

EL GANGLIO CENTINELA EN EL CÁNCER DE MAMA PRECOZ

GERARDO HERNÁNDEZ MUÑOZ, RICARDO PAREDES HANY, CARMEN ELENA MARÍN, AISA MANZO, JUAN HERNÁNDEZ RASQUÍN, CLAUDIA GONZÁLEZ CANELÓN, MARJORY CHAPARRO

UNIDAD DE MASTOLOGÍA CLÍNICA LEOPOLDO AGUERREVERE, CENTRO MÉDICO DOCENTE LA TRINIDAD.

TRABAJO GANADOR PREMIO DR. VÍCTOR BRITO A. 2011.

RESUMEN

OBJETIVO: Presentar nuestra experiencia en utilización del ganglio centinela en cáncer de mama precoz. **MÉTODO:** Entre mayo 1998 y julio 1999 realizamos la identificación del ganglio centinela utilizando azul de isosulfán en 40 pacientes con carcinoma mamario, todos ganglios clínicamente negativos. El ganglio centinela fue determinado en 28 casos (70 %), siendo positivo en 8 (36,4 %). Desde agosto 1999 - abril 2011, realizamos determinación del ganglio centinela mediante técnica combinada Linfazurín® 1 % y/o azul patente 3 % + ^{99m}Tc (1 500 mCi 12 horas antes de la intervención 733/726 pacientes, todos axila clínicamente negativa. **RESULTADOS:** 5 falsos negativos (22,7 %). Últimos 15 casos porcentaje de detección subió 73,3 % falsos negativos solo 9,1 %. La identificación fue posible solo con azul en 702/733 (95,67 %) y solo con ^{99m}Tc en 720 (98,22 %) y en 728/733 (99,32 %) al combinarlos. En cinco (0,68 %) no fue posible localizar el ganglio centinela por ninguno de los dos métodos. Axila fue positiva en 175 /733 casos (23,87 %), siendo el centinela el único ganglio positivo en 84 (48 %), micro-metástasis 42/175 casos (24 %). 10 falsos negativos en 175 axilas positivas (5,71 %). Sensibilidad del procedimiento combinado es 92,3 % con especificidad 100 %. Valor predictivo positivo 100 % negativo 97,05 %. Factores pronósticos más importantes para ganglio positivo fueron grado nuclear, invasión linfocelular. **CONCLUSIÓN:** La combinación de azul con ^{99m}Tc es idónea con alta sensibilidad y especificidad del procedimiento.

PALABRAS CLAVE: Cáncer, mama, ganglio, centinela, exactitud, diagnóstica, invasión linfática, vascular, sobrevida.

Recibido:02/06/2011 Revisado:03/08/2011

Aceptado para publicación:30/10/2011

Correspondencia: Dr. Gerardo Hernández Muñoz,
Unidad de Mastología, Clínica Leopoldo Aguerrevere,
Av. Río Manapire, Parque Humboldt. Caracas,
Venezuela. Tel. +58212 9797179
Email: drgerher@gmail.com

SUMMARY

OBJECTIVE: Present our experience in utilization of sentinel lymph node in early breast cancer. **METHOD:** We realized identification of sentinel lymph node utilized isosulfan blue in 40 patients with breast cancer, all of them with nodes clinical negative between May of 1998 to July 1999. The sentinel lymph node was determinate in 28 cases (70 %) it was positive 8 (36.4 %). Until August 1999 - April 2011 realized the sentinel lymph node determination with combined technique Linfazurin 1 % blue patent 3 % + ^{99m}Tc (1 500 mCi 12 hours before intervention. 733/726 patients with clinical negative axillaries. **RESULTS:** 5 negative false (22.7 %). Last 15 cases percentile of detection was increased 73.3 % negative false only 9.1 %. Identification were possible only with blue 702/733 cases (95.67 %) only with ^{99m}Tc in 720 (98.22 %) in 728/733 when combined both. Five (0.68 %) was not possible localization of sentinel for any of two methods. The axils were positive 175/733 cases (23.87 %) only positive node was the sentinel in 84 (48 %), micro metastases 42/175 s (24 %). 10 negative falses 175 positives axillaries (5.71 %). The sensitive of combined procedure was 92.3 % with specificity 100 %. Predictive positive value was 100 % negative 97.05 %. Prognostic factors more important positive nodule were nuclear grade, and lymphatic vascular invasion. **CONCLUSION:** The combination of blue with ^{99m}Tc is a procedure with high sensitive and specificity.

KEY WORDS: Cancer, breast, sentinel node, exactitude, diagnostic, invasion, lymphatic vascular, super life.

INTRODUCCIÓN

L

a disección axilar como parte del tratamiento del carcinoma de mama comparte un doble papel: el control locorregional de la enfermedad y al mismo tiempo

provee una información pronóstica invaluable al decidir el tratamiento adyuvante. La presencia o ausencia de metástasis en la axila orienta a la aplicación de terapia sistémica en el carcinoma de mama temprano. Aproximadamente un tercio de las pacientes clínicamente negativas tienen metástasis axilares al examen histopatológico, se coloca así a un grupo importante de pacientes a tener riesgo de morbilidad por el procedimiento quirúrgico en si a pesar del beneficio claro del mismo. En vista de lo antes establecido se hace necesario un método que con menor morbilidad tenga una precisión similar al vaciamiento axilar estándar. La reciente introducción de la biopsia del ganglio centinela (BGC) como alternativa a la disección axilar provee un método menos invasivo y con probable e igual precisión.

Es importante puntualizar el concepto para entender el método. El ganglio centinela es el primer ganglio en recibir drenaje del tumor primario y reflejo de la condición del resto de la red linfática. Este concepto fue propuesto por primera vez por Cabaña R ⁽¹⁾ para el carcinoma de pene, en un estudio anatómico se demostró que el drenaje linfático del tumor se realiza preferentemente a un ganglio de ubicación anatómica constante, al que denominó “ganglio centinela”, ubicado en posición medial y superior al cayado de la vena safena interna. Posteriormente Morton y col., ⁽²⁾ informaron su uso en pacientes con melanoma cutáneo, a los cuales se les investigó el ganglio centinela mediante la inyección de un colorante: el azul de Isosulfán al 1 %, y lo definieron como el primer ganglio del territorio linfático al que drena el tumor primario, el cual tendría mayor probabilidad de albergar metástasis. La primera técnica para identificación intraoperatoria del ganglio centinela ha variado significativamente desde el uso de azul vital (Linfasurín al 1 % o de azul patente al 3 %, utilizado por Giuliano y col.,⁽³⁾ las dificultades en el hallazgo del ganglio centinela con colorante introdujeron más métodos en la identificación, como el uso de marcadores radiactivos como el ^{99m}Tc y su mapeo utilizando

sondas especiales, ambas de manera individual hasta la combinación de las dos técnicas utilizadas por Krag y col. ⁽⁴⁾.

