3500	microM1 (400)	3500	0/27	1/28
11	sí	sí	<i>Hydromark<sup>®</sup></i>	-/microM1 (260)	700/1700	microM1 (260)	1700	0/15	2/18
12	sí	sí	<i>Hydromark<sup>®</sup></i>	-/-	270/220	MACROM1 (21.000)	4300	0/10	1/13
13	sí	sí	<i>Hydromark<sup>®</sup></i>	-/microM1 (620)	400/2500	MACROM1 (32.000)	500	3/12	5/15
14	sí	sí	<i>Hydromark<sup>®</sup></i>	-/-	700/350	MACROM1 (39.000)	7500	0/9	2/11
15	sí	sí	<i>Tumark P<sup>®</sup></i>	cta	600	MACROM1 (500.000)	2000	1/8	3/10
16	no	sí	<i>Tumark P<sup>®</sup></i>	-/-/-	1800/900/148	-	3200	no	
17	no	sí	<i>Tumark P<sup>®</sup></i>	-/-	50/16	cta	700	0/7	1/11

18	no	sí	<i>Tumark P®</i>	-/-	24/24/8	microM1 (1810)	390	0/6	1/10
19	no	sí	<i>Tumark P®</i>	-/cta	1144/8600	MACROM1 (29.600)	5800	1/16	3/19
20	no	sí	<i>Tumark P®</i>	-/-	280/ 85	+	1200	0/4	1/17
21	no	no	<i>Tumark P®</i>	-/-	3800/230/160			0/9	0/14
22	no	sí	<i>Tumark Vision®</i>	cta	18	cta	480	no	
23	no	sí	<i>UltraCor Twir®</i>	-	46	-	1200	no	
24	no	sí	<i>UltraCor Twir®</i>	-	600	microM1 (960)	4800	0/9	1/12
25	no	sí	<i>UltraCor Twir®</i>	-/microM1/cta	1700/190/150	microM1 (540)	2200	0/10	3/14
26	no	sí	<i>UltraCor Twir®</i>	-/-	200/50/38	MACROM1 (190.000)	400	0/13	1/17
27	no	sí	<i>Hydromark®</i>	-	340	-	3400	no	
28	no	sí	<i>Hydromark®</i>	+	750	no gangli (fibroadenoma)	650	no	
29	no	no	<i>Hydromark®</i>	-/-/-/-	5570/744/594/124/140			0/15	0/20
30	no	no	<i>Hydromark®</i>	-/MACROM1 (94.000)/MACROM1 (62.000)	15/40/50			0/27	2/30

**Taula 8.2.** Característiques LG, tipus marcador, troballes quirúrgiques i resultat anatomopatològic (l'ordre de les pacients no és cronològic, s'ha establert en blocs per a una major claredat).

Pacient 6: Severa obesitat, molt difícil visualització en la ECO de l'entrada del radiofàrmac en el GBM, per la qual cosa es va injectar molt petita quantitat.

Pacient 20: GBM positiu: M1 d'1 mm per tècnica hematoxilina-eosina.

Pacient 21: marcador no es va visualitzar en mamografia de la peça de LA; 22: No LA per comorbiditat, es fa fer RT adjuvant.

Pacient 28: GS positiu: M1 de 3 mm per tècnica hematoxilina-eosina. No LA per baix risc tumor primari i elevada comorbiditat pacient. Gangli sospitós per ECO, però amb primera PAAF insuficient i segona compatible amb contingut quístic, sense cel·lularitat de gangli limfàtic.

Pacient 29: error marcatge GBM per ECO (no es va marcar el gangli correcte); marcador es va visualitzar en mamografia peça LA.



En la figura 8.3 s'esquematitzen les troballes de la tècnica combinada pels diferents grups possibles.

Les 5 pacients en què tant el GS com el GBM van ser negatius no van ser sotmeses a LA.

En el seguiment clínic d'aquestes no es va observar recidiva local ganglionar en cap d'elles (0% recidiva local ganglionar).

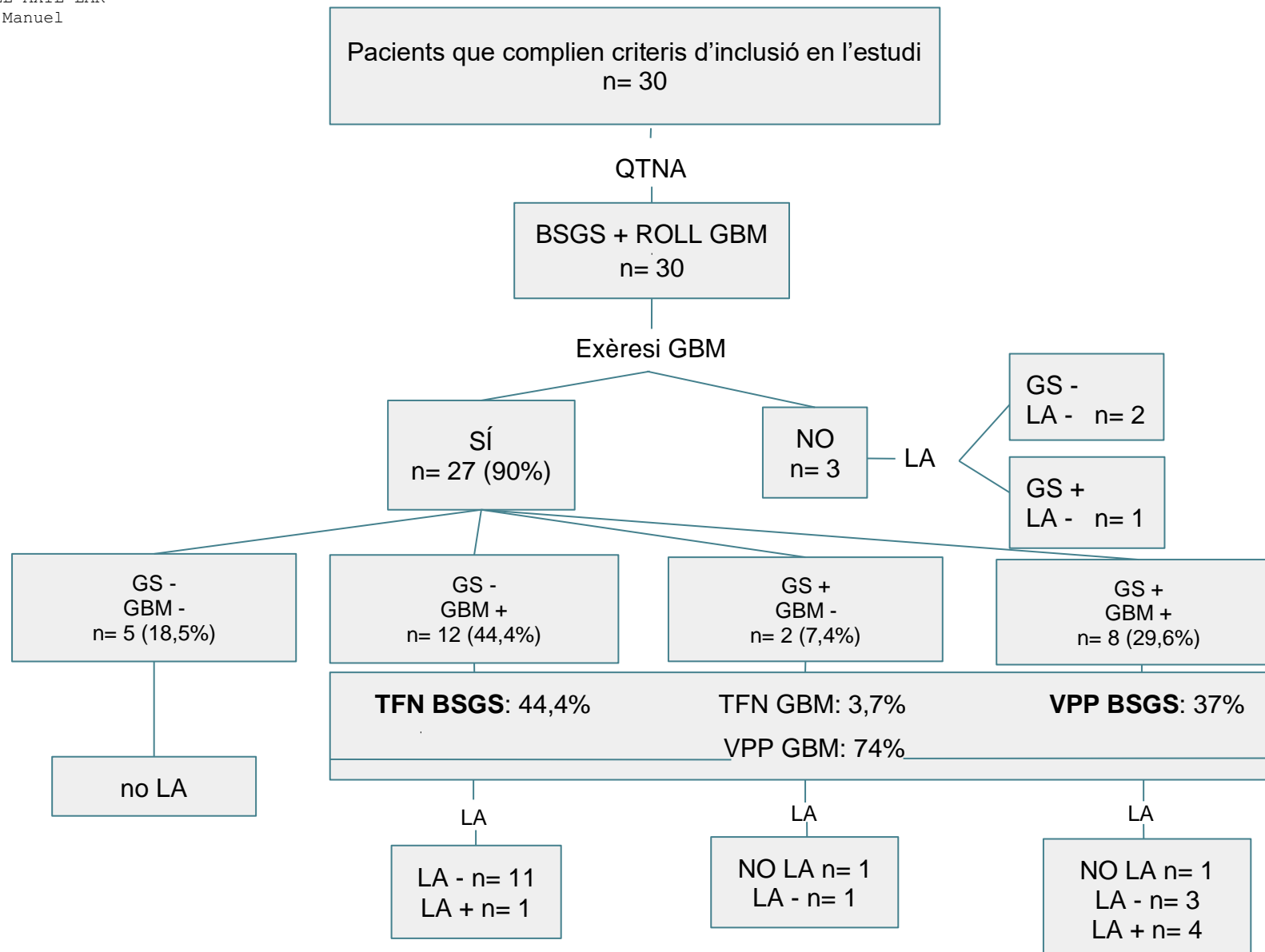
En dues pacients no es va realitzar LA per elevada comorbiditat, per la qual cosa finalment van ser 23 les pacients a qui se'ls va realitzar.

En 18 (78,2%) no es van apreciar altres ganglis metastàtics en la peça quirúrgica de LA, a més del GS o del GBM.

La TFN si només s'hagués dut a terme la BSGS en aquestes pacients hauria estat del 44,4%, mentre que el VPP de la tècnica, sense associar el ROLL del GBM hauria estat del 37%.

Si considerem com a referència el control clínic de l'aparició de recidives axil·lars a les pacients amb GC i GBM negatius, associar el ROLL del GBM a la BSGC redueix la TFN al 0%.

D'altra banda, si només s'hagués fet el ROLL del GBM, sense BSGS, la TFN hauria estat del 3,7%, mentre que el seu VPP hagués arribat al 74%.

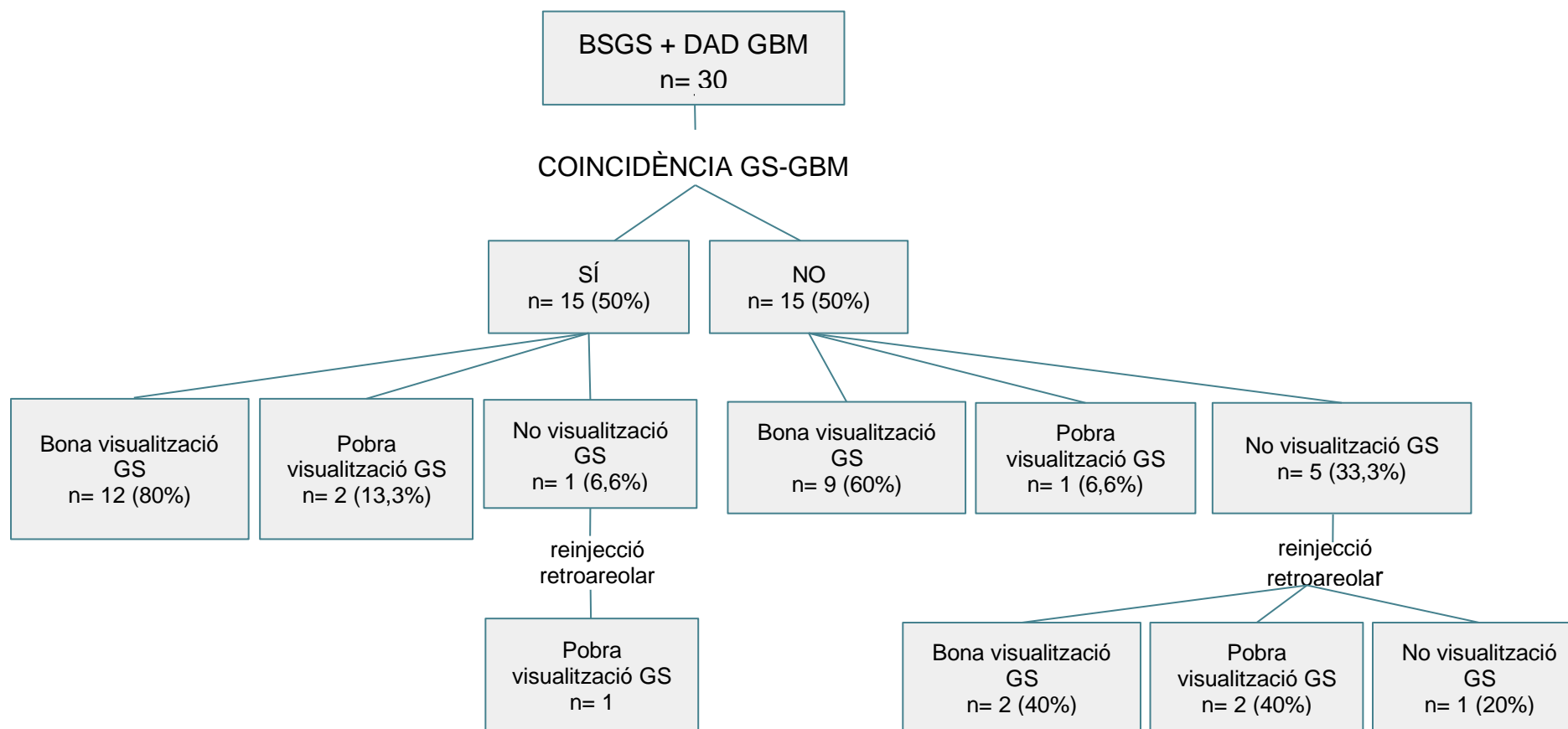


**Figura 8.3.** Habilitat de la tècnica combinada BSGS-ROLL axil·lar del GBM en la predicció de l'estat ganglionar en pacients després de la QTNA. QTNA: quimioteràpia neoadjuvant; BSGS: biòpsia selectiva del gangli sentinella; GBM: gangli biopsiat marcat; GS: gangli sentinella; LA: limfadenectomia axil·lar; ROLL: radioguided occult lesion localization; TFN: taxa de falsos negatius; VPP: valor predictiu positiu.

