

ROL DE LA LINFADENECTOMÍA EN EL MANEJO QUIRÚRGICO DEL CÁNCER DE MAMA

María Eugenia Aponte-Rueda¹, Ramón Saade Cárdenas A²

RESUMEN: La linfadenectomía axilar ha sido siempre un componente tanto de la mastectomía como de la cirugía conservadora de mama, al proveer el estadiaje axilar, así como un control local efectivo, no sin potenciales efectos colaterales. El estado de los ganglios linfáticos axilares es una variable pronóstica significativa y permanece como el más potente predictor de recurrencia y supervivencia. Sin embargo, recientemente se debate sobre el interés del potencial rol terapéutico de la terapia local agresiva para el cáncer de mama. Pocos tópicos han permanecido con controversias tan duraderas como el manejo de los ganglios linfáticos axilares en el cáncer de mama, parece que hemos pasado de una época en que la linfadenectomía axilar se consideraba indispensable a otra en la que para algunos autores parece innecesaria. En el momento actual a pesar de más de un siglo de debate nos seguimos preguntando acerca de la posibilidad que la cirugía axilar tenga un beneficio en la supervivencia de los pacientes con cáncer de mama. El siguiente trabajo nos permitirá evidenciar el rol de la linfadenectomía axilar, particularmente a la luz de los ensayos clínicos en curso.

Palabras clave: Cáncer de mama, Linfadenectomía axilar, Ensayos clínicos.

ABSTRACT: Axillary node dissection has always been a component both of mastectomy and breast conservative surgery, providing accurate axillary staging as well as effective regional control, not without potential side effects. Axillary lymph node status is a significant prognostic pathologic variable and remains the most powerful predictor of recurrence and survival. However, recently it debates about the interest in the potential therapeutic role of aggressive local therapy of breast cancer. Few topics have remained as durably controversial as the management of the axillary lymph node dissection in breast cancer, it seems that we have been past time the axillary lymphadenectomy was considered indispensable respect others for some authors. At this moment, despite a century of debate, we still are wondering about the possibility of a survival benefit of the axillary surgery. This study allows us to reflect about the role of axillary lymph node dissection, particularly at light on ongoing clinical trials.

Key words: Breast cancer, Axillary lymphadenectomy, Clinical trials.

La cirugía de mama, en general, ha variado notablemente en las últimas décadas, debido a las diferencias en las teorías expuestas respecto a la biología del tumor, ya que el cáncer de mama es una

enfermedad muy heterógena con un enorme de rango de características biológicas diferentes⁽¹⁾, para la cual la cirugía continúa siendo el tratamiento más efectivo y para la cual la terapia adyuvante sistémica beneficia sólo a una minoría de las tratadas⁽²⁾.

La disección axilar en particular, a pesar de los más recientes avances en la investigación de parámetros inmunohistoquímicos^(3,4) y moleculares del cáncer, sigue siendo un procedimiento de estadiaje⁽⁵⁻⁸⁾ que es útil para el pronóstico⁽⁹⁻¹⁰⁾, mantenimiento del control local^(7,11), así como establecer la extensión del compromiso ganglionar lo cual permite la planificación de la dosis y tipo de

¹ Médico Cirujano especialista en Cirugía General. Profesor Contratado. Facultad de Medicina. Escuela Luis Razetti. Cátedra de Clínica y Terapéutica Quirúrgica "A". Servicio de Cirugía-I. Instituto Autónomo Hospital Universitario de Caracas.

² Médico Cirujano especialista en Cirugía General. Profesor Instructor. Facultad de Medicina. Escuela Luis Razetti. Cátedra de Clínica y Terapéutica Quirúrgica "C". Servicio de Cirugía-III. Instituto Autónomo Hospital Universitario de Caracas.

e-mail: maruaponte@gmail.com

Recibido: 29-01-08.

Aceptado: 14-10-08.

quimioterapia^(12,13) o la radiación axilar^(14,15).