El concepto de ganglio centinela fue aplicado en otros tumores:

- a. Como alternativa al vaciamiento ganglionar, cavidad oral, melanoma, tumores cutáneos no melanoma y pene.
- b. Como complemento de los vaciamentos para mejorar la estadificación, colon y recto, estómago, pulmón, hígado y tiroides.

El procedimiento de identificación del ganglio centinela se ha denominado mapeo linfático.

La identificación del ganglio centinela depende de:

- a. Una adecuada interacción con medicina nuclear.
- b. Equipamiento tecnológico adecuado.
- c. Metodología precisa.
- d. Entrenamiento que haya superado la curva de aprendizaje.

Es habitual poder identificar el ganglio centinela mediante el colorante, luego de haber identificado el canalículo teñido, la sonda de detección (*gamma probe*) permite orientar la disección, ya sea para identificar ganglios teñidos o no, con una radioactividad que produce una señal sonora, luminosa y numérica, facilitando su identificación en forma percutánea y permite precisar la dirección a los puntos de máxima captación.

Se consideran ganglios centinelas:

1. Ganglios azules.
2. Ganglios no teñidos con un canalículo aferente azul.
3. Ganglios con una radioactividad aumentada 2 a 3 veces, la basal “*in vivo*”.
4. Ganglios que presentan más del 10 % de la radioactividad del ganglio más caliente.

Cualquiera que sea el método a utilizar todos se basan en el drenaje linfático de la glándula

mamaria. Los linfáticos del parénquima de la mama drenan al plexo subareolar y desde aquí por 1 o 2 troncos linfáticos principales a la axila.

MÉTODOS

En la unidad de Mastología de la Clínica Leopoldo Aguerrevere, iniciamos la experiencia en la técnica del ganglio centinela en mayo de 1998, desde esta fecha hasta julio de 1999 realizamos el procedimiento en 40 pacientes, todos con ganglios axilares clínicamente negativos, tumores de 5 cm, y diagnóstico previo de carcinoma de mama.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Para la aplicación de la técnica del ganglio centinela abarcarían a todo carcinoma palpable o no, que sea evaluable desde el punto de vista clínico, radiológico, anatomopatológico y donde el tratamiento quirúrgico represente la extirpación del tumor primario y una disección axilar. La axila debe ser clínicamente negativa⁽⁵⁾.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Axila positiva al diagnóstico de citología de aguja fina o biopsia⁽⁵⁾.

Utilizamos 2,5 cm³ de Linfazurín® (Azul de isosulfán al 1 % o azul patente al 3 %), inyectado intra-parenquimatoso, peri-tumoral, hacia el área axilar de drenaje ipsilateral, aproximadamente 20 minutos previos al inicio de la cirugía. Para los casos de lesiones sub-clínicas, inyectamos el Linfazurín® subareolar y en los casos donde se había resecaado previamente la lesión se inyectaba en el lecho tumoral. Si no existía diagnóstico previo de malignidad, realizamos primero el corte congelado y posteriormente la búsqueda del ganglio centinela en la axila ipsilateral, luego continuábamos con la disección axilar. En caso contrario, iniciamos la intervención con la exploración axilar.

Desde agosto de 1999 y hasta el 2011, hemos realizado la determinación del ganglio centinela mediante la técnica combinada azul patente con ^{99m}Tc, en 733 pacientes que se incluyen en el estudio. Con el colorante mantuvimos el método antes descrito. Con el ^{99m}Tc utilizamos 1 500 mCi, inyectado intra-parenquimatoso, peri-tumoral, subareolar, 12 horas antes de la cirugía. En los casos de lesiones subclínicas colocamos el ^{99m}Tc intra-parenquimatoso en área aproximada de localización de la lesión. Para la identificación radio-isotópica del ganglio centinela utilizamos una sonda. Para este grupo en estudio el tamaño tumoral fue < a 3 cm. Al igual que en los procedimientos descritos con el colorante, de tener el diagnóstico inicial de malignidad iniciábamos con la exploración axilar.

TÉCNICA QUIRÚRGICA

De 6 a 12 horas antes de la intervención se inyecta una solución de coloide marcado con pertecnetato ^{99m}Tc, en forma peri-tumoral o subareolar (Figura 1A y 1B).



Figura 1A. Inyección de ^{99m}Tc peri tumoral.

Figura 1B. Inyección de ^{99m}Tc subareolar.

Inyección intra-parenquimatoso peri-tumoral o subareolar del colorante azul 20 minutos antes, se da un masaje con la finalidad de aumentar el flujo linfático y lograr una buena tinción del ganglio (Figura 2A y 2B).



Figura 2A. Inyección peri- Figura 2B. Se aprecia
tumoral del colorante azul masaje de mama.

Con la probeta de detección se procede a localizar la zona del tumor, se va recorriendo en forma seriada hasta llegar a la axila para ver cual es el sitio de mayor captación donde teóricamente debe estar el ganglio centinela. Es importante verificar la localización del nódulo centinela antes que la incisión sea hecha, nosotros aplicamos la probeta sobre la piel de la axila y con movimientos suaves por debajo de la piel localizamos el punto más caliente, el que presente la máxima captación. Esto es confirmado por señales de sonido que emite el equipo (Figura 3). Se aplica la probeta sobre la cadena mamaria interna, recomendando en forma completa, para localizar algún punto caliente que determine si hay ganglio centinela en este grupo ganglionar (Figura 4).



Figura 3. Localización del nódulo centinela en la axila.



Figura 4. Identificación de los ganglios de la rama interna ubicando el punto más caliente.

El establecimiento de la línea de señal, es una de las cosas más importantes de la guía de la localización. En este camino la incisión no es ciega y el cirujano determina la ruta más corta al nódulo centinela cambiando los ángulos de la punta de la probeta. La señal de audio se incrementa cuando se aproxima al ganglio centinela y ayuda al cirujano a localizar en forma acertada el punto caliente; y el azul ayuda como una guía visual cuando el ganglio es expuesto.

INCISIÓN DEL NÓDULO CENTINELA

Se realiza una pequeña incisión de 2 cm- 3 cm sobre el área de mayor captación. El nódulo centinela es buscado a través de una disección roma. La línea de sonido es establecida después de la incisión, la zona de la incisión es constantemente chequeada con la probeta. Si el colorante azul es encontrado durante la incisión en un linfático, este no debe ser cortado y debe ser seguido para localizar el ganglio centinela pintado. Después que el nódulo centinela ha sido localizado por la probeta, la visión adicional asistida por el colorante puede ayudar y la radioactividad del nódulo es mantenida por el conteo en vivo (Figura 5). Colocamos un *clip*

en la zona operatoria de la axila donde resecamos el ganglio centinela (Figura 6), para orientar la radioterapia en caso de micrometástasis. El conteo del nódulo debe ser comprobado una

vez extirpado, el ganglio centinela es enviado separadamente y en fresco al laboratorio de anatomía patológica para más amplio análisis (Figura 7).



