

ARTÍCULO ESPECIAL

Actualización del consenso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama

Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria*

RESUMEN

La biopsia selectiva del ganglio centinela es una técnica diagnóstica útil en el manejo del carcinoma de mama que se ha introducido en la práctica clínica con una gran difusión y aceptación. Sus resultados permiten realizar una adecuada estadificación con una menor morbilidad asociada. No obstante, en la actualidad, existen numerosas variaciones metodológicas en su ejecución pendientes de ser contestadas en ensayos e investigaciones en curso. Esto implica realizar Reuniones de Consenso para tratar de homogeneizar los aspectos relacionados con el método y la indicación de la técnica. En este documento se reflejan las conclusiones de la Reunión de Consenso celebrada recientemente en Valencia y organizada por la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria y que actualiza las correspondientes a consensos previos.

Palabras clave: Biopsia selectiva del ganglio centinela. Cáncer de mama. Diagnóstico molecular.

ABSTRACT

Sentinel lymph node biopsy is a useful diagnostic tool in breast cancer management that, after introduced into clinical practice, has been widespread and accepted throughout. Its results allow an adequate staging along with less associated morbidity. However, actually there are several and varied performing methods in use which are awaiting for validation in different assays and research projects. This means the need of meeting of different specialists to, by agreement, try to homogenize aspects related to indications and procedures. In this document we disclose the conclusions agreed in the Consensus Meeting held recently in Valencia organized and under the sponsorship of the Spanish Society of Senology and Breast Pathology, and that updates previous Consensus documents.

Key words: Sentinel node biopsy. Breast cancer. Molecular diagnosis.

*Autores:

L. Bernet. Anatomía Patológica. Hospital Lluís Alcanyis. Xàtiva. Valencia.
A. Piñero. Cirugía General. Hospital Virgen de la Arrixaca. Murcia.
S. Vidal-Sicart. Medicina Nuclear. Hospital Clínic. Barcelona.
R. Cano. Anatomía Patológica. Hospital de la Ribera. Alzira. Valencia.
J. M. Cordero. Medicina Nuclear. Hospital General Universitario de Ciudad Real.
J. Giménez. Cirugía General. Instituto Valenciano de Oncología. Valencia.
J. Torró. Cirugía General. Hospital Lluís Alcanyis. Xàtiva. Valencia.
F. Tresserra. Anatomía Patológica. Instituto Dexeus. Barcelona.
I. Aranda. Anatomía Patológica. Hospital General de Alicante.
V. Vallejos. Medicina Nuclear. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona.
E. Iglesias. Cirugía General. Hospital Arnau de Vilanova. Lérida.
C. Vázquez. Cirugía General. Instituto Valenciano de Oncología. Valencia.
B. Navarro. Radiología. Instituto Dexeus. Barcelona.

Recibido: 02-12-10.
Aceptado: 17-12-10.

Correspondencia: Laia Bernet. Servicio de Patología. Hospital Lluís Alcanyis. Ctra. de Xàtiva a Silla, km 2. e-mail: bernet_lai@gva.es

INTRODUCCIÓN

La biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) es un procedimiento ya aceptado para la estadificación axilar del cáncer de mama y que permite seleccionar un subgrupo de pacientes susceptible de cirugía axilar conservadora. Su uso 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 grupos.

No obstante, y precisamente por su extraordinaria difusión, existen importantes variaciones metodológicas a la hora de aplicarse, unas con mayor importancia que otras en el resultado global de la técnica, lo que obliga a considerar la realización de estudios relacionados con diferentes aspectos de las indicaciones y detalles del método técnico.

Mientras esperamos los resultados de estos estudios y apoyándonos en la extensísima literatura médica existente sobre este procedimiento diagnóstico, debemos basar la práctica clínica en las recomendaciones de Reuniones de Consenso o Reuniones de Expertos, tanto nacionales como internacionales.

En este sentido, aunque existe como referencia reciente la recomendación de la American Society of Clinical Oncology (ASCO) del año 2005, en el ámbito nacional se han realizado varias reuniones bajo los auspicios de la Asociación Española de Cirujanos y la Sociedad Española de Oncología Quirúrgica.

Era oportuno, pues, convocar y desarrollar una Reunión de Consenso Nacional sobre la BSGC en el Cáncer de Mama, que actualizase, ratificando o no las cuestiones consensuadas en las reuniones anteriores y añadiese nuevos aspectos que han ido surgiendo en los últimos años, sobre todo en relación con las indicaciones del procedimiento y la técnica de estudio del/los ganglio(s) obtenido(s).