El concepto halstediano de diseminación de las metástasis a los ganglios linfáticos desde el tumor primario antes de su diseminación a distancia, establecía que los cánceres etiquetados como operables, serían siempre una enfermedad locorregional, por lo que la cirugía radical con excisión del tumor primario con márgenes de tejido normal junto a los ganglios linfáticos regionales gobernaba el pensamiento quirúrgico durante casi todo el siglo XX. La mastectomía radical, proporcionaba un buen control locorregional, pero no prevenía la recurrencia sistémica en un porcentaje significativo de pacientes⁽¹⁶⁾.

La definición de la cirugía axilar como una modalidad de estadiaje en vez de terapéutica, fue establecida por Bernard Fisher, para quien la cirugía de la mama es como una enfermedad sistémica, en la que el tumor en su diseminación no sigue un patrón ordenado, sino que la células tumorales recorren los vasos linfáticos hasta los ganglios que son barreras ineficaces contra dicha diseminación, existiendo además la corriente sanguínea como vía importante. Todo ello hace que aquellos tumores que inicialmente se consideraban como una enfermedad locorregional, son un proceso sistémico que envuelve un complejo espectro de interacciones huésped-tumor y variaciones en el tratamiento local poco afectan a la supervivencia⁽¹⁷⁾, es decir, pasamos de una época en que el vaciamiento axilar radical se consideraba indispensable, a otra en que para algunos autores parece innecesaria, dado que no tendría finalidad terapéutica y tampoco intervendría en la decisión, pues todas las enfermas precisarían de un tratamiento general además del local; sin embargo, un número de recientes observaciones clínicas han llevado a resurgir el interés del rol terapéutico de la terapia local agresiva para el cáncer de mama⁽¹⁸⁾.

Dado que el estatus ganglionar es el más poderoso predictor de pronóstico y de supervivencia global en pacientes con cáncer de mama, tiene sentido continuar realizando el procedimiento de estadiaje axilar⁽⁵⁻⁸⁾, sin embargo, la disección axilar puede estar asociada con una significativa morbilidad, incluyendo el linfedema posoperatorio, la movilidad restringida, la neuropatía del brazo, seroma, infección y otros problemas locales de la herida⁽¹¹⁾, por lo que la tendencia en la cirugía del cáncer de mama es hacia procedimientos mínimamente invasivos. La técnica de la biopsia del ganglio centinela facilita la identificación de pacientes en quienes la disección axilar puede ser evitada^(19,20), por lo que se

reduce la morbilidad posoperatoria⁽²¹⁾, sin embargo, los pacientes con ganglio centinela positivo, requerirán de la evaluación de su estado ganglionar⁽⁵⁾. Numerosos estudios han demostrado que el ganglio centinela predice correctamente el estado de los otros ganglios axilares, el único ensayo clínico aleatorizado que ha sido publicado es el ensayo de Milano, donde 516 mujeres con cuadrantectomía más biopsia de ganglio centinela fueron aleatorizadas a disección linfática axilar o disección linfática sólo si el ganglio centinela era positivo⁽²¹⁾. La seguridad y confiabilidad del procedimiento de ganglio centinela será probada por el número de recurrencias axilares y la supervivencia global luego de un seguimiento a largo plazo, sólo pocos estudios han sido publicados, pero han reportado ninguna o mínima recurrencia⁽²²⁻²⁴⁾, durante el seguimiento, en sólo 0,12 % de pacientes con ganglio centinela negativo⁽²⁵⁾. En el ensayo de Milano⁽²¹⁾ con un seguimiento de 46 meses, hubo 15 recurrencias de cáncer de mama (ipsilateral o contralateral, ganglios regionales o metástasis a distancia) en el grupo disección axilar, comparado con 10 eventos en el grupo de ganglio centinela ($P=0,26$), dos mujeres murieron debido a cáncer de mama en el grupo de disección axilar.

