

ARTÍCULO ESPECIAL

CONSENSO SOBRE LA BIOPSIA SELECTIVA DEL GANGLIO CENTINELA EN EL CÁNCER DE MAMA.

REVISIÓN 2013

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE SENOLOGIA Y PATOLOGÍA MAMARIA.

Correspondencia a:

Dra. Laia Bernet

Servicio de Patología

Hospital Lluís Alcanyís

Dirección: Crtra de Xàtiva a Silla, Km2

Tlf: 615 026 825

Fax: 96 228 92 72

e-mail: bernet_lai@gva.es

RESUMEN

La biopsia selectiva del ganglio centinela es una técnica diagnóstica aceptada como el procedimiento de elección para la estadificación axilar del cáncer de mama. En este documento, correspondiente a la última Reunión de Consenso celebrada en Valencia y organizada por la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria, se actualizan los consensos previos y se reflejan las conclusiones acerca de las últimas propuestas en el manejo del ganglio centinela en cáncer de mama.

PALABRAS CLAVE: Ganglio centinela; cáncer de mama; ecografía; resonancia magnética; trazador; diagnóstico molecular; carga tumoral; metástasis; linfadenectomía axilar; radioterapia.

INTRODUCCIÓN

La biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) es el procedimiento de elección para la estadificación axilar del cáncer de mama y permite seleccionar un subgrupo de pacientes en los que la linfadenectomía axilar no aporta ningún beneficio adicional. El uso de la BSGC se ha extendido desde la descripción de la técnica para el melanoma en la década de 1990, evidenciándose su utilidad a través de los resultados comunicados por numerosos grupos¹⁻⁴.

En los últimos años, los cambios conceptuales introducidos por ensayos clínicos y estudios observacionales han producido, al menos en el ámbito nacional, una gran disparidad de criterios respecto a la actitud terapéutica frente al diagnóstico de GC metastásico. Ello justifica la necesidad de una revisión del último documento de consenso del año 2010⁵.

En el ámbito nacional, se han realizado varias reuniones de consenso y actualización en ganglio centinela (GC) de cáncer de mama con el apoyo de distintas sociedades científicas como la Asociación Española de Cirujanos, la Sociedad Española de Oncología Quirúrgica, el Grupo Español de Mama de la Sociedad Española de Oncología Radioterápica, Sociedad Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular (SEMNUM), Sociedad Española de Radiología (SERAM), Sociedad Española de Anatomía Patológica (SEAP).

El actual documento de consenso transcribe el trabajo realizado por el grupo de expertos a lo largo de varios meses sucesivos, a partir de la Reunión de Consenso que se celebró en Valencia, organizada por la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria (SESPM), el 2 de abril de 2013.

Este Consenso refrendará o modificará las cuestiones consensuadas en reuniones previas (Asociación Española de Cirujanos - Salamanca, Octubre de 2001; Sociedad Española de Oncología Quirúrgica - Valencia, Octubre de 2001 y Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria - Murcia, Noviembre de 2006, Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria - Valencia, Mayo 2010).

Hemos procurado mantener textualmente aquellos epígrafes procedentes de consensos anteriores y que hemos considerado aún vigentes y hemos introducido nuevas recomendaciones con su nivel de evidencia (tabla 1) para aquellos puntos que hemos valorado susceptibles de mejora a la luz de los últimos datos disponibles⁶.

Tabla1. Niveles de evidencia (SIGN)

Nivel de evidencia	Tipo de estudio
1++	Metaanálisis de gran calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos aleatorizados con muy bajo riesgo de sesgos.
1+	Metaanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos aleatorizados con bajo riesgo de sesgos.
1-	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos aleatorizados con alto riesgo de sesgos.
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos-controles, o Estudios de cohortes o de casos-controles de alta calidad, con muy bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y una alta probabilidad de que la relación sea causal.
2+	Estudios de cohortes o de casos-controles bien realizados, con bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y una moderada probabilidad de que la relación sea causal.
2-	Estudios de cohortes o de casos-controles con alto riesgo de confusión, sesgos o azar y una significativa probabilidad de que la relación no sea causal.
3	Estudios no analíticos (observaciones clínicas y series de casos).
4	Opiniones de expertos.

Al igual que en consensos previos, los participantes (especialistas en Cirugía General, Ginecología y Obstetricia, Patología, Medicina Nuclear, Oncología Médica, Oncología Radioterápica y Radiología (ver listado al final del texto) pertenecen a grupos con amplia y demostrada experiencia en el ámbito del GC en carcinoma de mama.

DEFINICIONES

1. Ganglio centinela

Desde el punto de vista de Medicina Nuclear, es el ganglio o ganglios linfáticos regionales que reciben el drenaje linfático directamente desde el tumor primario y detectables en la linfo-gammagrafía, especialmente si están conectados a un canal linfático.

Desde el punto de vista quirúrgico, se considera GC aquél o aquéllos que presentan una actividad representativa y que están ubicados en el área preseleccionada gamma-gráficamente.

2. Ganglio secundario

Desde el punto de vista de Medicina Nuclear, es aquél o aquéllos que presentan una captación del trazador en la línea de progresión linfática desde el GC, habitualmente con menor actividad, claramente diferenciada.

Desde el punto de vista quirúrgico, es aquél o aquéllos identificado/s o no previamente en la linfogammagrafía, que tenga/n una actividad significativamente menor en la misma área de drenaje del GC.

CRITERIOS DE INDICACIÓN Y CONTRAINDICACIÓN

Es recomendable el diagnóstico histológico de carcinoma para indicar la BSGC. También puede considerarse la indicación en casos de pruebas de imagen altamente sugestivas de carcinoma y citología compatible con carcinoma⁵⁻¹².

A. Criterios de indicación:

1. Carcinomas infiltrantes T1 y T2 y T3 siempre que la axila sea clínica, ecográfica y patológicamente (si procede, ya sea citológica o histológicamente) negativa¹⁻⁴.
2. En los casos de carcinoma intraductal⁷⁻¹¹ con:
 - a. Indicación de mastectomía
 - b. Alto riesgo para micro-infiltración o infiltración en base a alguno de los siguientes criterios (nivel de evidencia II++):
 - Diámetro \geq 3cm
 - Palpable
 - Alto grado histológico
 - Comedonecrosis
3. En el carcinoma de mama en el varón se siguen las mismas indicaciones que en la mujer¹².

B. Criterios de exclusión o contraindicación:

1. La verificación preoperatoria de afectación ganglionar mediante pruebas de imagen (ecografía) y, al menos, citología de las adenopatías sospechosas con diagnóstico compatible con metástasis de carcinoma.
2. Carcinoma inflamatorio¹³.
3. Radioterapia axilar previa a dosis de 50 Gy¹⁴.
4. Carcinoma localmente avanzado con afectación ganglionar, en ausencia de tratamiento sistémico primario.