A continuación se transcriben las conclusiones de la Reunión de Consenso que se celebró en Valencia, el 12 de Mayo de 2010, organizada por la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. Al igual que en consensos previos, los participantes (especialistas en Cirugía General, Ginecología y Obstetricia, Anatomía Patológica, Medicina Nuclear, Oncología Médica y Oncología Radioterápica – ver listado al final del texto -) pertenecen a grupos con amplia y demostrada experiencia con esta técnica.

CUESTIONES CONSENSUADAS

La biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) es el procedimiento más adecuado para la estadificación regional del cáncer de mama.

Ante la falta de estudios prospectivos y aleatorizados sobre distintos aspectos de la BSGC, y debido a su amplia difusión y aplicación, es necesario precisar los criterios de indicación, aspectos técnicos específicos y proceso de validación, objeto de esta Reunión de Consenso. Esta 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).

I. Definiciones

Se considera ganglio centinela (GC), desde el punto de vista de Medicina Nuclear, al ganglio o ganglios detectables en la linfogammagrafía, especialmente si están conectados a un canal linfático. Se consideran ganglios se-

cundarios o accesorios aquéllos que presentan una captación del trazador en la línea de progresión linfática desde el GC, habitualmente con menor actividad claramente diferenciada.

Se considera como GC *en el acto quirúrgico*, aquel que presenta una actividad representativa y que está ubicado en el área preseleccionada gammagraficamente. Se considera ganglio secundario o accesorio aquél identificado o no previamente en la linfogammagrafía, que tenga una actividad significativamente menor en la misma área de drenaje del GC.

II. Criterios de indicación y exclusión

Es recomendable el diagnóstico histológico de carcinoma para indicar la BSGC. También se contempla su indicación en casos cuyas pruebas de imagen sean altamente sugestivas de carcinoma y citología compatible con carcinoma.

II.a Criterios de indicación:

- Se recomienda en carcinomas T1 y T2 siempre que la axila sea clínica, ecográfica y patológicamente (si procede, ya sea cito o histológicamente) negativa.
- En los casos de tumores multifocales es posible realizar la BSGC y en los multicéntricos es aceptable con nivel de evidencia IV.
- En los casos de carcinoma intraductal extenso (mayores de 4 cm de diámetro) y de alto grado y/o con comedonecrosis y/o en los que vayan a tratarse con mastectomía.
- En el carcinoma de mama en el varón se podrá aplicar siguiendo las mismas indicaciones que en la mujer.
- La realización de una biopsia escisional previa no contraindica la realización de la BSGC siempre que no aparezcan criterios de exclusión.
- En pacientes con axila clínica / ecográficamente negativa de inicio, es recomendable la realización de la BSGC previa al tratamiento sistémico primario con un nivel III de evidencia. Es aceptable su realización posterior al tratamiento sistémico primario en el contexto de ensayos clínicos.
- No existe evidencia para desaconsejar la BSGC en mujeres gestantes o púerperas lactantes, previa retirada de la lactancia 24 h. Se recomienda utilizar la mínima dosis posible y el mismo día de la cirugía. En estos casos, *está contraindicado el uso de cualquier colorante vital*.
- En los casos de cirugía mamaria plástica de aumento o reducción previa no existe evidencia para contraindicar la BSGC.
- En pacientes con cirugía conservadora con BSGC previa por carcinoma no hay evidencia para contraindicar una nueva BSGC, aunque es aconsejable la valoración individual de cada caso.

II.b Criterios de exclusión o contraindicación:

- No está indicada antes ni después de terapia sistémica primaria en carcinoma localmente avanzado cuando hay afectación ganglionar.
- La sospecha de afectación ganglionar mediante pruebas de imagen (ecografía) y, al menos, citología compatible con metástasis de carcinoma de las adenopatías sospechosas.
- Carcinoma inflamatorio.

