

Guía y recomendaciones de la Sociedad Venezolana de Mastología para la evaluación diagnóstica de la axila en pacientes con cáncer de mama

Guide and recommendations of the Venezuelan Society of Mastology for the diagnostic evaluation of the axilla in breast cancer patients

Ana Karina Ramírez¹, César Pacheco Porras², Felipe Saldivia², Analisa Careddu³, Itza Contreras⁴, Víctor Acosta Freites¹, Sara Altuna⁵, Juan Becker³, Eduardo Benavides⁶, Gino Bianchi³, Alberto Cabello⁵, Alcira Capecci³, Liliana Castillo⁵, Anderson Cepeda⁶, Marjorie Chaparro⁴, Alberto Contreras², María Teresa Coutinho⁵, Elsa Di Leone⁵, Massiel Fernández², Eliana Flores⁴, Carlos Gadea², Elizabeth González⁴, Ana Karina Gordillo³, Álvaro Gómez², Carlos Hernández⁶, Jemcy Jahon³, Humberto López Fernández⁷, Enrique López-Loyo¹, Aisa Manzo⁴, Carmen E. Marin¹, Francisco Menolascino¹, Yamila Padrón Rincón⁵, Ricardo Paredes², Josepmilly Peña², Jorge Pérez Fuentes³, Antonio Petrilli², Adriana Pesci Feltri⁷, Oswaldo Ramos³, Ricardo Ravelo², Aldo Reigosa¹, Juan Carlos Rodríguez Agostini², María Virginia Rojas⁵, Grace Socorro¹, Jorge Uribe², Víctor Acosta Marín^{2*}

RESUMEN

Esta guía de la Sociedad Venezolana de Mastología proporciona recomendaciones actualizadas, basadas en el consenso de 45 expertos nacionales, para la evaluación diagnóstica de la axila en pacientes con

cáncer de mama. Se señala el ultrasonido como el método de elección para el estadio axilar. Se detallan criterios para la caracterización y clasificación de los ganglios linfáticos, así como las indicaciones para el intervencionismo mediante punción-aspiración con aguja fina (PAAF) o biopsia con aguja gruesa (BAG). Se aborda la evaluación de la axila durante y postterapia neoadyuvante, enfatizando el papel del ultrasonido en la re-estadificación. Se discuten aspectos técnicos quirúrgicos clave, así como los inherentes a la medicina nuclear, incluyendo radiofármacos y la técnica de inyección para la biopsia del ganglio centinela. Se enfatiza el papel imprescindible del estudio anatomopatológico minucioso y certero en la evaluación de la BGC para la toma adecuada de decisiones.

Palabras clave: Axila, cáncer de mama, biopsia del ganglio centinela, terapia neoadyuvante, medicina nuclear.

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2026.134.1.25>

¹Anatomopatólogo, ²Cirujano oncólogo mastólogo, ³Imagenólogo, ⁴Médico nuclear, ⁵Oncólogo médico, ⁶Radioterapeuta, ⁷Cirujano general mastólogo

*Autor correspondiente: Dr. -Víctor Acosta Marín, Presidente de la Sociedad Venezolana de Mastología. Email: dr.victoracostamarin@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3614-7595>

Recibido: 15 de septiembre 2025

Aceptado: 3 de enero 2026

SUMMARY

This guide from the Venezuelan Society of Mastology presents updated recommendations from 45 national experts for the diagnostic assessment of the axilla in patients with breast cancer. Ultrasound is highlighted as the method of choice for axillary staging. Criteria for the characterization and classification of lymph nodes are detailed, along with indications for intervention using fine-needle aspiration or core biopsy. Evaluation of the axilla during and after neoadjuvant therapy is addressed, with emphasis on ultrasound for restaging. Key aspects of surgical and nuclear medicine are discussed, including radiopharmaceuticals and injection techniques for sentinel lymph node biopsy. The importance of meticulous, accurate histopathological examination is emphasized for proper axillary assessment and informed decision-making.

Keywords: Axilla, breast cancer, sentinel lymph node biopsy, neoadjuvant therapy, nuclear medicine.

INTRODUCCIÓN

En pacientes con cáncer de mama (CM) la evaluación de los ganglios linfáticos axilares es importante para establecer el estadio y su pronóstico, guiando de esta manera las recomendaciones terapéuticas y de seguimiento. La evaluación y manejo de la axila requiere del conocimiento de las distintas técnicas imagenológicas, de la toma de muestra y procesamiento para lograr diagnósticos adecuados, de los procedimientos de medicina nuclear, técnicas quirúrgicas y radiantes, para enmarcar a cada paciente en los algoritmos deseables de acuerdo con su condición individual, con la finalidad de garantizarle el acceso a una indicación médica personalizada y de precisión.

La Sociedad Venezolana de Mastología consciente del avance y la complejidad de los algoritmos terapéuticos actuales, enfatiza que toda paciente con patología mamaria debe ser manejada por especialistas en el área de la mastología, de manera tal que al ofrecer estas recomendaciones pretende promover el proceso diagnóstico óptimo para el abordaje axilar en la paciente con CM, tomando en cuenta los estándares actuales.

IMAGENOLOGÍA

ASPECTO POR IMÁGENES DE GANGLIOS LINFÁTICOS AXILARES

Las imágenes permiten el estudio detallado del estado axilar en la paciente con CM brindando información en cuanto a su dimensión, aspecto morfológico, vascularización y número de ganglios linfáticos afectados. La mejor modalidad diagnóstica para la evaluación de la axila en pacientes con CM es la ecografía mamaria, que constituye la herramienta fundamental en el manejo inicial de la axila en estos pacientes. A continuación, se describen los hallazgos en las diferentes modalidades de imagen.

MAMOGRAFÍA

Ganglios normales: reniformes, circunscritos, con corteza delgada e hilio graso central radiolúcido, que ocupan la mayor parte de su volumen.

Ganglios patológicos: se visualizan densos, con hilios obliterados o ausentes y cortezas engrosadas. Se observan márgenes indistintos y espiculados, lo que sugiere infiltración de grasa perinodal. Pueden presentarse de forma similar a la enfermedad mamaria, incluyendo microcalcificaciones. Los linfáticos axilares ubicados en el nivel I de Berg pueden ser visibles en las mamografías de pesquisa, en promedio, en el 50 % de las pacientes; sin embargo, la evaluación axilar por este método de imagen es limitada y puede requerir la realización de proyecciones adicionales (1).

RESONANCIA MAGNÉTICA DE MAMA

Ganglios patológicos: suelen presentarse redondeados, aumentados de tamaño, con engrosamiento cortical y pérdida del hilio graso (2). El margen irregular, la corteza no homogénea, el edema perinodal y las asimetrías en número o tamaño en comparación con la axila contralateral son hallazgos adicionales que pueden sugerir metástasis (3). En los métodos funcionales, específicamente en la resonancia magnética

(RM), la evaluación de la morfología ganglionar presenta un mejor rendimiento diagnóstico que la captación y la cinética poscontraste, ya que esta última puede ser inespecífica. La visualización de los ganglios axilares en mamografía digital y en mamografía contrastada es limitada.

ULTRASONIDO

El ultrasonido (US) de alta resolución es considerado el método de elección en la evaluación de la región axilar para diferenciar un ganglio maligno de otro benigno con base en su tamaño y morfología. Ha demostrado una sensibilidad del 94 % y una especificidad del 72 % (4).

