

## Consenso

Medwave. Año X, No. 1, Enero 2010. Creative Commons, Open Access.

# Revisión de la literatura para la actualización de los requisitos, requerimientos técnicos e indicaciones del linfonodo centinela axilar en cáncer de mama

**Autores:** Ricardo Schwartz<sup>(1)</sup>, Marcela Amar<sup>(1)</sup>, Juan Carlos Acevedo<sup>(1)</sup>, Mauricio Camus<sup>(1)</sup>, Ana María Donoso<sup>(1)</sup>, Marcela Fritis<sup>(1)</sup>, Álvaro Ibarra<sup>(1)</sup>, Kuen Lee<sup>(1)</sup>, Brenda Luarte<sup>(1)</sup>, Pablo Matamala<sup>(1)</sup>, Sonia Neubauer<sup>(1)</sup>, Jorge Pierart<sup>(1)</sup>, Constanza Rojas<sup>(1)</sup>, Eufrosina Traipe<sup>(1)</sup>, Marcia Valenzuela<sup>(1)</sup>  
**doi:** <http://dx.doi.org/10.5867/medwave.2010.01.4335>

## Ficha del Artículo

**Citación:** Schwartz R, Amar M, Acevedo J, Camus M, Donoso A, Fritis M, et al. Revisión de la literatura para la actualización de los requisitos, requerimientos técnicos e indicaciones del linfonodo centinela axilar en cáncer de mama. *Medwave* 2010 Ene;10(01). doi: 10.5867/medwave.2010.01.4335

**Fecha de envío:** 11/8/2009

**Fecha de aceptación:** 26/8/2009

**Fecha de publicación:** 1/1/2010

**Origen:** no solicitado

**Tipo de revisión:** con revisión por pares externa

**Palabras clave:** linfonodo centinela axilar, cáncer de mama

## Introducción

El cáncer de mama precoz se define como un tumor de hasta 5 centímetros, o sea T1-T2, con examen linfonodal clínicamente negativo y sin evidencias de metástasis a distancia.

El tratamiento inicial incluye la cirugía resectiva del tumor (mastectomía parcial o total) y manejo de los grupos ganglionares, fundamentalmente de la axila para la estadificación de la paciente y para determinar si hay linfonodos (LN) comprometidos lo que influye en su pronóstico y en las opciones terapéuticas.

Tradicionalmente la disección axilar (DA) clásica de los 3 niveles ganglionares de Berg ha sido el manejo estándar de la axila.

Actualmente, el diagnóstico de cáncer de mama se está efectuando en etapas más iniciales de la enfermedad. Aproximadamente no más del 30% de las pacientes con cáncer de mama precoz presenta compromiso linfonodal axilar. Por consiguiente 2/3 de ellas no se benefician con la DA, la que se asocia a mayor morbilidad a corto y a largo plazo.

La técnica de la biopsia del linfonodo centinela (BLC) es un procedimiento mínimamente invasivo que se utiliza para reemplazar a la DA en la evaluación del compromiso linfonodal de la axila y corresponde al primer o a los primeros LN donde las células tumorales drenan por vía linfática desde un tumor primario de la mama.

El LC se localiza mediante el uso de agentes de detección. Estos migran hacia ellos, lo que permite identificarlos para ser resecaados y posteriormente estudiados acuciosamente con el objetivo de definir conductas terapéuticas sobre la base de los hallazgos histopatológicos.

Las indicaciones recomendadas, consideraciones técnicas y manejo de la BLC se han analizado en el Consenso anterior realizado en el 2003.

En el Consenso actual se profundizará y actualizará aspectos técnicos y conductuales con relación a su aplicación en nuestra realidad ya que ésta debiera ser la práctica actual e informada en las pacientes portadoras de cáncer de mama.

Es importante señalar que existen varios estudios en curso para aclarar las dudas que aún persisten en varios de los tópicos relacionados con la BLC.

## Descripción de la Tecnología a Evaluar

La técnica de la (BLC) incluye dos métodos a analizar que son el uso de tinte azul patente y el uso de radio fármacos. EL uso simultáneo de ambos métodos se denomina técnica mixta o dual. Su éxito se mide en función de una alta tasa de identificación del o de los linfonodos centinelas (LC) o primera estación de drenaje linfático de un tumor determinado y en función de una baja tasa de falsos negativos.

El falso negativo se define como los linfonodos no centinelas positivos siendo el LC negativo para metástasis. Este hecho depende de razones técnicas, de situaciones clínicas y anatómicas y de una curva de aprendizaje y de

validación, todo lo cual se especifica en las distintas secciones de esta recomendación, para ser aplicado con seguridad, eficacia y eficiencia en las pacientes portadoras de cáncer de mama precoz para su estadificación definitiva con una morbilidad menor que la disección axilar clásica.

Esta técnica requiere del aporte y coordinación de un equipo médico multidisciplinario compuesto por cirujanos especialistas adiestrados en la técnica de localización y biopsia del linfonodo centinela, de anatómo patólogos, de radiólogos especialistas en imágenes mamarias y con entrenamiento en biopsia percutánea y localización de cánceres no palpables, de especialistas en medicina nuclear y de un centro que brinde una infraestructura mínima para sus requerimientos técnicos.

Es un requisito fundamental el consentimiento informado firmado por la paciente que se someterá a esta técnica quirúrgica.

Con respecto a la técnica de linfonodo centinela y en base a la mejor evidencia disponible, el objetivo de esta revisión es:

- Evaluar y recomendar la forma de aprendizaje y validación de la técnica mediante cursos y entrenamiento específico, al igual que el tipo de técnica a utilizar y determinar los requisitos que deben tener los centros donde se realiza BLC, todo esto para ofrecer seguridad en los resultados a las pacientes portadoras de un cáncer de mama precoz.
- Determinar los métodos óptimos en el estudio anatómo patológico del LC tanto en biopsia intraoperatoria como diferida.
- Evaluar las nuevas indicaciones que han surgido y su factibilidad.
- Evaluar la real necesidad de efectuar disección axilar en caso de compromiso del LC con micrometástasis y células tumorales aisladas.
- Analizar el aporte actual y las técnicas disponibles de medicina nuclear en la pesquisa del LC.
- Analizar el aporte actual del ultrasonido en la evaluación axilar preoperatoria.

## Síntesis de la Evidencia y Recomendaciones

### 1. Requerimientos Necesarios para la Adopción de la Técnica del Linfonodo Centinela en Cáncer de Mama

#### 1.1 ¿Cuáles son los Requisitos Recomendados en el Aprendizaje y Validación para Especialistas que Realizan Biopsia de Linfonodo Centinela (BLC)?

##### Síntesis de la evidencia:

El compromiso linfático axilar en pacientes portadoras de cáncer de mama es uno de los factores más importantes en la etapificación, pronóstico y en la determinación de opciones terapéuticas.

La técnica de la BLC se desarrolló en el contexto de la cirugía mínimamente invasora que en este aspecto cumple su objetivo con una menor morbilidad y una mejor calidad de vida que la disección linfática axilar (DA) clásica (ensayo aleatorio ALMANAC, Mansel, 2006).

##### Nivel de evidencia I

La implementación de esta técnica requiere, especialmente para el cirujano y el resto del equipo multidisciplinario, como son el anatomopatólogo y el médico nuclear, de una curva de aprendizaje y de una fase de validación del método cumpliendo los requisitos establecidos antes de ser ofrecido con seguridad a las pacientes.

Este proceso no es homogéneo. Depende del centro prestador y de la experiencia del grupo quirúrgico, siendo esta fase más breve en cirujanos especialistas experimentados y en centros con un mejor manejo multidisciplinario.

Del mismo modo, este proceso es más breve para aquellos cirujanos que cumplen su entrenamiento y residencia en centros que han adoptado la técnica, que para cirujanos generales o pertenecientes a hospitales afiliados o comunitarios. (Sanidas, 2003; Vanderveen, 2007; Avisar, 2008 b; Cox 2001).

##### Nivel de evidencia III

La fase de validación (FV) tiene como marcador de calidad, la tasa de identificación (ID) del LC y la tasa de falsos negativos (FN). La tasa ID del LC se refiere al número de pacientes en que se detectó el LC, dividido por el número total de pacientes en que se realizó la técnica. La tasa de FN se refiere al número de pacientes en los cuales el LC resultó negativo, pero en que hubo algún linfonodo axilar que contenía metástasis en la disección axilar consecutiva, dividido por el número total de pacientes con algún linfonodo axilar positivo y cuya fórmula de cálculo es  $FN = FN / (FN + VP)$  (verdaderos positivos). La tasa de ID debe ser mayor del 90% y la tasa de FN debería ser menor al 10%. Considerando que se toman en cuenta para el cálculo de la tasa FN sólo a las axilas con LN positivos, éstas deberían estar positivas en un número importante de casos cercano al 30%. La serie de casos de la FV requiere del consentimiento informado por parte de las pacientes, (debe) estar bien documentada, realizada preferentemente por equipo multidisciplinario (cirujano, médico nuclear y patólogo entrenado) e idealmente con técnica mixta (linfocintigrafía, detector manual intraoperatorio y tinta azul patente) pues esto reduce el número necesario de casos para completar adecuadamente esta fase. Distintos autores dan valores semejantes con respecto del número de casos requeridos en esta FV, como Cox que recomienda 30 casos, Morrow 20-30 casos, Giuliano 30 casos, Rutgers 30-50 casos y Morton 30-50 casos. (Santosh K Somasundaram, 2007; Sanidas; 2003; Sanidas, 2005).

##### Nivel de evidencia III-IV

Los programas de entrenamiento y cursos centralizados permiten, aunque no necesariamente, reducir el tiempo y número de casos requeridos para validar la técnica, como es el caso del programa de entrenamiento New Start (NS) de la Universidad de Cardiff, del Reino Unido, (Mac Nelly, 2007) en que con la supervisión tutorial en 5 casos efectuados en hospital propio y luego completando 30 casos se logran los estándares apropiados de validación con ID del 90% y FN < 10%. Los dos modelos del programa son efectuar luego: 1) BLC seguido de DA para establecer ID y FN teniendo al menos 10 LC (+) en 30 casos intervenidos o 2) BLC exclusiva en 30 pacientes supervisados directamente por NS en que 1093 médicos de 104 centros lograron ID del 99%.

*Nivel de evidencia III*

Por otra parte, la experiencia del H Lee Moffitt Cancer Center (MCC), luego de un curso de 2 días académicamente bien estructurado, mostró resultados inferiores en profesionales que validaron fuera de MCC en que sólo 2 de 10 cirujanos obtuvieron ID 90% luego de 22 casos a diferencia del total de los 16 cirujanos staff del MCC en el mismo número de casos dado su mayor índice de volumen quirúrgico mensual (IVQ), factor importante en este objetivo pues con IVQ < 3 ID 86,23%, 3-6 88,73% y >6 97,81% (Cox, 2001).

*Nivel de evidencia III*

Una encuesta realizada a 200 profesionales que realizaron un curso teórico práctico de 8 horas, con animales de laboratorio y con una validación de 25 a 30 casos, sólo 91 la respondieron y de esos 35 pudieron empezar el programa luego de 1 año de realizado el curso y sólo 62 iniciaron o completaron la fase de validación (Zervos, 2000).

*Nivel de evidencia III*

Otro programa de entrenamiento ha sido el requerido para participar en el estudio fase III del NSABP B-32 en que 187 de 226 cirujanos lo completaron y aprobaron. Este consistió en entregar la información de 5 casos, previo estudio de la técnica y con la supervisión de un especialista en su propio centro, obteniendo en promedio ID de 96,2% y FN de 6,7%, cumpliéndose el objetivo de ofrecer la técnica dentro de estándares adecuados (Harlow, 2005). Resultados posteriores en un ensayo aleatorizado en 5379 pacientes tratados por 233 cirujanos experimentados de 80 centros de USA y Canadá, entrenados y validados según normas de NSABP, con técnica mixta, ID 97,2%, FN 9,8% y en que claramente mejora con incluir uso radiofármaco agregado o no el uso de azul patente (Krag, 2007).