III. Aspectos de Medicina Nuclear

- La técnica imprescindible incluye el uso de radiotrazador como marcador del ganglio. 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. Se desaconseja la técnica con el uso exclusivo de colorante.
- Los trazadores isotópicos recomendables son el nanocoloide 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 clínica.
- La actividad total administrada oscilará entre 18,5 y 111 MBq (0,5 y 3 mCi) inyectados entre las 2 y 24 horas antes de la cirugía.
- La localización anatómica de la inyección del radiotrazador será, preferiblemente, intra-peritumoral. La inyección periareolar y/o subdérmica, también serían una opción de inicio. En el caso de carcinomas de mama multifocales o multicéntricos, se considera aceptable la inyección periareolar, al igual que la intradérmica en el cuadrante que albergue a las lesiones (en el caso de lesiones multifocales), o el uso de inyecciones intra o peritumorales en cada lesión, de acuerdo con las características de cada enferma y con los procedimientos establecidos en los comités de mama de cada centro.
- Sería recomendable en las lesiones no palpables, e imprescindible en la técnica de SNOLL (sentinel node and occult lesion localization), realizar la inyección intra-peritumoral del trazador de forma asistida por métodos de imagen (ecografía o estereotaxia). En los casos de 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 periareolar, pericavitaria o intradérmica del trazador.
- Es imprescindible la realización preoperatoria de una *linfogamagrafía* en el periodo postinyección del radiotrazador, con la finalidad de confirmar la migración y evidenciar drenajes extraaxilares. Se

debe realizar lo más cerca posible del momento de la intervención. En caso de no migración y no visualizar 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 GC en la linfogamagrafía 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 extraaxilares.
- Aunque no es imprescindible para la realización de la técnica, salvo en el caso de que se empleen gammacámaras 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 radiotrazador y la obtención de las imágenes gamma-gráficas.
- La realización de un estudio PET-CT con 18FDG no está indicado en la estadificación de la axila como sustituto de la 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.

IV. Aspectos técnicos quirúrgicos

- 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.
- La intervención de BSGC puede realizarse mediante anestesia general o bien bajo anestesia local o locoregional con sedación, como gesto quirúrgico independiente o de forma simultánea al tratamiento del tumor. En el uso del colorante, este se debería inyectar con los pacientes bajo control anestésico y es recomendable la administración de antihistamínicos y corticoides como profilaxis de reacciones alérgicas.
- La secuencia temporal de la BSGC y el tratamiento del tumor es indiferente excepto en el caso de que el estudio intraoperatorio se realice por técnica molecular (ver apartado V), donde está indicado iniciar la intervención por la axila a fin de evitar contami-

naciones de tejido mamario y optimizar el tiempo de quirófano.

- 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 gammagráfica de GC(s) en la cadena mamaria interna debe conllevar su biopsia, siempre que 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 radiotrazador o el seguimiento clínico y con técnicas de imagen.
- Es obligatoria la obtención de un consentimiento informado específico para el procedimiento en todos los casos.
- 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 GC.

V. Aspectos relacionados con el procesamiento y estudio de la pieza quirúrgica

- El diagnóstico del/los GC debe ser intraoperatorio siempre que sea posible con la intención de aumentar la eficiencia de la técnica, realizando la linfadenectomía axilar en caso de ganglio axilar afecto y evitando, de esta forma, reintervenciones.
- Las implicaciones en el manejo de estos pacientes, que se verán más adelante, excluyen de lo anterior los ganglios biopsiados de la cadena mamaria interna y, por tanto, la biopsia intraoperatoria del ganglio de la mamaria interna no es necesaria porque no entraña ningún gesto quirúrgico adicional.
- Se recomienda aceptar un número máximo de tres ganglios centinela aunque es aceptable hasta cuatro.
- La recomendación para el estudio intraoperatorio del/los GC es utilizar una técnica cuantitativa de análisis por amplificación de mRNA, con puntos de corte bien definidos para evitar los resultados falsos positivos, y que permitan distinguir el tamaño de las metástasis. Para garantizar la especificidad de la técnica su diseño debería incluir un mínimo de seis “primers”.
- Se recomienda utilizar el ganglio en su totalidad. 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 la realización de una Citoqueratina 19 (CK19) por inmunohistoquímica a la BAG

previa a la BSGC si el mRNA testado es el de la proteína CK19. Los casos en que el tumor no exprese CK19 no deberían estudiarse por este método.