Excloent les 3 pacients a qui no es va poder extreure el GBM, tant la sensibilitat com el VPP de la tècnica combinada BSGC-ROLL del GBM és del 100%.

El GS va coincidir amb el GBM en el 50% de les pacients (figures 8.4 i 8.5).

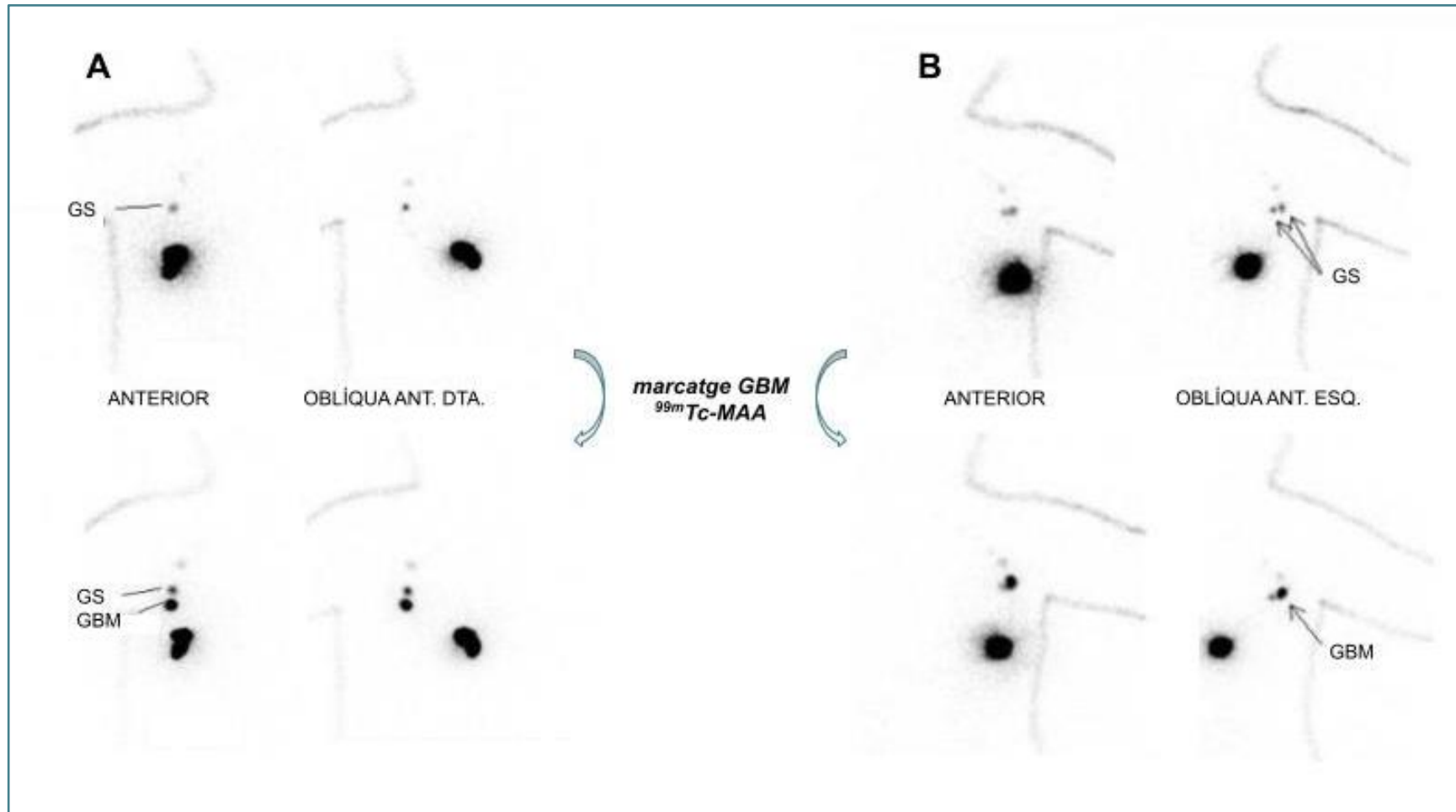
La taxa de visualització de GS axil·lars a la LG va ser del 83,4% (25 pacients) amb l'administració intra/peritumoral del traçador. Mitjançant reinjecció retroareolar la visualització del mateix va arribar al 96,6% (29 pacients). A la pacient en què no es va objectivar drenatge a la LG en el temps quirúrgic sí que es va aconseguir identificar el GS (100% d'identificació del GS en les 30 pacients). En 2 pacients, a més de drenatge axil·lar, també es va observar cap a gangli intramamari i cap a la cadena mamària interna.



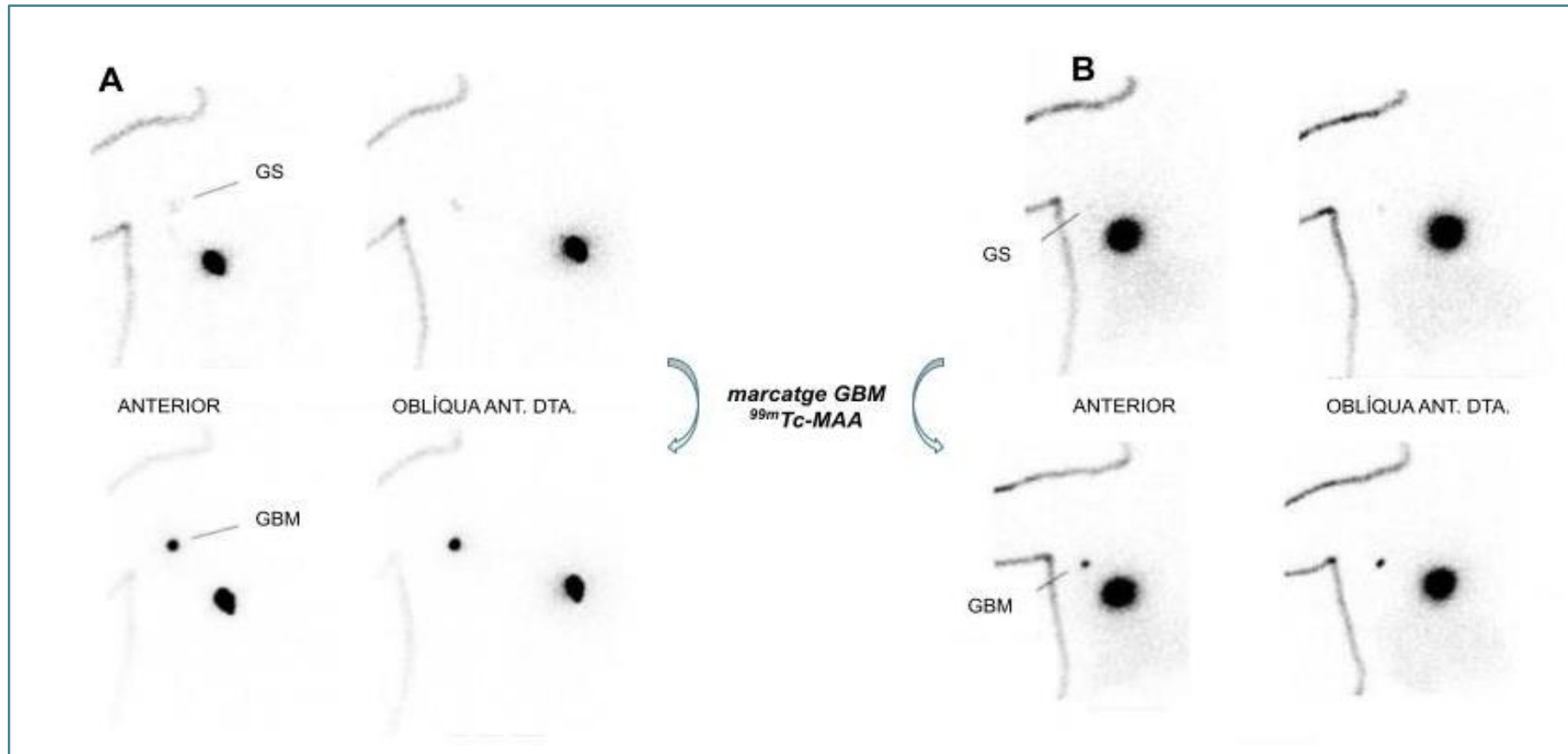
**Figura 8.4.** Característiques de les pacients en relació a coincidència del GS amb el GBM i qualitat del drenatge en la LG. BSGS: biòpsia selectiva del gangli sentinella; DAD: dissecció axil·lar dirigida; GBM: gangli biopsiat marcat ; GS: gangli sentinella.

En la figura 8.5 es mostra un exemple de pacient en què el GBM coincideix amb un dels GS i un altre en què no coincideixen.

Cal destacar que de les 6 pacients amb drenatge limfàtic amb *pobra visualització del GS* en la LG, en 3 (50%) el resultat del GS-GBM (mateix gangli) va ser macrometàstasi i en una altra tant el GBM com un altre dels GS contenien macrometàstasi (fig. 8.6).



**Figura 8.5.** Pacient número 7 (A) i 25 (B). Pacient 7: el GBM no coincideix amb el GS. Pacient 25: el GBM coincideix amb un dels GS. GBM: gangli biopsiat marcat; GS: gangli sentinella; Tc<sup>99m</sup>-MAA: macroagregats d'albumina.



**Figura 8.6.** Pacient número 4 (A) i 6 (B). Pacient 4: tant el GS com el GBM contenen MACROM1. Pacient 6: el GBM contenia MACROM1 (gangli sentinella d'origen ?, fals GS post QTNA ?). GBM: gangli biopsiat marcat; GS: gangli sentinella; MACROM1: macrometàstasi; QTNA: quimioteràpia neoadjuvant; Tc99m-MAA: macroagregats d'albúmina.

En dues pacients durant el temps axil·lar quirúrgic es va observar que el marcador es trobava en la superfície del GBM, per la qual cosa una vegada localitzat amb la sonda de detecció, era fins i tot identificable a ull nu (fig. 8.7).



**Figura 8.7.** Imatge quirúrgica del marcador en la superfície del GBM (esquerra). Imatge de comprovació mitjançant mamografia (dreta).



## 9. DISCUSSIÓ

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
RESCAT AXIL·LAR DESPRÉS DE QUIMIOTERÀPIA NEOADJUVANT EN PACIENTS CN1 DE CÀNCER DE MAMA: TÈCNICA COMBINADA GANGLI  
SENTINELLA-ROLL AXIL·LAR  
Jordi Fuertes Manuel

## 9. Discussió

### 9.1 Estadística

### 9.2 Maniobra de doble marcatge

### 9.3 Opcions actuals per a marcar el gangli metastàtic

La BSGS és la tècnica més precisa en l'estadificació de l'afectació ganglionar del càncer de mama, comparable als resultats de la LA<sup>1</sup>.

Aquesta capacitat queda compromesa quan existeixen ganglis limfàtics metastàsics, per exemple, en pacients que han rebut QTNA, ja que aquests poden bloquejar i desviar el drenatge limfàtic normal, donant com a resultat trobar *falsos GS*<sup>2</sup>.

El mètode descrit permet identificar i extirpar el GS, els potencials *falsos GS* i també el GBM, pel que tindria el potencial de ser igual de precís que la LA en l'estadificació ganglionar.

---

## 9.1 Estadística

La TFN que hem obtingut si només s'hagués realitzat la BSGS és superior a la reportada en la literatura<sup>3</sup>. A més, en la nostra sèrie de pacients hem informat un 18,5% de LA evitades, menors a les publicades<sup>4,5</sup>.

Per altra banda, donat el nombre de respostes axil·lars a la QTNA descrit en les diferents sèries, havíem previst (hipòtesi) que aplicant aquesta eina aconseguiríem trobar una proporció aproximada del 50% de pacients que efectivament tindrien l'aixella lliure de malaltia, després d'obtenir el resultat anatomopatològic tant del GS obtingut de la BSGS com del GBM.