A pesar de lo anterior, todavía hoy permanece incierta si la disección axilar en pacientes ganglios negativos o en pacientes ganglios positivos⁽²⁶⁾ afecta la supervivencia global o si simplemente es un instrumento para alcanzar el control local. El desarrollo de la recurrencia axilar ganglionar es un evento catastrófico para la paciente, la recurrencia axilar entre las pacientes con ganglios clínicamente negativos en quienes no se realiza la disección es del 20 %-25 % de estos⁽²⁷⁾, y en éstas en promedio el 30 % de la recurrencia axilar se presenta como una enfermedad regional incontrolable⁽²⁸⁻³⁰⁾, lo cual es totalmente prevenible si se realiza la disección axilar en pacientes con ganglio centinela positivo, ya que la tasa de recurrencia local es menor del 2 %^(31,32). El NSABP-04, el más influyente ensayo clínico dirigido a esta cuestión, claramente establece que la disección axilar es terapéutica sólo en eso de reducir la posibilidad de la subsecuente recurrencia regional y eso no parece alterar la supervivencia del paciente⁽³³⁾.

En el caso de los pacientes ganglios negativos, la noción de remoción de los ganglios regionales está fuertemente respaldada por estudios aleatorizados prospectivos y múltiples estudios retrospectivos de gran número de mujeres⁽³⁴⁻⁴¹⁾. El metaanálisis Bayesiano demuestra un 5,4 % de beneficio en la supervivencia en

pacientes tratadas con disección axilar profiláctica⁽⁴²⁾, este beneficio fue notado en casi 3 000 pacientes durante aproximadamente cuatro décadas de pacientes acumulados en seis ensayos clínicos aleatorizados: El ensayo de Copenhagen⁽⁴³⁾ en Holanda, el ensayo del sur-este de Escocia en Inglaterra (SES)^(44,45), dos ensayos del Hospital Guy de Londres, Inglaterra (Guy I y Guy II),⁴⁶⁻⁴⁸ el NSABP-B04³³ de Estados Unidos y el ensayo del Instituto Curie de Francia⁽³²⁾. A pesar de la diferencia del diseño y en la población de pacientes, los seis ensayos mostraron resultados similares con un incremento en la supervivencia desde 4 % hasta 16 %⁽⁴²⁾. Dentro de los argumentos en contra de este metaanálisis son los pocos pacientes en estadio T1a y esencialmente, ninguna paciente en los seis ensayos fue tratada con terapia adyuvante, en contraste con la práctica clínica actual^(15,49). En dos ensayos el tamaño medio del tumor no fue reportado; tres ensayos reportaron un tamaño promedio superior a tres centímetros con ganglios positivos en el 39 % al 54 % de las mujeres. Orr⁽³⁷⁾ reportó que era poco probable que en cualquier mujer el tumor fuese reportado mamográficamente y que el tratamiento adyuvante con quimioterapia o tamoxifeno habría sido raramente usado al momento que el ensayo fue conducido.

Los resultados a largo plazo de dos^(32,33) de los seis estudios han sido publicados: el estudio del Instituto Curie⁽⁵⁰⁾ y el NSABP-04⁽³⁰⁾. En el estudio del Instituto Curie, la supervivencia ha disminuido del 97 % y 93 % ($P=0,014$) a los 4,5 años a 76 % y 74 % ($p=NS$) a los 15 años de seguimiento en el grupo de la disección axilar versus el grupo de radioterapia. La falta de diferencia en la supervivencia libre de enfermedad y metástasis es mantenida. La recurrencia en la axila es todavía menos frecuente en el grupo de disección axilar (1 % y 3 %, $p=0,04$).

En el NSABP-04⁽³⁰⁾, a los 10 años de seguimiento demostró un 4 % de diferencia en la supervivencia a favor de pacientes quienes tuvieron disección axilar pero sin significancia estadística, a los 25 años de seguimiento no muestran diferencias en la supervivencia global de la enfermedad entre los grupos con o sin disección axilar (25 % vs 26 % respectivamente). Las tasas de supervivencia libre de enfermedad a distancia fueron 46 % y 43 % respectivamente.

