

FUNDAMENTOS DE LA BIOPSIA DEL GANGLIO CENTINELA EN EL CÁNCER DE MAMA

José María Román, Arancha Moreno y José Antonio Vidart

Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Clínico San Carlos de Madrid

Resumen

La linfadenectomía axilar es el método clásico para informarnos del estado de los ganglios axilares en el cáncer de mama. Sin embargo, al incorporarse el screening mamográfico, los tumores diagnosticados en la actualidad son de tamaño reducido. Por lo tanto, el porcentaje de pacientes en las cuales esperamos que exista afectación axilar es muy bajo en la actualidad.

La linfadenectomía axilar no está exenta de morbilidad; afecta al 80% de las pacientes sometidas a resección axilar niveles I y II. En el caso de que exista enfermedad a nivel axilar, esta morbilidad es aceptable y se compensa por el beneficio que la paciente obtiene al reducirse la masa tumoral; no obstante, en los casos en los que no existe afectación de los ganglios axilares esta morbilidad es inaceptable.

La biopsia del ganglio centinela permite la resección y estudio de un único ganglio axilar con un mínimo porcentaje de falsos negativos, y una morbilidad prácticamente inexistente. El estudio sobre el ganglio centinela es más exacto y metódico, constituyendo en la actualidad la técnica quirúrgica de elección en pacientes con tumores menores de 3 cm y sin afectación axilar clínica.

Palabras clave: Linfadenectomía axilar, morbilidad, ganglio centinela.

Abstract

Axillary lymph node dissection is the gold standard for detecting axillary disease in breast cancer. Node status remains the most important prognostic factor, and is an important information to make decisions over further treatment.

However, both the morbidity associated to this technique, and the fact that, due to mammographic screening, most of the cancer cases nowadays are early cancers that have no axillary metastases, have encouraged investigations towards new surgical approaches.

Sentinel node biopsy has been recognized to detect any axillary disease with minimal morbidity and false-negative rates. This technique is routinely indicated for tumors below 3 cm in size, without clinical axillary disease.

Key words: Axillary lymphadenectomy, morbidity, sentinel node biopsy.

EL PAPEL DE LA LINFADENECTOMÍA AXILAR

La linfadenectomía se ha planteado de forma clásica como una cirugía necesaria y radical en pacientes con afectación axilar, ya que disminuye la recidiva tumoral, y representa el mejor predictor del pronóstico de la paciente con cáncer de mama en términos de supervivencia⁽¹⁾. También se ha

utilizado en el pasado como única herramienta para determinar las pacientes en las que se indicaría tratamiento adyuvante⁽²⁾.

En la actualidad hay estudios que afirman que la linfadenectomía sólo sería necesaria en el caso de enfermedad clínica y existen criterios de indicación de tratamiento adyuvante que no dependen del estado axilar (factores clínicos dependientes de la paciente o del propio tumor)^(3, 4).

El factor que más se relaciona con la presencia de metástasis axilares es el tamaño tumoral (Véase Tabla 1). El tamaño medio de los carcinomas mamarios que se detectan en la actualidad es de 1,5 cm, y será de menos de 1 cm en 10 años. Este hecho es

Correspondencia:

Dr. Román
Departamento de Ginecología y Obstetricia
Hospital Clínico San Carlos
C/ Profesor Martín Lagos, s/n
28040 Madrid

de particular relevancia pues estas pacientes, generalmente sin afectación axilar, corresponden a un 60-70%: no obtienen ventaja terapéutica de la disección, por lo que la morbilidad de la linfadenectomía en este grupo es mucho mayor⁽⁵⁾.

La disección axilar del nivel I consigue una morbilidad baja con un porcentaje de falsos positivos del 10% y de falsos negativos del 10%. Para estadificar a un 95% de las pacientes es necesario reseccionar al menos los niveles I y II de la axila, exponiendo la vena axilar y extirpando los ganglios situados en la zona interpectoral (ganglio de Rotter) y por debajo del pectoral menor, hasta su límite medial. Sin embargo, se asocia a una mayor morbilidad. La disección de los tres niveles axilares identifica casi el 100% de los casos negativos, el índice de recidiva es muy bajo y el porcentaje de falsos negativos es aproximadamente 0%. Sin embargo, conlleva mayor morbilidad y la contraindicación relativa de tratamiento adyuvante radioterápico⁽⁶⁻⁸⁾.