*Nivel de evidencia I*

#### **Recomendaciones:**

- En primera instancia se debe cumplir con la curva de aprendizaje y la fase de validación de la técnica la cual es muy dependiente de la experiencia, especialidad y

formación del cirujano, del centro prestador y de la formación del equipo multidisciplinario (cirujano, patólogo, radiólogo y médico nuclear) para finalmente cumplir los requisitos recomendados y evitar la disección axilar en caso de LC (-) para estadificar según estado ganglionar a las pacientes portadoras de cáncer de mama.

- Desarrollar programas de entrenamiento y/o cursos bien estructurados y supervisados (enseñanza tutorial) que permitan cumplir más eficientemente este objetivo, con una evaluación permanente de los resultados.
- Obtener el consentimiento informado por parte de la paciente, para cumplir la fase de validación que requiere de tasas de identificación del LC de al menos el 90% y falsos negativos menor al 10% en que para objetivarlo, una vez realizada la identificación del LC, se debe realizar consecutivamente la disección axilar en la cual un número importante de axilas finalmente deben ser positivas (25-30%). El uso de técnica mixta favorece este proceso.
- Una vez efectuada adecuadamente la fase de validación se puede reemplazar la DA por la BLC, sin embargo si no se obtiene una identificación satisfactoria se debe efectuar disección axilar consecutiva.

#### **1.2 ¿Cuál es la Importancia de los Cursos Centralizados Previo a la Validación e Implementación de la Técnica de Biopsia Linfonodo Centinela (BLC)?**

##### **Síntesis de la evidencia:**

La técnica requiere de un entrenamiento específico, aún en los cirujanos experimentados.

Aunque existe al menos un estudio que muestra niveles adecuados de eficacia de la técnica en cirujanos experimentados sin un entrenamiento específico en que no encontraron diferencia en cuanto al número de linfonodos encontrados y los definitivamente positivos, comparando 225 casos sin disección axilar consecutiva con 334 que si se hizo la disección completa (Moonka, 2002), diversos estudios han demostrado que se requiere de la ejecución de un número elevado de casos bajo control y validación para alcanzar una tasa de éxito que lo haga confiable en la ejecución de una BLC.

*Nivel de evidencia III*

Se ha propuesto que un entrenamiento formal, a través de cursos organizados, sería un método capaz de lograr un nivel más elevado de conocimientos y destrezas en la realización de la técnica, al tiempo que reduciría el número de casos a ejecutar para lograr resultados suficientes para certificar a un operador. Existen escasos estudios destinados a evaluar esta situación. En una revisión no sistemática de la literatura, Somasundaran analiza que la correcta detección del linfonodo centinela (LC) es primordial en el éxito del procedimiento basado en distintos metanálisis que determinan la importancia de la validación antes de su uso masivo (Somasundaram, 2007).

En la experiencia del Programa New Start (NS) de la Universidad de Cardiff los resultados preliminares (Mac Nelly, 2007) muestran que en 1.734 casos, entre los cuales 576 (33%) demostraron alguna metástasis axilar, siendo el LC la única en 285 (49,5%) de los casos positivos, se alcanzó un 99% de identificación correcta (16 fallas), con un tiempo operatorio promedio de 33 minutos (4-151). Estos datos muestran un resultado más satisfactorio y consistente en el tiempo que lo alcanzado por la mayoría de los programas de entrenamiento individual. Sin embargo, uno de los problemas detectados en este estudio, es que el alto costo implicado genera deserción o falta de participación de los médicos en capacitación.

*Nivel de evidencia III*

La estructura de los cursos de formación debería ser analizada cuidadosamente puesto que la sola participación en un curso no asegura estándares de calidad suficientes. En un reporte de Cox (Cox, 2001) sobre los resultados del trabajo de 16 cirujanos, se señala que todos ellos participaron en un "curso de dos días con certificación CME" para luego mostrar que 6/6 cirujanos del Lee Moffit Cancer Center (LMCC) lograron un 90% de identificación a los 22 casos y 95% a los 63 casos, mientras que solo 2/10 cirujanos de otros centros lograron dicho estándar inicial. Estos datos muestran que el curso aplicado no fue capaz de entregar habilidades uniformes a los participantes y tampoco generó habilidades superiores que las logradas en procesos de formación individual de tipo tutorial. En esta serie, el factor que generó mayor diferencia en los resultados fue el número de casos mensuales o índice de volumen quirúrgico tratado por cada cirujano lo que también es indispensable en el análisis de su práctica posterior.

*Nivel de evidencia III*

De hecho, en 1999, el mismo autor publicó la curva de aprendizaje de 5 cirujanos del LMCC, señalando que el factor que mejor determinó el número de casos para lograr un 90% de eficacia fue la experiencia previa del cirujano (Cox, 1999).

*Nivel de evidencia III*

Otros programas de entrenamiento práctico pero uniformados por un protocolo pedagógico (Harlow 2005) han demostrado resultados adecuados y estándares en los grupos incorporados, sin embargo existe cierta coincidencia en la observación de que los cirujanos con más experiencia requieren menos entrenamiento que los con menos experiencia (cirujanos de un centro con alta actividad: 20 casos; cirujanos de un centro con baja actividad: 30 casos; cirujanos generales: 60 casos) (Sanidas, 2003) pero que aún en casos de cirujanos experimentados se puede sobrevalorar la eficacia de sus resultados si en el entrenamiento se incluyen pocos casos con axila positiva (Sanidas, 2005).

*Nivel de evidencia III*

### Conclusiones:

- No hay evidencia suficiente para sostener que el entrenamiento a través de cursos centralizados formales sea superior al entrenamiento tutorial para adquirir habilidades para la ejecución de la BLC a niveles de acreditación internacional. En la medida que se han entrenado más cirujanos, éstos han podido traspasar el conocimiento y la habilidad al resto de los cirujanos en formación y específicamente a los de la especialidad.
- Los resultados preliminares de ciertos programas sugieren que un curso estructurado teórico-práctico, logra el desarrollo de habilidades más uniformes que otras formas de entrenamiento.
- Las observaciones colaterales de estudios diseñados para otros objetivos muestran que el entrenamiento adecuado debe cumplir algunas especificidades para lograr resultados adecuados y uniformes.
- Todos los miembros de un equipo que realice la BLC deben recibir entrenamiento.

### Recomendaciones:

- Los profesionales interesados en realizar la técnica de BLC deben recibir entrenamiento específico hasta lograr resultados suficientes y consistentes en el tiempo.
- Se deben desarrollar cursos centralizados, pedagógicamente estructurados y sus resultados se deben someter a evaluación permanente, considerando los niveles de costo-efectividad y costo-eficacia.

### 1.3 ¿Cuál Debe ser la Técnica de Localización de Biopsia Linfonodo Centinela (BLC) a Validar?

#### Síntesis de la evidencia:

El propósito de la técnica a utilizar en la marcación del BLC es lograr el mayor éxito posible en la identificación (ID) real del o de los LC o primera(s) estación(es) ganglionar(es) donde drena un tumor determinado, lo cual depende de muchos factores del paciente (edad, tamaño, ubicación, biopsia previa, tipo cirugía, etc.) y de consideraciones técnicas que consecuentemente deben disminuir los falsos negativos (FN) (Krag, 2007).

Inicialmente la marcación se describió sólo con la inyección de azul patente, u otros similares, que visualiza las vías linfáticas aferentes y el linfonodo por tinción. Luego se agregó la linfocintigrafía con un radiofármaco marcado con tecnecio lo que ha permitido ver en una gama cámara las vías linfáticas con dirección desde el órgano al grupo de linfonodos (LN) respectivos además de la detección intraoperatoria mediante un detector manual. La primera es la denominada técnica de azul exclusivo, la segunda técnica linfocintigráfica, pudiendo usar ambas en conjunto lo que se denomina técnica mixta o dual.

La técnica mixta es la más ampliamente recomendada en los cursos y programas de entrenamiento pues con ésta se logra más rápidamente los requerimientos para el aprendizaje y la fase de validación de la técnica. (Cox, 2001; Sanidas, 2003; Mac Nelly, 2007; Sommasundaram, 2007; Avisar, 2008 b). En un ensayo aleatorio de 123 casos (Hung, 2005), la técnica mixta ID el 100% de los

casos y azul patente el 86% ( $p < 0,002$ ), cifras concordantes con múltiples publicaciones.

*Nivel de evidencia I*

Dentro de las consideraciones técnicas destaca el adecuado sitio de inyección, pues modificaciones en el tiempo han demostrado más eficacia con ésta por vía periareolar o intradérmica que la inicial peritumoral (Sanidas, 2003). Un estudio retrospectivo efectuado en 214 pacientes por cirujanos experimentados utilizando azul patente exclusivo, se reporta ID con inyección periareolar del 91,7% y FN de 3,6% mientras que con inyección peritumoral es de ID 80,9% y FN 11,8% respectivamente (Kaballaris, 2008). Se han descrito otras modificaciones técnicas como el uso de mapeo con doble sitio de inyección, periareolar y peritumoral usando 2 colorantes, azul y verde, que identifica 96,6% (140/145 casos) con S=95,1% y E=100%, con tasas de FN de 4,9% (Anan, 2005) o peritumoral e intradérmico con ID de 97,2% (Krag, 2007).

*Nivel de evidencia III*

Una revisión sistemática de la literatura con 85 referencias relevantes, concluye que en un equipo entrenado y experimentado es posible lograr buenos resultados independientemente de la técnica que se use (Bergkvist, 2008).

*Nivel de evidencia III*

Otro punto en consideración es el número de LC a resear. En una serie de 720 casos en que 172 tenían linfonodos (LN) positivos y de esos en 167 lo fue el LC (LC+), siendo 5 de los positivos en LN no centinelas (FN de 2,9%), en el 100% de los casos el primer LC (+) se identificó en el estudio de los 6 primeros removidos y el 98,8% en los primeros 4, por lo que se concluye que 1-2 LC sería insuficiente y recomienda remover al menos 4 LN por evento quirúrgico dentro de un protocolo establecido. (Woznick, 2006).

*Nivel de evidencia III*

Como complemento de la técnica se debe considerar la palpación intraoperatoria de LN clínicamente sospechosos no detectados por detector manual o no visualizados con azul patente, ya que se describen, en 290 casos intervenidos con técnica mixta y en que 89 (30,7%) resultaron positivos, 7 casos de palpación sospechosa de los cuales 5 presentaron metástasis linfática y en 4 de ellos (4,5%) éste fue el único LN positivo (Carmon, 2006). Según datos de un ensayo en 5379 pacientes, la palpación influyó en la ID del 3,9% de los casos (Krag, 2007).

*Nivel de evidencia III*

**Recomendaciones:**

- La técnica mixta es la más recomendada en todos los cursos y/o programas de entrenamiento pues logra más

rápidamente los requerimientos para el aprendizaje y la fase de validación de la técnica.

- Incorporar diversas modificaciones técnicas, como sitios de inyección, dosis y tipos de radiofármaco, cantidad azul patente, tiempos de espera, etc., es aceptado para mejorar la eficacia y la eficiencia del procedimiento, por lo que asociado a esto y en la medida que se logra mayor experiencia y un manejo multidisciplinario, es posible utilizar la técnica exclusiva de azul patente para disminuir los costos y en cierta medida validar su uso en centros de menos recursos.
- Efectuar una palpación rigurosa de la zona operatoria con extirpación de linfonodos clínicamente sospechosos pues ayuda a disminuir la tasa de falsos negativos
- Se recomienda la extirpación de todos los LN que se identifiquen con las distintas técnicas dentro de un protocolo ya sea teñidos azul, calientes o palpables.