Este beneficio en el aumento de la supervivencia que se reporta cuando todos los ganglios linfáticos son negativos, constituye aún una interrogante, por lo que en la actualidad se espera por los resultados

de ensayos clínicos importantes: NSABP-B32^(51,52), el ACOSOG-Z0011⁽⁵³⁾ y IBCSG 23-01⁽⁵⁴⁾. El NSABP B-32 es un ensayo clínico aleatorizado que compara la disección axilar convencional a la biopsia del ganglio centinela en pacientes con ganglios clínicamente negativos, el objetivo de este ensayo es determinar si la remoción sólo del ganglio centinela proporciona la supervivencia y el control local equivalente al de la disección axilar mientras disminuye la magnitud de los efectos colaterales^(51,52). El ACOSOG-Z0011 es un estudio aleatorizado que compara la supervivencia global y morbilidad de pacientes con ganglio centinela positivo a quien se le realiza la disección axilar contra los que no van seguidos de disección axilar. El Grupo Internacional de Estudio de Cáncer de Mama (IBCSG) 23-01 también compara la efectividad de la disección axilar ganglionar en mujeres con ganglio centinela positivo⁽⁵⁴⁾. De lo anterior podemos concluir que a pesar de un siglo de debate, todavía nos preguntamos respecto al valor terapéutico de la disección ganglionar axilar en cáncer de mama.

Pero aún más allá del valor terapéutico de la disección axilar, actualmente se debate la necesidad de disección axilar cuando el Ganglio Centinela es positivo, la disección axilar según muchos no afecta la supervivencia global⁽⁵⁵⁾, se presume que aunque cerca del 37 % de los pacientes tendrán metástasis ganglionares detectada por histopatología⁽⁵⁶⁾, aproximadamente el 50 % de los pacientes sólo tienen un ganglio positivo⁽⁵⁷⁻⁵⁹⁾. Los pacientes con un solo ganglio centinela positivo, generalmente reciben terapia adyuvante, a pesar de la ausencia de otras metástasis ganglionar, la utilización de terapia sistémica es debida a la probabilidad de diseminación metastásica a distancia, ya que el 36 % de todos los pacientes con cáncer de mama tienen evidencia de células tumorales epiteliales en su médula ósea, lo que incrementa el riesgo de muerte por cáncer de mama⁽⁶⁰⁾. Actualmente se están identificando características histopatológicas del tumor primario y del ganglio centinela positivo, que permitirán predecir el estado de los ganglios no centinela⁽⁶¹⁻⁶⁵⁾. Hasta que tengamos los resultados de estos ensayos, la disección axilar debe ser la regla no la excepción para pacientes con ganglio centinela positivo⁽⁶⁶⁾.