Sin embargo, los intentos de reducir la radicalidad de esta cirugía han resultado infructuosos: la biopsia "ciega" de ciertos ganglios axilares (menos de 3) conlleva un error para diagnosticar metástasis de un 40%, y el "sampling", o disección de una porción no determinada del nivel I (de 3 a 5 ganglios) conlleva un error del 30%.

MORBILIDAD DE LA LINFADENECTOMÍA

La linfadenectomía axilar es una cirugía no exenta de morbilidad, ya que consiste en

la disección del espacio axilar, la exposición de la vena axilar hasta la vena subclavia, la separación de los músculos pectorales, incluso con la resección del músculo pectoral menor, y menos frecuentemente del mayor, la exposición de estructuras nerviosas, como el nervio torácico largo, el nervio toracodorsal, o los nervios intercostobraquiales, y de músculos, como el dorsal ancho o el serrato⁽⁹⁾.

La herida, por su localización, presenta más complicaciones. La disección axilar conlleva la sección de vasos linfáticos con el consiguiente seroma.

Las complicaciones más frecuentes son:

1. Linfedema crónico

Discapacidad permanente que requiere atención diaria. Se asocia a episodios de celulitis y es muy sintomático para la paciente. Su incidencia varía entre el 2 y el 37%, dependiendo del método con que se estudie. El más útil es la medición de la circunferencia del brazo y antebrazo y la presencia de edema en el dorso de la mano.

Esta medida se debe comparar con la tomada previamente a la cirugía: una diferencia de más de 2 cm es indicadora de linfedema. También una diferencia de más de 150 cc entre los dos brazos contribuye al mismo diagnóstico⁽¹⁰⁾.

Senofsky⁽¹¹⁾ divide esta complicación en 4 grados en relación con la respuesta al tratamiento. El linfedema tardío (que aparece más de dos años después de la cirugía se asocia a recidiva tumoral, y probablemente significa que la enfermedad ha progresado.

Tabla 1. **Tamaño tumoral y porcentaje de afectación axilar para estadios I y II**

| TAMAÑO TUMORAL | PORCENTAJE DE AFECTACION AXILAR (9-14) |
|------------------|--|
| Tmic | <5% |
| T1a (<0,5 cm) | 5-10% |
| T1b (0,6-1,0 cm) | 10-20% |
| T1c (1,0-2,0 cm) | 20-35% |
| T2 (2,0-5,0 cm) | >35% |

La incidencia del linfedema no varía tras la cirugía o la radioterapia^(1,4), pero se multiplica por tres cuando ambos tratamientos se combinan^(1,5).

La extensión de la cirugía axilar si puede ser un desencadenante: Veronesi ha demostrado un porcentaje de linfedema del 6,6% tras la mastectomía radical modificada y del 3,1% tras la cirugía conservadora⁽¹²⁾.

2. Seroma

Corresponde a la acumulación de linfa tras la cirugía. Suele producirse en los primeros días del postoperatorio y se comienza a reabsorber tras dos a tres semanas.

La incidencia varía entre el 4,2% y el 92%, pero los primeros constituyen el grupo de importancia clínica, ya que los demás son subclínicos y detectados únicamente por ecografía. Sin embargo, hasta el 72% de los seromas precisan de drenaje bajo control ecográfico de una media de 100 cc.

No parece relacionarse con el tiempo de drenaje de la axila, el grado de movilización del brazo, con de la instauración de más de un drenaje⁽¹²⁾.

El seroma aumenta con la edad, con la presencia de ganglios positivos, y con la división del pectoral menor en el momento de la cirugía.

3. Infección de la herida

La incidencia varía entre el 5,6% y el 14,2%. Se relaciona con la edad avanzada, la disminución de aporte sanguíneo, el drenaje prolongado de la axila, necrosis de la piel, malnutrición y problemas médicos como la diabetes mellitas⁽¹⁰⁾.

4. Disminución de la movilidad del brazo: Hombro congelado

Es una complicación rara, pero muy discapacitante, solo evitable con la movilización precoz del brazo tras la cirugía. Su incidencia varía entre al 0% y el 10%^(20,21).

Un año después de la operación se ha detectado una reducción de 20 grados en los movimientos del hombro hasta en un 19%⁽¹³⁻¹⁵⁾.