Figura 5. Localización por la sonda de la radioactividad del ganglio coloreado



Figura 6. Colocación del clip en la resección del ganglio



Figura 7. Comprobación de la radioactividad del ganglio extirpado

VERIFICACIÓN DE LA EXTIRPACIÓN DEL NÓDULO

Es muy importante confirmar la completa remoción de toda la actividad radioactiva en los nódulos y esto se logra al aplicar la probeta dentro de la herida. Una cuidadosa medida de la actividad residual es hecha y es importante angular en todas las direcciones la probeta para que no queden nódulos residuales.

Esta es una de las claras ventajas de la cirugía radio coloidea guiada. Nos dedicamos a remover todos los nódulos radioactivos hasta que el conteo de actividad del lecho del sitio de resección del nódulo centinela es reducido a menos del 10 % de la actividad que se haya encontrado allí inicialmente (Figura 8). Después de esto debe completarse el cierre de herida y únicamente realizamos una linfadenectomía axilar de los niveles 1 y 2 si el ganglio es informado como positivo.



Figura 8. Comprobación en la axila después de extirpado el ganglio centinela para confirmar que no queda radioactividad residual.

ESTUDIO DEL GANGLIO LINFÁTICO

La evaluación del ganglio centinela se puede realizar de forma definitiva en bloques de parafina o en estudio pre-operatorio. El examen macroscópico es similar independientemente de la forma como se vaya a estudiar el ganglio.

EXAMEN MACROSCÓPICO

La descripción macroscópica del ganglio se basa en las características de forma, tamaño, superficie, coloración y consistencia. El ganglio debe ser seccionado en tantas partes como lo permita el tamaño del o los ganglios recibidos. Se examina la superficie de corte de los fragmentos en los cuales fueron seccionados el o los ganglios centinelas recibidos. Se realizan estudios citológicos mediante improntas o frotis por aposición de cada una de las caras en que fue seccionado el ganglio, estos frotis son coloreados con coloraciones convencionales (hematoxilina-eosina) y vistos durante la intervención quirúrgica. De evidenciarse macroscópicamente, una lesión compatible con metástasis cuyas células son detectadas en el estudio citológico, este resulta concluyente para lesión maligna y solamente se realizaría en este caso, estudio citológico.

EXAMEN MICROSCÓPICO

Independientemente de resultado preoperatorio positivo o negativo para tumor metastásico, se incluye todo el material para ser estudiado en bloques de parafina mediante cortes histológicos seriados.

No realizamos estudio de inmunohistoquímica durante la evaluación trans-operatoria. De los bloques definitivos de parafina se realizan los cortes para hacer estudio de inmunohistoquímica (citoqueratina A1 y A3).

El estudio de inmunohistoquímica lo realizamos en aquellos cortes definitivos donde no es evidenciable lesión metastásica franca con los métodos de coloración convencionales (H y E) o en casos de duda diagnóstica para lesión metastásica, como por ejemplo presencia de "células indeterminadas", y cuando el diagnóstico del tumor primario es un carcinoma lobulillar infiltrante.

RESULTADOS

Con la técnica combinada encontramos que la identificación fue posible solo con ^{99m}Tc en 720 de los 733 casos (98,22 %) y con azul solo en 702 de los 733 casos (95,77 %). Todo esto nos representa una exactitud de 99,32 % para la identificación del ganglio centinela (Cuadro 1).

Cuadro 1. Ganglio centinela

	Azul + ^{99m}Tc
Pacientes: 726	Ganglios: 733
	%
Identificación con ^{99m}Tc	720/733=98,22
Identificación con azul solo	702/733=95,77
Azul + ^{99m}Tc	728/733=99,32
No azul ni ^{99m}Tc	5/733=0,68

Exactitud 99,32 %

Cuando usamos la técnica de inyección del azul vital intra parenquimatoso, peri-tumoral al inicio de nuestro trabajo se obtuvo una captación del color en 49 de 53 casos o sea el 92,45 %. Cuando lo inyectamos en forma subareolar, se logró la tinción del ganglio en 613 de 624 casos (98,23 %). Es por eso que utilizamos actualmente la inyección del colorante por vía subareolar. Al combinar los 2 procedimientos la identificación se logró en 728 de los 733 casos, lo que representa el 99,32 %. En 5 casos (0,68 %) no fue posible localizar el ganglio por ninguno de los dos métodos.

La positividad de la axila de acuerdo con el tamaño del tumor se aprecia en el Cuadro 3.

La axila fue positiva en 175 de los 733 casos (23,87 %), siendo el ganglio centinela el único positivo en 86 de los 175 casos (45,71 %). De los ganglios metastásicos, 42 correspondieron a micrometástasis (24 %).

Cuadro 2. Ganglio centinela

Azul + ^{m99} Tc (n = 223)	%
Axila positiva	175/733 = 23,87
Ganglio centinela único	84/175 = 48
Micrometástasis	42/175 = 24
Falso negativo	10/175 = 5,71
Peri-tumoral	109/119 = 91,59
Subareolar	613/624 = 98,23

En todos los casos donde el ganglio centinela es negativo, se realiza inmunohistoquímica del mismo para confirmar realmente su negatividad a la coloración de hematoxilina-eosina. Tuvimos un falso negativo en la impronta y el corte congelado confirmado como micro émbolo tumoral en el ganglio centinela al corte definitivo lo que representa un 5,71 % (10/175) (Cuadro 2).

Cuadro 4. Relación de la respuesta del ganglio centinela y grupos de edades

Grupos etarios	Respuesta del ganglio centinela			
	Positivo		Negativo	
	n	%	n	%
25 - 35	2	1,4	25	7,5
36 - 45	24	17,1	86	25,7
46 - 55	51	36,4	74	22,1
56 - 65	46	32,9	118	35,2
66 - 75	13	9,3	25	7,5
76 - 85	4	2,9	5	1,5
86 - 95	0	0,0	2	0,6
Total	140	100,0	335	100,0

X² = 19,517 (P = 0,003)

Cuadro 3. Positividad en la axila según el tamaño tumoral

TNM	Pacientes: 726		Ganglios: 733		
	Axila positiva		Axila negativa		
	Nº casos	Nº casos	%	Nº casos	%
Cis Mic	113	3	2,65	110	97,35
T1a	30	2	6,67	28	93,33
T1b	151	20	13,4	131	86,75
T1c	250	71	29,4	179	71,6
T2 < 3cm	186	79	42,47	107	57,96
	733	175	23,87 %	558	76,13 %

En el Cuadro 4 se observa que entre los 36 y los 65 años hay un 83 % de pacientes con identificación del ganglio centinela.

En el Cuadro 5 no se observó mayor diferencia en la identificación del ganglio entre pre y posmenopáusicas.

La frecuencia más alta de ganglios centinelas positivos se encuentra ubicada entre los grados nucleares II y III.

Los receptores de estrógeno, progesterona y C-er-b 2 no tuvieron ninguna significación estadística en relación a la positividad del ganglio centinela.