REFERENCIAS

1. Noguchi M, Taniya T. Biology and surgical management of breast cancer. *Breast Cancer*. 2001;8(1):16-22.

2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: An overview of the randomized trials. *Lancet*. 2005;356:1687-1717.
3. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000;406:747-752.
4. McMasters K. The eternally enigmatic axilla: Further controversy about lymph nodes in breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2003;10(10):1128-1130.
5. Gervasoni JE, Taneja C, Chung M, Cady B. Biologic and clinical significance of lymphadenectomy. *Surg Clin North Am*. 2000;80(6):1-50.
6. Haffy BG, Ward B, Pathare P. Reappraisal of the role of axillary lymph node dissection in conservative treatment of breast cancer. *J Clin Oncol*. 1997;15(2):691-700.
7. Bourez RL, Rutgers EJ, Van De Velde CJ. Will we need lymph node dissection at all in the future? *Clin Breast Cancer*. 2002;3(5):315-322.
8. Fodor J, Polgar C, Peley G, Nemeth G. Management of the axilla in breast cancer: Evidences and unresolved issues. *Orv Hetil*. 2001;142(36):1941-1950.
9. Quiet CA, Fergusson DJ, Weichselbaum RR. Natural history of node negative breast cancer. A study of 826 patients with long-term follow-up. *J Clin Oncol*. 1995;13:1144-1151.
10. Walker MJ, Osborne MD, Young DC, Schneebaum S, La Valle GJ, Farrar WB. The natural history of breast cancer with more than 10 positive nodes. *Am J Surg*. 1995;169:575-579.
11. Baxter N, McCready D, Chapman JA, Fish E, Kahn H, Hanna W, et al. Clinical behaviour of untreated axillary nodes after local treatment for primary breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 1996;3:235-240.
12. Esteve F, Hortobagay GN. Adjuvant systemic therapy for primary breast cancer. *Surg Clin North Am*. 1999;79:1075-1090.
13. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: A meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(3):188-194.
14. Ragaz J, Olivetto IA, Spinelli JJ, Phillips N, Jackson SM, Wilson KS, et al. Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(2):116-126.
15. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans E, Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG): Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: An overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005;366:2087-2106.
16. Low SC. The trend towards a conservative approach in the surgical management of breast cancer. *Singapore Med J*. 2005;46(12):662-664.
17. Fisher B. Laboratory and clinical research in breast cancer—a personal adventure: The David A. Karnovsky Memorial Lecture. *Cancer Research*. 1980;40:3863-3874.
18. Morrow M. Survival benefit from axillary dissection: Was Halsted correct? *Ann Surg Oncol*. 1999;6(1):17-18.
19. Harlow S, Krag D, Julian T, Ashikaga T, Weaver D, Feldman S, et al. Prerandomization Surgical Training for the National Surgical Adjuvant Breast Bowel Project (NSABP) B-32 Trial. A randomized Phase III Clinical Trial to Compare Sentinel Node Resection to Conventional Axillary Dissection in Clinically Node-Negative Breast Cancer. *Ann Surg*. 2005;241(1):48-54.
20. Cody B. Consensus on Sentinel Node Biopsy. *Breast J*. 2002;8(3):123-125.
21. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrada S, Galimberti V, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med*. 2003;349:546-553.
22. Roumen RM, Kuijt GP, Liem IH, van Beek MW. Treatment of 100 patients with sentinel node-negative breast cancer without further axillary dissection. *Br J Surg*. 2001;88:1639-1643.
23. Schrenk P, Hatzl-Griesenhofer M, Shamiyeh A, Waynad W. Follow up of sentinel node negative breast cancer patients without axillary lymph node dissection. *J Surg Oncol*. 2001;77:165-170.
24. Chung MA, Steinhoff MM, Cody B. Clinical axillary recurrence in breast cancer patients after a negative sentinel node biopsy. *Am J Surg*. 2002;184:310-314.
25. Naik AM, Fey J, Gemignani M, Heerd A, Montgomery L, Petrek J, et al. The risk of axillary relapse after sentinel lymph for breast cancer is comparable with that of axillary lymph node dissection: A follow up study of 4 008 procedures. *Ann Surg*. 2004;240:462-468.
26. Torrenga H, Meijer S, Fabry H, van der Sijp J. Sentinel Node Biopsy in Breast Cancer Patients: Triple technique as a routine procedure. *Ann Surg Oncol*. 2004;11(Suppl 3):213-253.
27. Chua B, Ung O, Boyages J. Competing considerations in regional nodal treatment for early breast cancer. *Breast J*. 2002;8:15-22.
28. Recht A, Pierce SM, Abner A, Vicini F, Osteen RT, Love SM, Silver B, Harris JR. Regional nodal failure after conservative surgery and radiotherapy for early-stage breast carcinoma. *J Clin Oncol*. 1991;9:988-996.
29. McKinna F, Gothard L, Ashley S, Ebbs SR, Yarnold JR. Lymphatic relapse in women with early breast cancer: A difficult management problem. *Eur J Cancer*. 1999;35:1065-1069.
30. Fisher B, Jeong JH, Anderson S, Bryant J, Fisher E, Wolmark N. Twenty-five year follow up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med*. 2006;347(8):567-575.
31. Veronesi U, Luini A, Galimberti V, Marchini S, Sacchini V, Rilke F. Extent of metastatic axillary involvement in 1446 cases of breast cancer. *Eur J Surg Oncol*. 1990;16(2):127-133.
32. Cabanes PA, Salmon RJ, Vilcoq JR, Durand JC, Fourquet A, Gautier C, Asselain B. Value of axillary dissection in addition to lumpectomy and radiotherapy in early breast cancer. *Lancet*. 1992;339:1245-1248.
33. Fisher B, Redmond C, Fisher ER, Bauer M, Wolmark N, 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.
34. Krag DN, Single RM. Breast Cancer Survival According to Number of Nodes removed. *Ann Surg Oncol*. 2003;10(10):1152-1159.
35. Bland KI, Scott-Conner CE, Menck H, Winchester DP. Axillary dissection in breast-conserving surgery for stage I and II breast cancer: A National Cancer Data Base study of patterns of omission and implications for survival. *J Am Coll Surg*. 1999;188:586-595.