5. Síndrome del hombro doloroso crónico. Neuropatías

Este síndrome se produce en un 4-22% tras la linfadenectomía⁽¹⁶⁾, y se relaciona con la lesión del nervio intercostobraquial. Es un dolor neuropático que comienza en el postoperatorio inmediato y que se localiza en la axila en el 84%, en el brazo en el 72% y en la pared torácica ipsilateral en el 58%.

Aumenta con el movimiento y no desaparece con el tiempo, por lo que interfiere seriamente con la actividad diaria, ya que la paciente tiende a inmovilizar el brazo hasta que se produce un hombro congelado. Los antidepressivos tricíclicos parecen mejorar estos síntomas⁽¹⁷⁾.

Es importante señalar que aproximadamente el 70-80% de las pacientes refieren disestesias e hiperestesias en la zona de distribución del nervio intercostobraquial a pesar de que el nervio no haya sido seccionado⁽¹⁰⁾.

La neuropatía del plexo braquial se observa únicamente en pacientes tratadas con radioterapia y no depende de la cirugía. Es dosis dependiente (1,3% de incidencia tras una dosis menor de 50 Gy, y 5,6% tras una dosis mayor) y aumenta del 0,3% al 3,4% con la administración concomitante de quimioterapia⁽¹⁶⁾.

6. Obstrucción linfática

Produce un dolor agudo con el movimiento del hombro o el codo. En la exploración se palpan bandas en la axila que limitan la movilidad. Ocurre 4-6 semanas después de la cirugía axilar y se trata mediante disección y biopsia de las mencionadas bandas. El estudio anatomopatológico debe informar de ausencia de tumor en los linfáticos resecaados.

7. Otras complicaciones menores

La tromboflebitis de la vena axilar, y la flebitis superficial son complicaciones menores que aparecen en un 0-3% de los casos^(12,13). La influencia disminuye si la vena axilar no se expone durante la cirugía.

8. Complicaciones poco frecuentes: Lesión de los nervios toracodorsal y torácico largo

El nervio torácico largo o de Bell se encuentra a lo largo del músculo serrato en la zona más interna del espacio axilar medio. Su localización, anterior al músculo subescapular es constante, y es fundamental identificarlo y preservarlo durante la disección axilar: su sección conlleva una discapacidad permanente con la aparición de una escápula alata y una apraxia del hombro, al denervarse el serrato anterior. El nervio toracodorsal, que se sitúa a lo largo de pared torácica inerva al músculo dorsal ancho, se sitúa en la parte más profunda del espacio axilar, debe preservarse también durante la linfadenectomía⁽¹⁶⁾.

CIRUGÍA ALTERNATIVA EN LA AXILA

Para evitar la cirugía agresiva en el grupo de pacientes que no van a presentar enfermedad axilar, se están investigando nuevos métodos menos invasivos que proporcionen idéntica información sobre el estado de la axila, de manera que se identifiquen de forma adecuada las pacientes sin afectación axilar, en las que no sería necesaria la linfadenectomía⁽¹⁸⁾.

En los casos sin afectación clínica se ha propuesto una conducta expectante. En estudios prospectivos randomizados, como en los trabajos de NSABP B-04, se han demostrado hasta un 21% de recidivas axilares a los 10 años⁽¹⁹⁾. Sin embargo, ello no se acompaña de aumento de la mortalidad por cáncer, aunque la recidiva tumoral conlleva mayor morbilidad^(14,15).

En otros estudios, como el *Manchester*

trial⁽²⁰⁾, el *Danish Breast Cancer Group*, o el *Southeast Scottish trial*⁽²¹⁾, sí se ha observado una desventaja en la supervivencia del 8%-10% a los 10 años para el grupo no tratado, además de un índice de recidiva axilar de un 7%-37% para el grupo no tratado. Estudios más recientes defienden la radioterapia para tumores T1, aunque admiten un seguimiento a corto plazo⁽²²⁾.

La resección de 5 ganglios axilares del nivel I demostró en el estudio *Cardiff-St. Mary's* un incremento en la recidiva local y en la sistémica del 16% a los 20 años. Estos trabajos coinciden en afirmar que el no tratamiento o el tratamiento insuficiente de la axila conlleva un aumento en la recidiva y un empeoramiento en el pronóstico⁽²²⁾. La disección de únicamente del nivel I conlleva infraestadiación en un 10-30% de los casos⁽²³⁾.