La realitat ha estat diferent, i les explicacions a aquestes diferències són per dos fets:

Primer, en la literatura la referència respecte a si el GS representa correctament l'estat axil·lar és la LA, mentre que en el nostre estudi la referència és el GBM, el qual, com s'ha descrit, és l'únic afectat en el 78,2% de las LA. És a dir, considerem que en extirpar el GBM, en realitat s'està portant a terme una *superestadificació* ganglionar, superior a la obtinguda amb la LA reglada (cirurgia molt operador depenent en quant al nombre total de ganglis extirpats).

En segon lloc, i no de menor importància, el fet que en la nostra sèrie l'estudi anatomopatològic dels ganglis és mitjançant tècnica OSNA, que implica un augment significatiu en el nombre de ganglis etiquetats com patològics, en relació amb la tècnica convencional de citologia, molt menys sensible.

El baix VPP que s'obté si només s'hagués realitzat la BSGS posa en evidència l'imprescindible paper i necessitat de fer la doble tècnica BSGS-ROLL axil·lar del GBM en aquestes pacients.

Per una altra banda, el fet que en la nostra sèrie un 78,2% de les pacients no tenien més malaltia ganglionar més enllà de la del GS o del GBM ens fa plantejar que com a criteri d'inclusió acceptar fins a 2 ganglis patològics va ser encertat per a maximitzar el nombre de LA evitades.

Al mateix temps, aquest nombre tan elevat de pacients sense malaltia més enllà de la del GS o del GBM (comprovat en les LA realitzades) ens fa plantejar que es podria marcar fins i tot més d'un gangli patològic, per a donar l'oportunitat de veure l'efecte de la QTNA i per tant augmentar encara més el nombre de pacients en les que es pogués evitar la LA.

---

## 9.2 Maniobra de doble marcatge

Un dels pilars -probablement el més crucial- en què se sustenta la doble tècnica és el **poder identificar (mitjançant la ECO) i marcar correctament (amb el  $^{99m}\text{Tc-MAA}$ ) el GBM el dia previ a la cirurgia.**

Poder **identificar el GBM mitjançant la ECO** el dia previ a la cirurgia és essencial i pot arribar a ser complex. Això passa especialment quan el GBM presenta una excel·lent resposta a la QTNA i pot semblar diferent o normal a l'ECO, de forma que l'única pista per trobar-lo és cercar el MM amb el transductor de l'aparell. El MM col·locat al GBM pot no ser fàcilment visible quan aquest respon a la QTNA, recuperant les seves característiques morfològiques normals. També és important el lloc de col·locació del marcador dins del gangli limfàtic. D'una banda, la col·locació del MM, hiperecogènic, a l'escorça ganglionar, hipocogènica, realça la seva visibilitat, mentre que la col·locació a l'hil gras, hiperecogènic, pot reduir-la<sup>6</sup>. D'altra banda, en els ganglis amb excel·lent resposta a la QTNA l'escorça recupera el gruix normal i el marcador pot desplaçar-se al greix periganglionar, cosa que en dificulta la identificació, i seria preferible per tant la col·locació a l'hil ganglionar<sup>7</sup>.

Els MM mixtes metàl·lic/hidrogel (Hydromark<sup>®</sup>), que s'expandeixen després de la seva col·locació, van ser inicialment proposats com els més adequats (en teoria en hidratar-se serien visibles fins i tot després de la QTNA), però actualment es prefereix la col·locació de marcadors 100% metàl·lics, amb forma tridimensional, que conserven la seva visibilitat després de la QTNA.

En la nostra experiència, el radiòleg també va acabar escollint l'ús d'un marcador tipus 3D, després de testejar inicialment aquest tipus de marcador mixt en algunes pacients i comprovar que la seva visibilitat després de la QTNA disminuïa de manera evident. A més, l'única pacient de la nostra sèrie en la que no es va recuperar el GBM ni tampoc es va aconseguir visualitzar el marcador a la peça de LA era portadora d'un marcador d'aquesta mena. Entenem que el marcador va ser extruït del GBM durant el temps quirúrgic, tal com descriuen altres autors en la seva experiència<sup>8</sup>.

Poder **marcar correctament el GBM** el dia previ a la cirurgia és també molt important. La injecció del  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA dintre del GBM és bàsic que sigui curosa i ajustada a les condicions de cada pacient. Per exemple, si el GBM ha disminuït la seva mida fins al punt que només es veu el marcador en la ECO aleshores caldrà en conseqüència disminuir el volum injectat de radiofàrmac. Un altre aspecte clau en aquest moment de la tècnica és assegurar que l'agulla es troba efectivament en l'interior del GBM, efectuant una maniobra mínima de desplaçament anterior-posterior per comprovar com l'agulla desplaça el gangli amb el marcador.

---

#### Dificultats en la localització del GBM o durant l'administració del radiofàrmac

Quant a les pacients en les què hi va haver dificultat en la localització del GBM mitjançant la ECO cal destacar que en totes elles clarament va ser atribuïble al tipus de MM radiològic utilitzat (mixt metàl·lic/hidrogel).

És destacable que no vam trobar cap de les previstes teòriques dificultats (interferència d'estructures vasculars, difusió del radiofàrmac a l'espai axil·lar, contaminació del trajecte de l'agulla) durant l'administració del radiofàrmac en el GBM.



### 9.3 Opcions actuals per a marcar el gangli metastàtic

Hi ha diverses maneres de marcar el gangli metastàtic de l'aixella. Una d'elles consisteix a col·locar un clip al seu interior i abans de la cirurgia marcar-ho amb Tc<sup>99m</sup>-MAA, com s'ha descrit, però n'hi ha moltes altres: llavor de <sup>125</sup>Iode<sup>9</sup>, marcatge amb arpo, tatuat amb carbó o amb tinta negra, marcatge cutani de la projecció ecogràfica del gangli marcat per a la seva localització quirúrgica, llavors magnètiques, reflector de radar, llavors de radiofreqüència, ecografia intraoperatòria per a guiar el cirurgià en la localització del gangli portador del clip. Així doncs, la millor tècnica de marcatge encara no ha estat unànimement identificada.

Una d'elles consisteix en col·locar un MM al gangli metastàtic confirmat per biòpsia abans de la QTNA. Posteriorment, després de completar la QTNA, es col·loca una llavor de <sup>125</sup>I en aquest gangli marcat dins un període d'1 a 5 dies abans de la cirurgia. La llavor de <sup>125</sup>I emet fotons gamma, que al igual que els de la desintegració del Tc<sup>99m</sup>, poden ser detectats amb una sonda detectora.

Simultàniament, es va desenvolupar una tècnica basada únicament en l'extirpació del gangli marcat abans de la QTNA, sense biòpsia del GS, l'anomenat procediment MARI (marcat de l'aixella amb llavors de <sup>125</sup>I)<sup>9</sup>. En aquest cas, la TFN va ser del 7% quan les cèl·lules tumorals aïllades es van comptar com a positives i inferior al 5% quan es van considerar com a negatives per a malaltia. Una altra aproximació és estudiar la resposta ganglionar després de QTNA sumant la tècnica MARI a la BSGS<sup>10</sup>. Encara que les llavors de <sup>125</sup>I s'utilitzen cada vegada més per a la cirurgia de conservació de la mama i proporcionen una excel·lent guia quirúrgica per a localitzar els ganglis limfàtics axil·lars, hi ha limitacions pràctiques que en dificulten la implementació. L'ús de llavors de <sup>125</sup>I per a aquesta indicació específica requereix documentació i procediments de seguretat radiològica específics per limitar el risc de dany o pèrdua d'aquestes llavors, així com un protocol de recuperació de les mateixes. Per tant, no tots els hospitals, ni tan sols els països, estan autoritzats a utilitzar llavors de iode per a localitzar els ganglis limfàtics axil·lars. Una altra complicació teòrica en el seu ús, inherent a la seva forma (allargada) i longitud (4,5 mm), seria el desplaçament de la llavor fora del gangli patològic. El cost és intermedi.

Finalment, encara que no demostrat, hi podria haver el risc d'esterilitzar el gangli patològic, atesa la mínima activitat radioactiva residual de la llavor.

Una altra possibilitat per al marcatge és l'arpó, si bé presenta múltiples dificultats (incomoditat, dolor, hematoma, desplaçament, trencament, difícil abordatge per a fer la incisió quirúrgica i per tant pitjor resultat estètic i planificació complexa de l'agenda radiològica-quirúrgica). Les lesions per una mala tècnica són particularment importants a l'aixella on hi ha estructures especialment sensibles com l'artèria i vena axil·lars i el plexe braquial. D'altra banda, el potencial de migració de l'arpó és més pronunciat a l'aixella en comparació amb la mama, secundari al moviment del braç i a l'efecte de contracció muscular. Els seus principals avantatges són la seva disponibilitat, que tant el radiòleg com el cirurgià estan familiaritzats amb aquesta tècnica i també el seu baix cost<sup>11</sup>.

El tatuat amb carbó o amb tinta negra també s'ha descrit com a tècniques de baix cost i àmplia disponibilitat per al marcatge d'aquests ganglis<sup>12,13</sup>. El seu principal desavantatge és que en tractar-se de tècniques exclusivament visuals no permetrien trobar ganglis si hi ha superposició de teixits/estructures. A més, el tatuat amb carbó pot portar a confusió tant a cirurgians com a especialistes en anatomia patològica, tant perquè faria que el gangli es confongui en el camp quirúrgic amb teixit cauteritzat com perquè pot artefactar la valoració de l'empremta del gangli.

La tècnica SMART consisteix en el marcatge cutani de la projecció ecogràfica del gangli marcat per a la seva localització quirúrgica, de molt baix cost i àmplia disponibilitat, però amb evident imprecisió durant la cirurgia per a identificar el gangli marcat<sup>14</sup>.

També s'han usat llavors magnètiques per a la localització al quiròfan del gangli patològic<sup>15</sup>. Els seus principals inconvenients són la necessitat d'usar instrumental plàstic al quiròfan per evitar artefactes, que la sonda requereix un calibratge abans i durant la cirurgia, que les llavors fan artefactes importants a la imatge RM de control post QTNA, que es contraindica en pacients portadores de materials o dispositius metàl·lics al tòrax i que la profunditat màxima teòrica de detecció són 3,5 cm, la qual cosa limitaria el seu ús en pacients obeses. El cost de

les llavors és intermedi-alt i la disponibilitat limitada ja que exigeix l'adquisició de la sonda detectora (específica) per part del centre sanitari. Els avantatges que aporta són la seva relativament mida petita, que permet implantar-los en ganglis de reduïdes dimensions i que no emet radiació pel que tampoc hi ha decaïment radioactiu, fet que no condiciona temporalment la programació de la cirurgia.

El reflector de radar és una altra tècnica potencial en què el detector emet un senyal de llum infraroja que és detectat pel reflector, que es troba al gangli, que alhora respon amb una ona electromagnètica que és detectada per la sonda. Els seus avantatges són que no és radioactiva i que l'artefacte a la RM és assumible, mentre que els seus principals inconvenients són el seu elevat cost, la mida del reflector que faria impossible implantar-lo en moltes de les adenopaties, possibles artefactes durant la detecció per interferències amb teixits densos o molt líquids i amb determinats tipus de llum de quiròfan, es contraindica en persones amb al·lèrgia al níquel i, finalment, la profunditat màxima de detecció seria de 6 cm.

Les llavors de radiofreqüència treballen de manera que quan reben un senyal des del comandament del sistema emeten un senyal que es detecta amb la sonda del sistema. El seu avantatge és que no és radioactiu i els seus inconvenients en són el preu, la mida de la llavor que faria difícil introduir-la en algunes de les adenopaties, fa un intens artefacte a la RM i finalment, la profunditat màxima de detecció també és de 6 cm.

Veure taula 9.1 i figura 9.1.

Finalment, es pot utilitzar l'ecografia intraoperatòria per guiar el cirurgià a la localització del gangli portador del clip<sup>16</sup>.