C. No constituyen criterios de contraindicación:

1. Biopsia escisional previa siempre que no aparezcan criterios de exclusión¹³.
2. Cirugía mamaria plástica de aumento o reducción previa¹⁵.
3. Tumores multifocales y multicéntricos¹⁶⁻¹⁸ (nivel de evidencia I).
4. Cirugía conservadora con BSGC previa por carcinoma: no hay evidencia para contraindicar una nueva BSGC, aunque es necesaria la valoración individual de cada caso en función de la dosis de irradiación recibida en la axila¹⁹⁻²² (nivel de evidencia 1+).
5. Mujeres gestantes o puérperas lactantes, previa retirada de la lactancia 24h. Se recomienda utilizar la mínima dosis posible de trazador y el mismo día de la cirugía. En estos casos, está contraindicado el uso de cualquier colorante vital²²⁻²⁴.

D. Consideraciones especiales

1. En pacientes con axila clínica / ecográficamente negativa de inicio (cN0), puede realizarse la BSGC tanto previo al tratamiento sistémico primario como posterior al mismo²⁵⁻³² (nivel de evidencia 1+).
2. En pacientes cN1/N2 de inicio con negativización clínica y ecográfica de la axila tras la neoadyuvancia (cyN0), puede realizarse la BSGC después del tratamiento sistémico primario y evitar la linfadenectomía axilar cuando el GC sea negativo (nivel de evidencia 1-). No obstante, series recientes aportan resultados controvertidos al respecto por la alta tasa de falsos negativos secundarios a la terapia sistémica primaria²⁶⁻³⁵.

RADIOLOGÍA

La ecografía es la técnica diagnóstica más adecuada en la valoración de la axila para la selección de pacientes candidatas a BSCG.

Su principal utilidad se basa en que permite detectar ganglios axilares con alteraciones morfológicas sugestivas de afectación metastásica que no son evidentes a la exploración física y realizar punción ecoguiada de los mismos para confirmar el diagnóstico, debiéndose de evitar la realización de la BSGC en estos casos^{36,37}. La rentabilidad de la punción ecoguiada es mayor cuanto mayor es el tamaño del tumor.

Además, la ecografía puede ser útil para valorar el número de ganglios patológicos, afectación extracapsular y la afectación masiva axilar.

Los criterios más útiles para definir un ganglio como patológico en ecografía son los morfológicos. Bedi³⁶ los clasificó en seis tipos:

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

Los tipos 1-4 se consideran negativos o benignos y los tipos 5 y 6 positivos o compatibles con afectación metastásica.

Ante un ganglio con signos ecográficos de malignidad debe confirmarse el diagnóstico mediante PAAF (punción aspiración con aguja fina) o BAG (biopsia con aguja gruesa), por la posibilidad de falsos positivos de la ecografía. La especificidad de ambas técnicas es próxima al 100%³⁷⁻⁴² y las complicaciones son escasas en ambas. Aunque los resultados publicados son más favorables a la BAG por su mayor sensibilidad, no hay datos suficientes para recomendar una de las dos técnicas. La decisión de usar PAAF o BAG dependerá de la experiencia y las preferencias del radiólogo y del patólogo.

Algunos de los expertos del panel recomiendan la realización de una resonancia magnética (RM) pre-tratamiento del carcinoma de mama dado que

este método puede ser útil en la identificación de ganglios menos accesibles a la ecografía (niveles axilares 2 y 3, cadena mamaria interna y ganglios de Rotter), en la valoración del número de ganglios patológicos y para comparar con la axila contralateral. La evidencia de la utilidad de la RMN en el estudio axilar es limitada.

Los criterios de afectación son morfológicos, como en la ecografía, y las lesiones detectadas deben ser confirmadas con ecografía y estudio cito o histológico^{43,44}.

MEDICINA NUCLEAR

Marcadores

- La técnica imprescindible incluye actualmente el uso de radiotrazador⁴⁵.
- Los trazadores isotópicos recomendables son el nano-coloide de albúmina, el coloide de estaño y el sulfuro de renio, personalizando en cada paciente y citándolo en el consentimiento informado específicamente si el producto no estuviese autorizado para esta indicación clínica⁴⁶.
- La actividad total administrada oscilará entre 0,5 y 3 mCi (18,5-111 MBq) inyectados entre las 2 y 24 horas antes de la cirugía.
- Es aceptable utilizar la técnica mixta (radiotrazador más colorante), sobre todo, en periodo de aprendizaje y en aquellos casos con dificultades de visualización en la linfogamagrafía preoperatorias. Los colorantes recomendados son el azul de metileno, azul patente y azul de isosulfán.
- Se desaconseja la técnica con el uso exclusivo de colorante.

Localización de la inyección

- Preferiblemente, intra/peri-tumoral aunque la inyección peri-areolar y/o sub-dérmica, también pueden ser una opción de inicio.
- Para lesiones no palpables, es recomendable la inyección intra-peritumoral del trazador de forma asistida por métodos de imagen (ecografía o estereotaxia).

- Para SNOLL, imprescindible inyección intra/peri-tumoral del trazador de forma asistida por métodos de imagen (ecografía o estereotaxia).
- Para lesiones no palpables sin posibilidad de asistencia con métodos de imagen, lesiones ya extirpadas o lesiones cercanas anatómicamente a la región axilar, se recomienda la inyección peri-areolar, peri-cavitaria o intradérmica del trazador⁴⁷⁻⁴⁹.

Linfogammagrafía

- Es imprescindible en el periodo post-inyección del radiotrazador, con la finalidad de confirmar la migración y evidenciar drenajes extra-axilares.
- Se debe realizar lo más cerca posible del momento de la intervención.
- En caso de no migración y de no visualizarse el drenaje a la región axilar, se recomienda la reinyección del trazador, el mismo día, con cualquiera de las técnicas citadas a tal efecto.
- En caso de disponer de equipos SPECT-CT, se aconseja el uso de imágenes fusionadas en el caso de no identificación del ganglio centinela en la linfogammagrafía convencional o cuando se prevea que una localización anatómica más precisa pueda simplificar significativamente la intervención quirúrgica, como en el caso de ganglios con aparente bajo contaje o ganglios extra-axilares⁴⁶⁻⁴⁹.

Recomendaciones

- Aunque no es imprescindible para la realización de la técnica, salvo en el caso de que se empleen gamma-cámaras intraoperatorias, es muy recomendable la asistencia en el quirófano de un médico nuclear con experiencia y, a ser posible, específicamente aquél que se haya encargado de la inyección del radio-trazador y la obtención de las imágenes gamma-gráficas⁵⁰⁻⁵².
- La realización de un estudio PET-CT con 18FDG no está indicado en la estadificación de la axila como sustituto de la biopsia selectiva del ganglio centinela(BSGC). Si se hubiera realizado la exploración por otro motivo (pre-neoadyuvancia, dudas en el estadio M, etc) y se observara la existencia de ganglios hipermetabólicos, se recomienda confirmación patológica. En caso de no confirmación o negatividad, se indica BSGC.