Las indicaciones del US axilar son:

- Evaluación axilar inicial: se recomienda la exploración ecográfica de la axila, regiones infra y supraclaviculares, y cadenas mamarias internas en todas las pacientes con CM, para la detección temprana de metástasis. Permite diferenciar con precisión los linfáticos con características habituales de los patológicos (4).
- Biopsia de ganglios sospechosos: guía para la punción-aspiración con aguja fina (PAAF) o la biopsia con aguja gruesa (BAG) (5).
- Estadificación del CM: determinación del número de ganglios afectados para establecer el cN en el sistema TNM (4,6).
- Evaluación pre y pos-tratamiento neoadyuvante (TNA): excelente en la estadificación de la axila, la disección axilar dirigida (DAD) y la biopsia del ganglio centinela (BGC), en las que el US desempeña un papel crucial en la desescalada de los tratamientos. Ayuda a identificar a pacientes con bajo riesgo de metástasis y a establecer la respuesta a la TNA (4).
- Omisión de la BGC y/o del diseccionado axilar (DA): el estudio SOUND sugiere que, en pacientes con CM inicial y ecografía preoperatoria negativa de los ganglios axilares, podría evitarse la cirugía axilar (4-6).

Características del linfático normal: suele ser ovalado, lobulado o arriñonado y puede medir varios centímetros de longitud. Con cortical de grosor homogéneo, menor de 3 mm, e hilio graso que ocupa casi la totalidad del volumen ganglionar. Estas características tienen un alto valor predictivo negativo para la metástasis axilar (7).

Características del linfático patológico: pueden presentar engrosamiento difuso o focal de la corteza > 3 mm; esta suele ser la característica más precoz, pero es inespecífica. Puede tener forma redondeada, con pérdida o desplazamiento del hilio, lo que constituye un hallazgo más específico, aunque menos sensible. La vascularización puede ser mixta o periférica. Los vasos que atraviesan la corteza son más específicos de la invasión. La visualización de adenopatías metastásicas con aspecto fusionado podría sugerir extensión periganglionar y debe considerarse un signo de mal pronóstico. Se debe considerar que los criterios morfológicos tienen mayor valor diagnóstico que el tamaño del ganglio linfático por sí solo (7).

Clasificación de los niveles de Berg (8):

Desde el punto de vista de la patología mamaria, se recomienda clasificar los ganglios axilares según los niveles de Berg.

- Nivel I: laterales al pectoral menor.
- Nivel II: posterior al pectoral menor.
- Nivel III: superomediales al pectoral menor.

Clasificación de Bedi (7):

Es útil para determinar la indicación de PAAF o BAG.

- Tipo 1: ganglio linfático hiperecoico, sin corteza visible.
- Tipo 2: corteza hipoecoica, delgada, menor de 3 mm.
- Tipo 3: corteza hipoecoica con un grosor mayor de 3 mm.
- Tipo 4: corteza hipoecoica, lobulada en su totalidad.

- Tipo 5: corteza hipoecoica, con lobulación focal.
- Tipo 6: ganglio linfático completamente hipoecoico, ausencia del hilio.

La presencia de un ganglio linfático asimétrico con lobulación cortical focal (Bedi 5) o completamente hipoecoico (Bedi 6) tiene indicación de PAAF para la estadificación preoperatoria del CM (7).

Clasificación de Amonkar (9):

Propone la categorización de los ganglios linfáticos axilares en:

- UN2: corresponde a un ganglio linfático normal (cortical menor de 2,3 mm).
- UN3: ganglio linfático indeterminado (cortical mayor de 2,3 mm, de grosor uniforme).
- UN4: ganglio linfático sospechoso (engrosamiento focal mayor de 2,3 mm, desplazamiento del hilio, vasos corticales).
- UN5: ganglio linfático sustituido (hilio ausente).

Se consideran de mayor sospecha los ganglios linfáticos de categorías UN4 y UN5, categorías que, además, pueden orientar respecto al número de ganglios afectados, ya que en más de la mitad de los casos evaluados por los autores existían 4 o más ganglios linfáticos metastásicos en dichas categorías (9). Es recomendable homogeneizar los criterios de evaluación del estado axilar en función del grosor cortical, del número de ganglios de sospecha, de la invasión de la grasa perinodal y de los niveles afectados. Las clasificaciones propuestas por Bedi y col. y por Amonkar y col. son útiles para estos fines (7,9). Los criterios apropiados del Colegio Americano de Radiología (*ACR appropriateness criteria*®) señalan que existen características ecográficas de los ganglios linfáticos con mayor grado de sospecha: eje corto mayor de 1 cm, engrosamiento cortical mayor de 3 mm y ausencia de hilio graso (valor predictivo positivo de 90 % a 93 %) (4). Debe incluirse en la valoración las vías de drenaje ganglionar, además de los ganglios axilares, los

suprae infraclaviculares, los de la cadena mamaria interna y el ganglio de Rotter.

INTERVENCIONISMO EN LA AXILA

El estudio histológico de los ganglios axilares en pacientes con diagnóstico de CM tiene dos indicaciones principales:

- Determinar la presencia de metástasis.
- Establecer la extensión de la enfermedad que permita tomar decisiones desde el punto de vista terapéutico.

PAAF y /o BAG: Han sido empleadas para el estudio de los ganglios axilares siendo su elección en muchos casos de la preferencia del operador, dependiendo de la facilidad de acceso al ganglio diana (5). Con mayor frecuencia se practica PAAF, si es negativo o no concordante en casos seleccionados, se insiste con BAG, sin embargo, ante la imposibilidad o no conveniencia de realizar la BAG, se recomienda repetir la PAAF. Se recomienda la BAG generalmente en los ganglios de más fácil acceso, sin embargo, la tasa de falsos negativos (FN) de la PAAF, principalmente en el contexto de TNA, ha traído como consecuencia que se prefiera en ciertos grupos el uso de la BAG, ya que es una técnica igualmente segura, con las siguientes ventajas: la estimación más clara del tamaño de los depósitos metastásicos, y la realización de las técnicas complementarias como la inmunohistoquímica (IHQ) para un correcto manejo prequirúrgico (5).

La BAG indica sospecha de metástasis ganglionares, especialmente cuando la PAAF es negativa o no concluyente, o cuando hay un hallazgo ecográfico sugestivo de malignidad en un ganglio axilar, especialmente en el nivel I.

Desde el punto de vista práctico del intervencionista, se prefiere el uso de la PAAF para certificar los ganglios clínicamente sospechosos y los niveles ganglionares superiores (II y III), en los que la BAG puede presentar dificultades técnicas por ubicarse en áreas adyacentes a la pleura o a estructuras vasculares (6). Se requiere un dispositivo adecuado (un dispositivo de biopsia con acción de aguja controlable), un conocimiento adecuado de la anatomía y un buen manejo de la

aguja para evitar complicaciones. La evaluación de la axila y de las áreas de drenaje es muy importante en los casos en los que las pacientes recibirán tratamiento sistémico neoadyuvante, por lo que es necesaria su evaluación al momento del diagnóstico inicial, en el seguimiento de estos pacientes, en la estimación final de la respuesta al tratamiento neoadyuvante, así como en el seguimiento a largo plazo (10). El ultrasonido (US) axilar puede predecir el número de ganglios con metástasis encontrados en la cirugía axilar de BGC o DA en pacientes con diagnóstico reciente de CM, obtenido mediante biopsia percutánea (11). El US axilar dirigido antes de la cirugía es capaz de diferenciar entre una axila de baja carga tumoral y una de alta carga tumoral y puede usarse como herramienta adicional para seleccionar el tratamiento (12).