- Es aceptable el estudio intraoperatorio histopatológico mediante cortes por congelación. El procesamiento histológico intraoperatorio de la muestra implica realizar secciones a distintos niveles que permitan detectar, por lo menos, metástasis de más de 2 mm. En estos casos, el diagnóstico definitivo, postoperatorio, se debe completar mediante secciones del tejido restante, al menos cada 200 micras, realizando inmunohistoquímica para citoqueratinas, si la técnica de hematoxilina-eosina (HE) es negativa para detectar enfermedad. Se recomienda el uso intraoperatorio de inmunohistoquímica para la detección de citoqueratinas, si está disponible.
- 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.
- Es recomendable incluir la grasa periganglionar en parafina para estudio histológico diferido, una vez disecado el ganglio.
- Se define como GC positivo o afectado aquel que presenta células tumorales metastásicas, debiendo ser clasificadas de la siguiente forma según el método de estudio:
 - Macrometástasis (pN1, sistema TNM de estadificación): N° de copias de mARN-CK19 ≥ 5.000 copias o ≥ 2 mm de diámetro sobre la laminilla.
 - Micrometástasis (pN1mic, sistema TNM de estadificación): N° de copias de mARN-CK19 $\geq 250 < 5.000$ copias o tamaño de entre 0,2 y 2 mm de diámetro sobre la laminilla o más de 200 células tumorales en un único corte de tejido
 - 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): N° de copias de mARN-CK19 $\leq 250 > 100$ copias o tamaño de 0,2 mm o menos medido sobre la laminilla o menos de 200 células tumorales en un único corte de tejido.
- Debe reseñarse que un método molecular cuantitativo está diseñado para detectar y clasificar metástasis ganglionares mayores que “células tumorales aisladas”, y en consecuencia, la estadificación pN0 (mol+) que representa hallazgos moleculares positivos por RT-PCR, pero sin evidencia de metástasis por histología ni inmunohistoquímica, recomendada para esta situación tanto en la 6ª como en la 7ª edición del TNM, es obviamente inadecuada. Dado que la categoría pN1 (mol+), que se

ría la adecuada en esta situación, no existe en el actual sistema TNM, recomendamos las siguientes nomenclaturas:

- Para las macrometástasis, pN1 seguido del nombre del método utilizado, entre paréntesis. Es decir, pN1 (nombre del método)
- Para las micrometástasis, pN1mic seguido del nombre del método utilizado, entre paréntesis. Por ejemplo, pN1mic (nombre del método)
- Para los casos cuyo número de copias de mRNA-CK19 se sitúe entre 100 y 250, la categoría pNO (mol+) y con el nombre del ensayo molecular utilizado, entre paréntesis y a continuación. Es decir, pNO (mol+ nombre del método)

VI. Conducta a seguir en caso de GC positivo

- La confirmación de metástasis en GC axilares implica la linfadenectomía reglada axilar, con la terapia adyuvante posterior (quimioterapia, radioterapia y/u hormonoterapia) que se indique en función de las características de tumor primario, el tipo de cirugía realizada (conservadora o radical) y el análisis definitivo del material de linfadenectomía.
- La confirmación de micrometástasis en el/los ganglio(s) centinela(s) axilar(es) implica igualmente la linfadenectomía, salvo en aquellos casos que se considere que pueden ser incluidos en ensayos clínicos específicos para el estudio de esta circunstancia.
- La aplicación de terapias adyuvantes (quimioterapia, radioterapia y/u hormonoterapia) vendrá dictada, fundamentalmente, por las características tumorales y del tipo de cirugía realizada (conservadora o radical) y del resultado de la linfadenectomía en el caso de llevarse a cabo. No existe evidencia suficiente para el tratamiento sistémico de las pacientes con micrometástasis (molecular, HE o IHQ).
- Ante la afectación de ganglio centinela (GC) de la mamaria interna y no afectación de GC axilar, se recomienda tratamiento adyuvante de la cadena mamaria interna (radioterapia), sin completar la linfadenectomía axilar. Ante la afectación del GC de la mamaria interna (en estudio diferido), sin haber drenaje axilar, se recomienda la posibilidad de seguimiento clínico y con técnicas de imagen, sin cirugía axilar.
- La existencia de células tumorales aisladas no implica la realización de ningún gesto añadido.

VII. Aspectos relacionados con la validación y estandarización de la técnica

- 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. Dada la experiencia de múltiples grupos en la aplicación clínica de la técnica, es aconsejable que tal validación vaya siendo progresivamente sustituida 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 de 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/consenso_bgc_cm.php

ADDENDUM

- Es recomendable el diseño, en el seno de la Unidad de Mama de cada hospital, de un protocolo intrahospitalario 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 para el transporte de la muestra, que esté preparada en el momento de la extracción y que no tenga otros servicios asignados.
- 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.
- Llevar un sistema de registro de tiempos.
- Avisar por teléfono desde quirófano al servicio de Anatomía Patológica de la salida del ganglio.
- Avisar a quirófano de la llegada del ganglio a Anatomía Patológica.