**1.4 ¿Qué Requisitos Deben Cumplir los Centros que Ofrecen BLC?**

**Síntesis de la evidencia:**

La BLC se ha establecido progresivamente como un estándar en todo el mundo, más rápido que lo que se ha desarrollado la evidencia que respalda esta técnica. En consecuencia aún existen múltiples vacíos en relación a su utilización y una de ellas se refiere a los requisitos mínimos que requiere un centro de patología mamaria para poder ofrecer la BLC fuera de protocolos de investigación o de procesos de adiestramiento.

No hay publicaciones que estén destinadas a dilucidar directamente esta situación. Las referencias sobre este punto que se hacen en la literatura aparecen como consecuencia lógica de la descripción de los recursos que utiliza cada centro que publica sobre resultados del uso clínico de la técnica.

De esto deriva que la observación respecto de los recursos mínimos necesarios sea tan variable como las estrategias utilizadas por los diversos centros. La Sociedad Española de Senología propone una medición de idoneidad al respecto (Fraile, 2007).

*Nivel de evidencia IV*

Existen estudios que analizan los motivos por los cuales la técnica no se utiliza en muchos centros. Un estudio prospectivo observacional por encuesta, respondida sólo por 271 de 404 cirujanos de mama del Reino Unido, de estos 27,3% realizan disección axilar, 20,7% "muestreo axilar" y 52% (141 cirujanos) BLC (50 técnica azul exclusivo y 91 técnica mixta), fundamentalmente por falta de recursos, centros de entrenamiento, acreditación y licencias de Medicina Nuclear (Mansfield, 2007). Otro estudio mediante encuesta solicitada entre 6 y 18 meses después de un curso teórico-práctico en laboratorio con validación posterior, solo fue respondida por 91 de 200 encuestados en que sólo el 62% iniciaron o completaron la serie de validación y 35 pudieron empezar el programa solo 1 año después del curso (Zervos, 2000). Por otra parte una revisión sistemática al respecto con 85

referencias concluye que se pueden obtener buenos resultados de BLC en cualquier parte y con cualquier técnica si se tiene un equipo experimentado en que el mínimo necesario para realizar la BLC son la presencia de cirujanos y anatomopatólogos entrenados e idealmente medicina nuclear (Bergkvist, 2008).

*Nivel de evidencia III*

Si bien diversos estudios han mostrado que la técnica mixta o dual (azul y radiofármaco marcado con Tecnecio), (Hung, 2005) muestra una mayor tasa de éxito, también se ha observado que esta técnica sólo se usa en los centros especializados oncológicos o docentes, debido a que se requiere mayor equipamiento y hay más complejidad por el uso del radiofármaco, especialmente si se usa linfocintigrafía (Newman, 2005).

*Nivel de evidencia I*

Una alternativa de menor costo es la utilización del detector manual intraoperatorio, método que no encarece tanto el procedimiento y aumenta la identificación, aunque no modifica la exactitud (100% vs 98%) ni la tasa de falsos negativos (0% vs 5%) respecto del uso de técnica mixta versus uso de azul patente solo (Hung, 2005), sin embargo también requiere aporte de medicina nuclear y las licencias respectivas.

*Nivel de evidencia I*

En muchos centros se usa sólo la técnica con colorante azul con resultados ampliamente satisfactorios, lo que se logra a través de un adecuado aprendizaje y validación de la técnica y la búsqueda de modificaciones técnicas que aumenten la eficacia (Kaballaris, 2008), sin embargo se aconsejan volúmenes de cirugía mínimos necesarios para obtener y mantener un rendimiento seguro en el tiempo (Cox, 2001)

*Nivel de evidencia III*

#### **Recomendaciones:**

- La BLC se debe efectuar en centros donde exista un equipo quirúrgico y anatómo patológico entrenado y con apoyo de radiología y medicina nuclear, especialmente si hay menos experiencia quirúrgica.
- Independiente de la experiencia del equipo multidisciplinario, se debe realizar la curva de aprendizaje y el programa de BLC debe tener control estricto de los resultados.
- Si en el centro no se cuenta con un servicio de Medicina Nuclear, el disponer del detector manual intraoperatorio es una alternativa útil, pero requiere del entrenamiento necesario y del aporte de medicina nuclear externa para la inyección del radio fármaco.
- En el caso de no contar con la posibilidad de medicina nuclear es factible usar la técnica de tinta azul exclusivo, previa fase de validación mediante curso y/o práctica tutorial, teniendo además la experiencia en el manejo regional linfático, con apoyo multidisciplinario quirúrgico y anatómo patológico.

- La paciente debe ser informada y debe firmar el consentimiento respectivo para efectuar esta técnica.
- En los centros en que no hay recursos mínimos y un bajo volumen de cirugía que requiera BLC en cáncer de mama no se debe adoptar la técnica y mantener la disección axilar como estadificación de la enfermedad.

## **2. Biopsia Intraoperatoria y Diferida de LC**

### **2.1 Biopsia Intraoperatoria y Diferida de LC. Citología o Corte con Congelación. Técnica Recomendada para su Procesamiento en Biopsia Diferida**

#### **Síntesis de la evidencia:**

El estudio intraoperatorio del linfonodo centinela ha sido tema de debate. La biopsia intraoperatoria con cortes obtenidos por congelación tiene el problema de la mayor pérdida de tejido el cual puede contener micrometástasis o células neoplásicas aisladas que pueden ser soslayadas en el estudio definitivo, además de producir artefactos histológicos que dificultan su interpretación (Motomura, 2007; Renshaw, 2004).

*Nivel de evidencia I*

El estudio citológico intraoperatorio del linfonodo centinela es una técnica eficiente en relación al corte por congelación (Jeruss, 2006; Baitchev, 2002; Ratanawichitrasin, 1999; Creager, 2002) disminuyendo los inconvenientes de esta última, sin embargo no es necesariamente sustituta de ella. Tiene una sensibilidad del 33% a 96% y especificidad del 98% a 100% según las distintas series (Motomura, 2007). La mayoría de los estudios utilizan improntas de ambas caras de cortes cada 3 a 4 mm, según el tamaño del linfonodo; otra opción es el frotis concentrado que presentaría ventajas en el tiempo de interpretación y la representatividad del muestreo (Renshaw, 2004). El número de falsos positivos está dado mayoritariamente por las micrometástasis, cuyo diagnóstico no supera el 22% (Motomura, 2007; Creager, 2002) y por los carcinomas invasores. La inmunohistoquímica para citoqueratinas y técnicas de biología molecular no están recomendadas (Treseler, 2006).

*Nivel de evidencia I*

El estudio diferido del linfonodo centinela aún no se ha estandarizado en la mayoría de los países europeos (Cserni, 2004 b). Las revisiones de los últimos años recomiendan cortes histológicos teñidos con tinción de hematoxilina y eosina cada 250 um sumado a estudio inmunohistoquímico para pancitoqueratinas. El número de cortes para inmunohistoquímica se aconseja cada 750 um (Torrenga, 2001; Weaver, 2006; Weaver, 2000; Yared, 2002; Cserni, 2004 b; Treseler, 2006; Weaver, 2005; Fortunato, 2007), pero este número debería ser estimado de acuerdo a los recursos de cada unidad en los países en desarrollo como el nuestro. El número de linfonodos estudiados es de un máximo de 3 (Dabbs, 2004; Kidd, 2009).

*Nivel de evidencia III*

En el reporte histopatológico se debe registrar claramente el tamaño de la metástasis según la clasificación TNM y la instancia de la detección de esta (Cserni, 2004; Cserni, 2005) (en biopsia intraoperatoria, en estudio diferido con hematoxilina y eosina, o sí se observó mediante inmunohistoquímica), así como también compromiso de cápsula y tejido perinodal. Aún quedan puntos poco claros en la clasificación TNM, debido a esto, se deben esperar sus futuras modificaciones (Cserni, 2004; Cserni, 2005).

*Nivel de evidencia III*

**Recomendaciones del entrenamiento del patólogo que realiza el estudio del linfonodo centinela:** El entrenamiento del patólogo para el estudio diferido del linfonodo centinela se debe adquirir en el programa formal de patología quirúrgica. En cambio, el estudio intraoperatorio del linfonodo centinela con citología, sólo se recomienda para centros con patólogos con experiencia en citología (especialmente citología extra-ginecológica). (Treseler, 2006)

**Recomendaciones generales:**

- En el estudio intraoperatorio es preferible realizar citología por impronta o por frotis concentrado. Las citologías se deben obtener de las dos caras de cada uno de los cortes realizados cada 3 a 4 mm dependiendo del tamaño del linfonodo. Si la citología del LC es positiva se disecciona el resto de la axila en el mismo acto operatorio evitando un segundo tiempo quirúrgico. Habrá un cierto número de casos de falsos negativos en el estudio intraoperatorio del LC, especialmente ante la presencia de micrometástasis y en este caso se debe realizar la disección axilar clásica en un segundo tiempo.
- El estudio intraoperatorio con citología, sólo debiera ser realizado por patólogos con experiencia en citología, especialmente citología extra ginecológica.
- La biopsia intraoperatoria por congelación estaría indicada en centros en los que no existe experiencia en citología. Considerar que esta técnica preserva menos tejido para la biopsia diferida y crea artefactos técnicos.
- En el estudio diferido se recomiendan cortes cada 250 micras teñidos con hematoxilina y eosina. La inmunohistoquímica para pancitoqueratinas idealmente es con cortes cada 750 micras y su uso se debe adaptar a los recursos de cada unidad. El uso de ambas técnicas aumentan la exactitud en el diagnóstico final.
- El reporte patológico incluirá el tamaño de las metástasis según la clasificación TNM-AJCC y la forma de la detección de esta mediante hematoxilina eosina o inmuno histoquímica y si su realización fue intraoperatoria y/o diferida.
- Las destrezas necesarias para que el patólogo pueda interpretar el estudio diferido del linfonodo centinela, se deben adquirir durante su entrenamiento normal en patología quirúrgica.

**3. Nuevas Indicaciones de LC en Cáncer de mama. ¿Cuáles de Ellas Tienen Actualmente Justificación?**

En el Consenso del 2003 se establecieron como recomendación la BLC en cáncer de mama pacientes con axila clínicamente negativa, tumores de hasta 3 centímetros, carcinoma intraductal extenso o con microinvasión, no siendo una contraindicación absoluta su uso en pacientes con biopsias quirúrgicas o percutáneas recientes, cirugía de aumento o reducción mamaria y tumores bifocales, siempre con el consentimiento informado de la paciente. Con el transcurso del tiempo y con un mejor dominio de la técnica, se han planteado nuevas indicaciones.

**3.1 Tumor Mayor 3 cm.**

**Síntesis de la evidencia:**

La técnica de BLC para tumores menores de 2 cm está ampliamente aceptada.

Existen pocos estudios que respaldan la BLC en tumores mayores de 3 cm debido a que estos tumores tienen una mayor probabilidad de tener compromiso axilar y por ende, mayor riesgo de falsos negativos (FN) (Behm, 2008; Schule, 2007).

*Nivel de evidencia III*

En estos casos la tasa de FN ha sido poco estudiada ya que sólo en una serie de casos en que se realizó la disección axilar (DA) consecutiva a la BLC, los FN fueron 10% no presentando una diferencia significativa con los tumores de menor tamaño (Lelievre, 2006). En el resto de los estudios se efectuó DA solo en aquellos casos con LC (+). Se concluye que tienen mayor compromiso axilar y se presume que tendrían mayor cantidad de falsos negativos, sin embargo en otra serie la cantidad de FN es similar a los tumores pequeños (Cheng, 2001).