BIOPSIA DE GANGLIO CENTINELA

La biopsia del ganglio centinela es el avance quirúrgico más representativo en el tratamiento del carcinoma mamario tras el descubrimiento de la cirugía conservadora. Consiste en extirpar el primer ganglio axilar de drenaje de la mama: el que aporta toda la información concerniente al resto de la axila: De esta forma se consiguen identificar las pacientes con afectación axilar (que requieren disección axilar) y evitar a las pacientes sin afectación axilar una cirugía potencialmente agresiva⁽²⁴⁾ (véase Tabla 2 y 3). Además, es posible estudiar ese ganglio por inmunohistoquímica y técnicas de PCR para diagnosticar las micrometástasis⁽¹⁹⁾.

Tras las primeras investigaciones en este campo, Morton⁽²⁵⁾ comenzó a aplicar la tinción del ganglio centinela en el melanoma en 1992. En 1993 Krag⁽²⁶⁾ demostró la posibilidad de utilizar radioisótopos en pacientes con cáncer de mama, y en 1994 Giuliano⁽²⁷⁾ aplicó la tinción con azul a esta enfermedad. El primero en combinar estos dos métodos fue Albertini en 1996⁽²⁸⁾.

En las series publicadas⁽²⁹⁻³⁵⁾, se demuestra que el ganglio centinela se encuentra en un 95% de los casos, y que el estudio del

Tabla 2. Indicadores de realizar linfadenectomía axilar tras ganglio centinela positivo

| GANGLIO CENTINELA: | GANGLIO CENTINELA: |
|--------------------------------------|----------------------------------|
| MACROMETASTASIS | MICROMETASTASIS |
| Invasión hilar del ganglio centinela | Tamaño tumoral > 20mm |
| | Grado de malignidad II-III |
| | Invasión linfovascular del tumor |

Tabla 3. Recidiva tumoral axilar en el carcinoma mamario precoz en pacientes no tratadas

| TAMAÑO TUMORAL | RECIDIVA |
|------------------|----------|
| Tmic | - |
| T1a (<0,5 cm) | 2% |
| T1b (0,6-1,0 cm) | 2% |
| T1c (1,0-2,0 cm) | 10% |
| T2 (2,0-5,0 cm) | 18% |

ganglio centinela predice el estado del resto de la axila en un 98% del total y en el 94% de los pacientes con afectación axilar.

Es fundamental el trabajo conjunto de una unidad multidisciplinaria, compuesta por: cirujanos-ginecólogos, servicio de medicina nuclear, oncólogos clínicos y radiólogos.

Las pacientes pueden ser diagnosticadas del carcinoma mamario tanto mediante biopsia abierta como mediante biopsia estereotáctica o PAAF. La resección previa de la lesión no es una contraindicación para la biopsia del ganglio centinela. La técnica se basa en la inyección de una mínima dosis de isótopo radiactivo o de colorante vital en la mama para que se produzca la migración detectable de éste hacia el primer ganglio de drenaje de la mama en la axila.

Tanto la localización del sitio de inyección como el tiempo de espera, ó el material empleado, varían según el grupo de trabajo, sin embargo, cada equipo debe demostrar una curva de aprendizaje con un índice de falsos negativos menor del 2%. Para monitorizar el resultado, los primeros casos se validarán con una linfadenectomía clásica⁽³⁶⁻³⁸⁾.

MORBILIDAD DE LA BIOPSIA DEL GANGLIO CENTINELA

La morbilidad quirúrgica de esta técnica es prácticamente inexistente. La incisión axilar es menor, el tiempo operatorio es menor, la exposición de los tejidos es mínima. No se produce linfedema y se puede realizar con anestesia local. Se puede plantear en régimen ambulatorio. Esto ha sido demostrado de forma objetiva, midiendo además la morbilidad en términos económicos, en cuanto a estancia hospitalaria y a baja laboral derivada de la cirugía y sus secuelas. La diferencia entre la linfadenectomía clásica y la biopsia del ganglio centinela fue estadísticamente significativa^(38,39).