CIRUGÍA

Es obligatoria la obtención de un consentimiento informado específico para el procedimiento en todos los casos.

Marcadores

- Cuando se utilice el colorante se recomienda el uso de azul de isosulfán, azul patente o azul de metileno, aunque con las pertinentes autorizaciones administrativas. La dosis recomendada es de 2 mL y el momento de su inyección de 10 a 15 minutos antes de comenzar la intervención. La localización anatómica de la inyección del colorante seguirá los patrones descritos para el radiotrazador. Es recomendable la aplicación de masaje tras la inyección del colorante^{53,54}.

Anestesia

- La BSGC puede realizarse mediante anestesia general o bien bajo anestesia local o loco-regional con sedación, como gesto quirúrgico independiente o de forma simultánea al tratamiento quirúrgico del tumor. En el uso del colorante, éste se debería inyectar con los pacientes bajo control anestésico y es recomendable la administración de antihistamínicos y corticoides como profilaxis de reacciones alérgicas.

Secuencia temporal GC/ carcinoma mama

- Iniciar la intervención por la axila a fin de evitar contaminaciones axilares de tejido mamario y optimizar el tiempo de quirófano siempre que el estudio patológico del GC se realice por técnica molecular (ver apartado V). Es indiferente cuando el estudio del GC se realiza histológicamente.
- Se recomienda concluir la intervención de la BSGC con una exploración digital de la axila para descartar la existencia de adenopatías sospechosas palpables, susceptibles de ser biopsiadas.
- La detección gamma-gráfica de GC(s) en la cadena mamaria interna debe conllevar su biopsia, siempre que sea técnicamente sea factible.
- Ante la no migración del trazador a la axila, y sólo hacia la mamaria interna, se puede realizar la inyección con colorante, recomendando seguir la misma metodología de la inyección del isótopo; también es

posible la realización de reinyección de radio-trazador o el seguimiento clínico y con técnicas de imagen⁵⁵.

Recomendaciones

Se recomienda como ayuda el uso intraoperatorio de gamma cámaras portátiles, particularmente en el caso de que se prevea una identificación y exéresis dificultosa del GC⁵⁰⁻⁵².

PATOLOGÍA

Procedimiento

- El diagnóstico del/los GC debe ser intraoperatorio siempre que sea posible para aumentar la eficiencia de la técnica⁵⁶ excepto en el caso de la mamaria interna, cuya biopsia intraoperatoria no es necesaria porque no entraña ningún gesto quirúrgico adicional.
- Son aceptables hasta tres GC, aunque es recomendable limitar su número a dos⁵⁷.
- Se recomienda estudiar el ganglio en su totalidad a fin de evitar sesgos de localización. La única técnica que, actualmente, permite el estudio del GC en su totalidad es una técnica molecular (One-Step-Nucleic-Acid-Amplification (OSNA), Sysmex™)⁵⁸ por lo que se considera el procedimiento de elección para el estudio patológico del GC⁵⁹⁻⁶¹.

Técnica molecular (OSNA)

- La técnica molecular recomendada es una técnica cualitativa y cuantitativa altamente específica, basada en el análisis por amplificación de ARNm de la citoqueratina 19 (CK19), con puntos de corte bien definidos para evitar los resultados falsos positivos y falsos negativos y que permite distinguir el tamaño de las metástasis. La técnica no requiere extracción ni purificación del ARNm previa al análisis e incluye seis “primers” específicamente diseñados para excluir la amplificación de pseudogenes o sus transcritos (falsos positivos)⁵⁸⁻⁶⁰ (nivel de evidencia I++).

- El nivel de expresión del ARNm-CK19 se correlaciona con el volumen de la metástasis⁵⁸.
- El tiempo necesario para el diagnóstico con el RD-100i/OSNA™ oscila alrededor de 30min en función del número de ganglios estudiados⁶².
- Es recomendable incluir la grasa peri-ganglionar en parafina para estudio histológico diferido, una vez disecado el ganglio⁶².
- Es aceptable realizar una citología por impronta antes de homogeneizar el ganglio para el estudio molecular, tratando de evitar cualquier causa de contaminación.
- Es recomendable realizar una Citoqueratina 19 (CK19) por inmunohistoquímica sobre la BAG previa a la BSGC si el ARNm testado es el de la proteína CK19. Los casos en que el tumor no exprese CK19 o muestre expresión heterogénea < 30% en la BAG previa no deben estudiarse por método molecular^{63,64}.

Estudio histológico

- Es aceptable el estudio intraoperatorio histopatológico mediante cortes por congelación cuando el estudio molecular OSNA no sea posible.
- El estudio histológico intraoperatorio (congelación), debe consistir en secciones a distintos niveles que permitan detectar, por lo menos, metástasis de más de 2mm⁶⁵.
- Es aceptable, en caso de duda, completar el estudio histológico con técnicas inmunohistoquímicas para AE1/AE3, CK 7, CK19 o CAM5.2.
- El estudio histológico intraoperatorio no permite el estudio del GC en su totalidad por lo que debe completarse con el estudio diferido del GC restante. En estos casos, el diagnóstico definitivo, postoperatorio, debe incluir, al menos, secciones cada 200µ del tejido restante⁶⁵.
- El estudio histológico post-operatorio suele remitirse entre 3 y 5 días después de la intervención. La espera del diagnóstico definitivo puede causar ansiedad a la paciente. El diagnóstico definitivo, diferido, puede dar lugar a una segunda intervención cuando esté indicada una linfadenectomía axilar. La segunda intervención puede tener mayor dificultad técnica y mayor riesgo de complicaciones que la primera al tratarse de un territorio ya manipulado por la cirugía previa⁵⁹.

Otras opciones

- En los servicios donde no sea posible ninguno de los dos procedimientos anteriores, es aceptable la citología por raspado o impronta para el estudio intraoperatorio, debiéndose completar posteriormente el estudio, según protocolo descrito en el párrafo anterior, para estudio definitivo.

Diagnóstico

- Se define como ganglio positivo o afectado aquél que presenta células tumorales metastásicas en el estudio histológico o más de 100 copias de mRNA-CK19 en el estudio OSNA.
- De acuerdo con el sistema TNM de estadificación (7ªed)⁶⁶ y sus equivalencias en número de copias de ARNm-CK19⁵⁸, los GC afectos deben ser clasificados de la siguiente forma según método de estudio:
- Macrometástasis (pN1, sistema TNM de estadificación):
 - ≥ 2 mm de diámetro sobre la laminilla.
 - Equivalencia en número de copias de ARNm-CK19: ≥ 5000 copias.
- Micrometástasis (pN1mic, sistema TNM de estadificación):
 - Tamaño de entre 0,2 y 2mm de diámetro sobre la laminilla o más de 200 células tumorales en un único corte de tejido
 - Equivalencia en número de copias de ARNm-CK19: $\geq 250 < 5000$ copias.
- Células tumorales aisladas (pN0 (mol+)) si se detectan mediante técnica molecular, o pN0(i+) si se detectan mediante inmunohistoquímica o tinción H&E, según sistema TNM de estadificación:
 - Tamaño $\leq 0,2$ mm medido sobre la laminilla o menos de 200 células tumorales en un único corte de tejido.
 - Equivalencia en número de copias de ARNm-CK19: $\leq 250 > 100$ copias.