*Nivel de evidencia III*

Otro sesgo importante es el bajo número de pacientes estudiados y la curva de aprendizaje de cada cirujano, que sólo se menciona en un estudio y su resultado no tiene diferencias significativas (Shule, 2007). La tasa de detección disminuyó mientras mayor era la edad de las pacientes, aunque este resultado tampoco fue significativo, lo que se explicaría por la menor capacidad de retención de radioisótopo o el azul patente, debido a la involución grasa de los linfáticos que ocurre en estas pacientes (Shule, 2007).

*Nivel de evidencia III*

**Recomendación:**

- Se recomienda realizar BLC a los pacientes con tumores mayores a 3 cm en el contexto de un protocolo o decisión específica del comité respectivo. Dado que no

hay evidencia suficiente avalada con control de falsos negativos no se recomienda efectuar BLC a todas las pacientes con tumores mayores de 3 cm.

### 3.2 Carcinoma Ductal in Situ (CDIS)

#### Síntesis de la evidencia:

La necesidad de realizar la técnica de BLC en pacientes con diagnóstico preoperatorio de CDIS es controversial pues se argumenta que la incidencia de compromiso axilar en el CDIS es muy baja para que se justifique su uso. Existen pocos estudios al respecto los cuales incluyen series muy pequeñas.

El CDIS puede cambiar su condición en relación a la biopsia pre y postoperatoria y sólo existe un meta análisis publicado que incluyó 22 series donde se encuentra una positividad linfonodal de 7.4% en pacientes con diagnóstico preoperatorio de CDIS versus 3.4% en pacientes con diagnóstico definitivo de CDIS. (Ansari, 2008) y esto coincide con lo publicado en la serie de Yi M (Yi M, 2008). Todos los estudios coinciden en que alrededor de un tercio de los pacientes con diagnóstico preoperatorio de CDIS presentan un componente invasor en la biopsia definitiva. Los estudios son difíciles de comparar dada la poca cantidad de pacientes incluidas. Además la diferencia en los resultados sobre la positividad del LC se puede deber a las distintas técnicas utilizadas. Otra razón que dificulta la comparación es que en algunas series sólo realizó la BLC a pacientes con CDIS con alto riesgo de tener componente invasor y todos los pacientes estudiados fueron a mastectomía (Tan, 2006). En otras series se incluyeron indistintamente pacientes a los cuales se les realizaría cirugía conservadora y a otros que serían mastectomizadas. (Intra, 2003).

*Nivel de evidencia III*

Otro aspecto importante es que en las muestras tomadas por biopsias core pueden subdiagnosticar un componente invasor en un CDIS extenso (Ansari, 2008; Yi M, 2008). Algunos estudios fueron retrospectivos revisando los CDIS diagnosticados con la biopsia diferida y otros fueron prospectivos usando los resultados de la biopsia core.

*Nivel de evidencia III*

Un solo estudio incluyó pacientes con diagnóstico de CDIS o microinvasor (Yi M, 2008) pues todo el resto excluyó aquellos pacientes con microinvasión preoperatoria ya que aumentaba el riesgo de tener compromiso axilar y por esta razón la BLC se hacía de rutina en muchas de estas series.

Con respecto al tamaño tumoral, sólo es mencionado en una serie (Yi M, 2008) en que se refiere al alto riesgo de encontrar enfermedad invasora en  $T_u > a 5$  cm.

*Nivel de evidencia III*

Las guías ASCO (Lyman, 2005) no recomiendan el uso de la BLC en casos de CDIS que serán tratados con cirugía

conservadora por su bajísima probabilidad de compromiso axilar, coincidiendo con lo propuesto por Filippakis (Filippakis, 2007), donde se revisan las contraindicaciones absolutas y relativas de BLC en estos casos.

*Nivel de evidencia IV*

Otro autor (Zavagno, 2005), en concordancia con lo anterior, agrega que al realizar la BLC en los casos de menor riesgo imposibilita la realización de este método en caso de que ocurra una recurrencia invasora.

*Nivel de evidencia IV*

#### Recomendación:

Efectuar la BLC en casos de CDIS que cumplan con las siguientes condiciones:

- Pacientes con masa palpable o masa mamográfica.
- Enfermedad multicéntrica con microcalcificaciones multicéntricas y difusas.
- CDIS de alto grado nuclear, comedonecrosis o mal diferenciado, extenso, con mayor riesgo de microinvasión.
- Tumores mayores de 5 centímetros o a quienes se les realizará una mastectomía total.
- No se recomienda el uso de BLC en pacientes con diagnóstico preoperatorio de CDIS a quienes se les realizará cirugía conservadora.

### 3.3 Carcinoma Multifocal

#### Síntesis de la evidencia:

La multifocalidad en el cáncer de mama ha sido considerada una contraindicación para el uso de la BLC, por la posibilidad de mayor cantidad de falsos negativos considerando que podrían existir distintas vías de drenaje linfático para distintas zonas de la mama y por lo tanto cada nódulo drenaría a un linfonodo centinela distinto. Algunos estudios (Cipolla, 2008) han demostrado que tanto el sistema de drenaje superficial como el sistema profundo desembocan al plexo periareolar o de Sappey y luego a través de una misma vía linfática al linfonodo centinela. Ferrari comprobó al inyectar radio coloide en el plexo periareolar y en los distintos nódulos, un resultado similar en cuanto a la identificación del LC (Ferrari, 2006). Por lo tanto, se concluye que la inyección del radioisótopo en el plexo areolar puede ser propuesta como la mejor opción para el mapeo del LC en estos casos.

*Nivel de evidencia III*

Las guías ASCO 2005 basados en lo expuesto anteriormente considera que éste es un procedimiento aceptable pero destaca que la evidencia es limitada por tratarse de series muy pequeñas (Lyman, 2005).

En concordancia con lo anterior se sugiere realizar estudios con mayor número de pacientes y con resultados a largo plazo concluyendo que es una buena alternativa para evitar la disección axilar en cáncer de mama multifocal (Filippakis, 2007).

En los tumores multifocales mayores de 3 cm hay mayor posibilidad de compromiso axilar y se estima que existen más falsos negativos por lo que no es recomendable la BLC (Shule, 2007).

*Nivel de evidencia III*

**Recomendación:**

- Realizar BLC en pacientes con cáncer multifocal T1 y T2 menores de 3cm
- No hay evidencia suficiente en los mayores de 3 cm y en éstos la recomendación es realizar disección axilar.

**3.4 Carcinoma Multicéntrico**

**Síntesis de la evidencia:**

El estudio del drenaje linfático de la mama apoya la teoría que cualquier cuadrante drena al mismo linfonodo por lo que la tasa de falso negativo en cáncer multicéntrico es comparable con la tasa de falso negativo del cáncer único y estudios preliminares apoyan su uso (Cipolla, 2008). El grupo del Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) tuvo una tasa de detección de 97% y de falso negativo de 8% en cáncer multicéntrico de mama, lo que apoya su uso con precaución (Filippakis, 2007; Ferrari, 2006).

*Nivel de evidencia III*

El panel de expertos de ASCO 2005 (Lyman, 2005) recomienda la BLC en este grupo, pero con un nivel de evidencia limitado.

**Recomendación:**

- Realizar BLC en pacientes con cáncer multicéntrico T1 y T2 menores de 3cm
- No hay evidencia suficiente en los mayores de 3 cm y en éstos la recomendación es realizar disección axilar.

**3.5 Pacientes con Obesidad Mórbida**

**Síntesis de la evidencia:**

Los cambios anatómicos en pacientes obesas con disminución de la densidad glandular y aumento del tejido adiposo pueden resultar en disminución del flujo linfático. Además el aumento de tejido adiposo axilar dificulta la identificación del LC, especialmente cuando se usa solamente azul patente.

La tasa de identificación del LC fue de 96.6 % con índice de masa corporal (IMC) de 30 y 94.2 % para IMC de 40. La tasa adecuada de identificación del LC y con tasa aceptable de falso negativo se alcanzó con el uso de ambas técnicas (técnica mixta) de detección (Filippakis, 2007).

*Nivel de evidencia III*

La opinión de expertos de ASCO (Lyman, 2005) recomienda la BLC en pacientes obesas, pero con una evidencia limitada.

**Recomendación:**

- Es factible realizar BLC en pacientes obesas idealmente con técnica mixta.

**3.6 Pacientes con Indicación de QT Neoadyuvante (QTN)**

**Síntesis de la evidencia:**

El tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado con QTNA evalúa la respuesta del tumor primario a un determinado esquema de drogas "in vivo" y en un proporción de casos aumenta las probabilidades de realizar una cirugía conservadora. La evaluación axilar antes o después del tratamiento sistémico define el pronóstico. Asimismo la información sobre el estado axilar es de vital importancia para seleccionar las terapias adyuvantes, sistémicas y locales como la radioterapia y poder mejorar la supervivencia en estas pacientes (Hino, 2008).

Diversos autores han demostrado que la evaluación de la axila previo al tratamiento con QTNA puede optimizar la etapificación pronóstica en pacientes con axila clínicamente negativa (Cox, 2006; Van Rijk, 2006).

*Nivel de evidencia III*

En una serie de 25 pacientes a quienes se les realizó una BLC previo a QTNA con cáncer de mama T2 NO, la detección del LC fue del 100% y en un 56% (14 casos) el LC resultó ser (-) por lo que a estos pacientes no se les practicó una DA ulterior. Luego de un período de seguimiento de 18 meses no se reportó ninguna recurrencia axilar (Van Rijk, 2006). En otra serie de 47 pacientes con cáncer de mama localmente avanzado y axila clínicamente negativa a las que se les realizó una BLC previa a la QTNA y con una tasa de detección del LC de 98%, el 15% no requirió una DA. No hubo recurrencia axilar en los pacientes con LC (-) en un periodo de 25 meses de seguimiento (Cox, 2006).

*Nivel de evidencia III*

La DA clásica generalmente se realiza después de la QTNA independientemente de la calidad de la respuesta tumoral. En el estudio de Stearns, la tasa de identificación del LC fue de 85% (29/34 pacientes) siendo los LC (+) el 45% (13/29) (Stearns, 2002). Esto demuestra que muchas pacientes serían sometidas a una DA que probablemente no necesitarían. Según distintos autores la tasa de FN promedio en estos casos es de un 10% aproximadamente (rango 0-33%) lo cual lo haría aceptable plantear la BLC en estas situaciones (Van Rijk, 2006; Lyman, 2005). Hay publicaciones que describen la BLC realizada post QTNA seguida de DA con el objetivo de determinar la confiabilidad del procedimiento (Stearns, 2002; Hino, 2008).

*Nivel de evidencia II*

En su serie de 55 pacientes (Hino, 2008) reportó una tasa de identificación de 71%, que al limitarse a tumores de <

3cm (29 pacientes) aumentó a 93%, con una sensibilidad y VPP de 100% y FN 0%. El estudio de Stearns, de 34 pacientes, encontró una concordancia entre la BLC y la DA ulterior de un 90% con tasa de FN de 14% y el VPN de 73% (Stearns, 2002). Entre el subgrupo de pacientes sin cáncer inflamatorio la identificación y concordancia subió a un 89% y 96% respectivamente, con un 6% de FN y 88% de VPN.

*Nivel de evidencia II*

Ambos estudios concluyen que la BLC después de QTNA es factible y puede predecir la etapificación pronóstica siendo afectada por el tamaño tumoral y en presencia de cáncer inflamatorio.

Técnicamente la BLC es factible post QTNA. Sin embargo, la guía clínica ASCO manifiesta cierta preocupación que esta estrategia pudiera disminuir la probabilidad de una identificación adecuada del LC y por lo tanto aumentar la tasa de falsos negativos. Existen trabajos que detallan los cambios que ocurren a nivel del drenaje linfático post QTNA con una consecuente alteración del parénquima por la citoreducción secundaria que puede influir en esta menor capacidad de éxito de la técnica del BLC (Lyman, 2005). El panel de expertos en esta publicación concluye que no existen suficientes evidencia para recomendar la BLC o para sugerir el momento apropiado para realizar la BLC en pacientes sometidas a QTNA.