Cuadro 5. Relación de la respuesta del ganglio centinela y la edad de la paciente

Edad	Respuesta del ganglio centinela			
	Positivo		Negativo	
	n	%	n	%
< 50 años	31	28,7	127	45,4
> 50 años	77	71,3	153	54,6
Total	108	100,0	280	100,0

$$X^2 = 8,954 (P = 0,003)$$

Cuadro 6. Relación de la respuesta del ganglio centinela y grado nuclear del tumor.

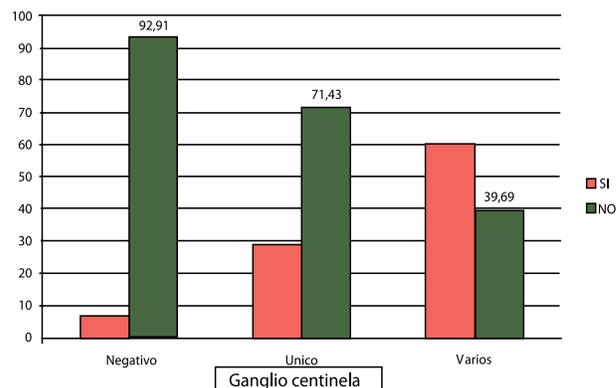
Grados	Respuesta del ganglio centinela			
	Positivo		Negativo	
	n	%	n	%
I	0	0,0	17	5,6
II	88	70,4	217	72,1
III	37	29,6	67	22,3
Total	125	100,0	301	100,0

$$X^2 = 9,045 (P = 0,011)$$

Cuadro 7. Relación del ganglio centinela en relación a factores predictivos.

Marcadores	Respuesta del ganglio centinela				P
	Positivo		Negativo		
	n	%	n	%	
Receptores de estrógenos	73	75,3	202	77,7	0,627
Receptores de progesterona	68	70,1	191	73,5	0,393
C-erb-2	6	5,6	17	6,4	0,842

Se presentaron seis complicaciones importantes de 733 casos como reacciones anafilácticas a la utilización del azul caracterizadas por 1 bronco espasmo, 2 rash, 3 rash azul generalizado y 1



Negativo	23	7,09	306	92,91	329
Único	24	28,57	60	71,43	84
Varios	38	60,31	25	39,69	63
Total	85		391		476

Figura 9. Cuadro invasión linfovascular y estado de la axila.

Cuadro 8. Relación de la respuesta del ganglio centinela y los tipos de cáncer

Tipo de cáncer	Respuesta del ganglio centinela			
	Positivo		Negativo	
	n	%	n	%
Ductal	99	73,3	237	75,0
Lobulillar	26	19,3	19	6,0
Papilar	4	3,0	35	11,1
Mucoso	3	2,2	13	4,1
Otro	3	2,2	12	3,8
Total	135	100,0	316	100,0

$$X^2 = 25,530 (P = 0,001)$$

cianosis distal, lo que representa un 1,16 % de la muestra. Todos respondieron al uso de cortisona. Se produjo en algunos casos un tatuaje azulado de la piel de la mama, la cual desapareció al poco tiempo. Se observó linfedema del antebrazo y zona metacarpo falángica en 1 caso (0,44 %) (Figura 10).



Figura 10. Complicaciones.

En la Figura 11 se aprecia que los tumores ganglios negativos independientemente de la edad poseen una mayor sobrevida que cuando el ganglio es positivo.

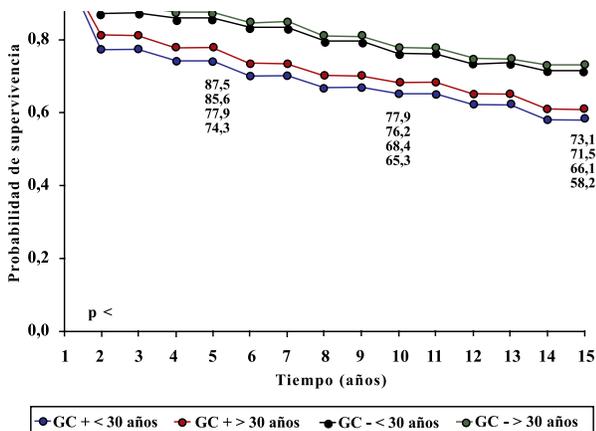


Figura 11. Curva de sobrevida Kaplan-Meier del ganglio centinela y la edad.

DISCUSIÓN

El estado de los ganglios linfáticos axilares es el más simple e importante factor pronóstico en la sobrevida de las mujeres con cáncer de mama y ha desempeñado un papel crítico en la determinación del tratamiento adyuvante y el pronóstico. La disección de los niveles I y II al parecer, es el proceder más apropiado para estadificación y control local de la axila porque

remueve la mayor parte del tejido axilar con su contenido ganglionar. El riesgo de una recidiva axilar es proporcional al número de ganglios extirpados. Varios estudios han demostrado recidivas locales del 12 % al 29 % en pacientes con axila clínicamente positiva cuando fueron tratadas con radioterapia en lugar de disección de los ganglios linfáticos, así que hacer una resección quirúrgica es obligatorio en este grupo de pacientes ⁽⁵⁻⁷⁾.

El valor del control local del tumor se vuelve crucial en mujeres con axilas clínicamente negativas. El protocolo NSABP-BO4 ⁽⁶⁻⁷⁾ informa 17,8 % de recidivas axilares cuando esta no fue tratada en pacientes con axila clínicamente negativa, mientras fue de 1,4 % en axila negativa cuando está fue tratada.

Aunque la disección axilar es un componente importante en el manejo del cáncer de mama, este procedimiento se asocia con un importante porcentaje de complicaciones. El linfedema ocurre en 15 % al 25 % ⁽⁸⁾ de las mujeres que han sufrido de una disección axilar.

La introducción de la BGC como alternativa a la disección axilar proporciona un método menos invasivo y con iguales probabilidades de precisión que la disección axilar. Es un método exacto en la estadificación del cáncer de mama y se debe identificar en más del 90 % de los pacientes y tener un porcentaje de falso negativo menor del 5 %. Los hallazgos de importantes ensayos clínicos indican la exactitud en la identificación y biopsia del ganglio centinela, la cual depende

de la experiencia del cirujano y los aspectos técnicos en su realización^(9,10).

Es básico señalar que la curva de aprendizaje es necesaria para la correcta realización del procedimiento. El grupo de McMasters y col., de la Universidad de Louisville informan, que hay una mejor identificación del ganglio y disminución de los falsos negativos después de la realización de 20 casos⁽¹¹⁾.

Basados en nuestra propia experiencia consideramos que para grupos habituados a las disecciones axilares la realización de unos 10 casos de ganglio centinela con técnica combinada sería suficiente para que el equipo de trabajo adquiriera experiencia; aunque consideramos que cada caso representa un reto para el equipo, independientemente del número de casos realizados.