TÉCNICA INTERVENCIONISTA PARA LA TOMA DE MUESTRA POR PAAF O BAG AXILAR GUIADA POR US

Es un procedimiento rápido, seguro y económico. La guía ecográfica se limita a las lesiones visibles en la ecografía. El antecedente de uso de aspirina o de anticoagulantes no constituye una contraindicación absoluta para la biopsia. Se debe consultar con el médico remitente para evaluar el riesgo de hematoma frente al de suspender la anticoagulación.

Evaluación previa al procedimiento: generalmente no se realizan pruebas de laboratorio en casos específicos, puede ser necesario solicitar PT (tiempo de protrombina) y PTT (tiempo de tromboplastina parcial).

Posicionamiento: la paciente puede colocarse en decúbito supino, decúbito lateral o en posición oblicua, con el brazo elevado por encima de la cabeza, lo que garantiza un acceso más seguro a la lesión.

Equipo:

- Aguja de biopsia de 14G o 16G, simple o coaxial, con longitudes de corte de 10 mm o

20 mm, preferiblemente semiautomática para controlar el acceso en zonas difíciles

- Dispositivo disparador.
- Anestesia local: por ejemplo, lidocaína al 1 % sin epinefrina.
- Antiséptico (povidona iodada, clorhexidina), hoja de bisturí quirúrgico (generalmente N° 11), aguja y jeringa para anestesia, apósito y guantes estériles

Pasos a seguir:

1. Estudiar la lesión diana y su mejor abordaje de biopsia.
2. Guantes estériles.
3. Antisepsia de la piel.
4. Bloqueo local con lidocaína al 1 %, utilizando guía ecográfica con transductor lineal de alta frecuencia de al menos 7,5 MHz, mientras se inyecta.
5. Se realiza una pequeña incisión con una hoja de bisturí en la piel.
6. Introducción guiada por ecografía de la aguja de PAAF o de la BAG y posterior extracción del material para estudio citológico o histológico, respectivamente.
7. Registro fotográfico del procedimiento donde se demuestre la adecuada relación aguja-lesión.
8. En casos específicos en pacientes que recibirán TNA, podría colocarse marcaje, comúnmente clip o semilla (13), para el seguimiento, y para determinar si existe enfermedad residual post neoadyuvancia y el tratamiento final de la paciente (14).
9. Puede ser necesaria una compresión local para detener cualquier sangrado.
10. Limpieza y cura de la piel.

Cuidados postoperatorios: apósito compresivo sobre la incisión. Entre las instrucciones generales para el paciente, en algunos casos, podría indicarse antibioticoterapia.

Complicaciones: sangrado (que en la mayoría de los casos se resuelve con compresión sostenida), hematoma local, muestra insuficiente, infección, muestra no diagnóstica.

EVALUACIÓN DE LA AXILA DURANTE EL TNA

La evaluación de la axila debe incluirse en la evaluación de la respuesta durante la TNA. El equipo multidisciplinario (en este escenario: cirujano, oncólogo médico e imagenólogo) debe mantener una actitud de vigilancia durante la administración del TNA. Se recomienda la evaluación axilar de la respuesta mediante ecografía.

EVALUACIÓN DE LA AXILA POST-TNA

La TNA ha revolucionado el manejo del CM, permitiendo la desescalada quirúrgica de la axila en pacientes seleccionadas con respuesta favorable al tratamiento sistémico (14).

La evaluación radiológica de la axila post-TNA es crucial para:

- Guiar las decisiones quirúrgicas.
- Identificar la probable respuesta patológica completa (rPC) o la respuesta imagenológica completa en los ganglios linfáticos y minimizar la morbilidad asociada a la DA (15).
- En caso de que se haya realizado la marcación de los ganglios metastásicos antes del TNA, la radiografía o la ecografía del espécimen quirúrgico de la axila, al momento de la cirugía, es importante para confirmar la extracción de dichos ganglios.

RE-ESTADIFICACIÓN DE LA AXILA CON US

El US axilar es la modalidad de elección para la estadificación inicial y re-estadificación posterior a la TNA (16,17). Puede identificar la respuesta en los ganglios linfáticos, sin embargo, su precisión para predecir una rPC axilar puede

variar. Peppe y col. (2017) destacan la importancia de la re-evaluación ecográfica formal de la axila después de la terapia primaria, especialmente tras los resultados de estudios como ACOSOG Z1071 (17). La identificación de ganglios con características sospechosas antes de la TNA, idealmente con clipado para facilitar su posterior identificación, es una práctica recomendada (18). La desaparición de la anomalía ecográfica en el ganglio clínicamente positivo tras la quimioterapia neoadyuvante (QTNA) es un indicador de respuesta, aunque la ausencia de hallazgos patológicos en el US no descarta por completo la presencia de enfermedad residual microscópica (19).

PAPEL DE LA RM EN LA EVALUACIÓN AXILAR POST-QTNA

La resonancia magnética de mama con contraste dinámico (DCE-MRI) se ha convertido en una de las herramientas más sensibles para evaluar la respuesta tumoral a la terapia neoadyuvante (TNA) (20). Su utilidad se extiende a la evaluación axilar, aunque su rendimiento diagnóstico en la rPC axilar varía. Una revisión sistemática y un meta-análisis por Li y col. (2024) investigó el rendimiento diagnóstico de la RM para evaluar el estado de los ganglios linfáticos axilares tras la TNA. Los hallazgos sugieren una sensibilidad combinada del 63 % y una especificidad del 77 %, lo que indica que la RM tiene un valor limitado para descartar de forma definitiva la enfermedad residual en los ganglios axilares, pero resulta más útil para confirmarla (19). La adición de la secuencia de difusión (DWI, por sus siglas en inglés) y los mapas de coeficiente de difusión aparente (ADC, por sus siglas en inglés) a la RM convencional ha mostrado promesa. Chen y col. (2025) han desarrollado nomogramas que integran los valores de ADC derivados de la DWI con características clínico-patológicas para predecir el estado de los ganglios linfáticos axilares después de la TNA, lo que podría mejorar la precisión diagnóstica (20). La evaluación de la respuesta tumoral mediante DCE-MRI también puede proporcionar información sobre la respuesta axilar, aunque no de forma directa (21).

COMPARACIÓN Y COMBINACIÓN DE MODALIDADES DE IMAGEN

La combinación de US y RM para la reestadificación axilar post-TNA es un área de investigación activa. Brabender y col. (2024) examinaron el uso de US y RM para la estadificación axilar antes y después de la TNA y concluyeron que los resultados de las imágenes axilares, ya sean antes o después de la TNA, pueden ser predictivos del estado patológico final después de la DAD (WD-SLND) (22). Un meta-análisis reciente de Samiei y col. (2021) evaluó el rendimiento diagnóstico de las modalidades de imagen no invasivas (incluidas US, RM y PET/TC) para determinar la respuesta axilar tras la TNA en pacientes con CM clínicamente axilar positiva. Los hallazgos resaltan que ninguna modalidad por sí sola tiene una precisión suficientemente alta como para reemplazar la evaluación patológica, pero el uso combinado de estas modalidades y la integración de la información clínica pueden optimizar la selección de pacientes para la desescalada quirúrgica (15). La evaluación radiológica de la axila post-QTNA es un componente esencial en el manejo multidisciplinario del CM. El US sigue siendo la modalidad de primera línea para la reestadificación, con la RM ofreciendo información complementaria, especialmente con secuencias avanzadas como la DWI. La integración de la información clínica, los hallazgos de imagen y, en casos seleccionados, el marcaje con clip o semilla de los ganglios sospechosos pre- QTNA, pueden optimizar las decisiones de manejo axilar y avanzar hacia una cirugía axilar menos invasiva en pacientes con respuesta completa.