*Nivel de evidencia III*

**Recomendaciones:**

- Los datos son insuficientes para recomendar la BLC como rutina en pacientes con indicación de QTNA.
- En caso que se efectúe la BLC en casos tratados con QTNA, la BLC se debería realizar antes de la QT en pacientes con axila clínicamente negativa. Esta conducta debe ser discutida y acordada por equipos especializados en el contexto de un comité oncológico multidisciplinario.
- La BLC no se debe realizar en pacientes con cáncer inflamatorio de la mama.

**3.7 Pacientes con Prótesis Mamarias**

**Síntesis de la evidencia:**

La cirugía estética en nuestra sociedad es cada vez más frecuente, siendo la cirugía de aumento con prótesis y reducción mamaria las más comunes. Por lo tanto, la probabilidad que una mujer con prótesis mamaria desarrolle un cáncer es cada vez mayor (Rodríguez, 2009). Dentro de las contraindicaciones iniciales de la técnica de BLC existía el temor que la cirugía mamaria y especialmente la cirugía axilar previa, podría alterar el drenaje linfático y así interferir con la identificación del LC. Múltiples estudios han demostrado la factibilidad de realizar con éxito la BLC después de una cirugía de aumento con prótesis en series de 11, 49 y 70 pacientes respectivamente, con tasas de detección de 100% y 0% de falsos negativos (Gray, 2004; Rodríguez, 2009).

**Nivel de evidencia III**

El tipo de prótesis y la localización (subglandular vs subpectoral) no afecta la identificación del LC pero se piensa que la incisión transaxilar versus la periareolar y la inframamaria, podría presentar mayores problemas en cuanto a la identificación del LC. Existen pocos estudios publicados con colocación de prótesis transaxilar (Munhoz, 2005; Montura, 2007; McCarthy, 2007; Prado, 2007; Graf 2007) todos con un número limitado de pacientes pero que sugieren la factibilidad de realizar la BLC sin mayores problemas empleando una técnica de disección cuidadosa minimizando al máximo el daño de vasos linfáticos.

*Nivel de evidencia III*

**Recomendación:**

- En pacientes con prótesis mamaria se recomienda realizar la BLC con la técnica mixta.

**3.8 Pacientes con Reducción Mamaria Previa**

**Síntesis de la evidencia:**

La mamoplastia reductiva es una cirugía que implica importante movilización de tejido, por lo que se ha supuesto que podría alterar el drenaje del LC.

Sólo se encontró una serie de casos (Rodríguez, 2009) que estudió 20 pacientes con reducción mamaria, con un 100% de detección del LC realizado con técnica mixta sin disección axilar posterior. Con 19 meses de seguimiento no ha habido recurrencia axilar.

*Nivel de evidencia III*

Ya existían antecedentes (Cox, 2008) de que la cirugía mamaria previa no altera en forma importante el drenaje linfático de la mama, pues al realizar un nuevo LC en pacientes que tuvieron una recurrencia local, hubo un 80% de detección, aunque no fueron controlados por disección axilar.

**Recomendaciones:**

- La BLC es una técnica factible de realizar en pacientes con reducción mamaria previa, aunque se necesitan más estudios controlados para recomendarlo en todos los casos.
- Se recomienda su realización por equipo con experiencia y con técnica mixta.

**3.9 Cáncer de Mama en Hombre**

**Síntesis de la evidencia:**

En hombres portadores de cáncer de mama, la biopsia del LC es posible de realizar con una tasa de detección entre 97 y 100%, equivalente a la encontrada en el sexo femenino (Gentilini, 2007; Boughey, 2006; Flynn, 2008). El porcentaje de falsos negativos no es claro, porque la mayoría de los estudios no realiza la DA si el LC es negativo y estima los falsos negativos según la recidiva axilar que se evalúa en plazos muy variables (Gentilini, 2007; Boughey, 2006). En una serie de casos retrospectiva (Albo, 2003) controlaron los falsos negativos

con disección axilar en 3 de los 6 pacientes con LC (-), de un total de 7 pacientes iniciales, sin encontrar metástasis ganglionares en el resto de la axila. Otro estudio con una casuística mayor, incluye 76 casos de los cuales 39 fueron (-) y de éstos 3 casos con linfonodos no centinelas (palpables) comprometidos por cáncer, lo que resulta en un 8% de falsos negativos, pero sin hacer la DA consecutiva al resto de los casos con LC negativos (Flynn, 2008).

*Nivel de evidencia III*

En el caso del cáncer de mama masculino, la información es escasa debido a la baja frecuencia del cáncer de mama en los hombres. En todo caso, la tendencia mundial es homologar la conducta en el hombre con lo que se realiza en las pacientes mujeres.

Es necesario realizar estudios específicos en hombres.

#### **Recomendación:**

- El LC es una indicación aceptable en hombres a pesar de los pocos datos disponibles.
- Se debe realizar dentro de protocolos de estudio y previa evaluación en comité multidisciplinario. Se recomienda su uso con técnica mixta.

#### **4. ¿Está Indicada Siempre la Disección Axilar en Caso de LC(+)?**

##### **4.1 Específicamente en Caso de: Sólo un LC(+) de Varios Removidos en DA; Micrometástasis y Células Tumorales Aisladas en LC; GC(+) Sólo con Estudio de Inmunohistoquímica;**

##### **Mujeres de Edad Avanzada**

#### **Síntesis de la evidencia:**

En relación al compromiso ganglionar en cáncer de mama la American Joint Committee on Cancer (AJCC) Staging System ha modificado las definiciones tanto de células tumorales aisladas, micrometástasis y macrometástasis, además de como son detectadas, ya sea por técnicas habituales de Hematoxilina Eosina (HE) o por Inmunohistoquímica (IHQ), (Cox, 2008). El estudio con IHQ no es estándar en todos los centros y algunos lo utilizan sólo como confirmación de sospechas (Krag, 2007).

En términos globales, la presencia de metástasis linfonodales adicionales en pacientes con LC (+) es de 39,4%. Sin embargo si el tipo de metástasis del LC se subdivide de acuerdo al tipo de compromiso en células tumorales aisladas, micro (pN1mi) o macrometástasis (pN1), el porcentaje de metástasis adicionales es de 14,7%, 21,4% y 50,3% respectivamente (Viale, 2005). Si el estudio del LC se efectúa mediante la técnica de IHQ, se obtienen cifras de un 18% en el caso de micrometástasis (pN0(i+)) y de un 12% en el caso de células tumorales aisladas (Rutgers, 2008; Cox, 2008).

La presencia de micrometástasis linfonodales es en general un indicador de mal pronóstico (Cox, 2008 b; Benson, 2007; Lyman, 2005) y de riesgo intermedio comparado con N0 y N1 en cuanto a la supervivencia global a 5 y 10 años (Chen, 2007). En el caso de ser pesquiasadas mediante IHQ (pN0(i+)) la supervivencia no difiere estadísticamente de un paciente pN0(i-), pero un 9,3% de las primeras tuvieron enfermedad linfonodal axilar adicional no centinela al efectuar la DA y las pacientes pN0(i+) tuvieron menor supervivencia cuando se omitió la DA (Cox, 2008 b).

*Nivel de evidencia II*

El estudio Mirror, presentado pero en espera de ser publicado in extenso, la omisión de la DA en pacientes con PN1mi resulta en una significativa mayor tasa de recurrencia axilar a 5 años, incluso después de la corrección estadística del uso de la terapia adyuvante sistémica, características del tumor y de la paciente (Estudio Mirror, 2009).

La DA consecutiva es el manejo estándar ante un LC (+). En algunas publicaciones se cuestiona si es indispensable efectuarla en todos los casos, considerando su morbilidad, el beneficio en la supervivencia y su infrecuente recurrencia regional (Rivers, 2007). Por esta razón, se han diseñado modelos estadísticos que mediante una herramienta electrónica permiten la elaboración de nomogramas predictores de riesgo de tener metástasis axilares adicionales en presencia de un LC (+) con el objetivo de omitir la DA en algunos casos de LC (+)

En estos nomogramas se analizan múltiples factores como la edad del paciente, el sexo, el tamaño tumoral, el tipo histológico, el grado tumoral, el estado de los receptores hormonales, la invasión vascular peritumoral, el tamaño de la metástasis en el LC y el número de LC (+) extirpados en BLC. Con el uso de estos nomogramas se ha observado que la probabilidad de metástasis adicionales en presencia de un solo LC (+) es menor al 10% cuando se combinan factores favorables (Viale, 2005; Katz, 2008; Van Zee, 2003; Lambert, 2006).

*Nivel de evidencia III*

Con relación a las pacientes de edad avanzada con LC (+), no hay información específica sobre la conducta a efectuar. Teniendo en cuenta los datos disponibles, también se debería recomendar la DA en este grupo de pacientes.

#### **Recomendaciones:**

- Efectuar DA en pacientes con cáncer de mama cuyo LC (+) es clasificado N1, N1mi y N0 (i+).
- La DA se podría omitir de acuerdo a consideraciones de riesgo y beneficios individuales.
- El uso de nomogramas predictores debe ser en el contexto de un protocolo de estudio.
- En pacientes de edad avanzada con un LC (+) se debe realizar la DA salvo alguna contra indicación por la existencia de morbilidad agregada.

## 5. Aporte de la Medicina Nuclear y la Radiología a la BLC

### 5.1 Medicina Nuclear

#### Síntesis de la evidencia:

##### Localización radioisotópica del linfonodo centinela (LC)

El objetivo del estudio de LC es la etapificación de la paciente con cáncer de mama.

Se privilegian los métodos que demuestran en forma segura y eficiente (>96%) el LC axilar.

El rendimiento en demostrar drenaje a linfonodos de la cadena mamaria interna (MI) es menor debido que este territorio es asiento de metástasis mucho menos frecuentemente que la axila. Además la identificación de linfonodos en la cadena mamaria interna está muy relacionada con el sitio de inyección utilizado siendo mayor su identificación con inyección peritumoral (Aarsvold, 2005). Las metástasis exclusivas de cadena MI se reportan entre 1,3% y 2,5% y de preferencia en tumores de cuadrantes internos (Arsvold, 2005; Lyman, 2005).

*Nivel de evidencia III*

La técnica radio isotópica tiene un rendimiento cercano al 100% en la localización intra operatoria de LC axilar al ser realizado por un cirujano entrenado, si se cuenta con imágenes de linfocintigrafía y tiempo de seguimiento suficiente tanto para mujeres como hombres (Boughey, 2006), estando protocolizada para su uso el mismo día de la cirugía o bien el día previo.

*Nivel de evidencia III*

La adición del colorante azul patente es útil y determina la extirpación de LC radioactivos y/o teñidos azul y es especialmente útil en pacientes de mayor edad y/o con aumento del índice de masa corporal, quienes tienen retardo en el flujo y menor acumulación del radiotrazador en LC.

Hay reportes que muestran una diferencia significativa en la identificación de LC entre técnica combinada y azul solo de 100% y 86% respectivamente ( $p < 0.002$ ) (Hung, 2005).

*Nivel de evidencia I*

El colorante agrega el riesgo de reacción alérgica el que se ocurre con una frecuencia del 1 al 2% (Filippakis, 2007). El aporte complementario del colorante aumenta durante el aprendizaje y disminuye con la experiencia del cirujano (Kaleya, 2005).

*Nivel de evidencia III*

La estrecha colaboración de un equipo multidisciplinario que incluya cirujano entrenado, médico nuclear y tecnólogo con experiencia, radiólogo, patólogo y personal

paramédico mejora el rendimiento en identificación del LC (Somasundaram, 2007; Lyman, 2005).

*Nivel de evidencia III*

Detalles técnicos:

1) Preparación y precauciones con la paciente: no se requiere preparación especial. El embarazo no es una contraindicación absoluta y la lactancia debe ser interrumpida por 24 horas post inyección del radiotrazador. Evaluar el riesgo de reacción alérgica si se usa azul patente. (Filippakis, 2007; Buscombe, 2007).