	Mida (mm) allotjat en el gangli	Disponibilitat	Precisió (mm)	Profunditat de detecció (cm)	Risc de migració	Interferències cirurgia	Temps retirada (dies)	Artefacte en RM	Preu orientatiu (€)
ROLL MM-RF	3-4	+++	<5	> 10	++ (MM) +++ (RF)	No	infinit (MM) 1 (RF)	Mínim	110 (marcador) 30 ( <sup>Tc99</sup> -MAA)
Arpó	travessa gangli	+++	NP <sup>a</sup>	NP <sup>b</sup>	+++	+++	1	NP <sup>c</sup>	90
Llavor <sup>125</sup> I	4,5	+	1	10	++	No	30	Mínim	150
Reflector de radar	12	+	1	6	++	+	30	Mínim	400
Llavor magnètica	5	+	10	3-4	++	+++	100	Sí (4 cm)	200-400
Llavor de radiofreqüència	10	+	1	3-6	++	No	30	Sí (2 cm)	300

**Taula 9.1.** Comparativa d'algunes de les diferents opcions per a la localització intraoperatòria del gangli patològic. a, b i c: La precisió en mm dependrà de la capacitat del radiòleg per a travessar correctament el gangli patològic. La profunditat de detecció dependrà en aquest cas de la capacitat del cirurgià per arribar fins al gangli travessat per l'arpó. No es dona el cas d'artefacte en RM ja que aquesta es realitza setmanes abans de la col·locació de l'arpó.

*Adaptat de I. Cebrecos, N. Sánchez-Izquierdo, S. Ganau, E. Mensión, A. Perissinotti, B. Úbedac, et al. Semillas radiactivas y no radiactivas como método de localización quirúrgica de las lesiones mamarias no palpables. Rev Esp Med Nucl Imagen Mol. 2022;41:100–7. <https://doi.org/10.1016/j.rem.2021.11.008>.*



**Figura 9.1.** Relació de mides d'algunes de les diferents opcions per a la localització intraoperatòria del gangli patològic. Adaptat de I. Cebrecos, N. Sánchez-Izquierdo, S. Ganau, E. Mención, A. Perissinotti, B. Úbedac, et al. *Semillas radiactivas y no radiactivas como método de localización quirúrgica de las lesiones mamarias no palpables. Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2022;41:100–7. <https://doi.org/10.1016/j.remn.2021.11.008>.

Per a superar moltes d'aquestes limitacions, **proposem la nostra tècnica per localitzar els ganglis limfàtics marcats amb MM mitjançant una injecció de Tc<sup>99m</sup>-MAA (ROLL MM-RF)**. El concepte es basa en 2 sèries de casos<sup>17,18</sup> i en un original que incloïa 37 pacients<sup>19</sup>, en què estudien el procediment ROLL per a identificar els ganglis limfàtics axil·lars. En aquests estudis, el radiofàrmac s'injecta directament als ganglis limfàtics axil·lars sospitosos ecogràficament.

Les fortaleses de la tècnica combinada descrita són que:

1) el Tc<sup>99m</sup>-MAA és àmpliament utilitzat i disponible en els serveis de Medicina Nuclear i amb molt baix cost;

2) la documentació per als radiotracadors de <sup>99m</sup>Tc sovint ja està al seu lloc, per la qual cosa no cal establir procediments accessoris complexos de seguretat radiològica;

3) per als cirurgians la tècnica és idèntica al procediment de BSGS, s'utilitzen les sondes gamma estàndard i no es necessita cap nou equipament, i

4) permet obtenir una comprovació gammagràfica prèvia al temps quirúrgic.

D'altra banda, els MM utilitzats tenen un cost relativament baix i gràcies als seus dissenys, a priori, no s'han de desplaçar del lloc original d'implantació (tot i que en la nostra sèrie hem trobat algun cas -fig 9.2- en el que ha passat). Per últim, els radiòlegs especialistes en mama estan molt entrenats en la seva col·locació i posterior visualització ecogràfica.



**Figura 9.2.** Exemples de GBM en els que el MM després de la QTNA ha quedat en la superfície del gangli.

Els majors avantatges de la nostra tècnica per a la seva implementació en el dia a dia de la medicina nuclear serien no necessitar cap regulació afegida, el seu menor cost respecte a altres tècniques i la seva gran accessibilitat des del punt de vista material i humà, pel fet d'utilitzar un radiofàrmac àmpliament disponible i per no necessitar cap corba d'aprenentatge per part dels especialistes en medicina nuclear, radiodiagnòstic ni tampoc dels implicats en el tractament quirúrgic.

D'altra banda, el principal desavantatge, i a l'hora repte, és la dificultat que implica detectar el gangli portador del marcador després de la QTNA, quan

ecogràficament ja no destaca per les característiques morfològiques d'infiltració tumoral. En aquest aspecte, és bàsic comptar amb un especialista en radiodiagnòstic especialment entrenat en ECO axil·lar i que a l'hora també consideri que no tots els ganglis portadors del marcador són ràpidament localitzats, comportant en alguna ocasió haver de realitzar una mamografia complementària per a guiar més fàcilment la cerca ecogràfica.



## Referències bibliogràfiques

1. Wang Z, Wu LC, Chen JQ. Sentinel lymph node biopsy compared with axillary lymph node dissection in early breast cancer: A meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;129:675–89, <http://dx.doi.org/10.1007/s10549-011-1665-1>.
2. Ruano Pérez R, Rebollo Aguirre AC, García-Talavera San Miguel P, Díaz Expósito R, Vidal-Sicart S, Cordero García JM, et al. 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, <http://dx.doi.org/10.1016/j.remn.2017.06.007>.
3. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, Fleige B, Hausschild M, Helms G, et al. Sentinel lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): A prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol.* 2013;14:609–18, [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70166-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70166-9).
4. Simons JM, van Pelt ML MA, Marinelli AW KS, Straver ME, Zeillemaker AM, Pereira Arias-Bouda LM, et al. Excision of both pretreatment marked positive nodes and sentinel nodes improves axillary staging after neoadjuvant systemic therapy in breast cancer. *Br J Surg.* 2019;106:1632–9, <http://dx.doi.org/10.1002/bjs.11320>.
5. Custodio Rebollo Aguirre A, Sánchez Sánchez R, González Jiménez AD, Culiánez Casas M, Mendoza Arnau I, Rashki M, et al. Procedimiento combinado de marcaje del ganglio axilar positivo biopsiado con semilla de yodo-125 y biopsia del ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama tratadas con quimioterapia neoadyuvante. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2020;39:75–83, <http://dx.doi.org/10.1016/j.remn.2019.09.007>.
6. Shin K, Caudle AS, Kuerer HM, Santiago L, Candelaria RP, Dogan B, et al. Radiologic mapping for targeted axillary dissection: Needle biopsy to excision. *AJR Am J Roentgenol.* 2016;207:1372–9, <http://dx.doi.org/10.2214/AJR.16.16545>.
7. 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.  
<http://dx.doi.org/10.1245/s10434-017-6023-z>.
8. Shah AD, Mehta AK, Talati N, Brem R, Margolies LR. Breast tissue markers: Why? What's out there? How do I choose? *Clin Imaging*. 2018;52:123–36, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinimag.2018.07.003>.
  9. Donker M, Straver ME, Wesseling J, Loo CE, Schot M, Drukker CA, et al. 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;261:378–82, <http://dx.doi.org/10.1097/SLA.0000000000000558>.
  10. Thiemo J.A. van Nijnatten, Janine M. Simons, Marjolein L. Smidt, Carmen C. van der Pol, Paul J. van Diest, Agnes Jager, et al. A Novel Less-invasive Approach for Axillary Staging After Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With Axillary Node-positive Breast Cancer by Combining Radioactive Iodine Seed Localization in the Axilla With the Sentinel Node Procedure (RISAS): A Dutch Prospective Multicenter Validation Study. *Clinical Breast Cancer*;17:399-402. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clbc.2017.04.006>.
  11. Balasubramanian R, Morgan C, Shaari E, Kovacs T, Pinder SE, Hamed H, et al. Wire guided localisation for targeted axillary node dissection is accurate in axillary staging in node positive breast cancer following neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Surg Oncol* 2020;46:1028-33. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2019.12.007>.
  12. Allweis TM, Menes T, Rotbart N, Rapson Y, Cernik H, Bokov I, et al. Ultrasound guided tattooing of axillary lymph nodes in breast cancer patients prior to neoadjuvant therapy, and identification of tattooed nodes at the time of surgery. *Eur J Surg Oncol* 2020;46:1041-5. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2019.11.501>.
  13. Choy N, Lipson J, Porter C, Ozawa M, Kierny A, Pal S, et al. Initial results with preoperative tattooing of biopsied axillary lymph nodes and correlation to sentinel lymph nodes in breast cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2015;22:377–82. <https://doi.org/10.1245/s10434-014-4034-6>.

14. Lim GH, Teo SY, Gudi M, Ng RP, Pang J, Tan YS, 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;9:1978-85. [https://doi: 10.1002/cam4.2848](https://doi.org/10.1002/cam4.2848).
15. García-Moreno JL, Benjumeda-Gonzalez AM, Amérigo-Góngora M, Landra-Dulanto PJ, González-Corena Y, Gómez-Menchero J. Targeted axillary dissection in breast cancer by marking lymph node metastasis with a magnetic seed before starting neoadjuvant treatment. *J Surg Case Rep* 2019;11:1–3. [https://doi:10.1093/jscr/rjz344](https://doi.org/10.1093/jscr/rjz344).
16. Siso C, de Torres J, Esgueva-Colmenarejo A, Espinosa-Bravo M, Rus N, Cordoba O, et al. Intraoperative ultrasound-guided excision of axillary clip in patients with node-positive breast cancer treated with neoadjuvant therapy (ILINA Trial) a new tool to guide the excision of the clipped node after neoadjuvant treatment. *Ann Surg Oncol* 2018;25:784–91. [https://doi: 10.1245/s10434-017-6270-z](https://doi.org/10.1245/s10434-017-6270-z).
17. Aydogan F, Ozben V, Atasoy D, Yilmaz MH, Halac M, Celik V. Excision of axillary lymph node recurrences in breast cancer patients with axillary ROLL (A-ROLL). *J Surg Oncol.* 2010;101:141–4, <http://dx.doi.org/10.1002/jso.21450>.
18. Ozben V, Aydogan F, Atasoy D, Ferahman M, Yilmaz MH, Esen G, et al. Radio-guided lymph node biopsy for the diagnosis of axillary lymphadenopathy. *Nucl Med Commun.* 2011;32:233–7. <http://dx.doi.org/10.1097/MNM.0b013e328341215b>.
19. Hellingman D, Donswijk ML, Winter-Warnars GAO, de Koekkoek-Doll P, Pinas M, Budde-van Namen Y, et al. Feasibility of radioguided occult lesion localization of clip-marked lymph nodes for tailored axillary treatment in breast cancer patients treated with neoadjuvant systemic therapy. *EJNMMI Res.* 2019;9:94. <http://dx.doi.org/10.1186/s13550-019-0560-3>.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
RESCAT AXIL·LAR DESPRÉS DE QUIMIOTERÀPIA NEOADJUVANT EN PACIENTS CN1 DE CÀNCER DE MAMA: TÈCNICA COMBINADA GANGLI  
SENTINELLA-ROLL AXIL·LAR  
Jordi Fuertes Manuel

## 10. CONCLUSIONS

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
RESCAT AXIL·LAR DESPRÉS DE QUIMIOTERÀPIA NEOADJUVANT EN PACIENTS CN1 DE CÀNCER DE MAMA: TÈCNICA COMBINADA GANGLI  
SENTINELLA-ROLL AXIL·LAR  
Jordi Fuertes Manuel

La tècnica combinada BSGS-biòpsia radioguiada del gangli patològic (ROLL axil·lar) del GBM descrita es presenta com una més de les diverses opcions que existeixen actualment per a estadificar l'aixella de forma correcta en el grup de pacients sotmeses a QTNA per afectació nodal inicial, però que mostren resposta del gangli patològic per criteris d'imatge.

Aquesta tècnica permet estadificar l'aixella de forma precisa, reduint la TFN que representaria realitzar aïlladament la tècnica de la BSGS o la biòpsia radioguiada del gangli patològic, i permetent, per tant, una desescalada de la cirurgia axil·lar, en forma de disminució del nombre de LA.

Respecte a les diverses possibilitats descrites per a marcar el GBM, la descrita en aquest treball és la més assequible i accessible, tant en quant a costos, com en quant a facilitat per a implementar-la, com en quant a que no necessita cap entrenament afegit al que ja tenen els especialistes en Radiodiagnòstic, Medicina nuclear i als implicats en la cirurgia oncològica de la mama.