DIAGNÓSTICO IMAGENOLÓGICO DEL CARCINOMA OCULTO DE MAMA (Figura 1)

El abordaje diagnóstico inicial por imágenes en las pacientes más jóvenes menores de 35 años es la ecografía mamaria, y en mayores de 35 años la mamografía (2D–3D) con ecografía mamaria. Se debe determinar si existe lesión mamaria, número de adenopatías, niveles afectados, uni- o bilateralidad, y establecer diagnósticos

diferenciales (enfermedad inmunológica, infecciosa, linfoproliferativas, metástasis de origen no mamario, entre otras). La RM tiene indicación formal en los casos confirmados de adenopatía axilar metastásica cuando la mamografía y el US mamario son negativos. La RM puede identificar lesiones mamarias en hasta el 72 % de los casos de carcinoma oculto de mama (sensibilidad de 90 % y especificidad de 31 %), con Nivel I de evidencia (4,23,24). Recientemente, la mamografía con contraste (CESM, por sus siglas en inglés) ha emergido como una alternativa prometedora (4).

La *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) considera que los pacientes con carcinoma oculto de mama deben ser evaluados bajo los mismos principios que los pacientes con CM en estadios II–III e indica la realización de RM tras mamografía y ecografía negativas si se confirma la malignidad axilar mediante BAG (con diagnóstico histopatológico y, en algunos casos, inmunohistoquímico) (25). La *European Society of Breast Cancer* (EUSOBI) también respalda el uso de RM como herramienta avanzada y exige confirmación histológica de cualquier hallazgo sospechoso antes de definir el manejo, no emite recomendaciones específicas sobre CESM en carcinoma oculto de mama. Esta modalidad ha mostrado una sensibilidad comparable o superior a la de la RM en estudios recientes (26). Entre las ventajas clínicas de CESM se incluyen su menor costo, mayor disponibilidad, aplicabilidad en pacientes con contraindicaciones para la RM y mayor accesibilidad para la realización de biopsias. Entre las desventajas, se encuentran la imposibilidad de evaluar los tres planos axilares y la pared torácica (27).

La RM abreviada y *ultrafast* tiene un papel emergente en la evaluación del carcinoma oculto de mama cuando la mamografía y la ecografía son negativas. La literatura muestra que la RM que utiliza protocolos de adquisición y lectura abreviados mantiene una sensibilidad y una especificidad diagnósticas comparables a las de la resonancia magnética convencional para la detección del CM, incluso en contextos de cáncer oculto (28).

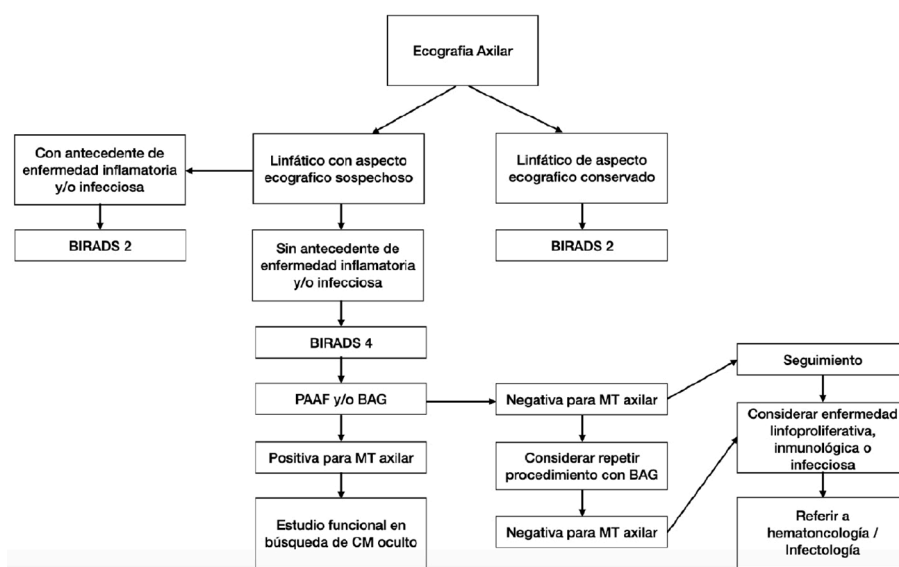


Figura 1. Evaluación axilar por imágenes en pacientes sin evidencia de patología mamaria.

MEDICINA NUCLEAR

Ganglio centinela (GC): desde el punto de vista de la Medicina Nuclear, es el ganglio o ganglios linfáticos regionales que reciben el drenaje linfático directamente desde el tumor primario y son detectables en la linfogammagrafía, especialmente si están conectados a un canal linfático (29).

Ganglio secundario: desde el punto de vista de la Medicina Nuclear, es aquel o aquellos ganglios que presentan una captación del trazador en la línea de progresión linfática desde el GC, habitualmente con menor actividad, claramente diferenciada (29).

Considerando los componentes de Medicina Nuclear, tres parámetros principales definen una técnica óptima de administración del trazador para la BGC radioguiada: el lugar de inyección, el volumen y la actividad inyectados. Un cuarto parámetro a tener en cuenta es el intervalo de tiempo entre la inyección y la cirugía, ya que influye directamente en la cantidad de radiactividad que debe inyectarse (30).

ASPECTOS TÉCNICOS CLAVES

Radiofármaco y Dosis

Los radiofármacos más utilizados para la BGC radioguiada en el CM son el coloide de azufre con Tecnecio-99m (99mTc) con tamaño de partícula: 15-5 000 nm (generalmente filtrado para seleccionar un rango más restringido de tamaño de partícula), nanocoloide de 99mTc-albúmina (5-100 nm), trisulfuro de 99mTc-antimonio (3-30 nm).

Radiofármaco utilizado: nanocoloide de albúmina marcado con 99mTc, como el Nanotec®.

Dosis:

- Una amplia bibliografía respalda el uso de pequeños volúmenes de alta actividad específica para la detección óptima de los GC.
- La inyección de grandes volúmenes puede aumentar sustancialmente la presión intersticial en el lugar de la inyección, lo que podría alterar el patrón de drenaje linfático y forzar vías de drenaje distintas de las que prevalecen en condiciones basales de presión intersticial.

- En la práctica actual, una actividad total inyectada de 5 a 30 MBq (según el intervalo entre la gammagrafía y la cirugía) suele considerarse suficiente para la cirugía programada para el mismo día. Se ha demostrado que la inyección/imagen del día anterior es técnicamente viable si se aumenta adecuadamente la cantidad de radiactividad inyectada (hasta 150 MBq). Las dosis varían entre 0,8 mCi y 2 mCi, administradas en soluciones de 0,2 mL a 0,5 mL.