*Nivel de evidencia IV*

2) Radiotrazadores: la elección del radio trazador depende de la aprobación de las autoridades sanitarias locales más que de la calidad del producto o sus resultados. En Europa se usa Tc99m-nanocoloides y en USA el Tc99m-sulfuro coloide filtrado o sin filtrar y actualmente está en fase III la aprobación por la FDA del Dextrán.

En Chile disponemos de:

- Tc99m (Dextrán PM 50.000-70.000): este elemento actúa uniéndose a receptores en la superficie de macrófagos y su comportamiento en el sistema linfático no difiere del Tc99m -sulfuro coloide o Tc99m -nanocoloide pero su preparación es más simple, tiene menor costo y no tiene los riesgos biológicos de los productos de origen humano o animal. Es adecuado para BLC habitual y también en la técnica de localización radio guiada de lesiones ocultas o ROLL (radioguided occult lesion localization) (Barros 2007). Aun no está confirmada su utilidad para protocolo de 2 días.
- Tc99m nano coloide sulfuro de renio: validado en protocolo de 1 y 2 días.
- Tc99m nano coloide pre formado de albúmina humana.
- Tc99m sulfuro coloide

3) Dosis y volumen : la mayoría de los centros utiliza menos de 1mCi (37 MBq) dividido en cuatro alícuotas de 0.2 - 0.3 ml para inyección intradérmica en protocolo de 1 día y algo mayor si se trata de protocolo de 2 días o inyección intratumoral (Aarsvold, 2005).

4) Sitio de inyección: de las distintas opciones de inyección (periareolar, subdérmica, intradérmica, peritumoral o intratumoral), la más usada es la periareolar, intradérmica o subdérmica por ser simple, reproducible, de alto rendimiento, adecuado en tumores multicéntricos y multifocales (Aarsvold, 2005; Fortunato, 2008; Rodier, 2007). Esta produce menor interferencia entre la radioactividad del sitio de punción y la región axilar que la inyección peritumoral, especialmente en los tumores de cuadrantes externos, facilitando la detección pre o intra operatoria.

*Nivel de evidencia III*

5) En caso de tumor único no palpable, se puede realizar inyección intratumoral guiada por ecografía o mamografía para BLC y simultáneamente de la lesión con ROLL sin necesidad de dejar puesta una aguja de marcación. Este procedimiento demostró linfonodos visibles a la linfocintigrafía en 97.4% (112/115 pacientes) y la extirpación del nódulo mamario en el 100% de los casos con reducción del volumen de tejido extirpado en comparación con técnica con aguja al lograr que la lesión quede más centrada en la pieza operatoria (Barros, 2007; Van Esser, 2008).

*Nivel de evidencia III*

6) Tiempo: el lapso entre la inyección y la obtención de imágenes debe ser desde 5 minutos post inyección radio fármaco. El lapso entre la inyección y la cirugía debe ser de 2 a 3 horas para el protocolo de 1 día. Es conveniente considerar un seguimiento más prolongado para pacientes con índice alto de masa corporal y pacientes de mayor edad que suelen tener retardo en la visualización del LC (Filippakis, 2007).

*Nivel de evidencia IV*

7) Linfocintigrafía preoperatoria: la linfocintigrafía requiere de una gamma cámara con colimador de alta resolución y baja energía. Las imágenes son consideradas indispensables por numerosos autores ya que dan información fundamental respecto a la ubicación del LC, del número de LC en la axila en cualquiera de sus niveles o en otros sitios menos habituales como intra mamario, mamaria interna, supraclavicular, axila contralateral (Rodier, 2007). Se usan las imágenes, un puntero radioactivo y el detector portátil para marcar la ubicación del ganglio en la piel lo que facilita su detección durante la cirugía.

*Nivel de evidencia III*

8) Equipos: los detectores de radiación gama portátiles para detección intraoperatoria disponibles en el mercado tienen ya sea cristal de bismuto germaniato o semiconductores de cadmio-telurio o cadmio-zinc-telurio. Varían su sensibilidad, blindaje, tamaño de la ventana y algunos tienen electrónica que permite definiciones de escala, sonido, ventana por el usuario. Las evaluaciones comparativas publicadas son escasas y no concluyentes en cuanto a que alguno de los equipos sea significativamente mejor. Su uso requiere de entrenamiento y se recomienda la participación del médico nuclear en el pabellón (Aarsvold, 2005). Durante la cirugía el detector se usa para localizar e identificar el ganglio radioactivo in vivo, confirmar el conteo radioactivo del ganglio ex vivo y revisar el lecho linfático sin elementos metálicos (separadores) o interferencia por uso simultáneo de otros equipos como electrocoagulación. Se recomienda terminar la búsqueda de ganglios con el detector gama cuando la radioactividad en el lecho linfático sea <10% de la del ganglio centinela más radioactivo extirpado (Bernstein, 2003).

*Nivel de evidencia IV*

#### **Recomendaciones:**

- La localización radio isotópica del LC no requiere preparación especial y tiene precauciones mínimas.
- Como trazadores se recomiendan Tc99m-dextran en protocolo de 1 día y en ROLL, y Tc99m nano coloide sulfuro de renio en protocolo de 1 o 2 días
- Dosis de menos de 1mCi (37 MBq) dividido en cuatro alícuotas de 0.2 - 0.3 ml para inyección intradérmica en protocolo de 1 día y algo mayor si se trata de protocolo de 2 días o inyección intratumoral.
- Inyección periareolar, intradérmica o subdérmica.
- En protocolo de un día el tiempo preoperatorio recomendado es de 2 horas en personas jóvenes y peso normal y puede ser mayor en personas mayores o con sobrepeso. En el protocolo de 2 días la inyección, imágenes y localización en la piel se hacen la tarde previa a la cirugía.
- El equipamiento requerido es una gama cámara con colimador de alta resolución y baja energía y un detector manual intraoperatorio.
- En los centros sin apoyo de Medicina Nuclear es posible realizar el procedimiento en protocolo de 1 o 2 días con apoyo externo para la inyección, imágenes y marcación pero deben contar con un detector portátil para la BLC.

#### **5.2 Radiología (US)**

Rol del ultrasonido y punción percutánea en el estudio del Linfonodo Axilar (LNA).

- Criterios ecográficos de sospecha de compromiso linfonodal axilar
- Indicaciones de ecografía y punción de **LNA** bajo guía ecográfica
- La ecografía puede descartar el procedimiento de LC.

#### **Síntesis de la evidencia:**

La punción de LNA guiada por US debe ser realizada por radiólogos entrenados, con conocimiento de la anatomía y patología mamaria, con experiencia en la técnica y disponer de equipamiento de alta resolución (Abe, 2007; Dúchense, 2005; Bedi, 2008).

*Nivel de evidencia IV*

Existen pocas publicaciones en relación al estudio de la axila con US. El objetivo es identificar a aquellas pacientes que tendrían compromiso axilar, ya sea por sospecha clínica y/o ecográfica, confirmarla por punción citológica del o de los linfonodos axilares sospechosos bajo ultrasonido y si la citología resulta positiva, se evita la BLC, efectuando la DA en primera instancia. (Popli, 2008; Dúchense, 2005).

*Nivel de evidencia III*

Los criterios más importantes de sospecha de compromiso de linfonodos axilares en el ultrasonido son el espesor de la corteza, condición con menor porcentaje de positividad, el engrosamiento cortical focal, que tiene la mayor sensibilidad y especificidad representando la fase temprana de la invasión subcapsular y el ganglio tipo masa el cual tiene un buen valor predictor de compromiso axilar con 100% de sensibilidad y 50% de especificidad, lo

que concuerda con otros trabajos que usaron esta categoría y representa el reemplazo completo del linfonodo por células neoplásicas (Dúchense, 2005; Shin, 2004).

*Nivel de evidencia III*

El radiólogo y el cirujano deben seleccionar a las pacientes candidatas a la punción citológica de la axila utilizando los criterios de sospecha, lo que permite determinar cual o cuales linfonodos deben ser puncionados, así como también la zona más sospechosa de ellos. El estudio ecográfico evalúa correctamente los LN del primer nivel al igual que puede detectar LN metastáticos en el segundo y tercer nivel axilar de Berg. (López, 2007; O'Connell, 2008; Sapino, 2003).

*Nivel de evidencia III*

Se aconseja realizar punción bajo US a todas las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama en las que objetivamente se sospecha compromiso linfonodal axilar ahorrando tiempo y costos, pues se reporta que un 17% confirma el compromiso ganglionar axilar por este método (Lieberman, 2001; Dúchense, 2005; López, 2007).

*Nivel de evidencia III*

Por otra parte evita posibles falsos negativos de la técnica de la linfocintigrafía lo que puede ocurrir cuando hay un extenso compromiso de uno o varios linfonodos y el radioisótopo no es captado por éstos (Lieberman, 2001; Alvarez, 2006).

*Nivel de evidencia III*

#### Recomendaciones:

- La evaluación ecográfica de la axila es un método confiable en predecir el compromiso metastásico de ésta y por lo tanto muy útil en la planificación de una BLC en pacientes portadoras de cáncer de mama.
- El examen debe ser realizado por radiólogos especialistas en mama, acreditados y con experiencia en la técnica.
- Los linfonodos que presentan signos sospechosos en la ecografía son seleccionados para punción citológica o biopsia bajo guía ecográfica.
- Si se detecta compromiso axilar antes de la cirugía se efectúa directamente disección axilar, evitando la biopsia del linfonodo centinela.
- Si no hay sospecha de compromiso de linfonodos axilares se procede a la realización de la técnica del linfonodo centinela como estadificación axilar.

#### Notas y Agradecimientos

Este artículo fue redactado en su versión final después de haber recibido las contribuciones y comentarios de los delegados que asistieron a la III Jornada Nacional de Diagnóstico y Tratamiento de Cáncer de Mama, realizada en Coquimbo, Chile, en agosto de 2009. A su vez, las ponencias que se presentaron en esa jornada fueron la síntesis del artículo completo de revisión de la literatura y

trabajo previo de la comisión correspondiente. Este trabajo de formulación duró un año, comenzó en junio de 2008 y se llevó a cabo bajo la asesoría de Medwave Estudios Ltda., en el marco del proyecto denominado "Asesoría en la Formulación de Consenso y Recomendaciones en Cáncer de Mama Basados en la Evidencia". El financiamiento para la ejecución de la asesoría provino de la Sociedad Chilena de Mastología.

La coordinación de la asesoría fue realizada por Vivienne Bachelet; el metodólogo jefe fue Miguel Araujo; y la metodóloga adjunta fue Gabriela Moreno. Colaboró en la sistematización bibliográfica y en el formato final de los documentos, Matías Goyenechea. El artículo definitivo es el resultado del trabajo final presentado a las jornadas de consenso, donde fue conocido, revisado y discutido por los concurrentes, y luego fue revisado por un comité editorial de pares constituido por la misma Sociedad Chilena de Mastología, tras lo cual fue enviado a Medwave para su publicación.