La técnica combinada es un método más seguro y hace más fácil la localización del ganglio centinela, representando en nuestras manos una identificación del 99,32 % del ganglio, con 10 casos falso negativo (5,71 %). La axila fue positiva solamente en 175 casos (23,87 %), lo que se acerca al porcentaje mundial de aproximadamente 30 % de axilas con metástasis a la disección axilar cuando estas son clínicamente negativas y en 80 pacientes (45,7 %) el ganglio centinela fue el único, e igualmente se mantiene el concepto que solo el 50 % de estas axilas positivas tienen más ganglios tumorales luego de la resección del centinela. Esta positividad fue mayor mientras más grande el tamaño de la lesión reseçada (Cuadro 3), teniendo los T2 el mayor porcentaje de ganglios no centinelas, la presencia de invasión linfovascular además del grado nuclear III fueron factores importantes en relación con los ganglios centinelas positivos (Figura 9, Cuadro 6). Los receptores de estrógeno, progesterona y *Cerb2* no tienen representación significativa.

Las micrometástasis representaron el 42/175 (24 %) de las metástasis ganglionares, siendo tratadas con disección axilar en nuestros primeros

11 casos, practicamos vaciamiento axilar y no encontramos otras metástasis en este grupo de pacientes. En la actualidad las tratamos con radioterapia, ampliando el campo tangencial, guiados por el *clip* colocado en la zona operatoria de la axila (Figura 12).



Figura 12.

El ganglio centinela puede producir linfedema en un porcentaje muy pequeño cuando en la realización de la técnica, los troncos linfáticos que forman un puente de flujo linfático del brazo al resto del cuerpo se lesionan. En nuestra muestra tenemos un caso de linfedema en 733 pacientes (0,44 %). La morbilidad después del ganglio centinela solo es significativamente menor comparada con pacientes a las cuales se realizó vaciamiento axilar⁽⁸⁻¹⁰⁾.

El uso de azul de Isosulfán al 1 % o azul patente al 3 % en la identificación del ganglio centinela es un procedimiento bien establecido y aceptado en todo el mundo.

Con la inyección intra-parenquimatosa del colorante azul en forma peri-tumoral, se han obtenido buenos resultados en la localización del ganglio centinela 109/119 (91,59 %). Con la inyección del colorante azul subareolar, se alcanza una excelente identificación del ganglio centinela se logran 109/624 (98,23 %). Estos

hallazgos tienen importantes implicaciones para identificar el ganglio centinela en pacientes con cánceres multicéntricos y cánceres subclínicos. Con la inyección subareolar también se elimina el problema de que pueda observarse el verdadero ganglio centinela en la base de la axila, en los pacientes con tumores ubicados en la parte superior del cuadrante súpero-externo (cola de la mama).

Se acepta en forma general que no es necesario realizar vaciamiento axilar en las pacientes con carcinoma ductal *in situ*, para su estadificación o como parte de su tratamiento⁽¹¹⁾. Sin embargo, en esta era del ganglio centinela para el carcinoma invasor, se ha presentado un incremento de micrometástasis. Pendas y col., del Centro del Cáncer Moffitt, han investigado la presencia de micrometástasis e informaron que de 87 pacientes con carcinoma ductal *in situ*, el ganglio centinela fue positivo en 5 casos (6 %), en tres casos sólo por inmunohistoquímica y en los dos restantes por hematoxilina-eosina e inmunohistoquímica⁽¹³⁾.

Cox y col.⁽¹⁰⁾, informaron que el 13 % de sus pacientes con carcinoma *in situ* tuvieron el ganglio centinela positivo y él puntualiza que el significado clínico de la enfermedad axilar en pacientes con carcinoma ductal *in situ* es completamente desconocido y su detección puede resultar en el sobre tratamiento de las pacientes, que como grupo presentan un excelente pronóstico.

En nuestro grupo de pacientes en quienes se realizó el ganglio centinela por carcinoma *in situ* se identificó ganglio tumoral positivo, en 3 de 113 casos (2,65 %). La realización selectiva del mapeo linfático para carcinoma *in situ* debe ser efectuada entre pacientes con tumores de alto grado o micro invasión^(10,14).

Como fue propuesto originalmente por Huvos y col., en 1971⁽¹⁶⁾ en la 5ª edición del Manual de Estadificación de Cáncer de Mama, se utilizó un punto de corte de 2 mm como el límite superior para clasificar las micrometástasis. Tales lesiones fueron reconocidas como clínicamente sin

importancia y fueron clasificadas como pN1.

Los avances técnicos en inmunohistoquímica y biología molecular han capacitado a los patólogos en identificar lesiones microscópicas tan pequeñas como aisladas células tumorales. El problema que se nos plantea es cual es el tamaño más pequeño que se debe considerar límite para definir una micrometástasis.

Para la 6ª edición del Manual de Estadificación de Cáncer de Mama⁽¹⁷⁾ ha sido propuesto que el depósito aislado de células tumorales que tengan diámetro máximo no mayor de 0,2 mm (200 µm) se le asignó la clasificación pNo. Micrometástasis deben ser definidas como el depósito de células tumorales mayor de 0,2 mm (200 µm) pero no mayor de 2 mm y debe ser clasificado como pN1mi.

El significado pronóstico de las micrometástasis en el ganglio centinela continúa siendo un aspecto controversial. Existen aspectos críticos sobre las micrometástasis que las definen como desplazamientos artificiales y no metástasis biológicas:

1. Se necesitan ensayos prospectivos para establecer el significado pronóstico.
2. No alteran el tratamiento, especialmente si son diagnosticadas solo por inmunohistoquímica.

Hansen N y col. del *John Wayne Cancer Institute*⁽¹⁸⁾ con un seguimiento promedio de 72,5 meses en pacientes con depósitos de tumores de micrometástasis pN(i+) o pN1mi, no parecen tener peor sobrevida libre de enfermedad o sobrevida global comparados con pacientes con ganglio centinela negativo. Hubo una significativa disminución de la sobrevida global con pacientes con macrometástasis en el ganglio centinela pN1. Lo cual fue reconfirmado en un estudio multicéntrico Cohort sobre el valor pronóstico de las micrometástasis en cáncer de mama coordinado por Gobardhan P, en los diversos centros oncológicos de Holanda⁽¹⁹⁾.

Weiser y col., establecieron que pacientes con tumores iguales o menores a 1 cm, sin invasión linfovascular y con micrometástasis en el ganglio

centinela, tenían muy bajo riesgo de ganglios no centinelas positivos y que por tanto podrían no requerir de disección axilar ⁽²⁰⁾.

En un reciente trabajo de Galimberti y col., del Instituto Europeo de Oncología en 367 pacientes tratados entre 1999 y 2007, con un análisis multivariable sobre el tamaño del tumor y el grado nuclear, demostraron que por la alta sobrevida alcanzada a los cinco años de 97,3 % y la baja incidencia de recidiva axilar, la disección axilar no debe realizarse en tumores pequeños y bajo grado tumoral ⁽²¹⁾.

El Colegio Americano de Patólogos ha estimado que células positivas sólo a la citoqueratina no deben ser utilizadas para sobreestimar la enfermedad. Un artificio que ha sido informado como error al interpretar una metástasis del cáncer de mama es la presencia, en el seno del linfonódulo, de macrófagos que contienen pigmento marrón, que es usualmente hemosiderina ⁽²²⁾. Otro artificio que se presenta en el seno subcapsular del ganglio linfático son células flotantes en el fluido linfático que han sido introducidas en el espacio linfático al realizar la toma de biopsias en el tumor primario ⁽²⁰⁾.