Las partículas coloides radiomarcadas están suspendidas; por lo tanto, pueden sedimentarse por gravedad si se dejan en una jeringa inmóvil durante más de unos minutos. La jeringa con coloide debe rotarla suavemente inmediatamente antes de administrarla para asegurar una mezcla homogénea de las partículas radiomarcadas (31). Los coloides no deben agitarse con fuerza.

TÉCNICA DE INYECCIÓN

Existen dos categorías de administración intersticial del agente de mapeo linfático: inyección profunda (intratumoral, periareolar y peritumoral) e inyección superficial.

La administración periareolar se realiza generalmente con dos a cuatro inyecciones, cada una en el borde de la areola, a la altura del plexo de Sappey. La justificación de esta administración se basa en la suposición, ampliamente aceptada, de que la linfa se drena desde el espacio intradérmico/subdérmico hacia el plexo subcutáneo, que sería el punto de unión de la linfa procedente del parénquima mamario subyacente, aunque esta noción ha sido cuestionada recientemente (32).

Las inyecciones superficiales ofrecen numerosas ventajas, como la simplicidad, un menor tiempo entre la inyección del trazador y la identificación en el GC y una mayor captación ganglionar del radiotrazador. Esto se traduce en mejores tasas de identificación ganglionar. Sin embargo, la inyección superficial permite identificar casi exclusivamente los ganglios linfáticos axilares. Los resultados de múltiples estudios respaldan la conclusión de que todas las modalidades de inyección permiten la

identificación precisa de los GC axilares, y se han reportado tasas satisfactorias de detección de GC con todos los métodos de inyección en la axila. Por el contrario, la detección de GC extraaxilares es significativamente mayor cuando se administra el trazador de forma profunda (intradérmica, subdérmica, subareolar y periareolar).

Sitio de Inyección

- Región subareolar profunda (en posición de las 12:00) o periareolar.
- Alternativamente, inyección intratumoral ecoguiada.
- Tras la administración profunda de trazadores radiactivos, la linfogammagrafía muestra drenaje a la cadena mamaria interna en el 20 % al 30 % de los casos, mientras que esta fracción es mucho menor (<3 %) tras la administración intra/subdérmica o periareolar. Por lo tanto, si el objetivo es únicamente la estadificación axilar, puede ser preferible una inyección superficial del trazador (periareolar, subareolar, subdérmica, intradérmica) a una inyección profunda (peritumoral, intratumoral) debido a una mejor y más rápida visualización de los GC axilares. Cuando, en cambio, el abordaje quirúrgico incluye GC extraaxilares, la inyección profunda suele mejorar la detección de dichas GC.
- La elección del abordaje óptimo de inyección parece depender de las indicaciones clínicas específicas. En particular, las inyecciones superficiales pueden ser adecuadas para pacientes con tumores pequeños o de localización superficial en la parte lateral superior de la mama (donde el propósito es evitar una disección de ganglios linfáticos axilares innecesaria), mientras que la administración de trazadores relacionados con el tumor debe considerarse en caso de tumores de localización profunda o mediocaudal.
- Además, la combinación de ambas técnicas de inyección (profunda y superficial) en la misma paciente puede mejorar aún más la detección de GC y reducir las tasas de no visualización, y se recomienda cada vez más en centros seleccionados (30) (Figura 2).

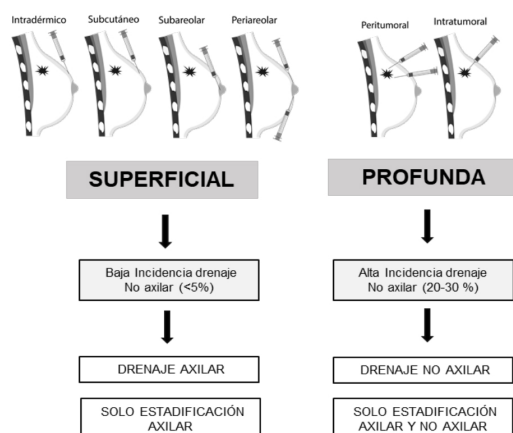


Figura 2. Sitio de inyección. Ilustración Dr. Pablo Aure, Adobe Illustrator.

El lugar de la inyección puede masajearse suavemente después de la administración del trazador para mejorar el drenaje. El masaje también puede utilizarse si la actividad del sitio de la inyección se retrasa en cualquier momento durante el estudio (33).

MÉTODO

- Aguja calibre 21 G x1/2 (0,8 mm x 40 mm) insertada 2/3 de su longitud (Figura 3).

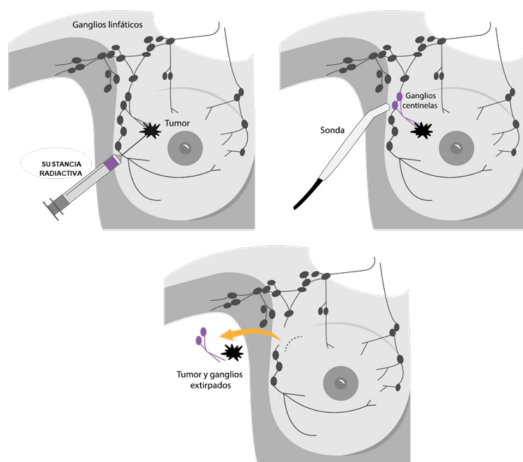


Figura 3. Uso de la Gammasonda en la cirugía para identificación del /los ganglios centinela.

Tiempo previo a la cirugía

Administración del trazador:

- Entre 2 y 24 horas antes de la cirugía.
- En protocolos del mismo día, la gammagrafía se realiza 15-30 minutos post-inyección, con imágenes tardías hasta 3 horas después (34).

Adquisición de imágenes

Las imágenes planares (estáticas) deben obtenerse entre 15 y 30 minutos, 1 hora y 2 a 4 horas después de la inyección, y según sea necesario, hasta 18 a 24 horas después. Se deben adquirir al menos dos, preferiblemente tres, de las siguientes imágenes: anterior, oblicua anterior a 45° y lateral. Cada adquisición de imagen suele tener una duración de entre 3 y 5 minutos.

La tomografía computarizada por emisión monofotónica (SPECT) y la tomografía computarizada (CT) proporcionan imágenes tridimensionales que generalmente presentan mejor contraste y resolución espacial que las imágenes planares. El SPECT/CT permite corregir los efectos de atenuación y dispersión. Proporciona una localización relativamente precisa de los GC en el contexto anatómico, lo que constituye una valiosa guía para la cirugía (35) (Figura 4).

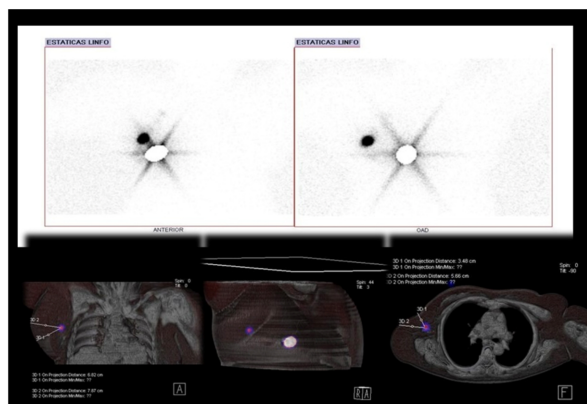


Figura 4. Imágenes Planares - Proyección Anterior, Oblicua Anterior Izquierda y SPECT/CT, Cortesía de la Policlínica del Sur. Servicio de medicina nuclear e imágenes moleculares. El Tigre, estado Anzoátegui.