36. Van der Wal B, Butzelaar RM, van der Meij S, Boormeester MA. Axillary lymph node ratio and total number of removed lymph nodes: Predictors of survival in stage I and II breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2002;28:481-489.
37. Weir L, Speers C, D'yachkova Y, Olivotto IA. Prognostic significance of the number of axillary lymph nodes removed in patients with node-negative breast cancer. *J Clin Oncol.* 2002;20:1793-1799.
38. Sosa JA, Diener-West M, Gusev Y, Choti MA, Lange JR, Dooley WC, Zeiger MA. Association between extent of axillary lymph node dissection and survival in patients with stage I breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 1998;5:140-149.
39. Mathiesen O, Carl J, Bonderup O, Panduro J. Axillary sampling and the risk of erroneous staging of breast cancer: An analysis of 960 consecutive patients. *Acta Oncol.* 1990;29:721-725.
40. Axelsson CK, Mouridsen HT, Zedeler K. Axillary dissection of level I and II lymph nodes is important in breast cancer classification. The Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). *Eur J Cancer.* 1992;28:1415-1418.
41. Moorman PG, Hamza A, Marks JR, Olson JA. Prognostic significance of the number of lymph nodes examined in patients with lymph node-negative breast carcinoma. *Cancer.* 2001;91:2258-2262.
42. Orr RK. The impact of prophylactic axillary node dissection on breast cancer survival. A Bayesian meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 1999;6(1):109-116.
43. Johansen H, Kaae S, Schiodt T. Simple mastectomy with postoperative irradiation versus extended radical mastectomy in breast cancer. A twenty-five year follow-up of randomized trial. *Acta Oncol.* 1990;29:709-715.
44. Hamilton T, Langlands AO, Prescott RJ. The treatment of operable cancer of the breast: A clinical trial in the South-East region of Scotland. *Br J Surg.* 1974;61:758-764.
45. Langlands AO, Prescott RJ, Hamilton T. A clinical trial in the management of operable cancer of the breast. *Br J Surg.* 1980;67:170-174.
46. Atkins H, Hayward JL, Klugman DJ, Wayte AB. Treatment of early breast cancer: A report after ten years of a clinical trial. *Br Med J.* 1972;2:423-429.
47. Hayward JL. The Guy's Trial of treatments of early breast cancer. *World J Surg.* 1977;1:314-316.
48. Hayward JL. The Guy's Hospital Trials on breast conservation. En: Harris Jr, Hellman S, Silen W, editores. *Conservative management of breast cancer: New surgical and radiotherapeutic techniques.* Filadelfia (USA): JB Lippincott; 1983.p.77-90.
49. Luini A, Gatti G, Ballardini B, Zurrida S, Galimberti V, Veronesi P, et al. Development of axillary surgery in breast cancer. *Ann Oncol.* 2005;16:259-262.
50. Louis-Sylvestre C, Clough K, Asselain B, Vilcoq JR, Salmon RJ, Campana F, Fourquet A: Axillary treatment in conservative management of operable breast cancer: Dissection or radiotherapy? Results of a randomized study with 15 years of follow-up. *J Clin Oncol.* 2004;22:97-101.
51. Krag DN, Julian T, Harlow S, Weaver D, Ashikaga T, Bryant J, Single R. NSABP-32: Phase III, Randomized Trial comparing Axillary Resection with Sentinel Lymph Node Dissection: A description of the Trial. *Ann Surg Oncol.* 2002;11(Suppl 3):208-210.