Uno de los puntos de mayor controversia actual es no efectuar el vaciamiento axilar con ganglio centinela positivo. En el *Memorial Sloan Kettering Cancer Center*, Van Zee y col., desarrollaron a partir de los factores clínicos patológicos un modelo estadístico llamado nomograma en el que el resultado final da un porcentaje de afectación de los ganglios no centinelas en caso de que la BGC de positivo. El resultado es una probabilidad expresada en porcentaje pero no establece una conducta a seguir ⁽²¹⁻²³⁾. El *MD Cancer Center* desarrolló un sistema de valores a partir de un estudio en que los factores clínicos patológico predictores independientes encontraron (tamaño tumoral de más de 2 cm, invasión linfovascular, tamaño de la metástasis en el ganglio centinela mayor de 2 mm y número de ganglios centinelas extraídos mayor o igual a 3, eran colocados en un sistema

estadístico-matemático que asigna valores de 2 hasta 4. La predicción de la presencia de ganglios no centinelas positivos es fácil en los extremos ⁽²⁴⁾.

En el NSABP-B32, se hicieron dos grupos de trabajo en el grupo 1 ganglio centinela más disección axilar y en el grupo 2 que consistió en vaciamiento axilar y solo cuando este era positivo dentro de los diferentes objetivos; utilizando los datos estadístico de Kaplan-Meier se estima que la sobrevida global era 96,4 % en el grupo 1 y 95,0 % en el grupo 2 a los ocho años. Las recidivas locorregionales en el grupo 1 fueron 54 y 49 en el grupo 2 (P 0,55). Y hubo 8 recidivas axilares en el grupo 1 y 14 en el grupo 2 (P 0,22).

Ninguna diferencia fue observada en la sobrevida y el control locorregional de ambos grupos. Weaver y col. en una revisión de 3 887 pacientes con los ganglios centinelas negativos en el trabajo del NSABP-B32 ⁽²⁴⁻²⁷⁾ encontró 15,9 % metástasis ocultas de las cuales eran 11,1 % células tumorales aisladas 4,4 % micrometástasis. Los cinco años de sobrevida para los pacientes con metástasis ocultas fueron 94,6 % para sobrevida global y 86,4 % para sobrevida libre de enfermedad; la sobrevida estimada para los pacientes en que las metástasis ocultas no fueron detectadas fueron 95,8 % y 85,2 % respectivamente. Entre los pacientes donde no se detectó metástasis ocultas hubo 14 recidivas regionales 0,4 % y 94 metástasis a distancias 2,9 %. Entre los pacientes en que se encontró metástasis ocultas hubo 7 recidivas regionales 1,1 % y 23 metástasis a distancia 3,3 %. Las metástasis ocultas fueron una variable con pronóstico independiente en pacientes con nódulos centinelas negativos al examen inicial, sin embargo, la magnitud de la diferencia en los resultados a los 5 años fue pequeña 1,2 %.

En el ACOSOG Z0011, gemelo del Z0010, las pacientes sometidas a cirugías preservadoras con tumores T1 y T2, con BGC positiva que ya tenían indicaciones de radioterapia por su cirugía preservadora y que recibieron terapia sistémica

con quimioterapia, fueron divididas en forma aleatorias a un grupo de disección axilar y otro de observación ⁽²⁷⁾.

En el grupo que se realizó vaciamiento axilar la sobrevida global fue de 91,8 % y en el grupo de observación que se realizó solo BGC 92,5 %. En el grupo de vaciamiento axilar 97 de 335 (27,3 %) tuvo metástasis adicionales, la recidiva locorregional los 5 años fueron 1,6 % en el grupo observacional del ganglio centinela solo y 3,1 % en el grupo que se realizó vaciamiento axilar. Guigliano y col., concluyeron que existía una tendencia estadísticamente positiva en los resultados que sugería que la disección axilar no tenía impacto favorable en pacientes de enfermedad ganglionar limitada ⁽²⁸⁾.

Uno de los aspectos más importantes a evaluar es la tasa de falsos negativos, la cual se calcula

considerando el número de casos en que el linfonódulo centinela fue negativo existiendo ganglios positivos en el resto de la axila y esa cifra se divide por el número total de casos con linfonódulos positivos con metástasis axilar.

La seguridad de la biopsia del linfonódulo centinela se relaciona directamente con el fracaso en la correcta identificación del estatus histológico ganglionar, lo cual se traduce en la presencia de un falso negativo. Esta posibilidad incide en dos aspectos importantes: el índice de recidiva locorregional y la sobrevida.

En la literatura mundial han sido publicadas algunas series sobre recidivas en la axila en pacientes en los cuales no se realizó disección axilar y el ganglio centinela fue diagnosticado como negativo (Cuadro 9).

Cuadro 9. Recidiva axilar en ganglio centinela negativo

Estudio	Promedio seguimiento (meses)	Nº casos	Recidiva local	Porcentaje (%)
CserniG ⁽²⁹⁾	15	100	1	
Roumen R ⁽³⁰⁾			1	1
Salmon RJ ⁽³¹⁾	19	208		1
Chung MA ⁽³²⁾	26	383	3	1,4
Roka S ⁽³³⁾	19,5	268	2	1,44
Barbera L ⁽³⁴⁾		100	1	0,37
Meijer S ⁽³⁵⁾	47		1	1
Yen TW ⁽³⁶⁾		361	1	
Estourgie SH ⁽³⁷⁾	22	159	1	0,27
Badgwell BD ⁽³⁸⁾	32	4 008	1	0,62
Naik AM ⁽³⁹⁾	31	106	10	0,25
Vander Vegt B ⁽⁴⁰⁾	35	104	1	0,94
Torrenge H ⁽⁴¹⁾	57	222	1	0,96
Langer I ⁽⁴²⁾	42	953	1	0,7
Veronesi U ⁽⁴³⁾	38	439	3	0,31
Smidt ML ⁽⁴⁴⁾	26	633	2	0,45
Jeruss JS ⁽⁴⁵⁾	27,4	580	2	0,32
Giard S ⁽⁴⁶⁾	20	113	1	0,17
KokkeMC ⁽⁴⁷⁾	37,5	50	1	0,88
Snoj M ⁽⁴⁸⁾	26		1	2
Totales	24,78	8 787	36	0,40

En nuestra casuística no tenemos ningún caso con recidiva local.

Las reacciones anafilácticas al colorante vital ocurren en menos del 2 % de los casos al realizar el mapeo linfático. Se presentaron solamente 6 casos de estas reacciones en nuestra muestra (1,16 %), a pesar de que utilizamos en forma rutinaria 500 mg de succinato sódico de hidrocortisona.