MARCAJE CUTÁNEO

Algunos cirujanos prefieren las marcas superficiales que permiten triangular los GC y estimar su profundidad. Se deben obtener imágenes de al menos dos proyecciones. Las ubicaciones superficiales deben marcarse en la piel con una pequeña mancha de tinta indeleble y anotarse la profundidad del ganglio. Al marcar la piel durante el proceso de obtención de imágenes, se debe intentar colocar al paciente en la misma posición que se le aplicaría durante la cirugía. Si se encuentran más de un ganglio en la misma región, algunos profesionales prefieren marcar solo el ganglio más sensible y describir y mostrar los demás ganglios en los informes e imágenes adjuntos (34).

USO DE LA GAMMASONDA EN CIRUGÍA

LOCALIZACIÓN INTRAOPERATORIA

- La gammasonda debe discriminar con precisión entre los rayos gamma primarios y los fotones dispersos.
- Uso de sonda gamma intraoperatoria vestida con una manga de laparoscopia.
- La sonda detecta la radiactividad del GC (≥ 10 veces la del fondo axilar).
- Se recomienda ajustar el pico de energía del ^{99m}Tc (140 KeV) y la ventana del isótopo (20 %).

Mediciones Claves

Tipo de medición	Propósito	Criterio de confirmación
<i>In vivo</i>	Detectar GC en axila	Cuentas ≥ 10 veces el fondo adyacente
<i>Ex vivo</i>	Confirmar GC extirpado	Alta radiactividad en ganglio aislado
Fondo axilar	Verificar extracción completa	Cuentas $< 10\%$ del valor <i>in vivo</i> inicial

EVALUACIÓN POST-EXTRACCIÓN

Fondo axilar: tras la extracción del GC, se escanea la axila con gammasonda para confirmar la ausencia de radioactividad residual.

NO VISUALIZACIÓN DE LOS GC

En la mayoría de los pacientes sin visualización de los GC en la linfogammagrafía preoperatoria, se detectará al menos un GC intraoperatoriamente, ya sea mediante sonda gamma sola o combinada con un colorante azul. Si bien resulta logísticamente difícil en la mayoría de los centros, una segunda inyección de radiotrazador, quizás en un sitio de inyección distinto, puede ser útil

para visualizar GC previamente no detectados. En aproximadamente el 1 %-2 % de los pacientes, no se detectarán los GC preoperatoriamente ni intraoperatoriamente, y no se puede determinar el estado de los ganglios axilares. La edad avanzada, la obesidad, la ubicación del tumor fuera del cuadrante superior externo y la ausencia de visualización de los GC en la ecografía preoperatoria pueden estar asociadas con una localización fallida de los GC (36).

RECOMENDACIONES TÉCNICAS

Protección radiológica: Minimizar la exposición del personal mediante el blindaje adecuado (37).

Pacientes especiales: en el caso de embarazo o lactancia, la BGC está justificada por los bajos riesgos del procedimiento en comparación con los de la DA (37,38). Se recomienda usar la dosis mínima el mismo día de la cirugía, sin colorante. Se estima que la dosis absorbida por el feto en pacientes a los que se les realiza BGC con nanocoloides de albúmina sérica humana- ^{99m}Tc es baja, inferior a $10\ \mu\text{Gy}$ ($0,01\ \text{mGy}$) (37,39). En el caso de las madres lactantes, se debe suspender la lactancia materna durante 24 horas tras la administración de los radiofármacos (34).

RE-MAPEO

En casos de recidiva de tumor mamario, se puede realizar una segunda BGC tras una recidiva local, una cirugía mamaria conservadora y una BGC axilar negativa. Sin embargo, es probable que el drenaje linfático esté alterado en pacientes sometidos a cirugía mamaria, y la tasa de éxito puede ser menor que la obtenida con una BGC primaria. Además, el drenaje extraaxilar se ha identificado con mayor frecuencia en BGC en las reintervenciones quirúrgicas que en las primarias (40). Se han reportado resultados alentadores en la detección de recidivas axilares, aunque la evidencia no es concluyente (41). Los estudios del GC y del CM recurrente mostraron que la repetición de la BGC no tuvo impacto en la supervivencia (30,42).

DIAGRAMA DE FLUJO OPERATIVO (Figura 5)

1. Indicar BGC → Evaluar el tipo de lesión (palpable/no palpable).
2. Preparar el nanocoloide ^{99m}Tc según el protocolo validado por el grupo de trabajo.
3. Realizar inyección peritumoral, periareolar o subdérmica, según el protocolo del grupo de trabajo.
4. Adquirir imágenes estáticas AP, OA y laterales y SPECT/CT si está disponible.
5. Identificar ganglio(s) centinela en el informe escrito adjunto a la imagen.
6. Guiar la resección intraoperatoria con gammasonda.

7. Verificar el conteo postresección con sonda.
8. Enviar ganglio(s) para evaluación histopatológica.

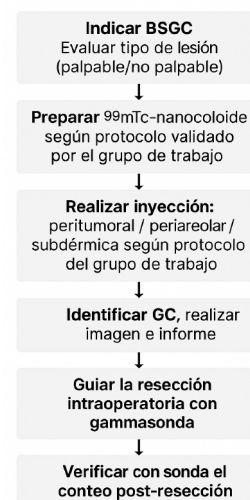


Figura 5. Diagrama de flujo operativo.

TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES CON FLUORO DESOXIGLUCOSA (PET/CT CON ^{18}F -FDG)

El PET/CT con ^{18}F -FDG ha sido evaluado como herramienta para la estadificación axilar en pacientes con CM. Aunque no reemplaza a la BGC, puede ser útil en ciertos escenarios clínicos:

- Sospecha de enfermedad axilar avanzada (cN2 o cN3): El PET/CT puede identificar ganglios hipermetabólicos sugestivos de metástasis.
- Pacientes con contraindicaciones para procedimientos quirúrgicos.
- Estudio de enfermedad a distancia con hallazgos axilares incidentales.

El PET/CT con ^{18}F -FDG es eficaz para detectar metástasis en los ganglios linfáticos de pacientes con CM si el tumor mide más de 2 cm (sensibilidad del 94 %). Cabe destacar que en esta población, un estudio PET/CT con ^{18}F -FDG negativo para la afectación de los ganglios axilares

no descarta la presencia de micrometástasis. Cuando un tumor mamario primario mide menos de 2 cm, la sensibilidad del PET/CT con 18F-FDG para detectar micrometástasis se reduce aproximadamente en un 33 % (43,44).

TÉCNICA DE LOCALIZACIÓN DE LESIONES NO PALPABLES Y GC (SNOLL, POR SUS SIGLAS EN INGLÉS)

La mamografía ha permitido detectar precozmente un número creciente de CM no palpables. En este contexto, lograr una resección precisa de la lesión con márgenes adecuados y la estadificación axilar mediante BGC son pasos clave del tratamiento quirúrgico. La técnica SNOLL (localización del GC y lesión mamaria no palpable), basada en la inyección peritumoral de un radioisótopo, permite abordar ambos objetivos en un único procedimiento quirúrgico, minimizando el volumen de tejido extirpado y la necesidad de reintervenciones. Su tasa de éxito en la resección primaria y en el mapeo linfático se sitúa entre las más altas reportadas en la literatura. Comparada con técnicas como la localización guiada por arpón (WGL, por sus siglas en inglés), SNOLL muestra ventajas logísticas y cosméticas, además de una mayor capacidad para detectar el drenaje hacia los ganglios mamarios internos, un aspecto clave en la planificación de la radioterapia (45,46).