Nomenclatura recomendada para la estadificación:

1. Estudio molecular:

El TNM actual contempla el sufijo “(mol+)” sólo para los casos N0 con hallazgos moleculares positivos por RT-PCR, pero sin evidencia de metástasis por histología ni inmunohistoquímica⁶⁶.

Para los casos con carga tumoral >250 copias de mARN-CK19, sería adecuada la categoría pN1 (mol+), que no existe en el actual sistema TNM, por lo que recomendamos las siguientes nomenclaturas:

- Macrometástasis: pN1 seguido del nombre del método utilizado, entre paréntesis. Es decir, *pN1 (nombre del método)*
- Micrometástasis: pN1mic seguido del nombre del método utilizado, entre paréntesis. Por ejemplo, *pN1mic (nombre del método)*
- Células tumorales aisladas: pN0 (mol+) y con el nombre del ensayo molecular utilizado, entre paréntesis y a continuación. Es decir, *pN0 (mol+ nombre del método)*

2. Estudio histológico: Se aplicarán los criterios del TNM, 7ª edición⁶⁶

GC POSITIVO Y LINFADENECTOMÍA AXILAR: INDICACIONES

Estudios recientes sugieren una revisión de los criterios diagnósticos del GC para la indicación de la linfadenectomía axilar, mostrando que el valor “carga tumoral” es más predictivo de afectación axilar que los grupos pronósticos definidos en el TNM-7ªed⁶⁶ (células tumorales aisladas, micrometástasis y macrometástasis).

La variable “carga tumoral” expresa la cantidad de tumor como una variable discreta en función del número de copias de mARN-CK19 del GC. Se recomienda la aplicación de los criterios basados en la carga tumoral siempre que sea posible.

A. **No constituyen indicación de linfadenectomía axilar** los casos con **baja carga tumoral**⁶⁷⁻⁶⁹ o **perfil de bajo riesgo**⁶⁸⁻⁷¹, de acuerdo con las definiciones siguientes:

I. **“Baja carga tumoral”**. Se considera perfil de “baja carga tumoral” el que cumple el siguiente criterio:

- Carga tumoral total, es decir, el sumatorio del número de copias de cada uno de los GC estudiados, igual o inferior a 15.000 copias de mARN-CK19. En base a los estudios publicados, una carga tumoral total de 10.000-15.000 copias corresponde a una probabilidad de axila no afectada (libre de metástasis) de un 85%⁶⁷⁻⁶⁹. Puede disminuirse la probabilidad de axila afecta estableciéndose como punto de corte un valor inferior a las 15.000 copias mediante acuerdo del comité de mama correspondiente (nivel de evidencia III).

- Además del parámetro “carga tumoral”, la conducta a seguir puede ser matizable en función de los factores de riesgo dependientes del tumor primario. (Ver criterios de bajo riesgo en párrafo siguiente).

II. Se considera **“perfil de bajo riesgo”** la confluencia de todos los siguientes factores⁷⁰⁻⁷³ (nivel de evidencia 1+):

- El diagnóstico histológico de células tumorales aisladas o micrometástasis
- Hasta un máximo de dos GC metastásicos
- Estatus post-menopáusico
- Tamaño tumor primario < 3cm
- Grado histológico 1 o 2
- RE y RP positivos
- Her2 negativo, inmunohistoquímicamente o por “hibridación “in situ”
- Ki67 \leq 14%
- Cirugía conservadora

B. Constituye indicación de linfadenectomía axilar:

- I. Carga tumoral mayor a 10.000-15.000 copias
- II. Diagnóstico de macrometástasis (TNM, 7ªed)⁶⁶ salvo en el contexto de pacientes con criterios de “bajo riesgo” del tumor primario, pacientes que cumplan los criterios del ensayo Z0011⁷¹ o en el contexto de ensayos clínicos⁷².

Observaciones

- En pacientes consideradas “de bajo riesgo” según los criterios descritos en el párrafo anterior, la probabilidad de enfermedad axilar residual es, según los estudios publicados, del 27%.
En consecuencia, el riesgo de enfermedad axilar residual no es comparable entre GC estadificados por método molecular o histológico. Mientras que el riesgo de enfermedad axilar residual para pacientes de bajo riesgo (criterio histológico) es del 27%, el riesgo de enfermedad axilar residual para pacientes con baja carga tumoral (criterio molecular) es del 14,7% aplicando el punto de corte de entre 10.000 y 15.000 copias de ARNm-CK19.
- Cada Unidad de mama deberá acordar el nivel de riesgo de afectación axilar que considere aceptable.
- Para la toma de decisiones quirúrgicas sobre la axila, se recomienda el uso del criterio “carga tumoral” para los centros en que se utilice el sistema diagnóstico OSNA o de nomogramas validados para los centros que no puedan utilizar OSNA o donde se diagnostique histológicamente.
- El criterio de “carga tumoral” constituye una información disponible intraoperatoriamente y carece de variaciones inter-centro por su nivel de estandarización (nivel de evidencia III).
- Para los centros que usen nomogramas, hay que señalar que deben validarse en el área geográfica donde se apliquen, que no todos incluyen como variable el tamaño de la metástasis, que no incluyen la variable “carga tumoral” y que su evaluación ha sido realizada mediante meta-análisis.

- La indicación de tratamiento sistémico primario (quimioterapia y/o hormonoterapia) se realizará en función de las características de tumor primario y de su estadio.

ONCOLOGÍA RADIOTERÁPICA

Indicaciones

1. El diagnóstico de macrometástasis en el GC, sin linfadenectomía axilar, constituye indicación de irradiación axilar, niveles I y II. La dosis recomendada es de 50Gy, con una técnica adecuada al volumen a irradiar^{74,75}.
2. El diagnóstico de micrometástasis en el GC no constituye indicación sistemática de irradiación sobre la axila⁷⁴.
3. Ante la afectación de GC de la mamaria interna y no afectación de GC axilar, se recomienda irradiación de la cadena mamaria interna (dosis recomendada de 50 Gy), sin completar la linfadenectomía axilar⁷⁵.

ADDENDUM

La BSGC es una técnica diagnóstica multidisciplinar, que implica la interrelación entre diferentes especialidades médicas y quirúrgicas.

Tradicionalmente, ha sido necesaria una validación técnica de la BSGC tanto a nivel del equipo como de cada uno de los especialistas implicados. Es aconsejable que esta validación, dada la experiencia de múltiples grupos aplicando clínicamente la técnica, sea sustituida, progresivamente, por un proceso de aprendizaje supervisado en el contexto de un grupo con experiencia.