Cal destacar, que tot i que s'està impulsant molt l'ús de les llavors de  $^{125}\text{I}$  per a fer el ROLL axil·lar, no som l'únic centre de Catalunya que realitza la tècnica utilitzant un radiofàrmac habitual en Medicina nuclear, com és el  $\text{Tc}^{99\text{m}}$ -MAA.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
RESCAT AXIL·LAR DESPRÉS DE QUIMIOTERÀPIA NEOADJUVANT EN PACIENTS CN1 DE CÀNCER DE MAMA: TÈCNICA COMBINADA GANGLI  
SENTINELLA-ROLL AXIL·LAR  
Jordi Fuertes Manuel



## 11. PUBLICACIÓ DERIVADA DE LA TESI

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
RESCAT AXIL·LAR DESPRÉS DE QUIMIOTERÀPIA NEOADJUVANT EN PACIENTS CN1 DE CÀNCER DE MAMA: TÈCNICA COMBINADA GANGLI  
SENTINELLA-ROLL AXIL·LAR  
Jordi Fuertes Manuel

Original

## Pacientes con afectación ganglionar inicial por cáncer de mama que han recibido quimioterapia neoadyuvante: técnica combinada ganglio centinela-cirugía radioguiada del ganglio patológico

J. Fuertes Manuel<sup>a,g,\*</sup>, S. Kohan<sup>b</sup>, M. Jordà Solé<sup>c,g</sup>, I. Mateu Hidalgo<sup>c,g</sup>, M. Miralles Curto<sup>c</sup>, O. Aguiló Sagristà<sup>c</sup>, E. Aguilar Alomá<sup>c</sup>, K. Peña González<sup>d,g</sup>, A. Lafuerza Torres<sup>e,g</sup>, M. Melé Olivé<sup>f</sup>, J. Repkova<sup>f,g,h</sup>, M.J. Montero Jaime<sup>b,g</sup> y J. Gumà Padró<sup>f,g,h,i</sup>

<sup>a</sup> Medicina Nuclear-Diagnóstico por Imagen, Hospital Universitari Sant Joan de Reus, Reus, Tarragona, España

<sup>b</sup> Radiodiagnóstico-Diagnóstico por Imagen, Hospital Universitari Sant Joan de Reus, Reus, Tarragona, España

<sup>c</sup> Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitari Sant Joan de Reus, Reus, Tarragona, España

<sup>d</sup> Anatomía Patológica, Hospital Universitari Sant Joan de Reus, Reus, Tarragona, España

<sup>e</sup> Oncología Radioterápica, Hospital Universitari Sant Joan de Reus, Reus, Tarragona, España

<sup>f</sup> Oncología Médica, Hospital Universitari Sant Joan de Reus, Reus, Tarragona, España

<sup>g</sup> Universitat Rovira i Virgili (URV), Tarragona, España

<sup>h</sup> Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili (IISPV), Tarragona, España

<sup>i</sup> Institut d'Oncologia de la Catalunya Sud (IOCS), Reus, Tarragona, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 16 de agosto de 2021

Aceptado el 26 de diciembre de 2021

On-line el xxx

Palabras clave:

Cáncer de mama

Afectación axilar

Neoadyuvancia

Dissección axilar dirigida

Radioguided occult lesion localisation

Ganglio centinela

### RESUMEN

**Objetivo:** Estudiar la viabilidad y utilidad de la técnica combinada biopsia selectiva de ganglio centinela (BSGC)-biopsia radioguiada del ganglio patológico en pacientes con cáncer de mama y afectación axilar sometidas a quimioterapia neoadyuvante (QTNA).

**Material y métodos:** Estudio prospectivo en el que se incluyeron 30 pacientes con cáncer de mama y estadificación axilar cN1, con indicación de QTNA. El ganglio biopsiado se marcó (GBM) mediante un clip, antes del tratamiento QTNA. Tras completar este se valoró la respuesta axilar con ecografía. En caso de buena respuesta ecográfica se procedió a realizar BSGC (<sup>99m</sup>Tc-nanocoloides) y disección axilar dirigida mediante biopsia radioguiada del GBM (<sup>99m</sup>Tc-macroagregados albúmina). Se procedía a realizar una linfadenectomía axilar si el ganglio centinela (GC) y/o el GBM contenían células tumorales. Se evaluaron las tasas de localización-exéresis del GC y del GBM. También se evaluaron la tasa de falsos negativos y el valor predictivo positivo de la BSGC sola.

**Resultados:** Se extirpó el GC en todas las pacientes, mientras que el GBM se extirpó exitosamente en 27 (90%). El GC coincidió con el GBM en 15 pacientes (50%). En 12 pacientes el GC fue negativo pero el GBM fue positivo para metástasis, lo que comportó una tasa de falsos negativos del 44,4% y un valor predictivo positivo del 37% para la BSGC sola. Tanto el GC como el GBM resultaron negativos en 5 pacientes (18,5%), lo que permitió evitar realizarles la linfadenectomía axilar.

**Conclusiones:** La técnica combinada descrita BSGC-biopsia radioguiada del ganglio patológico es un procedimiento útil y accesible para la reestadificación precisa de la axila tras QTNA, evitando la alta tasa de falsos negativos de la BSGC sola en este grupo de pacientes y evitando un número mayor de linfadenectomías axilares.

© 2022 Sociedad Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### Patients with initial nodal involvement due to breast cancer who have received neoadjuvant chemotherapy: Combined sentinel node-radioguided surgery of the pathological node

### ABSTRACT

**Objective:** To study the feasibility and usefulness of the combined technique selective sentinel lymph node biopsy (SLNB)-radioguided biopsy of the pathological lymph node in patients with breast cancer and axillary involvement undergoing neoadjuvant chemotherapy (NAC).

**Material and methods:** Prospective diagnostic study of 30 patients with breast cancer and cN1 axillary staging with NACT indication. Before NACT, the biopsied node was marked with a clip (MBN). After NACT an ultrasound was performed and in case of good response a SLNB (<sup>99m</sup>Tc-nanocolloids) plus targeted

Keywords:

Breast cancer

Axillary involvement

Neoadjuvant

Targeted axillary dissection

Radioguided occult lesion localisation

Sentinel node

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jordi.fuertes@salutsantjoan.cat (J. Fuertes Manuel).

<https://doi.org/10.1016/j.remnm.2021.12.010>

2253-654X/© 2022 Sociedad Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Cómo citar este artículo: J. Fuertes Manuel, S. Kohan, M. Jordà Solé et al., Pacientes con afectación ganglionar inicial por cáncer de mama que han recibido quimioterapia neoadyuvante: técnica combinada ganglio centinela-cirugía radioguiada del ganglio patológico, Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular, <https://doi.org/10.1016/j.remnm.2021.12.010>

axillary dissection MBN pathologic node radioguided biopsy ( $^{99m}\text{Tc}$ -albumin macroaggregates) was performed. Axillary lymph node dissection was performed if SLNB and/or MBN were positive for tumor cells. The localization-removal rate of the sentinel lymph node (SLN) and MBN were evaluated. False-negative rate and positive predictive value of SLNB alone were also evaluated.

**Results:** Thirty patients were included in the study. SLN could be detected in all patients while MBN was successfully removed in 27 (90%). The SLN coincided with MBN in 15 patients (50%). In 12 patients SLNB was negative while MBN positive, leading to a FNR of 44,4% for SLNB alone. We found a positive predictive value of 37% for the SLNB. In 5 patients (18,5%) both SLNB and MBN were negative, avoiding axillary lymph node dissection.

**Conclusions:** SLNB-MBN radioguided biopsy combined technique is a useful and accessible procedure for accurate axillary restaging after NACT, avoiding the high rate of false-negative rate of SLNB alone in this group of patients and avoiding a great number of axillary lymph node dissection.

© 2022 Sociedad Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

En un tercio de las mujeres su cáncer de mama comienza con enfermedad linfática localmente avanzada<sup>1</sup> e históricamente eran candidatas a linfadenectomía axilar (LA). El mayor uso en los últimos años de la quimioterapia neoadyuvante (QTNA) y el desarrollo y aplicación de dianas terapéuticas específicas han llevado a respuestas completas patológicas de hasta el 45% en pacientes triple negativo y de hasta el 60% en pacientes con tumores HER2+<sup>2–4</sup>.

El uso aislado de la técnica estándar de la biopsia selectiva de ganglio centinela (BSGC) en este grupo de pacientes con afectación axilar no es recomendable, pues existen estudios que llegan a mostrar una tasa de falsos negativos (TFN) de hasta el 12,6%, inaceptablemente elevada para incluirla en el protocolo de estadificación de este tipo de pacientes<sup>5,6</sup>. Así pues, se plantea la necesidad de reestadificar de forma precisa el estatus axilar en estas pacientes.

Estudios recientes han documentado la seguridad y la aceptable TFN de la BSGC combinada con la técnica *radioguided occult lesion localisation* (ROLL) del ganglio patológico<sup>7–9</sup>. Estudios posteriores han evidenciado que, además, cuando entre los ganglios extirpados se incluye no solo el ganglio centinela (GC), sino también aquel que contiene en su interior un marcador metálico, colocado en el procedimiento de la biopsia inicial con resultado anatomopatológico positivo, ese valor de TFN disminuye incluso hasta valores inferiores al 7%<sup>10–13</sup>.

En este sentido, ya en 2017<sup>14</sup> la guía práctica del manejo del cáncer de mama publicada por la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia se define claramente en este aspecto. Concretamente, en el estudio de la axila tras la neoadyuvancia, hace la siguiente recomendación: *Optimizar* la técnica mediante localización prequirúrgica de los ganglios y disección axilar dirigida (exéresis de GC + ganglios marcados) o GC con doble método (colorante y tecnecio) o intentar exéresis de al menos 2 ganglios. Ese mismo año, una revisión concluía que esta técnica era una alternativa razonable en la estadificación axilar de estas pacientes, además de que proporcionaba una evidencia directa de la quimiosensibilidad de las metástasis axilares<sup>15</sup>. En 2021 la guía NCCN de cáncer de mama define un manejo muy similar basándose en marcar el ganglio biopsiado para documentar su posterior extirpación, usando doble trazador y extirpando al menos 3 ganglios en total<sup>16</sup>.

Basándonos en estas recomendaciones, nuestro trabajo tiene como objetivo revisar y describir la experiencia en nuestro medio de la técnica que combina la BSGC con la técnica ROLL del ganglio patológico ?disección axilar dirigida (DAD)?, en pacientes con carcinoma de mama y afectación axilar inicial convertidas a NO después de recibir QTNA.

## Material y métodos

Estudio prospectivo en el que se incluyeron 30 pacientes (octubre 2017-junio 2021) con cáncer de mama y afectación linfática axilar en el diagnóstico inicial sometidas a QTNA.

### Criterios de inclusión

Antes de someterse a QTNA:

- Máximo 2 ganglios linfáticos patológicos visualizados al menos mediante ecografía (ECO) y RM en las pacientes que la tenían. Ganglio patológico (ECO) definido por la existencia de todos o alguno de los criterios morfológicos: aumento de tamaño, pérdida del hilio graso, engrosamiento cortical –excéntrico o difuso– y alteración de la morfología ganglionar. Ganglio patológico (RM) definido por la existencia de aumento de tamaño y/o alteración de la morfología ganglionar.
- Punción-aspiración (jeringa de 10 ml con aguja Hypodermic Needle-Pro® 21 G × 1½" 0,8 × 38 mm-, Smiths Medical ASD, Inc.) guiada por ecografía con resultado de malignidad por anatomía patológica.
- Marcaje del ganglio patológico dominante, alojando en su interior un marcador radiológico (GBM).

Tras completar el régimen de QTNA (6 meses):

- Desaparición de los criterios morfológicos de malignidad en el GBM, constatado con ECO y mediante ECO y RM en las pacientes que la tenían. En los casos dudosos, punción-aspiración con resultado anatomopatológico negativo.

### Criterio de exclusión

Persistencia de criterios morfológicos (ECO ± RM) de malignidad en el GBM.

### Marcadores radiológicos

A criterio del radiólogo especialista en mama se utilizaron los siguientes tipos de marcadores para el interior del GBM: metálicos (Tumark Professional®, Tumark Q® y Tumark Vision®; Somatex Medical Technologies) y UltraCor Twirl® (Bard Peripheral Vascular); mixto metálico/hidrogeles (open coil Hydromark®; Mammotome).