2. Registro en el Servicio de Anatomía Patológica

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

4. Estudio histológico (en caso de realizarse im- prontas)

- 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.

Artura, Antonio. Ginecología. Hospital de Valme. Sevilla
Ballester, Blas. Cirugía. Hospital de la Ribera. Alcira. Valencia.

Blanco, Isabel. Medicina Nuclear. Clínica Géminis. Gijón.

Burriel, José. Ginecología. Hospital Miguel Server. Zaragoza.

Cabañas, Luis. Cirugía General. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

Carrasco, Luis. Cirugía General. Hospital Morales Meseguer. Murcia.

Córdoba, Alicia. Anatomía Patológica. Hospital de Navarra.

Daniel, Ana. Instituto Portugués Oncología. Lisboa.

De las Heras, Manuel. Oncología Radioterápica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

De León, José. Cirugía General. Virgen del Rocío. Sevilla.

Díaz-Faes, José. Cirugía General. Clínica Privada. León.

Fábregas Xaudaro, Rafael. Ginecología. Instituto Dexeus. Barcelona.

Frailé, Manel. Medicina Nuclear. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona.

García-Macías, Carmen. Anatomía Patológica. Hospital Clínico. Salamanca.

García-Villanueva, Augusto. Cirugía General. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

Guillem, Vicente. Oncología Médica. Instituto Valenciano de Oncología. Valencia.

Hernández, M^a Luisa. Medicina Nuclear. Hospital Insular. Gran Canaria.

López, José. Cirugía General. Hospital de Almansa. Albacete.

Lorenzo, Miguel. Cirugía General. Hospital Torrecárdenas. Almería.

Martínez, Carlos. Medicina Nuclear. Instituto Valenciano de Oncología. Valencia.

Martínez-Peñalver, Ignacio. Cirugía General. Hospital de Almansa. Albacete.

Menjón, Salomón. Ginecología. Hospital Virgen de las Nieves. Granada.

Merck, Belén. Cirugía General. Instituto Valenciano de Oncología. Valencia

Molina, Manuel. Cirugía General. Hospital Clínico. Málaga.

Moreno, Aránzazu. Ginecología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

Moriyón, Carmen. Cirugía General. Hospital de Cabueñes. Gijón.

Muñoz, Francisco. Cirugía General. Hospital de Écija. Sevilla.

Navarro, José Luis. Medicina Nuclear. Hospital Virgen de la Arrixaca. Murcia.

Nicolás, Francisco. Medicina Nuclear. Hospital Virgen de la Arrixaca. Murcia.

Nieto, Julio. Oncología Radioterápica. Hospital Clínico. Valladolid.

ANEXO

Revisores del documento (por orden alfabético)

Albaina, Luís. Cirugía General. Hospital Juan Canalejo. La Coruña.

Alberro, Jose Antonio. Cirugía General. Instituto Oncológico de Guipúzcoa. San Sebastián.

Andreu, Francesc Xavier. Anatomía Patológica. Consorci Sanitari Parc Taulí. Sabadell.

Ara, Carmen. Ginecología. Instituto Dexeus. Barcelona.

Ariza, Aurelio. Anatomía Patológica. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona.

Palacios, José. Anatomía Patológica. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla.

Pardo, Ricardo. Cirugía General. Hospital general Universitario de Ciudad Real.

Peg, Vicente. Anatomía Patológica. Hospital de la Vall d'Hebrón. Barcelona.

Polo, Luis. Anatomía Patológica. Hospital Virgen de la Arrixaca. Murcia.

Prats, Miguel. Ginecología. Clínica Planas. Barcelona.

Ramos, Manuel. Cirugía General. Hospital Clínico. Salamanca.

Ribeiro, Marta. Cirugía General. Hospital Carlos Haya. Málaga.

Roman, José M^a. Ginecología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

Ruano, Ricardo. Medicina Nuclear. Hospital Clínico. Salamanca.

Rubio, Isabel. Cirugía General. Hospital de la Vall d'Hebrón. Barcelona.

Ruiz, Irune. Anatomía Patológica. Hospital de Donostia.

Rull, Miquel. Cirugía General. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona.

Sabadell, M^o Dolores. Ginecología. Hospital de la Vall d'Hebrón. Barcelona.

Salinas, Juan. Oncología Ratioterápica. Hospital Virgen de la Arrixaca. Murcia.