Se recomienda utilizar la técnica el mismo día de la cirugía, dosis única de 99mTcNC, 8-15 MBq de 99mTc en un volumen de 0,2 mL; se inyecta intratumoral bajo guía ecográfica utilizando una sonda lineal de alta resolución con una frecuencia de 7,5 a 12 MHz. Después de la administración del radiofármaco, se masajea suavemente el sitio de inyección para mejorar el drenaje. La gammagrafía planar y la SPECT/CT se realizan con un sistema SPECT/CT de doble cabezal (si es posible, con fusión). La adquisición planar, compuesta por la proyección anterior, que se debe obtener con el paciente en decúbito supino, y la proyección lateral obtenida con el brazo del paciente del mismo lado de la lesión en abducción, a realizarse entre 15 y 30 min después de la inyección del radiofármaco, y luego a las 3 horas (45).

Verificación de márgenes y ausencia de radiactividad residual: Tras la resección, se verifica intraoperatoriamente la ausencia de radiactividad en el lecho quirúrgico para asegurar la resección completa de la lesión y se evalúan los márgenes quirúrgicos (47,48).

ANATOMÍA PATOLÓGICA

TÉCNICA DE PAAF Y PROCEDIMIENTO DIAGNÓSTICO DE LA PAAF EN EL ESTUDIO DE LA AXILA

MATERIALES PARA LA PAAF

- Láminas portaobjetos desgrasadas.
- Agujas finas estériles: generalmente de calibre 22 G a 25 G, y del largo suficiente para alcanzar al ganglio, principalmente de 1 1/2 pulgadas para ganglios axilares. La elección del calibre puede variar según la profundidad y las características del ganglio (49).
- Jeringas de 10 o 20 mL para aspirar el material citológico.
- Frasco de alcohol al 95 % o spray fijador para citología extendida. Si la preferencia es la fijación en frasco con alcohol, el frasco debe ser tipo Coplin, de boca ancha, y contener la cantidad suficiente de alcohol para cubrir casi toda la lámina. Si se obtienen varias láminas, es importante garantizar que no haya contacto entre ellas durante el transporte.
- Portaláminas de cartón o plástico para la colocación de los frotis ya fijados y completamente secos, en caso de usar fijador en spray.
- En los casos en que se prefiera realizar un bloque celular del material aspirado para la obtención de coágulo hemático, se deberá disponer de frascos del tamaño adecuado con formol bufferado al 10 % (50).
- En el caso de tomas de muestra para citología en base líquida (CBL): un vial por cada muestra con líquido preservante para CBL, adecuadamente identificado.

- Formato de solicitud para el procesamiento del estudio, adecuadamente identificado para cada muestra.

METODOLOGÍA DEL PROCEDIMIENTO DE OBTENCIÓN DE MUESTRAS POR PAAF

- Bajo guía ecográfica continua y como se indica previamente en el apartado de técnica intervencionista para la toma de muestra, se introduce la aguja fina (conectada a la jeringa, con o sin pistola de aspiración) a través de la piel y se avanza hasta que la punta se visualice dentro de la corteza del ganglio linfático seleccionado.
- Una vez en posición, se aplica succión negativa retrayendo el émbolo de la jeringa.
- Se realizan movimientos rápidos y cortos de vaivén con la aguja dentro de la lesión para desprender y aspirar las células. Se debe evitar salir del ganglio durante la aspiración.
- Se suelta la succión antes de retirar la aguja de la lesión y de la piel para evitar la contaminación de la muestra con sangre o tejido circundante.
- Este proceso se repite generalmente entre dos y tres veces en diferentes áreas del ganglio para asegurar la representatividad de la muestra (50).

PREPARACIÓN DE LAS MUESTRAS CITOLÓGICAS OBTENIDAS POR PAAF (EXTENDIDOS, FIJACIÓN Y CBL)

Extendidos citológicos (citología convencional) y fijación:

- El material aspirado se deposita cuidadosamente sobre los portaobjetos.
- Se realiza el extendido o frotis de la muestra utilizando otra lámina portaobjeto, de manera suave y uniforme para crear una monocapa celular, evitando compresión exagerada que rechace el material hacia la periferia o extendiéndolo con el borde de otro portaobjeto como un extendido hematológico.

- Inmediatamente, las láminas se fijan al aire, se sumergen en alcohol al 95 % o se rocían con el fijador citológico, según el tipo de tinción utilizado. La fijación adecuada es crucial para la correcta evaluación morfológica de las células (51).
- Dependiendo de las particularidades de cada laboratorio, las láminas suelen colorearse con hematoxilina y eosina (H&E) o con Papanicolaou.
- Con el objeto de mejorar la visualización de la muestra al contribuir al aplanamiento uniforme de la misma, el medio de montaje con laminilla cubre objeto permite una observación más detallada y precisa, con una mejor calidad de la imagen para la interpretación, facilitando, además, la conservación de la tinción (52,53).
- Además de los frotis, es posible fijar la muestra en formol tamponado y procesarla según algunos de los métodos conocidos para preparar un bloque celular y estudiar los cortes obtenidos (54).

Muestra por CBL

- Todo el material obtenido del aspirado del ganglio, hasta un máximo de 2 mL de muestra si el vial es de 10 mL o hasta un máximo de 4 mL de muestra si el vial es de 20 mL, debe verse en el vial de CBL que contiene el preservante haciendo lavados por aspiración y eyección con la jeringa hasta que se esté seguro que no ha quedado muestra adherida en el cono de la aguja.
- Este procedimiento debe realizarse sin demora tras la obtención de la muestra, a fin de garantizar la adecuada fijación.
- El procesamiento se debe realizar según se realice, sin demora, conforme al protocolo del sistema de CBL con el que se cuente, ya sea por dispersión/filtración/transferencia o por sedimentación por gradiente (tipo ThinPrep o SurePath).
- La CBL disminuye la tasa de resultados sospechosos, al permitir la realización de técnicas complementarias como la inmunocitoquímica (ICQ), a partir de la

obtención de láminas adicionales, para la realización de citoqueratinas como la CKAE1/AE3, la CK19 o CAM5.2, por ejemplo, que permiten la detección de células epiteliales a través de la expresión a los anticuerpos, por lo que tales células con marcaje positivo podrían interpretarse como metastásicas si el resto del contexto clínico y morfológico es concordante (55,56).

EVALUACIÓN MICROSCÓPICA DE LA PAAF

La PAAF tiene una alta sensibilidad (generalmente entre el 80 % y el 95 %) para detectar metástasis de CM en los ganglios axilares, especialmente en lesiones metastásicas claras. En casos de micrometástasis o de afectación parcial, la sensibilidad puede disminuir. La especificidad es muy alta (cerca al 95 %–100 %); los falsos positivos (FP) son raros en manos expertas. Los resultados de FP pueden presentarse en condiciones como la linfadenitis granulomatosa o cambios reactivos, principalmente en el contexto de la hiperplasia reactiva de las sinuses y/o foliculares (52).