Linfogammagrafía y marcaje del GBM (día 1)

La linfogammagrafía (LG) se obtuvo (General Electric Infinia) 2 h después de la inyección intra/peritumoral de una dosis de 111-166,5 MBq (3-4,5 mCi) de <sup>99m</sup>Tc-nanocoloide. Se obtuvieron imágenes planares del tórax de 2 min de duración con la paciente en bipedestación en posición anterior, oblicua anterior y lateral. Se clasificó a las pacientes, en función del análisis cualitativo de la calidad-visualización de la actividad ganglionar obtenida en la LG, en: correcto, pobre o no drenaje. En caso de correcto o pobre drenaje, se marcó la proyección cutánea del GC en la posición oblicua anterior. En caso de no drenaje-visualización del GC, se procedió a inyectar una dosis de refuerzo mediante administración retroarolar de 37 MBq (1 mCi) del mismo radiofármaco, obteniendo una nueva LG a los 60 min. Tras la misma, se clasificó a las pacientes en correcto, pobre o no drenaje, en función del análisis cualitativo antes descrito. En caso de correcto o pobre drenaje, se marcó la proyección cutánea del GC en la posición oblicua anterior. En caso de persistencia de no drenaje, no se realizó ninguna maniobra añadida.

Después, las pacientes se sometían a una ecografía axilar (General Electric Logiq® E9, transductor semicurvo ML 6-15 MHz, fijado en 10 MHz) para visualizar el GBM. Cuando estaba correctamente localizado se procedía a su punción con una aguja Hypodermic Needle-Pro® 21 G × 1½" 70,8 × 38 mm? (Smiths Medical ASD, Inc.) para alojar en su interior una dosis de 9,25 MBq (0,25 mCi) de <sup>99m</sup>Tc-macroagregados de albúmina (<sup>99m</sup>Tc-MAA), en un volumen de 0,15 ml. En caso de que el radiólogo no localizara el GBM o tuviera dudas en su identificación se procedía a contabilizar a estas pacientes y a realizar una mamografía (GE Diamond?) de apoyo, lo que permitía posteriormente dirigir con mayor precisión la ecografía. Se contabilizaron también las pacientes en las que hubo algún tipo de dificultad durante la administración del radiofármaco (marcaje de ganglio distinto al GBM, interferencia de estructuras vasculares, difusión del mismo en el espacio axilar o contaminación del trayecto de la aguja). Acto seguido las pacientes volvían a realizarse una gammagrafía en las mismas proyecciones y tiempos de adquisición que la LG y se marcaba la proyección cutánea del GBM, coincidente o no con el GC.

Si ambos ganglios no coincidían se hacían regiones de interés sobre cada uno de ellos en la imagen de LG para comprobar cuántas veces más trazador (definido por el número de cuentas) contenía el GBM respecto al GC, en aras de obtener mayor información para una más eficiente identificación de cada uno de los ganglios en el tiempo quirúrgico-detección intraoperatoria.

Tiempo quirúrgico-anatomía patológica (día 2)

Mediante una sonda de detección gamma (Eurord Europrobe?) se procedía a la localización tanto del/los GC como del GBM. Posteriormente se realizó radiografía de las piezas obtenidas mediante mamógrafo para asegurar la extirpación del GBM. En caso de no identificar el GBM se realizaba, si no existían contraindicaciones o comorbilidad, LA y comprobación radiológica de la pieza extirpada para identificar el GBM.

Tanto el/los GC como el GBM se analizaron intraoperatoriamente mediante técnica one-step nucleic acid amplification (OSNA, Sysmex RD-100i®) o citología por impronta, en caso de ausencia de expresión de citoqueratina-19 por parte del tumor. Mediante técnica OSNA se consideró un ganglio como negativo cuando había < 100 copias de ARNm; presencia de células tumorales aisladas entre 100 y 250 copias; micrometástasis de 250 a 5.000 copias y macrometástasis cuando había más de 5.000 copias. Mediante citología por impronta la visualización de cualquier célula tumoral hizo que el ganglio se considerara como positivo. Así pues, ante la detección de células tumorales aisladas o visualización de cualquier célula tumoral en alguno de estos ganglios se procedía a realizar

Tabla 1  
 Características clinicopatológicas de las pacientes

Pacientes, n	30
Edad (años), media (rango)	56 (42-78)
Tamaño tumor (cm), media (rango)	3 (1,4-8)
T1, n (%)	6 (20)
T2, n (%)	23 (76,6)
T3, n (%)	1 (3,3)
Grado, n (%)	
I	2 (6,6)
II	10 (33,3)
III	18 (60)
Ki67 (%), media (rango)	46 (4-90)
Histología, n (%)	
Ductal (infiltrante no especial)	28 (93,3)
Otro	2 (6,6)
Receptores tumorales, n (%)	
RH+/HER2-	15 (50)
RH+/HER2+	5 (16,6)
RH-/HER2+	2 (6,6)
RH-/HER2-	8 (26,6)
Ganglios patológicos (ECO), n	33
Un ganglio patológico	27
Dos ganglios patológicos	3
Ganglios patológicos (RM), n	25
Un ganglio patológico	13
Dos ganglios patológicos	6
Tipo de tratamiento NA, n (%)	
QT	28 (93,3)
Tratamiento hormonal	1 (3,3)
Anti-HER2	7 (23,3)
Cirugía mamaria, n (%)	
Tumorectomía ROLL	25 (83,3)
Tumorectomía arpón	3 (10)
Mastectomía	2 (6,6)

RH: receptores hormonales. NA: neoadyuvante. QT: quimioterapia. ROLL: radioguided occult lesion localisation.

LA. En estas pacientes se evaluó en la pieza de LA si existían otros ganglios patológicos adicionales además del GC y/o GBM.

Se realizó seguimiento clínico (6-30 meses) de todas las pacientes con resultado negativo en el/los GC y el GBM.

Métodos estadísticos

Se utilizó estadística descriptiva para resumir las características de las pacientes y los tumores. Variables de tipo cuantitativo se expresaron como: media, mínimo y máximo, mientras que en las variables cualitativas se calculó su frecuencia y porcentaje relativo en las pacientes incluidas en el estudio. Se compararon los resultados del GC de forma aislada, del GBM de forma aislada y del procedimiento combinado. Se obtuvieron valores de TFN y de valor predictivo positivo (VPP) si solo se hubiera llevado a cabo la BSGC, sin asociar la cirugía radioguiada del GBM. Se estableció la relación entre el resultado histopatológico del GBM y del GC y su correspondencia con el estatus ganglionar axilar en caso de proceder a LA. Se calculó también la proporción en la que el GBM y el GC coincidían.

Resultados

Las características clínicas y patológicas de los tumores de las pacientes incluidas en el estudio, el número de ganglios patológicos apreciados con las distintas técnicas de imagen, así como el tipo de QTNA y cirugía sobre el tumor mamario se describen en la tabla 1. En 11 pacientes se implantó un marcador Hydromark? en el GBM, en 9 Tumark Professional?, en 6 UltraCor Twirl?, en 3 Tumark Vision? y en una Tumark Q?. El radiólogo especialista en mama, en función

de la mayor o menor facilidad de identificación del marcador en la ECO post-QTNA, los clasificó en el siguiente orden: Tumark Vision<sup>7</sup>, Tumark Q<sup>7</sup>, UltraCor Twirl<sup>7</sup>, Tumark Professional<sup>7</sup>, Hydromark<sup>7</sup>.

No hubo discordancias entre la ECO y la RM en ninguna de las pacientes. En 2 pacientes la ECO y la RM post-QTNA no fueron concluyentes en el momento de discriminar si existía respuesta, lo que llevó a realizar punción-aspiración con aguja fina para asegurar la ausencia de células tumorales. En 3 pacientes (10%) se requirió realizar mamografía de apoyo para localizar de forma segura el GBM en la ECO realizada para el marcaje con <sup>99m</sup>Tc-MAA. Todas ellas tenían un marcador Hydromark<sup>7</sup> en el GBM. Como dificultad durante el marcaje, en una paciente se marcó erróneamente un ganglio distinto al GBM, que también tenía este tipo de marcador mixto metálico/hidrogel.

En la **tabla 2** se detallan las características de la LG, los hallazgos del tiempo quirúrgico y los resultados anatomopatológicos de cada una de las pacientes. El número medio de ganglios totales extirpados fue de 2,83 (rango 1-5), mientras que el número medio de GC fue de 1,96 (rango 1-5). El número medio de cuentas del GC fue de 537 cuentas por segundo, mientras que del GBM fue de 2.376, lo que permitió una fácil identificación en el tiempo quirúrgico. En 2 pacientes los ganglios se analizaron mediante citología por impronta, por falta de expresión de citoqueratina-19 por parte del tumor. El número total de ganglios de las LA fueron 299, con una media de 13 ganglios por paciente.

En la **figura 1** se esquematizan los hallazgos de la técnica combinada por los distintos grupos posibles. Las 5 pacientes en las que tanto el GC como el GBM fueron negativos no fueron sometidas a LA. En el seguimiento clínico de estas no observamos recidiva local ganglionar en ninguna de ellas (0% recidiva local ganglionar). En 2 pacientes no se realizó LA por elevada comorbilidad, por lo que finalmente fueron 23 las pacientes a las que se les realizó. En 18 (78,2%) de ellas no se apreciaron otros ganglios metastásicos en la pieza quirúrgica además del GC o del GBM.

La TFN si solo se hubiera llevado a cabo la BSGC en estas pacientes habría sido del 44,4%, mientras que el VPP de la técnica, sin asociar la DAD del GBM, habría sido del 37%. Si consideramos como referencia el control clínico de la aparición de recidivas axilares en las pacientes con GC y GBM negativos, el asociar la DAD a la BSGC reduce la TFN al 0%. Por otra parte, si solo se hubiera llevado a cabo la DAD del GBM, sin BSGC, la TFN habría sido del 3,7%, mientras que su VPP hubiera llegado al 74%.

Excluyendo a las 3 pacientes a las que no se pudo extraer el GBM, la sensibilidad y el VPP de la técnica combinada BSGC-DAD del GBM son del 100%.

El GC coincidió con el GBM en el 50% de las pacientes (**figs. 2 y 3**). La tasa de visualización de GC axilares en la LG fue del 83,4% (25 pacientes) con la administración intra/peritumoral del trazador. Mediante reinyección retroareolar la visualización del mismo llegó al 96,6% (29 pacientes). En la paciente en la que no se objetivó drenaje en la LG en el tiempo quirúrgico sí se logró identificar exitosamente el GC (100% de identificación del GC en las 30 pacientes). En 2 pacientes, además de drenaje axilar, también se observó hacia ganglio intramamario y hacia la cadena mamaria interna.

En la **figura 3** se muestra un ejemplo de paciente en la que el GBM coincide con uno de los GC y otro en el que no coinciden.

Es de destacar que de las 6 pacientes con drenaje pobre en la LG, en 3 (50%) el resultado del GC-GBM (mismo ganglio) fue macrometástasis y en otra tanto el GBM como otro de los GC contenían macrometástasis (**fig. 4**).

En 2 pacientes encontramos durante el tiempo axilar quirúrgico que el clip se hallaba en la superficie del GBM, por lo que este, una vez localizado con la sonda de detección, era incluso identificable a ojo desnudo (**fig. 5**).

## Discusión

La BSGC es la técnica más precisa en la estadificación de la afectación ganglionar del cáncer de mama, comparable a los resultados de la LA<sup>17</sup>. Esta capacidad queda comprometida cuando existen ganglios linfáticos metastásicos, por ejemplo, en pacientes que han recibido QTNA, ya que estos pueden bloquear y desviar el drenaje linfático normal, dando como resultado encontrar «falsos GC»<sup>18</sup>.

El método que describimos permite identificar y recuperar el GC, los potenciales falsos GC y también el GBM, por lo que tendría el potencial de ser igual de preciso que la LA en la estadificación ganglionar. La TFN que hemos obtenido si solo se hubiera realizado la BSGC es superior a la reportada en la literatura<sup>19</sup>. Además, en nuestra pequeña serie de pacientes hemos reportado un 18,5% de LA evitadas, menores a las publicadas<sup>20,21</sup>.

Las explicaciones a dichas diferencias creemos que recaen en 2 hechos. Primero, en la literatura la referencia respecto a si el GC representa correctamente el estado axilar es la LA, mientras que en nuestro estudio la referencia es el GBM, el cual, como se ha descrito, es el único afectado en el 78,2% de las LA. Es decir, consideramos que al resear el GBM, en realidad se está llevando a cabo una superestadificación, superior a la obtenida con la LA reglada. En segundo lugar, y de mayor peso, el hecho de que en nuestra serie el estudio anatomopatológico de los ganglios sea mediante técnica OSNA aumenta significativamente el número de ganglios patológicos en relación con la técnica convencional de citología.