#### Referencias

1. Aarsvold JN, Alazraki NP. Update on detection of sentinel lymph nodes in patients with breast cancer. *Semin Nucl Med.* 2005 Apr;35(2):116-28. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
2. Abe H, Schmidt RA, Sennett CA, Shimauchi A, Newstead GM. US-guided core needle biopsy of axillary lymph nodes in patients with breast cancer: why and how to do it. *Radiographics.* 2007 Oct;27 Suppl 1:S91-9. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
3. Albo D, Ames FC, Hunt KK, Ross MI, Singletary SE, Kuerer HM. Evaluation of lymph node status in male breast cancer patients: a role for sentinel lymph node biopsy. *Breast Cancer Res Treat.* 2003 Jan;77(1):9-14. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
4. Alvarez S, Añorbe E, Alcorta P, López F, Alonso I, Cortés J. Role of sonography in the diagnosis of axillary lymph node metastases in breast cancer: a systematic review. *AJR Am J Roentgenol.* 2006 May;186(5):1342-8. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
5. Anan K, Mitsuyama S, Kuga H, Saimura M, Tanabe Y, Suehara N, et al. Double mapping with subareolar blue dye and peritumoral green dye injections decreases the false-negative rate of dye-only sentinel node biopsy for early breast cancer: 2-site injection is more accurate than 1-site injection. *Surgery.* 2006 May; 139(5): 624-9. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
6. Ansari B, Ogston SA, Purdie CA, Adamson DJ, Brown DC, Thompson AM. Meta-analysis of sentinel node biopsy in ductal carcinoma in situ of the breast. *Br J Surg.* 2008 May;95(5):547-54. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
7. Avisar E, Molina MA, Scarlata M, Moffat FL. Internal mammary sentinel node biopsy for breast cancer. *Am J Surg.* 2008 Oct;196(4):490-4. Epub 2008 Aug 23. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
8. Baitchev G, Gortchev G, Todorova A. Intraoperative sentinel lymph node examination by imprint cytology during breast surgery. *Curr Med Res Opin.* 2002;18(4):185-7. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |

9. Barros AC, Barros MA, Andrade FE, Mori LJ, Costa PA, Sheng PY, et al. Combined radioguided nonpalpable lesion localization and sentinel lymph node biopsy for early breast carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2007 Apr;14(4):1472-7. Epub 2007 Jan 17. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
10. Bedi DG, Krishnamurthy R, Krishnamurthy S, Edeiken BS, Le-Petross H, Fornage BD, et al. Cortical morphologic features of axillary lymph nodes as a predictor of metastasis in breast cancer: in vitro sonographic study. *AJR Am J Roentgenol*. 2008 Sep;191(3):646-52. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
11. Behm EC, Buckingham JM. Sentinel node biopsy in larger or multifocal breast cancers: to do or not to do. *ANZ J Surg*. 2008 Mar;78(3):151-7. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
12. Benson JR, della Rovere GQ; Axilla Management Consensus Group. Management of the axilla in women with breast cancer. *Lancet Oncol*. 2007 Apr;8(4):331-48. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
13. Bergkvist L. Resolving the controversies surrounding lymphatic mapping in breast cancer. *Future Oncol*. 2008 Oct;4(5):681-8. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
14. Bernstein V, Hayes M. Provincial Guidelines For Lymphatic Mapping And Sentinel Node Biopsy For Breast Cancer. BC Surgical Oncology Network. 2003 ↑
15. Boughey JC, Bedrosian I, Meric-Bernstam F, Ross MI, Kuerer HM, Akins JS, et al. Comparative analysis of sentinel lymph node operation in male and female breast cancer patients. *J Am Coll Surg*. 2006 Oct;203(4):475-80. Epub 2006 Aug 23. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
16. Buscombe J, Paganelli G, Burak ZE, Waddington W, Maublant J, Prats E, et al. Sentinel node in breast cancer procedural guidelines. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007 Dec;34(12):2154-9. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
17. Carmon M, Olsha O, Rivkin L, Spira RM, Golomb E. Intraoperative palpation for clinically suspicious axillary sentinel lymph nodes reduces the false-negative rate of sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Breast J*. 2006 May-Jun;12(3):199-201. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
18. Chen SL, Hoehne FM, Giuliano AE. The prognostic significance of micrometastases in breast cancer: a SEER population-based analysis. *Ann Surg Oncol*. 2007 Dec;14(12):3378-84. Epub 2007 Sep 26. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
19. Chung MH, Ye W, Giuliano AE. Role for sentinel lymph node dissection in the management of large (> or = 5 cm) invasive breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2001 Oct;8(9):688-92. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
20. Cipolla C, Vieni S, Fricano S, Cabibi D, Graceffa G, Costa R, et al. The accuracy of sentinel lymph node biopsy in the treatment of multicentric invasive breast cancer using a subareolar injection of tracer. *World J Surg*. 2008 Nov;32(11):2483-7. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
21. Cserni G. Surgical pathological staging of breast cancer by sentinel lymph node biopsy with special emphasis on the histological work-up of axillary sentinel lymph nodes. *Breast Cancer*. 2004;11(3):242-9; discussion 264-6. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
22. Cserni G, Amendoeira I, Apostolikas N, Bellocoq JP, Bianchi S, Boecker W, et al. Discrepancies in current practice of pathological evaluation of sentinel lymph nodes in breast cancer. Results of a questionnaire based survey by the European Working Group for Breast Screening Pathology. *J Clin Pathol*. 2004 Jul;57(7):695-701. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) | [PMC](#) |
23. Cserni G, Bianchi S, Boecker W, Decker T, Lacerda M, Rank F, et al. Improving the reproducibility of diagnosing micrometastases and isolated tumor cells. *Cancer*. 2005 Jan 15;103(2):358-67. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
24. Cox CE, Bass SS, Boulware D, Ku NK, Berman C, Reintgen DS. Implementation of new surgical technology: outcome measures for lymphatic mapping of breast carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 1999 Sep;6(6):553-61. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
25. Cox CE, Salud CJ, Cantor A, Bass SS, Peltz ES, Ebert MD, et al. Learning curves for breast cancer sentinel lymph node mapping based on surgical volume analysis. *J Am Coll Surg*. 2001 Dec;193(6):593-600. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
26. Cox CE, Cox JM, White LB, Stowell NG, Clark JD, Allred N, et al. Sentinel node biopsy before neoadjuvant chemotherapy for determining axillary status and treatment prognosis in locally advanced breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2006 Apr;13(4):483-90. Epub 2006 Mar 7. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
27. Cox CE, Furman BT, Kiluk JV, Jara J, Koepfel W, Meade T, et al. Use of reoperative sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients. *J Am Coll Surg*. 2008 Jul;207(1):57-61. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
28. Cox CE, Kiluk JV, Riker AI, Cox JM, Allred N, Ramos DC, et al. Significance of sentinel lymph node micrometastases in human breast cancer. *J Am Coll Surg*. 2008 Feb;206(2):261-8. Epub 2007 Dec 11. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
29. Creager AJ, Geisinger KR, Shiver SA, Perrier ND, Shen P, Ann Shaw J, et al. Intraoperative evaluation of sentinel lymph nodes for metastatic breast carcinoma by imprint cytology. *Mod Pathol*. 2002 Nov;15(11):1140-7. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
30. Dabbs DJ, Johnson R. The optimal number of sentinel lymph nodes for focused pathologic examination. *Breast J*. 2004 May-Jun;10(3):186-9. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
31. Duchesne N, Jaffey J, Florack P, Duchesne S. Redefining ultrasound appearance criteria of positive axillary lymph nodes. *Can Assoc Radiol J*. 2005 Dec;56(5):289-96. ↑ | [PubMed](#) |
32. Ferrari A, Dionigi P, Rovera F, Boni L, Limonta G, Garancini S, et al. Multifocality and multicentricity are not contraindications for sentinel lymph node biopsy in breast cancer surgery. *World J Surg Oncol*. 2006 Nov 20;4:79. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) | [PMC](#) |
33. Fortunato L, Amini M, Costarelli L, Piro FR, Farina M, Vitelli CE. A standardized sentinel lymph node enhanced pathology protocol (SEPP) in patients with

- breast cancer. *J Surg Oncol*. 2007 Nov 1;96(6):470-3. [↑ | CrossRef | PubMed](#) |
34. Fortunato L, Santoni M, Drago S, Gucciardo G, Farina M, Cesarini C, et al. Sentinel lymph node biopsy in women with pT1a or "microinvasive" breast cancer. *Breast*. 2008 Aug;17(4):395-400. Epub 2008 May 12. [↑ | CrossRef | PubMed](#) |
  35. Filippakis GM, Zografos G. Contraindications of sentinel lymph node biopsy: are there any really? *World J Surg Oncol*. 2007 Jan 29;5:10. [↑ | CrossRef | PubMed | PMC](#) |
  36. Flynn LW, Park J, Patil SM, Cody HS 3rd, Port ER. Sentinel lymph node biopsy is successful and accurate in male breast carcinoma. *J Am Coll Surg*. 2008 Apr;206(4):616-21. Epub 2008 Feb 21. [↑ | CrossRef | PubMed](#) |
  37. Fraile M, Gimenez J. Criterios de evaluación y estándares de calidad. Consenso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en el Cancer de mama. 2007. [↑ | Link](#) |
  38. Gentilini O, Chagas E, Zurrada S, Intra M, De Cicco C, Gatti G, et al. Sentinel lymph node biopsy in male patients with early breast cancer. *Oncologist*. 2007 May;12(5):512-5. [↑ | CrossRef | PubMed](#) |
  39. Graf RM, Canan LW Jr, Romano GG, Tolazzi AR, Cruz GA. Re: implications of transaxillary breast augmentation: lifetime probability for the development of breast cancer and sentinel node mapping interference. *Aesthetic Plast Surg*. 2007 Jul-Aug;31(4):322-4. [↑ | CrossRef | PubMed](#) |
  40. Gray RJ, Forstner-Barthell AW, Pockaj BA, Schild SE, Halyard MY. Breast-conserving therapy and sentinel lymph node biopsy are feasible in cancer patients with previous implant breast augmentation. *Am J Surg*. 2004 Aug;188(2):122-5. [↑ | CrossRef | PubMed](#) |
  41. Harlow SP, Krag DN, Julian TB, Ashikaga T, Weaver DL, Feldman SA, et al. Prerandomization Surgical Training for the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-32 trial: a randomized phase III clinical trial to compare sentinel node resection to conventional axillary dissection in clinically node-negative breast cancer. *Ann Surg*. 2005 Jan;241(1):48-54. [↑ | PubMed | PMC](#) |
  42. Hino M, Sano M, Sato N, Homma K. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in a patient with operable breast cancer. *Surg Today*. 2008;38(7):585-91. Epub 2008 Jul 9. [↑ | CrossRef | PubMed](#) |
  43. Hung WK, Chan CM, Ying M, Chong SF, Mak KL, Yip AW. Randomized clinical trial comparing blue dye with combined dye and isotope for sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Br J Surg*. 2005 Dec;92(12):1494-7. [↑ | CrossRef | PubMed](#) |
  44. Intra M, Veronesi P, Mazzarol G, Galimberti V, Luini A, Sacchini V, et al. Axillary sentinel lymph node biopsy in patients with pure ductal carcinoma in situ of the breast. *Arch Surg*. 2003 Mar;138(3):309-13. [↑ | CrossRef | PubMed](#) |
  45. Jeruss JS, Hunt KK, Xing Y, Krishnamurthy S, Meric-Bernstam F, Cantor SB, et al. Is intraoperative touch imprint cytology of sentinel lymph nodes in patients with breast cancer cost effective? *Cancer*. 2006 Nov 15;107(10):2328-36. [↑ | CrossRef | PubMed](#) |
  46. Kaley RN, Heckman JT, Most M, Zager JS. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy: a surgical perspective. *Semin Nucl Med*. 2005 Apr;35(2):129-34. [↑ | CrossRef | PubMed](#) |
  47. Katz A, Smith BL, Golshan M, Niemierko A, Kobayashi W, Raad RA, et al. Nomogram for the prediction of having four or more involved nodes for sentinel lymph node-positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2008 May 1;26(13):2093-8. [↑ | CrossRef | PubMed](#) |
  48. Kavallaris A, Camara O, Runnebaum IB. Subareolar blue dye only injection sentinel lymph node biopsy could reduce the numbers of standard axillary lymph node dissection in environments without access to nuclear medicine. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2008 Jun;134(6):667-72. Epub 2007 Nov 20. [↑ | CrossRef | PubMed](#) |
  49. Kidd SA, Keto JL, Tran H, Fitzgerald TL. First three sentinel lymph nodes accurately stage the axilla in breast cancer. *Am Surg*. 2009 Mar;75(3):253-6. [↑ | PubMed](#) |
  50. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Ashikaga T, et al. Technical outcomes of sentinel-lymph-node resection and conventional axillary-lymph-node dissection in patients with clinically node-negative breast cancer: results from the NSABP B-32 randomised phase III trial. *Lancet Oncol*. 2007 Oct;8(10):881-8. [↑ | CrossRef | PubMed](#) |
  51. Lambert LA, Ayers GD, Hwang RF, Hunt KK, Ross MI, Kuerer HM, et al. Validation of a breast cancer nomogram for predicting nonsentinel lymph node metastases after a positive sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol*. 2006 Mar;13(3):310-20. Epub 2006 Feb 10. [↑ | CrossRef | PubMed](#) |
  52. Lelievre L, Houvenaeghel G, Buttarelli M, Brenot-Rossi I, Huiart L, Tallet A, et al. Value of the sentinel lymph node procedure in patients with large size breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2007 Feb;14(2):621-6. Epub 2006 Nov 12. [↑ | CrossRef | PubMed](#) |
  53. Liberman L, Cody HS 3rd. Percutaneous biopsy and sentinel lymphadenectomy: minimally invasive diagnosis and treatment of nonpalpable breast cancer. *AJR Am J Roentgenol*. 2001 Oct;177(4):887-91. [↑ | PubMed](#) |
  54. López R, Feu J. *Radiología*. 2007. [↑](#)
  55. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, Benson AB 3rd, Bodurka DC, Burstein HJ, et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005 Oct 20;23(30):7703-20. Epub 2005 Sep 12. [↑ | CrossRef | PubMed](#) |
  56. McCarthy CM, Pusic AL, Disa JJ, Cordeiro PG, Cody HS 3rd, Mehrara B. Breast cancer in the previously augmented breast. *Plast Reconstr Surg*. 2007 Jan;119(1):49-58. [↑ | CrossRef | PubMed](#) |
  57. MacNeill F. NEW START: the UK SLNB training programme – a progress report. *Ann R Coll Surg Engl* 89: 60-61. [↑](#)
  58. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, Goyal A, Newcombe RG, Dixon JM, et al. Randomized

- multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. *J Natl Cancer Inst.* 2006 May 3;98(9):599-609. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
59. Mansfield L, Sosa I, Dionello R, Subramanian A, Devalia H, Mokbel K. Current management of the axilla in patients with clinically node-negative breast cancer: a nationwide survey of United Kingdom breast surgeons. *Int Semin Surg Oncol.* 2007 Feb 14;4:4. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) | [PMC](#) |
  60. Moonka R, Hunter JA, Cray WK Jr, Duncan M, Wechter DG. A comparison of rates of lymph node metastases between patients undergoing sentinel and axillary lymphadenectomy. *Am J Surg.* 2002 May;183(5):558-61. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
  61. Motomura K, Nagumo S, Komoike Y, Koyama H, Inaji H. Intraoperative imprint cytology for the diagnosis of sentinel node metastases in breast cancer. *Breast Cancer.* 2007;14(4):350-3. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
  62. Munhoz AM, Aldrighi C, Buschpiegel C, Ono C, Montag E, Fells K, et al. The feasibility of sentinel lymph node detection in patients with previous transaxillary implant breast augmentation: preliminary results. *Aesthetic Plast Surg.* 2005 May-Jun;29(3):163-8. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
  63. Newman LA. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: will variations in technique influence long-term outcome? *Ann Surg Oncol.* 2005 Sep;12(9):686-8. Epub 2005 Aug 4. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
  64. O'Connell AM, O'Doherty A, Malone DE. Can ultrasound evaluate axillary lymph node status in patients with breast cancer? *Can Assoc Radiol J.* 2008 Feb;59(1):19-21. ↑ | [PubMed](#) |
  65. Popli MB, Sahoo M, Mehrotra N, Choudhury M, Kumar A, Pathania OP, et al. Preoperative ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology for axillary staging in breast carcinoma. *Australas Radiol.* 2006 Apr;50(2):122-6. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
  66. Prado A, Andrades P, Leniz P. Implications of transaxillary breast augmentation: lifetime probability of breast cancer development and sentinel node mapping interference. *Aesthetic Plast Surg.* 2007 Jul-Aug;31(4):317-9. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
  67. Ratanawichitrasin A, Biscotti CV, Levy L, Crowe JP. Touch imprint cytological analysis of sentinel lymph nodes for detecting axillary metastases in patients with breast cancer. *Br J Surg.* 1999 Oct;86(10):1346-8. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
  68. Renshaw AA, Gould EW. Concentrated smear technique for examining sentinel lymph nodes of the breast at the time of frozen section. *Am J Clin Pathol.* 2004 Dec;122(6):944-6. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
  69. Rivers A, Hansen N. Axillary management after sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients. *Surg Clin North Am.* 2007 Apr;87(2):365-77, ix. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
  70. Rodriguez Fernandez J, Martella S, Trifirò G, Caliskan M, Chifu C, Brenelli F, et al. Sentinel node biopsy in patients with previous breast aesthetic surgery. *Ann Surg Oncol.* 2009 Apr;16(4):989-92. Epub 2009 Feb 11. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
  71. Rodier JF, Velten M, Wilt M, Martel P, Ferron G, Vaini-Elies V, et al. Prospective multicentric randomized study comparing periareolar and peritumoral injection of radiotracer and blue dye for the detection of sentinel lymph node in breast sparing procedures: FRANSENODE trial. *J Clin Oncol.* 2007 Aug 20;25(24):3664-9. Epub 2007 May 7. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
  72. Rutgers EJ. Sentinel node biopsy: interpretation and management of patients with immunohistochemistry-positive sentinel nodes and those with micrometastases. *J Clin Oncol.* 2008 Feb 10;26(5):698-702. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
  73. Sanidas EE, de Bree E, Tsiftsis DD. How many cases are enough for accreditation in sentinel lymph node biopsy in breast cancer? *Am J Surg.* 2003 Mar;185(3):202-10. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
  74. Sanidas EE, Daskalakis M, Sbyrakis N, Tsiftsis DD. Modifications of the learning curve guidelines for breast cancer sentinel node biopsy. *Eur J Surg Oncol.* 2005 May;31(4):357-63. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
  75. Sapino A, Cassoni P, Zanon E, Fraire F, Croce S, Coluccia C, et al. Ultrasonographically-guided fine-needle aspiration of axillary lymph nodes: role in breast cancer management. *Br J Cancer.* 2003 Mar 10;88(5):702-6. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) | [PMC](#) |
  76. Schüle J, Frisell J, Ingvar C, Bergkvist L. Sentinel node biopsy for breast cancer larger than 3 cm in diameter. *Br J Surg.* 2007 Aug;94(8):948-51. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
  77. Shin JH, Choi HY, Moon BI, Sung SH. In vitro sonographic evaluation of sentinel lymph nodes for detecting metastasis in breast cancer: comparison with histopathologic results. *J Ultrasound Med.* 2004 Jul;23(7):923-8. ↑ | [PubMed](#) |
  78. Somasundaram SK, Chicken DW, Keshtgar MR. Detection of the sentinel lymph node in breast cancer. *Br Med Bull.* 2007;84:117-31. Epub 2008 Jan 3. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
  79. Stearns V, Ewing CA, Slack R, Penannen MF, Hayes DF, Tsangaris TN. Sentinel lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer may reliably represent the axilla except for inflammatory breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2002 Apr;9(3):235-42. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
  80. Tan JC, McCready DR, Eason AM, Leong WL. Role of sentinel lymph node biopsy in ductal carcinoma-in-situ treated by mastectomy. *Ann Surg Oncol.* 2007 Feb;14(2):638-45. Epub 2006 Nov 14. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
  81. Torrença H, Rahusen FD, Meijer S, Borgstein PJ, van Diest PJ. Sentinel node investigation in breast cancer: detailed analysis of the yield from step sectioning and immunohistochemistry. *J Clin Pathol.* 2001 Jul;54(7):550-2. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) | [PMC](#) |
  82. Treseler P. Pathologic examination of the sentinel lymph node: what is the best method? *Breast J.* 2006 Sep-Oct;12(5 Suppl 2):S143-51. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
  83. Vanderveen KA, Paterniti DA, Kravitz RL, Bold RJ. Diffusion of surgical techniques in early stage breast

- cancer: variables related to adoption and implementation of sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol.* 2007 May;14(5):1662-9. Epub 2007 Feb 7. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
84. van Esser S, Hobbelink MG, Peeters PH, Buskens E, van der Ploeg IM, Mali WP, et al. The efficacy of 'radio guided occult lesion localization' (ROLL) versus 'wire-guided localization' (WGL) in breast conserving surgery for non-palpable breast cancer: a randomized clinical trial - ROLL study. *BMC Surg.* 2008 May 21;8:9. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) | [PMC](#) |
  85. Van Zee KJ, Manasseh DM, Bevilacqua JL, Boolbol SK, Fey JV, Tan LK, et al. A nomogram for predicting the likelihood of additional nodal metastases in breast cancer patients with a positive sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol.* 2003 Dec;10(10):1140-51. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
  86. van Rijk MC, Nieweg OE, Rutgers EJ, Oldenburg HS, Olmos RV, Hoefnagel CA, et al. Sentinel node biopsy before neoadjuvant chemotherapy spares breast cancer patients axillary lymph node dissection. *Ann Surg Oncol.* 2006 Apr;13(4):475-9. Epub 2006 Feb 17. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
  87. Viale G, Maiorano E, Pruneri G, Mastropasqua MG, Valentini S, Galimberti V, et al. Predicting the risk for additional axillary metastases in patients with breast carcinoma and positive sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg.* 2005 Feb;241(2):319-25. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) | [PMC](#) |
  88. Weaver DL, Krag DN, Ashikaga T, Harlow SP, O'Connell M. Pathologic analysis of sentinel and nonsentinel lymph nodes in breast carcinoma: a multicenter study. *Cancer.* 2000 Mar 1;88(5):1099-107. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
  89. Weaver DL. Pathological evaluation of sentinel lymph nodes in breast cancer: a practical academic perspective from America. *Histopathology.* 2005 Jun;46(6):702-6. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
  90. Weaver DL, Krag DN, Manna EA, Ashikaga T, Waters BL, Harlow SP, et al. Detection of occult sentinel lymph node micrometastases by immunohistochemistry in breast cancer. An NSABP protocol B-32 quality assurance study. *Cancer.* 2006 Aug 15;107(4):661-7. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
  91. Woznick A, Franco M, Bendick P, Benitez PR. Sentinel lymph node dissection for breast cancer: how many nodes are enough and which technique is optimal? *Am J Surg.* 2006 Mar;191(3):330-3. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
  92. Yared MA, Middleton LP, Smith TL, Kim HW, Ross MI, Hunt KK, et al. Recommendations for sentinel lymph node processing in breast cancer. *Am J Surg Pathol.* 2002 Mar;26(3):377-82. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
  93. Yi M, Krishnamurthy S, Kuerer HM, Meric-Bernstam F, Bedrosian I, Ross MI, et al. Role of primary tumor characteristics in predicting positive sentinel lymph nodes in patients with ductal carcinoma in situ or microinvasive breast cancer. *Am J Surg.* 2008 Jul;196(1):81-7. Epub 2008 Apr 23. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
  94. Zervos EE, Saha S, Hoshaw-Woodard S, Wheatley GH, Burak WE Jr. Localizing the sentinel node outside of the specialty center: success of a lymphatic mapping course in disseminating new technology. *Ann Surg Oncol.* 2001 Jan-Feb;8(1):7-12. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |



Esta obra de Medwave está bajo una licencia Creative Commons Atribución-NoComercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Medwave.