Este aprendizaje debería llevarse a cabo con grupos que hayan realizado más de 300 casos de BSGC en fase de aplicación clínica (con parámetros de validación definidos en los consensos previos: al menos un 95% de tasa de identificación del o los GC, con una tasa falsos negativos del 5% o menos).

El objetivo de este aprendizaje tutelado debe alcanzar unos estándares en indicadores de calidad relacionados con el procedimiento que pueden ser consultados en la siguiente dirección:

<http://www.sespm.es/servicios/consensos>

Es recomendable el diseño, en el seno de la Unidad de Mama de cada hospital, de un protocolo intra-hospitalario para el manejo y transporte del GC desde el quirófano hasta el servicio de patología a fin de preservar al máximo la calidad del ARN del tejido y optimizar el tiempo de respuesta.

Se sugiere que dicho protocolo cubra al menos los siguientes aspectos:

1. *Transporte*

- Asegurar la disponibilidad de una persona que esté preparada en el momento de la extracción y que no tenga otros servicios asignados para el transporte de la muestra,.
- Transportar el ganglio a través de un sistema neumático, en los casos en que sea posible.
- En caso de no poder asegurar la rapidez en la entrega, enviar la muestra en hielo para prolongar la estabilidad del ARN mensajero.
- Disponer de un sistema de registro de tiempos.
- Avisar por teléfono al servicio de Patología, desde quirófano, de la salida del ganglio y avisar al quirófano de la llegada del ganglio a Patología.

2. *Registro en el servicio de Patología*

- Asegurar la disponibilidad de la persona que debe hacer el registro, mediante la llamada telefónica desde quirófano.
- Realizar el registro en el sistema informático (asignar el número de biopsia) al recibir el aviso de quirófano y no a la llegada de la pieza.

3. *Recepción*

- Asegurar la disponibilidad del técnico y del patólogo a partir del aviso de quirófano.
- Tener preparado previamente el material necesario para la disección

4. *Estudio histológico (en caso de realizarse improntas)*

- Identificar los portaobjetos con anterioridad.
- Asignar un técnico diferente para la tinción, o hacerla mientras el equipo automático realiza el análisis molecular, a fin de no retrasar su inicio

5. *Preparación de muestra para estudio molecular*

- Tener los materiales (tubos, reactivos, etc.) preparados con anterioridad.
- Optimizar el flujo de trabajo (homogeneización, centrifugaciones, etc.) a fin de evitar tiempos muertos.
- En caso de recibir más de un ganglio, realizar la preparación de las muestras en paralelo.
- No realizar tareas administrativas (entrada de datos en el ordenador, etc.) que demoren el inicio del análisis.

6. *Análisis*

- Utilizar un sistema automático con un tiempo de análisis adecuado para un test intraoperatorio

7. *Validación*

- Utilizar un sistema de aviso acústico para que el responsable de validar el resultado esté disponible unos minutos antes de la finalización del análisis

8. *Comunicación del resultado*

- Comunicar por teléfono inmediatamente el resultado a quirófano.
- Realizar las tareas administrativas necesarias (anotaciones en la historia clínica, etc.) con posterioridad a esta llamada, y no antes.

REGISTRO DE DATOS

- Es conveniente registrar todos los casos en la base de datos habilitada para tal fin. Se recomienda el uso de la base de datos Lynolog. Ello debería ser responsabilidad de cada Unidad de Mama (UM), tanto para los casos cuyo diagnóstico y tratamiento se ajusten a las recomendaciones de esta guía como para los que no la sigan.
- Es aconsejable que cada UM nombre a un responsable de la correcta cumplimentación de la base de datos.

AUTORES DEL DOCUMENTO: PANEL DE EXPERTOS

Bernet, Laia (Patología. H. Lluís Alcanyis. Xàtiva).
Piñero, Antonio (Cirugía General. H. “Virgen de la Arrixaca”. Murcia).
Vidal-Sicart, Sergi (Medicina Nuclear. Hospital Clínic. Barcelona).
Peg, Vicente (Patología. H La Vall d’Hebró. Barcelona)
Giménez, Julia (Cirugía General. Instituto Valenciano de Oncología. Valencia).
Algara, Manuel (Oncología Radioterápica. Hospital del Mar. Barcelona)
Dueñas, Basilio (Cirugía. Hospital Universitario Ciudad de Jaén)
Tresserra, Francesc (Patología. Institut Dexeus. Barcelona).
Cano, Rafael (Patología. H Universitario de la Ribera. Alzira)
Cordero, José Manuel (Medicina Nuclear. H. General Universitario. Ciudad Real).
Navarro, Beatriz. (Diagnóstico Ginecológico por Imagen. Institut Dexeus. Barcelona)
Torró, Josep (Cirugía General. H. Lluís Alcanyis. Xàtiva)
Martínez Ramos, David (Cirugía. H General. Castelló)
Arantxa Moreno Elola (Ginecología. H Clínic. Madrid)
Vallejos Virginia (Medicina Nuclear. H. Germans Trias i Pujol. Badalona)
Vázquez, Carlos (Cirugía General. Presidente SESPM. Valencia).
Iglesias, Edelmiro (Cirugía General. H. “Arnau de Vilanova”. Lleida).
Fuster, Carlos (Cirugía. H General. Valencia)
Lluch, Ana (Oncología Médica. H Clínic. Valencia)
Angel Martinez Agulló (Cirugía. H Clínic. Valencia)
Marina Alvarez Benito (Radiología. Hospital de Córdoba)

REVISORES DEL DOCUMENTO

Alicia Córdoba Iturriagagoita (Patología. Hospital de Navarra)
Ricardo Pardo (Cirugía. H. General Universitario de Ciudad Real)
Blai Ballester Sapiña (Cirugía. H Universitario de la Ribera. Alzira)
Octavi Burgués (Patología. H Clínic . Valencia)
Francisco Vicente García (Cirugía. Hospital de Navarra)
Enrique Prats Rivera. Presidente de la SEMNIM