Por otra parte, el bajo VPP que se hubiese obtenido si solo se hubiera realizado la BSGC pone en evidencia la imprescindible necesidad de hacer la doble técnica BSGC-DAD del GBM en estas pacientes.

Uno de los pilares, tal vez el crucial, en que se sustenta la doble técnica es el marcar correctamente el GBM. Esto es esencial para una posterior localización, marcaje y escisión precisas del mismo, especialmente cuando presenta una excelente respuesta a la QTNA y puede parecer diferente o normal en la ECO de seguimiento. El marcador colocado en el GBM puede no ser fácilmente visible cuando este responde a la QTNA, recuperando sus características morfológicas normales. También es importante el lugar de colocación del marcador dentro del ganglio linfático. Por un lado, la colocación del marcador hiperecogénico en la corteza ganglionar hipoeecogénica realiza su visibilidad, mientras que la colocación en el hilio graso hiperecogénico puede reducirla<sup>22</sup>. Por otro, en los ganglios con excelente respuesta a la QTNA la corteza recupera su grosor normal y el marcador puede desplazarse a la grasa periganglionar, lo que dificulta su identificación, y sería preferible la colocación en el hilio ganglionar<sup>23</sup>. Los marcadores mixtos metálico-hidrogel (Hydromark<sup>7</sup>), que se expanden tras su colocación, fueron inicialmente propuestos como los más adecuados, pero actualmente se prefiere la colocación de marcadores con forma tridimensional, que conservan su visibilidad tras la QTNA. En nuestra experiencia, el radiólogo también acabó escogiendo el uso de un marcador tipo 3D, tras testear inicialmente este tipo de marcador mixto en algunas pacientes y comprobar que su visibilidad tras la QTNA disminuía de forma evidente. Además, la única paciente de nuestra serie en la que no se recuperó el GBM ni se consiguió tampoco visualizar el marcador en la pieza de LA era portadora de un marcador de este tipo. Entendemos que el marcador fue extruido del GBM durante el tiempo quirúrgico, tal como describen otros autores en su experiencia<sup>24</sup>. En cuanto a las pacientes en las que hubo dificultad en la localización del GBM o durante la administración del radiofármaco en el mismo, hay que destacar que tan solo ocurrieron en cuanto a su localización y que claramente fueron atribuibles al tipo de marcador radiológico utilizado. Es destacable que no encontramos ninguna de las previstas teóricas dificultades (interferencia de estructuras vasculares, difusión del radiofármaco en el espacio



**Tabla 2**  
 Características LG, tipo marcador, hallazgos quirúrgicos y resultado anatomopatológico (el orden de las pacientes no es cronológico, se ha establecido en bloques en aras de una mayor claridad de su clasificación)

Paciente	Coincidencia GC-GBM	Exéresis GBM	Marcador	GC (copias ARNm)	GC (número cps)	GBM (copias ARNm)	GBM (número cps)	LA	Total ganglios tumorales
1	Sí	Sí	Tumark P®	-/-	170/106	microM1 (260)	206	0/20	1/23
2	Sí	Sí	Tumark P®	-/-	380/57	MACROM1 (211.000)	250	0/9	1-12
3	Sí	Sí	Tumark Vision®	-/-/-	200/40/78	MACROM1 (127.000)	838	0/12	1/16
4	Sí	Sí	Tumark Vision®	MACROM1 (27.770)	180	MACROM1 (282.000)	980	2-8	4-10
5	Sí	Sí	UltraCor Twirl®	-	400	microM1 (420)	5.500	0/10	1-12
6	Sí	Sí	UltraCor Twirl®	-	40	MACROM1 (5.320)	56	1/15	2/17
7	Sí	Sí	Tumark Q®	-/-	280/270	-	540	No	
8	Sí	Sí	Hydromark®	-/-	380/140	-	1.900	No	
9	Sí	Sí	Hydromark®	cta	1.240	-	9.980	0/28	1/30
10	Sí	Sí	Hydromark®	(= cN1)	3.500	microM1 (400)	3.500	0/27	1/28
11	Sí	Sí	Hydromark®	-/microM1 (260)	700/1.700	microM1 (260)	1.700	0/15	2/18
12	Sí	Sí	Hydromark®	-/-	270/220	MACROM1 (21.000)	4.300	0/10	1/13
13	Sí	Sí	Hydromark®	-/microM1 (620)	400/2.500	MACROM1 (32.000)	500	3-12	5/15
14	Sí	Sí	Hydromark®	-/-	700/350	MACROM1 (39.000)	7.500	0/9	2-11
15	Sí	Sí	Tumark P®	cta	600	MACROM1 (500.000)	2.000	1-8	3-10
16	No	Sí	Tumark P®	-/-/-	1.800/900/148	-	3.200	No	
17	No	Sí	Tumark P®	-/-	50/16	cta	700	0/7	1-11
18	No	Sí	Tumark P®	-/-/-	24/24/8	microM1 (1810)	390	0/6	1-10
19	No	Sí	Tumark P®	-/cta	1.144/8.600	MACROM1 (29.600)	5.800	1/16	3/19
20	No	Sí	Tumark P®	-/-	280/85	positivo	1.200	0/4	1/17
21	No	No	Tumark P®	-/-/-	3.800/230/160	-	0/9	0/14	
22	No	Sí	Tumark Vision®	cta	18	cta	480	No (RT axila)	
23	No	Sí	UltraCor Twirl®	-	46	-	1.200	No	
24	No	Sí	UltraCor Twirl®	-	600	microM1 (960)	4.800	0/9	1-12
25	No	Sí	UltraCor Twirl®	-/microM1 /cta	1.700/190/150	microM1 (540)	2.200	0/10	3/14
26	No	Sí	UltraCor Twirl®	-/-/-	200/50/38	MACROM1 (190.000)	400	0/13	1/17
27	No	Sí	Hydromark®	-	340	-	3.400	No	
28	No	Sí	Hydromark®	positivo	750	no ganglio (fibroadenoma)	650	No	
29	No	No	Hydromark®	-/-/-/-	5.570/744/594/124/140	-	0/15	0/20	
30	No	No	Hydromark®	-/MACROM1 (94.000)/MACROM1 (62.000)	15/40/50	-	0/27	2/30	

GBM: ganglio biopsiado marcado. GC: ganglio centinela. microM1: micrometástasis. MacroM1: macrometástasis. cta: células tumorales aisladas. cps: cuentas de desintegración del <sup>99m</sup>Tc por segundo. ARNm: ARN mensajero. LA: linfadenectomía axilar.

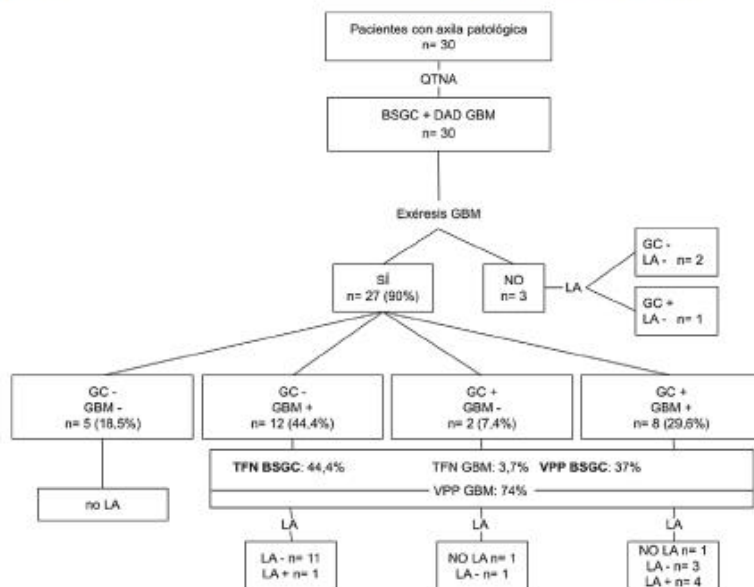
6: Severa obesidad; muy difícil visualización entrada radiofármaco en GBM, por lo que se inyectó muy pequeña cantidad.

20: GBM positivo: M1 de 1 mm por técnica hematoxilina-eosina.

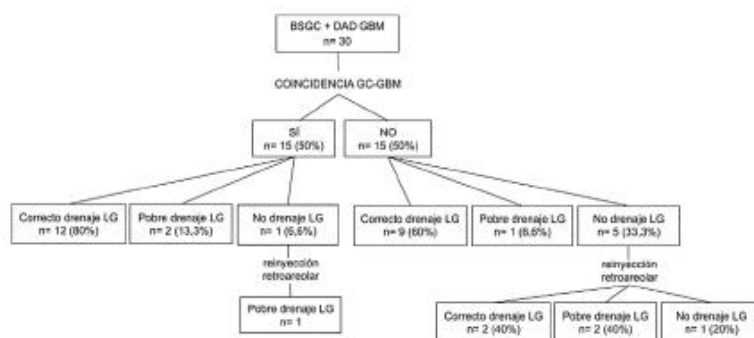
21: marcador no se visualizó en mamografía pieza linfadenectomía.

28: GC positivo: M1 de 3 mm por técnica hematoxilina-eosina. No linfadenectomía por bajo riesgo tumor primario y elevada comorbilidad paciente. Ganglio sospechoso por ECO, pero con primera PAAF insuficiente y segunda compatible con contenido quístico, sin celularidad de ganglio linfático.

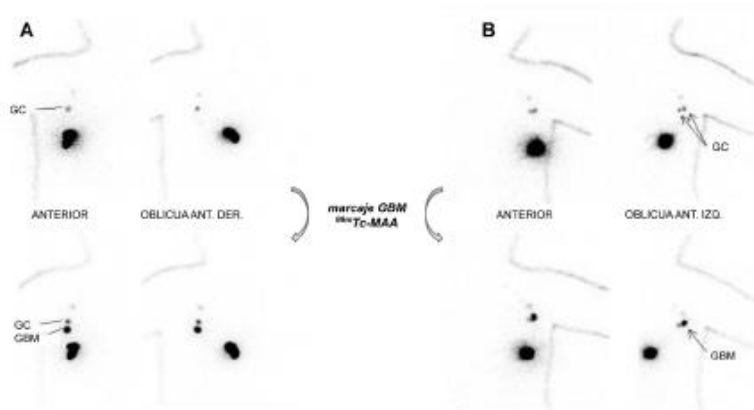
29: error marcaje GBM por ECO (no se marcó el ganglio correcto); marcador se visualizó en mamografía pieza LA.



**Figura 1.** Habilidad de la técnica combinada BSGC-DAD del GBM en la predicción del estatus ganglionar en pacientes tras QTNA. QTNA: quimioterapia neoadyuvante. BSGC: biopsia selectiva ganglio centinela. DAD: disección axilar dirigida. GBM: ganglio biopsiado y marcado. GC: ganglio centinela. TFN: tasa falsos negativos. VPP: valor predictivo positivo. LA: linfadenectomía axilar.

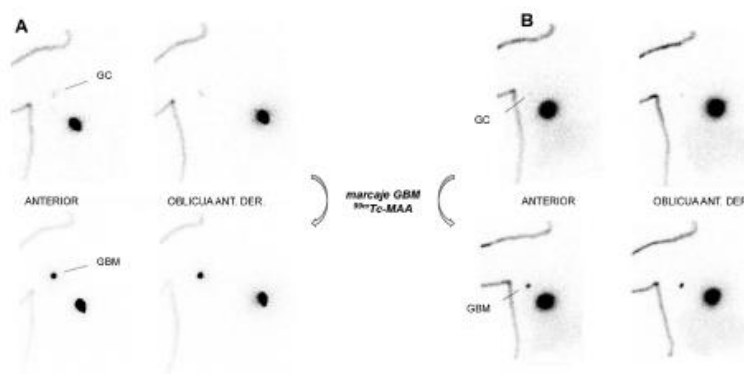


**Figura 2.** Características de las pacientes en cuanto a coincidencia del GC con el GBM y calidad del drenaje en la LG. BSGC: biopsia selectiva ganglio centinela. DAD: disección axilar dirigida. GBM: ganglio biopsiado y marcado. GC: ganglio centinela. LG: linfogammagrafía.



**Figura 3.** Paciente número 7 (A) y 25 (B). Paciente 7: el ganglio marcado coincide con uno de los ganglios centinelas. Paciente 25: el ganglio marcado no coincide con el centinela. GC: ganglio centinela. GBM: ganglio biopsiado y marcado. <sup>99m</sup>Tc-MAA: <sup>99m</sup>Tc-macroagregados de albúmina.