En cuanto a la segunda estrategia para omitir la disección axilar en caso de BGC positiva se ha considerado que la quimioterapia y la radioterapia pueden controlar la enfermedad axilar remanente. Los campos tangenciales de radioterapia externa utilizados en cirugía preservadora de la mama abarcan entre un tercio y dos tercios de la axila, es decir los niveles I y II de Berg ⁽⁴⁹⁾. El estudio AMAROS (*The after mapping of the axilla: Radiotherapy or surgery*), es un estudio fase III de la EORTC (Organización Europea para la investigación y el tratamiento del cáncer), aun activo, que arrojará conclusiones sobre el control de la radioterapia sobre la axila luego de BGC positiva. En el estudio MIRROR casi 2 600 pacientes con tumores de características biológicas favorables, sin indicación de adyuvancia sistémica con quimioterapia, con ganglios centinelas pN0, células tumorales aisladas pN0 (i+) o positivos para micrometástasis pN1mi, fueron separados en forma aleatoria para solo ganglio centinela, completar la disección axilar o radioterapia a la axila. En este estudio omitir la disección axilar o la radioterapia a la axila en pacientes con BGC positiva para micrometástasis resultó en una mayor tasa de recaída axilar a los 5 años ⁽⁵⁰⁾.

Podemos concluir que la técnica del ganglio centinela no es un procedimiento complicado, pero si amerita un entrenamiento adecuado y

meticuloso. El dominio de ella requiere realizar una curva de aprendizaje, lo cual asegurará en el futuro una excelente precisión en la determinación del ganglio, con beneficios para el paciente, al disminuir la morbilidad de la disección axilar y asegurar una exacta estadización de la enfermedad. Para el cirujano, al ser mucho más efectivo en tratamiento quirúrgico del carcinoma mamario, con menor morbilidad y menor tiempo de recuperación para la paciente. Para el oncólogo médico, el cual aunque tenga menor número de ganglios axilares extirpados, cada uno de ellos estará exhaustivamente evaluado y de esta manera, aunado a las características clínicas del paciente y anatomopatológicas de la lesión primaria, podrá realizar un tratamiento certero y efectivo. En última instancia para la técnica misma, al ser utilizada de manera masiva y segura, probablemente demostrará ser tan eficiente como la disección axilar baja en términos de recidiva local y sobrevida y de esta manera llegar a ser el procedimiento estándar en el tratamiento de cáncer de mama.

La combinación de Azul con ^{99m}Tec es idónea y permite una mejor, más fácil y segura identificación del ganglio centinela.

Es indispensable el trabajo multidisciplinario, en equipo conformado por cirujano, médico nuclear y patólogo.

Es importante que cada grupo de trabajo adquiera su propia experiencia en el manejo de la paciente a quien se le realice el ganglio centinela, con protocolos estrictos de inclusión y exclusión, seguimientos bien llevados y esperar los resultados de la experiencia internacional, con mayor número de pacientes y mayor tiempo de seguimiento, para evaluar nuestro trabajo y decidir el futuro de esta técnica.

REFERENCIAS

1. Cabañas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer*. 1977;39(2):456-466.
2. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, et al. Technical details of intra-operative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg*. 1992;127:392-399.
3. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg*. 1994;229:391-401.
4. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT. Surgical resection and radio localization of the sentinel node lymph node in breast cancer using gamma probe. *Surg Oncol*. 1993;2:335-340.
5. Hernández G, Contreras A, Betancourt L, Acosta V, Pérez R, Gómez A, et al. Reunión de consenso ganglio centinela en cáncer de mama. *Rev Venez Oncol*. 2010;22(2):133-141.
6. Shethy MR, Reiman HM Jr. Tumour size and axillaries metastases, a correlative occurrence in 244 cases of breast cancer between 1980 and 1995. *Eur J Surg Oncol*. 1997;23:139-141.
7. Fisher B, Redmond C, Fisher ER, Bauer M, Wolmark N, Wickerham DL, et al. Ten years results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. *N Engl J Med*. 1985;312:674-681.
8. Fisher B, Jeong JH, Anderson S, Bryant J, Fisher ER, Wolmark N. Twenty-five-year follows up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med*. 2002; 347(8):567-575.
9. McLaughlin SA, Wright MJ, Morris KT, Sampson MR, Brockway JP, Hurley KE, et al. Prevalence of lymphedema in women with breast cancer 5 years after sentinel lymph node biopsy or axillaries dissection: Patient perceptions and precautionary behaviours. *J Clin Oncol*. 2008;26:5220-5226.
10. Hernández Muñoz G, Paredes H, Manzo A, Marín C, Hernández J. Experiencia de la Unidad de Mastología de la Clínica Leopoldo Aguerrevere. En: Hernández G, Barros A, Del Castillo R, editores. *Ganglio centinela en Mastología*. Buenos Aires, Argentina: Editorial Médica Panamericana; 2005.p.305-309.
11. McMasters KM, Wong SL, Chao C, Woo C, Tuttle TM, Noyes RD. Defining the optimal surgeon experience for breast cancer sentinel lymph node biopsy: A model for implementation of new surgical techniques. *Ann Surg*. 2001;234:292-300.
12. Silverstein M, Poller D, Waismen J. Clasificación pronóstica del carcinoma ductal *in situ* de la mama. En: Gerardo Hernández M, editor. *Avances en Mastología*. 2ª edición. Caracas, Venezuela: Editorial Cromotip; 1996.
13. Pendas S, Dauway E, Giuliano R, Ku N, Cox CE, Reintgen DS. Sentinel node biopsy in ductal carcinoma *in situ*. *Ann Surg Oncol*. 2000;7:15-20.
14. Metzger U, Mosseri V, Clovrg KB. Axillaries node involvement in breast carcinoma less than 3 cm in diameter. *Breast Cancer Res Treat*. 1996;32:42-46.
15. Mustafa IA, Cole B, Wanebo HJ, Bland KI, Chang HR. The impact of histopathology on nodal metastases in minimal breast cancer. *Arch Surg*. 1997;132:384-391.
16. Huvos AG, Hutter, Berg JW. Significance of axillaries macro metastasis and micro metastasis in mammary cancer. *Ann Surg*. 1971;173:44-46.
17. Breast JN. American Joint Committee on Cancer: AJCC Staging manual. 6ª edición. Nueva York, NY: New York Springer; 2002:171-180.
18. Hansen NM, Grube B, Ye X, Turner RR, Brenner RJ, Sim MS, et al. Impact of micro metastases in the sentinel node of patients with invasive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27:4679-4684.
19. Gobardhan PD, Elias SG, Madsen EV, van Wely B, van den Wildenberg F, Theuissen EB, et al. Prognostic value of lymph node micro metastases in breast cancer: A multicenter cohort study. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(6):1657-1664.
20. Weiser MR, Montgomery LL, Tan LK, Susnik B, Leung DY, Borgen PI. Lymphovascular invasion the predictions of sentinel node metastasis in breast cancer patients with positive sentinel nodes. *Ann Surg Oncol*. 200;8(2):145-149.
21. Galimberti V, Botteri E, Chifu C, Gentilini O, Luini A, Intra M, et al. Can we avoid axillaries dissection in the micro metastatic sentinel node in breast? *Breast Cancer Res Treat*. 2011. April 6. [Epub ahead of print].
22. Carter BA, Page DL. Sentinel lymph node histopathology in breast cancer: Minimal disease versus artifact. *J Clin Oncol*. 2006;24(13):1978-1979.
23. Van Zee KJ, Manasseh DM, Bevilacqua JL, Boolbol SK, Fey JV, Tan LK, et al. A norm gram for predicting the like hood of additional nodal metastases in breast cancer patients with a positive sentinel node biopsy.