52. Harlow S, Krag DN, Julian T, Ashikaga T, Weaver D, Feldman S, et al. Prerandomization Surgical Training for the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP)B-32 Trial. *Ann Surg.* 2005;241(1):48-54.
53. Giuliano A, Breast Organ Site Committee. American College of Surgeons Oncology Group. Study Synopsis (ACOSOG-Z0011) [online] 2004 Dec [citado 2006 May 5]:[3 screens]. Disponible en: URL:<http://www.acosorg.org>
54. McCready D, Holloway C, Shelley W, Down Nancy, Robinson P, Sinclair S, Mirsky D, and the Breast Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in evidence-based care: Surgical management of early stage invasive breast cancer: a practice guideline. *Can J Surg.* 2005;48(3):185-194.
55. Cady B. Case against axillary lymphadenectomy for most patients with infiltrating breast cancer. *J Surg Oncol.* 1997;66:7-10.
56. Wong SL, Edwards MJ, Chao C, Tuttle TM, Noyes R, Woo C, et al. Predicting the status of non-sentinel axillary nodes: A multicenter study. *Arch Surg.* 2001;136:563-568.
57. Giuliano AE, Jones RC, Brennan M, Statman R. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *J Clin Oncol.* 1997;15:2345-2350.
58. McMasters KM, Tuttle TM, Carlson DJ, Brown CM, Noyes RD, Glaser RL, et al. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: A suitable alternative to routine axillary dissection in multiinstitutional practice when optimal technique is used. *J Clin Oncol.* 2000;18:2560-2566.
59. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, Moffat F, Klimberg VS, et al. The sentinel node in breast cancer. A multicenter validation study. *N Engl J Med.* 1998;339:941-946.
60. Kamath VJ, Giuliano R, Dauway EL, Cantor A, Berman C, Ku NN, et al. Characteristics of the sentinel lymph node in breast cancer predict further involvement of higher-echelon nodes in the axilla. *Arch Surg.* 2001;136:688-692.
61. Braun S, Pantel K, Muller P, Janni W, Hepp F, Kutenich CR, et al. Cytokeratin-positive cells in the bone marrow and survival of patients with stage I, II, or III breast cancer. *N Engl J Med.* 2000;342(8):525-533.
62. Chu KU, Turner RR, Hansen NM, Brennan MB, Bilchik A, Giuliano AE. Do all patients with sentinel node metastasis from breast carcinoma need a complete axillary node dissection? *Ann Surg.* 1999;229:536-541.
63. Reynolds C, Mick R, Donohue JH, Grant CS, Farley DR, Callans LS, et al. Sentinel lymph node biopsy with metastasis: can axillary dissection be avoided in some patients with breast cancer? *J Clin Oncol.* 1999;17:1720-1726.
64. Turner RR, Chu KU, Qi K, Botnick LE, Hansen NM, Glass EC, Giuliano AE. Pathologic features associated with nonsentinel lymph node metastases in patients with metastatic breast carcinoma in a sentinel lymph node. *Cancer.* 2000;89:574-581.
65. Saidi RF, Dudrick PS, Remine SG, Mittal VK. Nonsentinel lymph node status after positive sentinel lymph node biopsy in early breast cancer. *Am Surg.* 2004;70(2):101-105.
66. Greco M, Menard S, Rutgers E, Cody H Oxford union style debate. This house believes that axillary dissection is obsolete for the management of breast cancer. Programs and abstracts of the 3rd European Breast Cancer Conference; 2002. March 19-23, Barcelona, Spain.