**Figura 4.** Paciente número 4 (A) y 6 (B). Paciente 4: tanto el ganglio centinela como el marcado contenían MacroM1. Paciente 6: el ganglio marcado contenía MacroM1 (¿ganglio centinela de origen? ¿Falso ganglio centinela post-QT NA?). GC: ganglio centinela. GBM: ganglio biopsiado y marcado.  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA:  $^{99m}\text{Tc}$ -macroagregados de albúmina.



**Figura 5.** Imagen quirúrgica de marcador en la superficie del GBM; mamografía de comprobación.

axilar, contaminación del trayecto de la aguja) durante la administración del radiofármaco en el GBM.

Existen diversas maneras de marcar el ganglio metastásico. Una de ellas consiste en colocar un clip en su interior y antes de la cirugía marcarlo con  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA, como se ha descrito, pero existen muchas otras: semilla de  $^{125}\text{Yodo}$ <sup>25</sup>, marcaje con arpón, tatuado con carbón o con tinta negra, marcaje cutáneo de la proyección ecográfica del ganglio marcado para su localización quirúrgica, semillas magnéticas, reflector de radar, semillas de radiofrecuencia, ecografía intraoperatoria para guiar al cirujano en la localización del ganglio portador del clip.

Así pues, la mejor técnica de marcado aún no ha sido unánimemente identificada.

Para superar muchas de estas limitaciones, proponemos nuestra técnica para localizar los ganglios linfáticos marcados con clip mediante el uso de una inyección de  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA. El concepto se basa en 2 series de casos<sup>26,27</sup> y en un original que incluía 37 pacientes<sup>28</sup>, en las que estudiamos el procedimiento ROLL para identificar los ganglios linfáticos axilares. En estos estudios, el radiofármaco se inyecta directamente en los ganglios linfáticos axilares sospechosos ecográficamente.

Las fortalezas de la técnica combinada descrita son que: 1) el  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA es ampliamente utilizado, disponible y con bajo coste; 2) la documentación para los radiotrazadores de  $^{99m}\text{Tc}$  a menudo ya está en su lugar, por lo que no es necesario establecer procedimientos accesorios complejos de seguridad radiológica; 3) para los cirujanos la técnica es idéntica al procedimiento de BSGC, utilizando las sondas gamma estándar y sin necesidad de nuevo equipamiento, y 4) permite obtener una comprobación gammagráfica previa al

tiempo quirúrgico. Por otra parte, los clips radiológicos utilizados tienen un coste relativamente bajo y gracias a sus diseños, a priori, no deben desplazarse de su lugar original de implantación. Por último, los radiólogos especialistas en mama están entrenados en su colocación y posterior visualización ecográfica.

Las mayores ventajas de nuestra técnica para su implementación en el día a día de la medicina nuclear serían el no necesitar ninguna regulación añadida, su bajo coste respecto a otras técnicas y su gran accesibilidad desde el punto de vista material y humano, por el hecho de utilizar un radiofármaco ampliamente disponible y por no necesitar ninguna curva de aprendizaje por parte de los especialistas en medicina nuclear, radiodiagnóstico ni tampoco de los implicados en el tratamiento quirúrgico.

Por otro lado, la principal desventaja, y al mismo tiempo reto técnico, que sería común con algunas de las otras técnicas existentes, es la dificultad que implica el detectar el ganglio portador del marcador tras la QTNA, cuando ecográficamente ya no destaca por sus características morfológicas de infiltración tumoral. En este aspecto, es básico contar con un especialista en radiodiagnóstico especialmente entrenado en ecografía axilar y que al mismo tiempo también considere que no todos los ganglios portadores del marcador son rápidamente localizados en la ecografía, comportando en alguna ocasión el tener que realizar una mamografía complementaria para guiar más fácilmente su búsqueda ecográfica.

## Conclusiones

La técnica combinada BSGC-DAD del GBM descrita se presenta como una más de las diversas opciones que existen actualmente

para estadificar la axila de forma correcta en el grupo de pacientes sometidas a QTNA por afectación nodal inicial, pero que muestran respuesta del ganglio patológico por criterios de imagen. Esta técnica estadifica la axila de forma precisa, reduciendo la TFN que representaría el realizar aisladamente la técnica de la BSGC o la cirugía radioguiada del ganglio patológico, y permitiendo, por tanto, una desescalada de la cirugía axilar.

#### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

#### Bibliografía

1. American Cancer Society. Breast cancer facts & figures 2019-2020. Atlanta: AMC; 2019 [consultado 1 Jul 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/breast-cancer-facts-and-figures/breast-cancer-facts-and-figures-2019-2020.pdf>.
2. Carey LA, Dees EC, Sawyer L, Gatti L, Moore DT, Collichio F, et al. The triple negative paradox: Primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. *Clin Cancer Res*. 2007;13:2329-34. <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-1109>.
3. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, André F, Tordai A, Mejia JA, et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26:1275-81. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2007.14.4147>.
4. Untch M, Fasching PA, Konecny GE, Hasmüller S, Lebeau A, Kreienberg R, et al. Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab predicts favorable survival in human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: Results from the TECHNO trial of the AGO and GBG study groups. *J Clin Oncol*. 2011;29:3351-7. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2010.31.4930>.
5. El Hage Chehade H, Headon H, El Tokhy O, Heeney J, Kasem A, Mokbel K. Is sentinel lymph node biopsy a viable alternative to complete axillary dissection following neoadjuvant chemotherapy in women with node-positive breast cancer at diagnosis? An updated meta-analysis involving 3,398 patients. *Am J Surg*. 2016;212:969-81. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjsurg.2016.07.018>.
6. Qiu SQ, Zhang GJ, Jansen L, de Vries J, Schröder CP, de Vries EGE, et al. Evolution in sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018;123:83-94. <http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.09.010>.
7. Caudle A, Yang WT, Krishnamurthy S, Mittendorf EA, Black DM, Gilcrease MZ, et al. Improved axillary evaluation following neoadjuvant therapy for patients with node-positive breast cancer using selective evaluation of clipped nodes: Implementation of targeted axillary dissection. *J Clin Oncol*. 2016;34:1072-1078. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2015.640094>.
8. Hunt KK, Yi M, Mittendorf EA, Guerrero C, Babiera GV, Bedrosian I, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy is accurate and reduces the need for axillary dissection in breast cancer patients. *Ann Surg*. 2009;250:558-66. <http://dx.doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181b8fd5e>.
9. Mamounas EP, Brown A, Anderson S, Smith R, Julian T, Miller B, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: Results from national surgical adjuvant breast and bowel project protocol B-27. *J Clin Oncol*. 2005;23:2694-702. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2005.05188>.
10. Rebollo-Aguirre AC, Gallego-Peinado M, Sánchez-Sánchez R, García-García J, Pastor-Pons E, Chamorro-Santoset CE, et al. Biopsia del ganglio centinela y quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama: nuestra experiencia. *Rev Senol Patol Mamar*. 2016;29:4-12. <http://dx.doi.org/10.1016/j.senol.2015.10.001>.
11. Bernet L, Piñero A, Vidal-Sicart S, Peg V, Giménez J, Algara M, et al. Consenso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama. Revisión 2013 de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. *Rev Esp Patol*. 2014;27:43-53. <http://dx.doi.org/10.1016/j.senol.2013.11.003>.

12. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: Highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol*. 2013;24:2206-23. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdt303>.
13. Kim SI, Sohn J, Koo JS, Park SH, Park HS, Park BW. Molecular subtypes and tumor response to neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced breast cancer. *Oncology*. 2010;79:324-30. <http://dx.doi.org/10.1159/000322192>.
14. Oncoguía SEGO. Cáncer infiltrante de mama 2017. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Publicaciones SEGO, junio 2017 [consultado 1 Jul 2021]. Disponible en: <https://www.semnm.es/wp-content/uploads/2019/07/349.pdf>.
15. Mamounas EP, Kuehn T, Rutgers E, Minckwitz G. Current approach of the axilla in patients with early-stage breast cancer. *Lancet*. 2017;S0140-6736(17)31451-4. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31451-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31451-4).
16. National Comprehensive Cancer Network. Invasive Breast Cancer (Version 4.2021). Plymouth Meeting: NCCN; 2021 [consultado 1 Jul 2021]. Disponible en: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast\\_blocks.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast_blocks.pdf).
17. Wang Z, Wu LC, Chen JQ. Sentinel lymph node biopsy compared with axillary lymph node dissection in early breast cancer: A meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;129:675-89. <http://dx.doi.org/10.1007/s10549-011-1665-1>.
18. Ruano Pérez R, Rebollo Aguirre AC, García-Talavera San Miguel P, Díaz Expósito R, Vidal-Sicart S, Cordero García JM, et al. 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. <http://dx.doi.org/10.1016/j.remnm.2017.06.007>.
19. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, Fleige B, Hausschild M, Helms G, et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): A prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol*. 2013;14:609-18. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70166-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70166-9).
20. Simons JM, van Pelt MLMA, Marinelli AWKS, Straver ME, Zeilemaker AM, Pereira Arias-Bouda LM, et al. Excision of both pretreatment marked positive nodes and sentinel nodes improves axillary staging after neoadjuvant systemic therapy in breast cancer. *Br J Surg*. 2019;106:1632-9. <http://dx.doi.org/10.1002/bjs.11320>.
21. Custodio Rebollo Aguirre A, Sánchez Sánchez R, González Jiménez AD, Culliañez Casas M, Mendoza Arnao I, Rashki M, et al. Procedimiento combinado de marcaje del ganglio axilar positivo biopsiado con semilla de yodo-125 y biopsia del ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama tratadas con quimioterapia neoadyuvante. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2020;39:75-83. <http://dx.doi.org/10.1016/j.remnm.2019.09.007>.
22. Shin K, Caudle AS, Kuerer HM, Santiago L, Candelaria RP, Dogan B, et al. Radiologic mapping for targeted axillary dissection: Needle biopsy to excision. *AJR Am J Roentgenol*. 2016;207:1372-9. <http://dx.doi.org/10.2214/AJR.16.16545>.
23. 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. <http://dx.doi.org/10.1245/s10434-017-6023-z>.
24. Shah AD, Mehta AK, Talati N, Brem R, Margolies LR. Breast tissue markers: Why? What's out there? How do I choose? *Clin Imaging*. 2018;52:123-36. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinimag.2018.07.003>.
25. Donker M, Straver ME, Wesseling J, Loo CE, Schot M, Drukker CA, et al. 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;261:378-82. <http://dx.doi.org/10.1097/SLA.0000000000000558>.
26. Aydogan F, Ozben V, Atasoy D, Yilmaz MH, Halaç M, Celik V. Excision of axillary lymph node recurrences in breast cancer patients with axillary ROLL (A-ROLL). *J Surg Oncol*. 2010;101:141-4. <http://dx.doi.org/10.1002/jso.21450>.
27. Ozben V, Aydogan F, Atasoy D, Ferahman M, Yilmaz MH, Eşen G, et al. Radio-guided lymph node biopsy for the diagnosis of axillary lymphadenopathy. *Nucl Med Commun*. 2011;32:233-7. <http://dx.doi.org/10.1097/JNM.0b013e318238341215b>.
28. Hellingman D, Donswijk ML, Winter-Warnars GAO, de Koekkoek-Doll P, Pinas M, Budde-van Namen Y, et al. Feasibility of radioguided occult lesion localization of clip-marked lymph nodes for tailored axillary treatment in breast cancer patients treated with neoadjuvant systemic therapy. *EJNMMI Res*. 2019;9:94. <http://dx.doi.org/10.1186/s13550-019-0560-3>.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
RESCAT AXIL·LAR DESPRÉS DE QUIMIOTERÀPIA NEOADJUVANT EN PACIENTS CN1 DE CÀNCER DE MAMA: TÈCNICA COMBINADA GANGLI  
SENTINELLA-ROLL AXIL·LAR  
Jordi Fuertes Manuel

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
RESCAT AXIL·LAR DESPRÉS DE QUIMIOTERÀPIA NEOADJUVANT EN PACIENTS CN1 DE CÀNCER DE MAMA: TÈCNICA COMBINADA GANGLI  
SENTINELLA-ROLL AXIL·LAR  
Jordi Fuertes Manuel