San Roman, Juan Manuel. Cirugía General. Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

Sánchez, Miguel. Cirugía General. Hospital de Valme. Sevilla.

Sola, Joaquín. Anatomía Patológica. Hospital Virgen de la Arrixaca. Murcia.

Sousa, Ramón. Cirugía General. Hospital Clínico. Zaragoza.

Zanón, Gabriel. Ginecología. Hospital Clinico. Barcelona.

Zaragoza, Carmen. Hospital de la Vega Baja. Orihuela. Alicante.

Vicente, Francisco. Cirugía General. Hospital de Navarra. Pamplona.

Vieites, Begoña. Anatomía Patológica. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla.

BIBLIOGRAFÍA

1. Referencias bibliográficas a consensos previos

- Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, Benson AB, Bodurka DC, Burstein HJ, et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7703-20.
- A. Piñero, J. Jiménez, B. Merck, C. Vázquez y Grupo de Expertos. Reunión de Consenso sobre la biopsia Selectiva del Ganglio Centinela en el Cáncer de Mama. *Rev Senología Patol Mam* 2007; 20: 16-20.

2. Referencias bibliográficas: criterios de indicación-exclusión

- Palit G, Jacquemyn Y, Tjalma W. Sentinel node biopsy for ipsilateral breast cancer recurrence : a review. *Eur J Gynaecol Oncol* 2008; 29: 565-7.
- 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.
- Rodríguez-Fernández J, Martella S, Trifiro G, Caliskan M, Chifu C, Brenelli F, et al. Sentinel node biopsy in patients with previous breast aesthetic surgery. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 989-92.
- Mondí 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.
- 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.
- Gentilini O, Cremonesi M, Toesca A, Colombo N, Peccatori F, Sironi R, et al. Sentinel lymph node biopsy in pregnant patients with breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37: 78-83.
- Lee S, Kim EY, Kang SH, Kim SW, Kim SK, Kang KW, et al. 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.
- Van Deurzen CH, Vriens BE, Tjian-Heijnen VC, van der Wall E, Albrechts M, van Hilligersberg R, et al. Accuracy of sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients: a systematic review. *Eur J Cancer* 2009; 45: 3124-30.
- 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.
- Classe JM, Bordes V, Champion L, Mignotte H, Dravet F, Leveque J, et al. 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.
- Piñero A, Giménez J, Vidal-Sicart S, Intra M. Selective sentinel lymph node biopsy and primary systemic therapy in breast cancer. *Tumori* 2010; 96: 17-23.

3. Referencias bibliográficas: aspectos de medicina nuclear

- Abou-Nukta F, Ariyan S. Sentinel Lymph Node Biopsies in Melanoma. ¿How Many nodes Do We Really Need? *Ann Plast Surg* 2008; 60: 416-9.
- Xian-Yang Song, Xiao-Ming Yuan, Wen-Jun Chen, Tao Pan, Shu-Duo Xie, Chuan Qin, et al. Different criteria for radioactive sentinel lymph nodes has different impact on sentinel node biopsy in breast cancer patients. *J Surg Oncol* 2007; 95 (8): 635-9.
- Buscombe, J, Paganelli G, Burak ZE, et al. Sentinel node in breast cancer procedural guidelines. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34: 2154-9.

4. Referencias bibliográficas: aspecto técnicos quirúrgicos

- 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.
- Mathelin C, Salvador S, Bekaert V, Croce S, Andriamisandratoa N, Liegeois P, et al. A new intraoperative gamma camera for the sentinel lymph node procedure in breast cancer. *Anticancer Res* 2008; 28: 2859-64.

5. Referencias bibliográficas: aspectos relacionados con el procesamiento y estudio de la pieza quirúrgica

- Tsujimoto M, et al. One-step nucleic acid amplification for intraoperative detection of lymph node metastasis in breast cancer patients. *Clin Cancer Res* 2007; 13(16): 4807-16.
- Bernet Vegué L, Martínez Benaclocha M, Cano Muñoz R, Sevilla Chica F, Torró J, Ballester Sapiña B, et al. Molecular diagnosis of sentinel lymph nodes for breast cancer: one step ahead for standardisation. *Diagn Mol Pathol* (en prensa)
- Bernet L, Cano R, Martínez M, Dueñas B, Matías-Guiu X, Morell LI, et al. Diagnosis of the sentinel lymph node in breast cancer: A reproducible molecular method. A Multicentric Spanish Study. *Histopathology* (en prensa).