BIBLIOGRAFÍA

1. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, Moffat F, Klimberg VS, Shriver C, Feldman S, Kusminsky R, Gadd M, Kuhn J, Harlow S, Beitsch P. The sentinel node in breast cancer--a multicenter validation study. *N Engl J Med*. 1998 Oct 1;339(14):941-6.
2. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown A, Harlow SP, Costantino JP, Ashikaga T, Weaver D, Mamounas EP and Wolmark N. Primary outcome results of NSABP B-32, a randomized phase III clinical trial to compare sentinel node resection (SNR) to conventional axillary dissection (AD) in clinically node-negative breast cancer patients. *Journal of Clinical Oncology*, 2010 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). 2010; 28: N° 18-suppl (June 20 Supplement), LBA505
3. Kuehn T, Vogl FD, Helms G, Pueckler SV, Schirrmeyer H, Strueber R, Koretz K, Kreienberg R; German multi-institutional trial. Sentinel-node biopsy for axillary staging in breast cancer: results from a large prospective German multi-institutional trial. *Eur J Surg Oncol*. 2004 Apr;30(3):252-9
4. ASCO Guideline Recommendations for Sentinel Lymph Node Biopsy in Early-Stage Breast Cancer: Guideline Summary
5. Bernet L, Piñero A, Vidal-Sicart S, Cano R, Cordero JM, Giménez J et al. Actualización del consenso sobre la biopsia del ganglio centinela en el cáncer de mama. Sociedad Española de Senología y patología mamaria. *Revista de Senología y Patología Mamaria* 2010; 23: 201-8
6. Gorostidi Pulgar M. Niveles de evidencia y grados de recomendación. 2008. Tomado tras evaluación por su calidad de síntesis de Joaquín Primo. Unidad de Digestivo, Hospital de Sagunto. Ponencia pública presentada en el Symposium "Gestión del conocimiento y su aplicación en la Enfermedad Inflamatoria Crónica Intestinal", organizado por GETECCU (Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa). Valencia, 24 de enero de 2003
7. Julian TB, Land SR, Fourchotte V, Haile SR, Fisher ER, Mamounas EP, Costantino JP, Wolmark N. Is sentinel node biopsy necessary in

- conservatively treated DCIS? *Ann Surg Oncol*. 2007 Aug;14(8):2202-8. Epub 2007 May 30.
8. Sakr R, Barranger E, Antoine M, Prugnotte H, Daraï E, Uzan S. Ductal carcinoma in situ: value of sentinel lymph node biopsy. *J Surg Oncol*. 2006 Oct 1;94(5):426-30.
 9. Cody HS, Van Zee KJ. Point: sentinel lymph node biopsy is indicated for patients with DCIS. *J Natl Compr Canc Netw*. 2003 Apr;1(2):199-206.
 10. van la Parra RF, Ernst MF, Barneveld PC, Broekman JM, Rutten MJ, Bosscha K. The value of sentinel lymph node biopsy in ductal carcinoma in situ (DCIS) and DCIS with microinvasion of the breast. *Eur J Surg Oncol*. 2008 Jun;34(6):631-5. Epub 2007 Sep 11.
 11. Yu Tang, Fei Xu, Kaishan Tao, Niansong Qian, Masakazu Toi. Clinical Applications of sentinel Lymph Node Biopsy in Ductal Carcinoma in situ of the Breast: A Dilemma. *Tohoku J Exp Med* 2011, 224:1-5
 12. Goyal K, Horgan M, Kissin C, Yiangou M, Sibbering M, Lansdown RG, Newcombe RE, Mansel. Sentinel lymph node biopsy in male breast cancer patients: *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)* 2004; 30 (5): 480–483
 13. Stearns V, Ewing AC, 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. *Annals of Surgical Oncology* 2002; 9 (3): 235-242
 14. Maaskant-Braat AJ, Voogd AC, Roumen RM, Nieuwenhuijzen GA. Repeat sentinel node biopsy in patients with locally recurrent breast cancer: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Breast Cancer Res Treat*. 2013 Feb;138(1):13-20. **Review**
 15. Rodriguez-Fernández J, Martella S, Trifiro G, Caliskan M, Chifu C, Brenelli F, Botteri E, Rossetto F, Rotmensz N, Rietjens M, Veronesi P. Sentinel node biopsy in patients with previous breast aesthetic surgery. *Ann Surg Oncol* 2009;16:989-92.
 16. Moody LC, Wen X, McKnight T, Chao C. Indications for sentinel lymph node biopsy in multifocal and multicentric breast cancer. *Surgery* 2012;152(3):389-396

17. Spillane AJ, Brennan ME. Accuracy of sentinel lymph node in large and multifocal/multicentric breast carcinoma—a systematic review. *Eur J Surg Oncol* 2011;May 37(5):371-85
18. Donker M, Straver ME, van Tienhoven G, van de Velde CJ, Mansel RE, Litière S, Werutsky G, Duez NJ, Orzalesi L, Bouma WH, van der Mijle H, Nieuwenhuijzen GA, Veltkamp SC, Helen Westenberg A, Rutgers EJ. Comparison of the sentinel node procedure between patients with multifocal and unifocal breast cancer in the EORTC 10981-22023 AMAROS Trial: Identification rate and nodal outcome. *Eur J Cancer*. 2013 Mar 19. pii: S0959-8049(13)00147-0. doi: 10.1016/j.ejca.2013.02.017. [Epub ahead of print]
19. Intra M, Trifiro G, Galimberti V, Gentilini O, Rottmensz N, Veronesi P. Second axillary centinela node biopsy for ipsilateral breast tumour recurrence. *Br J Surg* 2007; 94:1216-9.
20. Kothari MS, Rubsy JE, Agusti AA, MacNeill FA. Sentinel lymph node biopsy after previous axillary surgery: A review. *Eur J Surg Oncol* 2012;38 (1): 8-15
21. Palit G, Jacquemyn Y, Tjalma W. Sentinel node biopsy for ipsilateral breast cancer recurrence : a review. *Eur J Gynaecol Oncol* 2008;29: 565-7
22. Mondì MM, Cuenca RE, Ollila DW, Stewart JH, Levine EA. Sentinel lymph node biopsy during pregnancy: initial clinical experience. *Ann Surg Oncol* 2007;14:218-21.
23. Spanheimer PM, Graham MM, Sugg SL, Scott-Conner CE, Weigel RJ. Measurement of uterine radiation exposure from lymphoscintigraphy indicates safety of sentinel lymph node biopsy during pregnancy. *Ann Surg Oncol* 2009;16:1143-7.
24. Gentilini O, Cremonesi M, Toesca A, Colombo N, Peccatori F, Sironi R, Sangalli C, Rotmensz N, Pedrolì G, Viale G, Veronesi P, Galimberti V, Goldhirsch A, Veronesi U, Paganelli G. Sentinel lymph node biopsy in pregnant patients with breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:78-83.
25. Van Deurzen CH, Vriens BE, Tjian-Heijnen VC, van der Wall E, Albrechts M, van Hilligersberg R, Monnikhof EM, van Diest PJ. Accuracy of

- sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients: a systematic review. *Eur J Cancer* 2009; 45: 3124-30.
26. Piñero, J. Giménez, S. Vidal-Sicart, M. Intra. Selective sentinel lymph node biopsy and primary systemic therapy in breast cancer. *Tumori* 2010;96:17-23.
 27. Lee S, Kim EY, Kang SH, Kim SW, Kim SK, Kang KW, Kwon Y, Shin KH, Kang HS, Ro J, Lee ES. Sentinel node identification rate, but not accuracy, is significantly decreased after preoperative chemotherapy in axillary node-positive breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2007;102:283-8.
 28. Kelly AM, Dwamena B, Cronin P, Carlos RC. Breast cancer sentinel node identification and classification after neoadjuvant chemotherapy: systemic review and meta-analysis. *Acad Radiol* 2009; 16:551-63.
 29. Croshaw RL, Erb KM, Shapiro HM, Julian TB. The need for axillary dissection in patients with positive axillary sentinel lymph nodes. *Curr Oncol Rep* 2011; 13:5-10
 30. Classe JM, Bordes V, Campion L, Mignotte H, Dravet F, Leveque J, Sagan C, Dupre PF, Body G, Giard S. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for advanced breast cancer: results of Ganglion Sentinelle et Chimiotherapie Neoadjuvante, a French prospective multicentric study. *J Clin Oncol* 2009;27:726-32.
 31. Tan VKM, Goh BKP, Fook-Chong S, Khin Lay-Wai, Wong Wai-Keong, Yong Wei-Sean. The Feasibility and Accuracy of sentinel Lymph Node Biopsy in Clinically Node-Negative Patients Afer Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer – A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Surg Oncol* 2011;104:97-103
 32. Fontein DB, van der Water W, Mieog JS, Liefers GJ, van de Velde CJ. Timing of the sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients receiving neoadjuvant therapy – Recommendations for clinical guidance. *Eur J Surg Oncol* 2013 Mar 6. Doi:pii:S0748-7983 (13) 00255-2. 10.1016 /j.ejso.2013.02.011. [Epub ahead of print]
 33. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, Taback B, Leitch AM, Filippo-Morton TS, Byrd DR, Ollila DW, Julian TB; McLaughlin SA, McCall L, Symmans WF, Le-Pettross HT, Haffy BG,

- Buchholz TA, Hunt KK. The role of sentinel lymph node surgery in patients presenting with node positive breast cancer (T0-T4, N1-2) who receive neoadjuvant chemotherapy – results from the ACOSOG Z1071 trial. Thirty-Fifth Annual CTRC-AACR San Antonio Breast Cancer Symposium. Dec 4-8, 2012. San Antonio, TX.*
34. Kuehn T, Bauerfeind I, Feh T, Fleige B, Helms G, Liedtke C, Mai M, von Minckwit G, Staebler A and Untch M. Detection and Diagnosis - Axillary Staging and Sentinel Nodes. SENTinel Node Biopsy before or after NeoAdjuvant Systemic Treatment – The German SENTINA Trial. *Cancer Research*: December 15, 2009; Volume 69, Issue 24, Supplement 3*
 35. Navarro C, Dueñas-Rodríguez B, Luque-López C, Ramírez-Expósito MJ, Martínez-Ferrol J, Ruíz-Mateas A, Ureña C, Carrera-González MP, Mayas MD, Martínez-Martos JM. Intraoperative sentinel node biopsy by one-step nucleic acid amplification (OSNA) avoids axillary lymphadenectomy in women with breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)* 2013;39(8):873–879
 36. 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.
 37. Houssami N, Ciatto S, Turner RM, Cody HS III, Macaskill P. Preoperative Ultrasound-Guided Needle Biopsy of Axillary Nodes in Invasive Breast Cancer. *Annals of Surgery.* 2011 Aug;254(2):243–51.
 38. Rahbar H, Partridge SC, Javid SH, Lehman CD. Imaging Axillary Lymph Nodes in Patients with Newly Diagnosed Breast Cancer. *Curr Probl Diagn Radiol* 2012;41:149-158.
 39. Garcia-Ortega MJ, Benito MA, Vahamonde EF, Torres PR, Velasco AB, Paredes MM. Pretreatment axillary ultrasonography and core biopsy in patients with suspected breast cancer: diagnostic accuracy and impact on management. *Eur J Radiol.* 2011 Jul;79(1):64–72.
 40. Mainiero MB, Cinelli CM, Koelliker SL, Graves TA, Chung MA. Axillary Ultrasound and Fine-Needle Aspiration in the Preoperative Evaluation of the Breast Cancer Patient: An Algorithm Based on Tumor Size and

- Lymph Node Appearance. *AJR Am J Roentgenol.* 2010 Nov;195(5):1261–7.
41. Mainiero MB. Regional Lymph Node Staging in Breast Cancer: The Increasing Role of Imaging and Ultrasound-Guided Axillary Lymph Node Fine Needle Aspiration. *Radiol Clin North Am.* 2010 Sep 1;48(5):989–97.
42. 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 1;186(5):1342–8.
43. Scaranelo, Anabel M., Riham Eiada, Lindsay M. Jacks, Supriya R. Kulkarni, and Pavel Crystal. Accuracy of Unenhanced MR Imaging in the Detection of Axillary Lymph Node Metastasis: Study of Reproducibility and Reliability. *Radiology* 262, no. 2 (February 1, 2012): 425 –434. doi:10.1148/radiol.11110639.)
44. PA Baltzer, M Dietzel, HP Burmeister, R Zoubu, M Gajda, O Camara, WA Kaiser. Application on MR Mammography Beyond Local Staging: Is There a Potential to Accurately Assess Axillary Lymph Nodes? Evaluation of an Extended Protocol in an Initial Prospective Study. *AJR* 2011; 196: w641-47.
45. Paganelli G. Lymphoscintigraphy and sentinel node biopsy in breast cancer: where are we after 10 years? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34(12): 2152-3
46. Xian-Yang Song, Xiao-Ming Yuan, Wen-Jun Chen, Tao Pan, Shu-Duo Xie, Chuan Qin, Chen Lou, Mei Jin, Lin-Bo Wang, in-Min Wu. Different criteria for radioactive sentinel lymph nodes has different impact on sentinel node biopsy in breast cancer patients. *J Surg Oncol* 2007;95 (8):635-639
47. Buscombe J, Paganelli G, Burak ZE et al. Sentinel node in breast cancer procedural guidelines. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34:2154–2159
48. Mansel RE, Macneill F, Horgan K, Goyal A; Britten A, Townson J, Clarke D, Newcombe RG, Keshtgar M; senior Guildford breast surgeons, on behalf of the New Start training group. Results of a national training programme in sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Br J Surg* 2013 Apr; 100(5): 654-61