- Ann Surg Oncol. 2003;10:1140-1151.
24. Park J, Fey JV, Naik AM, Borgen PI, Van Zee KJ, Cody HS 3rd. A declining rate of completion axillaries dissection in sentinel lymph node-positive breast cancer patients is associated with the use of a multivariate norm gram. *Ann Surg Oncol.* 2007;245:462-468.
 25. Hwang RF, Krishnamurthy S, Hunt KK, Mirza N, Ames FC, Feig B, et al. Clinic pathologic factors predicting involvement of non sentinel axillaries nodes in women with breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2003;10:248-254.
 26. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Ashikaga T. Technical outcomes of sentinel-lymph-node resection and conventional axillaries-lymph-node dissection in patients with clinically node-negative breast cancer: Results from the NSABP B-32 randomized phase III trial. *Lancet Oncol.* 2007;8:881-888.
 27. Weaver DL, Ashikaga T, Krag DN, Skelly JM, Anderson SJ, Harlow SP, et al. Effect of occult metastases on survival in node-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2011;364:412-421.
 28. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, et al. Axillaries dissection vs. no axillaries dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: A randomized clinical trial. *JAMA.* 2011;305:569-575.
 29. Cserni G. Axillar's recurrence of breast cancer following negative sentinel lymph node biopsy and axillaries disease. *Eur J Surg Oncol.* 2000;26:629-630.
 30. Roumen RM, Knijt GP, Liem IH, Van Beech MW. Treatment of 100 patients with sentinel node-negative breast cancer without axillaries dissection. *Br J Surg.* 2001;88:1639-1643.
 31. Salmon RJ, Bounillet TH, Lewis JS, Clough KB. Recurrence in the axils after sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2002;28:199.
 32. Chung MA, Steinhoff MM, Cady B. Clinical axillaries recurrence in breast cancer patients after a negative sentinel node biopsy. *Am J Surg.* 2002;(184)4:310-314.
 33. Roka S, Koustantini KD, Heckd, Schrenk P. Axillar's recurrence after sentinel node biopsy. *European Surgery.* 2002;34:280-285.
 34. Barbera L, Illanes L, Terrier F, Dopta G. Sentinel lymph nodes in breast cancer. Multidisciplinary approach; critical analysis of the learning curve; results obtained with a radiopharmaceutical not previously utilized. *Rev Esp Med Nucl.* 2001;20(4):269-275.
 35. Meijer S, Torrenga H, van der Sijp JR. Negative sentinel node in breast cancer patients a good indicator for continued absence of axillaries metastases. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2002;146(20):942-946.
 36. Yen TW, Mann GN, Lawton TJ, Livingston RB, Anderson BO. An axillaries recurrence of breast cancer following a negative sentinel lymph node biopsy. *Breast J.* 2003;9:234-236.
 37. Estourgie SH, Nieweg OE, Valdes Olmos RA, Rutgers EJ, Peterse JL, Kroon BB. Eight false negative sentinel node procedures in breast cancer: What went wrong? *Eur J Surg Oncol.* 2003;29:336-340.
 38. Badgwell BD, Povoski SP, Abdessalam SF, Young DC, Farrar WB, Walker MJ. Patterns of recurrence after sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2003;10(4):376-380.
 39. Naik AM, Fey J, Gemignani M, Heerdt A, Montgomery L, Petrek J, et al. The risk of axillaries relapse after sentinel lymph node biopsy for breast cancer is comparable with that of axillaries lymph node dissection: A follow-up study of 4 008 procedures. *Ann Surg.* 2004;240(3):462-468.
 40. van der Vegt B, Doting MH, Jager PL, Wesseling J, de Vries J, van der Vegt B, et al. Axillaries recurrence after sentinel lymph node biopsy. *Eur J Surg Oncol.* 2004;30(7):715-720.
 41. Torrenga H, Fabry H, van der Sijp JR, van Diest PJ, Pijpers R, Meijer S. Omitting axillaries lymph node dissection in sentinel node negative breast cancer patients is safe: A long term follow-up analysis. *J Surg Oncol.* 2004;(1)88:4-7.
 42. Langer I, Marti WR, Guller U, Moch H, Harder F, Oertli D, et al. Axillaries recurrence rate in breast cancer patients with negative sentinel lymph node (SLN) or SLN micro metastases: Prospective analysis of 150 patients after SLN biopsy. *Ann Surg.* 2005;241(1):152-158.
 43. Veronesi U, Galimberti V, Mariani L, Gatti G, Paganelli G, Viale G, et al. Sentinel node biopsy in breast cancer: Early results in 953 patients with negative sentinel node biopsy and no axillaries dissection. *Eur J Cancer.* 2005;41(2):231-237.
 44. Smidt ML, Janssen CM, Kuster DM, Bruggink ED, Strobbe LJ. Axillaries recurrence after a negative sentinel node biopsy for breast cancer: Incidence and clinical significance. *Ann Surg Oncol.* 2005;12(1):29-33.
 45. Jeruss JS, Winchester DJ, Sener SF, Brinkmann EM, Bilimoria MM, Barrera E Jr. Axillaries recurrence after sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol.* 2005;12(1):34-40.

46. Giard S, Chauvet MP, Houpeau JL, Baranzelli MC, Carpentier P, Fournier C. Sentinel node biopsy without systematic axillaries dissection: Study about 1 000 procedures. *Gynecol Obstet Fertil.* 2005;33(4):213-219.
47. Kokke MC, Jannink I, Barneveld PC, van der Linden JC, Gelderman WAH, Wissing JC, et al. Incidence of axillaries recurrence in 113 sentinel node negative breast cancer patients: A 3-year follow-up study. *Eur J Surg Oncol.* 2005;(31):221-225.
48. Snoj M, Bracko M, Sabar I. Axillaries recurrence rate in breast cancer patients with negative sentinel lymph node. *Croat Med J.* 2005;46(3):377-381.
49. Meijen P, Rutgers E J T, van de Velde C J. Amaros: After mapping of the axillaries, radiotherapy o surgery. *Trial Update. Eur J Cancer.* 2004;2(Suppl 3):79.
50. Tjan-Heijnen V C, Pepels M J., de Boer M. Impact of omission of completion axillaries lymph node dissection (cALND) or axillaries radiotherapy (ax RT) in breast cancer patients with micro metastases (pN0i+mi) in the sentinel lymph node (SN): Results from the MIRROR study. *J Clin Oncol.* 2009;27(Suppl):18.