La morbilidad específica de esta técnica es el teórico ascenso en la recidiva local ó en la persistencia tumoral. Esto se ha establecido en base a la aceptación de un teórico 2-5% de falsos negativos. Sin embargo, en manos expertas, la técnica de biopsia del ganglio centinela obtiene un porcentaje de falsos negativos cercano al 0%⁽³⁹⁾. La constante mejora en la técnica empleada, basada en la experiencia acumulada constante-

mente actualizada de los diferentes equipos hace que se hayan ido introduciendo pequeños cambios en la técnica que han supuesto importantes avances.

En la actualidad se comienza a plantear el tratamiento quirúrgico en las pacientes con un ganglio centinela positivo de malignidad, ya que en la mayor parte de los casos se trata del único ganglio afectado^(40,41).

CONCLUSIONES

La linfadenectomía axilar no está exenta de cierta morbilidad. La biopsia del ganglio centinela ha demostrado fiabilidad en el diagnóstico del estado axilar, y no conlleva morbilidad ni aumento de la recidiva regional. Sin embargo, las indicaciones deben evaluarse cuidadosamente, y a técnica debe ser realizada por un equipo debidamente cualificado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Petrek JA, Blackwood MM Axillary dissection: current practice and technique. *Curr Problm Surg.* 1995; 32: 257-323.
- Chadha M, Chabon AB, Friedman P, Vikram B. Predictors of axillary lymph node metastases in patients with T1 breast cancer: A multivariate analysis. *Cancer.* 1994;73: 350-3.
- Greco M, Agresti R, Cascinelli N, Casalini P, Giovanazzi R, Maucione A, Tomasic G, Ferraris C, Ammatuna M, Pilloti S, Menard S. Breast cancer patients treated without axillary surgery. *Ann Surg.* 2000; 232 (1):1-7.
- Cabanes PA, Salmon RJ, Vilcoq JR. Value of axillary dissection in addition to lumpectomy and radiotherapy in early breast cancer. *Lancet.* 1992; 339:1245-8.
- Silverstein MJ, Gierson ED, Waisman JR, Senofsky GM, Coldburn WJ, Gamagami P. Axillary lymph node dissection for T1a breast cancer: Is it indicated? *Cancer.* 1994; 73:664-7.
- Veronesi U, Rilke F, Luine A. Distribution of axillary metastases by level of invasion. *Cancer.* 1987; 59:682-7.
- Rosen PP, Groshen S, Saigo PE, Kinne DW, Hellman S. Pathological prognostic factors in stage I and stage II breast cancer: a study of 644 patients with a median follow-up of 18 years. *J Clin Oncol.* 1989; 7:1239-51.
- Van Lanker M., Goor C, Sacre R. Patterns of axillary lymph node metastases in breast cancer. *Am. J Clin Oncol.* 1995; 18:267-72.
- Danforth DN Jr The role of axillary dissection in the management of breast cancer. *PPO Updates.* 1992; 6:1-16.
- Hoe AL, Iven D, Royle GT, Taylor I. Incidence of arm swelling following axillary dissection for breast cancer. *Br J Surg.* 1992; 79: 261-2.
- Senofsky GM, Moffat FL, Davis K. Total axillary lymphadenectomy in the management of breast cancer. *Arch Surg.* 1991; 126:1336-42.
- Veronesi U, Saccozzi R, del Vecchio M. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axd, and radiotherapy in patients with very small cancers of the breast. *N Eng J Med.* 1981; 305:6-11.
- Giuliano AE, Barth AM, Spivack B, Beitsch PD, Evans SW. Incidence and predictors of axillary metastasis in T1 carcinoma of the breast. *J Am Coll Surg.* 1996; 183:185-9.
- Linn PP, Allison DC, Wainstock J. Impact of axillary dissection on the therapy of breast cancer patients. *J Clin Oncol.* 1993; 11 (8):1536-44.
- Falk SJ. Radiotherapy and the management of the axilla in early breast cancer. *Br J Surg.* 1994; 81: 1277-81.
- Marcus RT, Pawade J, Vella EJ. Painful lymphatic occlusion following axillary lymph node surgery. *Br J Surg.* 1990; 77:683.
- Jansen RFM, vanGeel AN, de Groot HGW. Inmediate versus delayed shoulder exercises after axillary lymph node dissection. *Am J Surg.* 1990;160: 481-4.
- Ravdin PM, De Laurentiis M, Vendley T, Clark GM. Prediction of axillary lymph node status in breast cancer patients by use of prognostic indicators. *J Natl Cancer Inst.* 1994; 86: 1771-5.
- Fisher ER, Sass R, Fisher B. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant

- Project for Breast Cancers (Protocol N.4). *Cancer*. 1984;53: 712-23.
20. Lythgoe JP, Palmer MK. Manchester regional breast study: 5 and 10 year results. *Br. J. Surg.* 1982; 69:693-6.
 21. Stewart HJ. South-east Scottish trial of local therapy in node negative breast cancer. *Breast*. 1994; 3:31-9.
 22. Kissin MW, Prize AB, Thompson EM. The inadequacy of axillary sampling in breast cancer. *Lancet*. 1982; 29: 1210-2.
 23. Veronesi U, Luini A, Galimberti S. Extent of metastatic axillary involvement in 1446 cases of breast cancer. *Eur J Oncol*. 1990; 16: 127-33.
 24. Cody HS III, Borgen PI. State of the art approaches to sentinel node biopsy for breast cancer: study design, patient selection, technique, and quality control at Memorial Sloan Kettering Cancer-Center. *Surg Oncol*. 8 (1999) 85-91.
 25. Morton DL, Wen DR, Wong JH. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch. Surg.* 1992; 127:392-9.
 26. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg. Oncol*. 1993; 2:335-40.
 27. Giuliano AD, Kirgan DN, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann. Surg.* 1994; 220:391-401.
 28. Albertini JJ, Lyman GH, Cox C. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in patients with breast cancer. *JAMA* 1996; 276:1818-22.
 29. O'Hea B, Hill ADK, El-Shirbib A.: Sentinel node biopsy in breast cancer: initial experience at MSKCC. *J AM Coll Surg*. 1998; 186:423-7.
 30. Barnwell JM., Arredondo MA., Kollmorgen D.: Sentinel node biopsy in breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 1998;5:126-30.
 31. Hill ADK, Tran KN, Akhurst T. Lessons learned from 500 cases of lymphatic mapping for breast cancer. *Ann Surg* 1999; 229:528-35.
 32. Edwards MJ, Whithorth P, Tafta L, McMasters KM. The details of successful sentinel lymph node staging for breast cancer. *Am J Surg* 2000; 180:257-261.
 33. Sociedad Española de Cirugía Oncológica. Conferencia de consenso sobre el ganglio centinela en el cáncer de mama. *Rev Senol Patol Mamar* 2002;15(2):92-4.
 34. Díaz-Faes J; Fuster CA. Conferencia de Consenso sobre ganglio centinela en el cáncer de mama. *Rev Oncol*. 2002;4:154-6.
 35. Zanon G, Vidal-Sicart S, Ortega M, Pahisa J, Velasco M, Fernández PL et al. Ganglio centinela en el cáncer de mama. Estudio de 175 casos. *Progr Obstet Ginecol*. 2002;45:280-6.
 36. Quan ML, Mc Cready D, Temple WJ, McKinnon JG. Biology of lymphatic metastases in breast cancer: lessons learned from sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol*. 2002; 9(5):467-71.
 37. Schwartz GF, Giuliano AE, Veronesi U. Proceedings of the Consensus Conference on the role of Sentinel Node Biopsy in carcinoma of the Breast April 19-22,2001, Philadelphia, USA. *Breast J*. 2002; 8(3):126-38.
 38. Fraile M, Solá M., Vidal-Sicart S, Solsona J, Martín J. Revisión sistemática de la literatura científica sobre la técnica de la biopsia del ganglio centinela en el cáncer de mama. *Rev Senol Patol Mamar*. 2003;16:16-30.
 39. Blanchard DK, Donohue JH, Reynolds C, Grant CS. Relapse and morbidity in patients undergoing sentinel lymph node biopsy alone or with axillary dissection for breast cancer. *Arch Surg*. 2003;138:482-8.
 40. Guenther JM, Hansen NM, DiFronzo A, Giuliano AE, Collins JC, Grube BL et al. . Axillary dissection is not required for all patients with breast cancer and positive sentinel nodes. *Arch Surg*. 2003; 138:52-6.
 41. Fant JS, Grant MD, Knox M, Livingston SA, Ridl K, Jones RC, Kuhn JA. Preliminary outcome analysis in patients with breast cancer and positive sentinel lymph node who declined axillary dissection. *Ann Surg Oncol*. 2002; 10(2): 126-30.