49. Trifirò G, Viale G, Gentilini O, Travaini LL, Paganelli G. Sentinel node detection in pre-operative axillary staging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31(suppl 1): S46-S55
50. Mathelin C, Salvador S, Huss D, Guyonnet JL. Precise localization of sentinel lymph nodes and estimation of their depth using a prototype intraoperative mini gamma-camera in patients with breast cancer. *J Nucl Med* 2007; 48: 623-9.
51. Mathelin C, Salvador S, Bekaert V, Croce S, Andriamisandratsoa N, Liegeois P, Prados E, Guyonnet JL, Grucker D, Brasse D. A new intraoperative gamma camera for the sentinel lymph node procedure in breast cancer. *Anticancer Res* 2008; 28: 2859-64.
52. Bricou A, Duval MA, Charon Y, Barranger E. Mobile gamma cameras in breast cancer care – a review. *Eur J Surg Oncol* 2013; 39(5):409-16
53. Thvarajah S, Huston TL, Simmons RM. A comparison of the adverse reactions associated with isosulfan blue versus methylene blue dye in sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Am J Surg* 2005; 189(2):236-9
54. Montgomery LL, Thorne AC, Kimberly J, Van Zee J, Heerdt AS, Gemignani M, Port E, Petreck J, Cody HS, Borgen PI. Isosulfan Blue Dye Reactions During Sentinel Lymph Node Mapping for Breast Cancer. *Anesth Analg* 2002; 95:385-8.
55. Postma EL, van Wiering S, Hobbelink MG, Verkooijen HM, van der Bongard HJ, Borel Rinkes IH, Witkamp AJ. Sentinel lymph node biopsy of the internal mammary chain in breast cancer: *Breast Cancer Res Treat* 2012; 134(2): 735-41
56. Layfield DM, Agrawal A, Roche H, Cutress RI. Intraoperative assessment of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Br J of Surg* 2011; 98:4-17
57. Abou-Nukta F, Ariyan S. Sentinel Lymph Node Biopsies in Melanoma. ¿How Many nodes Do We Really Need? *Ann Plast Surg* 2008; 60: 416-419
58. Tsujimoto M et al. One-step nucleic acid amplification for intra-operative detection of lymph node metastasis in breast cancer patients. *Clin Cancer Res* 2007; 13(16):4807-4816.

59. National Institute for Health and Clinical Excellence. Diagnostics consultation document. Intraoperative tests (RD-100i OSNA system and Metasin test) for detecting sentinel lymph node metastases in breast cancer. NICE 2013, pp1-37. In: <http://guidance.nice.org.uk/DT/InDevelopment>
60. Clinical Practice Guideline of Breast Cancer. Is the sentinel lymph node analysis recomendable? The Japanese Breast Cancer Society. 2013; CQID:601401
61. Cserni G. Intraoperative analysis of sentinel lymph nodes in breast cancer by one-step nucleic acid amplification. *J Clin Pathol* 2012; 65:193-199
62. Bernet Vegué L, Martínez Benaclocha M, Cano Muñoz R, Sevilla Chica F, Torró J, Ballester Sapiña B, De la Cámara de las Heras, JM. Molecular diagnosis of sentinel lymph nodes for breast cancer: one step ahead for standardisation. *Diagnostic Molecular Pathology* 2011; 20:18–21
63. Bernet L, Cano R, Martínez M, Dueñas B, Matias-Guiu X, Morell LI, Palacios J, Rezola R, Robles-Frias M, Ruiz I, Velasco A, Vieites B, Sevilla F, Torro J, Medrano J, Ballester B. Diagnosis of the sentinel lymph node in breast cancer: A reproducible molecular method. A Multicentric Spanish Study. *Histopathology* 2011, 58:863–869.
64. Alvarenga CA, Paravidino PI, Alvarenga M, Dufloth R, Gomes M, Zeferino LC, Schmitt. F Expression of CK19 in invasive breast carcinomas of special histological types: implications for the use of one-step nucleic acid amplification. *J Clin Pathol* 2011;64:e493-497.
65. Viale G, Mastropasqua MG, Maiorano E, mazzarol G. Pathologic examination of the axillary sentinel lymph nodes in patients with early-stage breast carcinoma: current and resolving controversies on the basis of the European Institute of Oncology experience. *Virchows Arch* 2006; 448: 241-247
66. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A (Eds) *AJCC Cancer Staging Manual (7th Edition)*. Springer, NY, USA 2010.
67. Peg V, Espinosa-Bravo M, Vieites B, Vilardell F, Antúnez JR, Sancho de Salas M, Delgado-Sánchez JJ, Pinto W, Gozalbo F, Petit A, Sansano I,

- Télez MM, Rubio IT. Intraoperative molecular analysis of total tumor load in sentinel lymph node: a new predictor of axillary status in early breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2013;139: 87-93
68. Espinosa-Bravo M, Sansano I, Pérez-Hoyos S, Ramos M, Sancho M, Xercavins J, Rubio IT, Peg V. Prediction of non-sentinel lymph node metastasis in early breast cancer by assessing total tumoral load in the sentinel lymph node by molecular assay. *Eur J Surg Oncol.* 2013; 39(7):766-73. doi: 10.1016/j.ejso.2013.03.011. Epub 2013 Apr 19.
69. Piñero A, Ruiz G, Bernet L, et al. Cuantificación de la carga tumoral en el ganglio centinela axilar positivo del cáncer de mama mediante técnica OSNA y su correlación con enfermedad axilar residual. Comunicación al III Symposium de Patología Molecular. Bilbao, Septiembre 2013.
70. AGO; DGS; SGS; ÖGS; Panelists; Executive Board Members: German, Austrian and Swiss consensus conference on the diagnosis and local treatment of the axilla in breast cancer. *Eur J Cancer* 2013; 49(10): 227-2283
71. Giuliano AE, McCall L, Beitsch P, Whitworth PW, Blumencranz P, Leitch M, Saha S, Hunt KK, Morrow M, Ballman K, Locoregional Recurrence After Sentinel Lymph Node Dissection With or Without Axillary Dissection in Patients With Sentinel Lymph Node Metastases. The American College of Surgeons Oncology Group Z0011 Randomized Trial. *Ann Surg* 2010;252: 426–433
72. Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, Viale G, Luini A, Veronesi P, Baratella P, Chifu C, Sargenti M, a Intra M, Gentilini O, Mastropasqua MG, Mazzarol G, Massarut S, Garbay JR, Zgajnar J, Galatius H, Recalcati A, Littlejohn D, Bamert M, Colleoni M, Price KN, Regan MM, Goldhirsch A, Coates AS, Gelber RD, Veronesi U, for the International Breast Cancer Study Group Trial 23–01 investigators. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node icrometastases (IBCSG 23–01): a phase 3 randomised controlled trial . Published online March 11, 2013. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70035-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70035-4)
73. Yi M, Kuerer HM, Mittendorf EA, Hwang RF, Caudle AS, Bedrosian I, Meric-Bernstam F, Wagner JL, Hunt KK. Impact of the american college

- of surgeons oncology group Z0011 criteria applied to a contemporary Patient population. J Am Coll Surg 2013; Jan; 216(1): 105-13
74. Haffty BG, Hunt KK, Harris JR, Buchholz TA. Positive Sentinel Nodes Without Axillary Dissection: Implications for the Radiation Oncologist. J Clin Oncol 2011; 29(34): 4479-4481
75. Bayo E, Herruzo I, Arenas M, Algara M. Consensus on the regional lymph nodes irradiation in breast cancer. Clin Transl Oncol 2013