La evaluación microscópica de las muestras de ganglio linfático axilar está estrechamente relacionada con la información clínica referida. Como señala la guía ESMO57, el contexto clínico-radiológico es clave para la adecuada evaluación e interpretación citológica.

Estas generalmente son muestras con un fondo hemático o hemorrágico que presentan un número variable de elementos mononucleares linfoides.

No está establecido un número mínimo de células epiteliales neoplásicas para el diagnóstico de metástasis; sin embargo, en citología axilar, el hallazgo de células de aspecto epitelial maligno, ante la información de CM y correlacionado con la sospecha ultrasonográfica de metástasis axilar, confirma la afectación ganglionar (pN1), independientemente del número de células epiteliales malignas observadas (58).

Las guías NCCN consideran el diagnóstico citológico positivo (con o sin ICQ) suficiente para indicar la estadificación pN1 y guiar las decisiones terapéuticas (59).

CONSIDERACIONES DIAGNÓSTICAS ANATOMOPATOLÓGICAS EN LA EVALUACIÓN AXILAR EN CARCINOMA OCULTO

En este escenario se impone la indicación del estudio axilar por BAG o biopsia escisional del ganglio, así como el estudio de IHQ con fines diagnósticos y el seguimiento de los biomarcadores pronósticos-predictivos al confirmar el origen mamario.

INDICACIONES GENERALES DEL ESTUDIO DE IHQ O DE ICQ EN EL ESTUDIO AXILAR

Se desaconseja la indicación rutinaria de IHQ o ICQ en el estudio axilar. La indicación de tales estudios, así como el tipo y la cantidad de biomarcadores, depende del criterio del patólogo.

CONSIDERACIONES DIAGNÓSTICAS ANATOMOPATOLÓGICAS ESPECIALES EN LA EVALUACIÓN AXILAR CON TNA ANTES DE LA CIRUGÍA

El diagnóstico prequirúrgico de los ganglios axilares en CM después de la TNa se enfoca en evaluar la respuesta al tratamiento y determinar el estadio de la enfermedad para planificar la cirugía axilar más adecuada y el tratamiento adyuvante a seguir. Para ello nos basamos en:

PAAF vs. BAG

- Después de la TNA, se puede utilizar la PAAF o BAG para determinar la presencia de enfermedad residual, sin embargo, debe tenerse en cuenta que la BAG ecoguiada presenta mejor capacidad diagnóstica en el escenario neoadyuvante que la PAAF, obteniéndose una menor tasa de FN, sin aumentar significativamente las complicaciones (60,61), además de permitir la realización de estudio de IHQ de considerarse necesaria.
- En cuanto a la PAAF, aunque para el abordaje axilar se prefiere con frecuencia el calibre 22 G, es conveniente considerar que, en ganglios más fibrosos con baja celularidad, como en los

ganglios con cambios post-TNA, o en aquellos ganglios menores a 6 mm, podría preferirse el calibre 25 G, sin embargo, debe tenerse en cuenta que el calibre 25 G requiere mayor número de pases durante el procedimiento de toma de muestra para obtener material suficiente y adecuado para evaluación (49).

PAPEL DE LA IHQ E ICQ EN EL DIAGNÓSTICO DEL GANGLIO LINFÁTICO POST-QTNA

Dado que la detección de la enfermedad residual resulta de interés para guiar la conducta a seguir, principalmente en pacientes HER2 en las que la mínima enfermedad residual puede indicar el beneficio de la modificación de la terapia (63), el uso de la ICQ en ganglios sospechosos por PAAF con CBL y el uso de IHQ para muestras de BAG con cambios esclerosos pos tratamiento en los que pueda sospecharse la persistencia de enfermedad residual, con el uso en casi todos los casos de un solo anticuerpo como CKAE1/AE3, CK19 o CAM5.2, puede ayudar al diagnóstico preciso en casos sospechosos disminuyendo los FN (56,63).

ESTUDIO ANATOMOPATOLÓGICO DE LA BGC EN EL ESTUDIO INTRAOPERATORIO

La BGC permite realizar un estudio morfológico exhaustivo del primer ganglio, que, en teoría, recibe el drenaje linfático del tumor. La BGC axilar post-TNA está indicada en pacientes con axila inicialmente negativa, pero en pacientes con N1-2 inicial, debe realizarse una selección cuidadosa con base en la respuesta clínica e imagenológica (64-66). Los siguientes parámetros constituyen el estándar de la evaluación morfológica intraoperatoria del GC:

- La tasa de FN se reduce significativamente cuando se obtienen al menos 2 o 3 ganglios linfáticos (64,67).
- Ante la solicitud del equipo quirúrgico de la evaluación intraoperatoria del GC, deben ser examinados el o los GC señalados por el imagenólogo e identificados y extraídos por el cirujano durante el acto quirúrgico.

- La muestra debe recibirse en fresco.
- Debe precisarse el número de GC extraídos.
- Examen macroscópico de los ganglios: debe tomarse registro del tamaño, la forma, el color y la consistencia.
- Los ganglios se seccionan en lonjas de 2 mm de espesor, tantas veces como lo permita el tamaño de cada ganglio.
- Utilizar una hoja de bisturí por cada ganglio rebanado para evitar la contaminación.
- Se debe estudiar cada una de las caras de las secciones realizadas en cada ganglio.
- Métodos a utilizar: citológico (impronta y raspronta), histológico (corte por congelación), métodos combinados o molecular mediante la amplificación de ácidos nucleicos en un solo paso (OSNA, por sus siglas en inglés).

Estudio intraoperatorio citológico e histológico del GC

En el contexto de estudio intraoperatorio, el estudio citológico mediante impronta y raspronta adicionales, coloreados con azul de toluidina, tinción de Romanowsky o H&E, constituye un método rápido y seguro, con una sensibilidad y una especificidad del 90 % y hasta 100 %, respectivamente (68).

El estudio histológico mediante corte por congelación es otra herramienta que podemos utilizar. Hay que considerar que requiere más tiempo y disponer del equipo necesario para realizar los cortes histológicos. Es principalmente útil cuando existe discordancia entre el aspecto macroscópico del ganglio y los hallazgos citológicos.

La sensibilidad de ambos métodos (citológico e histológico por corte congelado) para la detección de macrometástasis es comparable (69). Sin embargo, consideramos que el patólogo debe escoger el método que le ofrezca mayor seguridad y con el que tenga más experiencia y mejores resultados.

OSNA: es una prueba molecular que mide el número de copias de ARNm de CK19 en muestras homogeneizadas de GC. De tal manera que una

de las ventajas es poder discriminar, según el número de copias, si se trata de macrometástasis, micrometástasis o células aisladas. Se estudia el GC en su totalidad. Permite la automatización y estandarización del proceso. Requiere equipo y personal calificados y entrenados que garanticen las medidas necesarias para el éxito del procedimiento (70,71). No se usa actualmente en Venezuela.

ESTUDIO MACROSCÓPICO Y PROCESAMIENTO

- Los tamaños de las macrometástasis, si se detectan en el estudio macroscópico, deben registrarse para su consideración en el reporte definitivo del GC.
- En el caso de ganglios claramente metastásicos, solo un fragmento de cada ganglio será suficiente para incluir en el procesamiento.
- En el caso de ganglios negativos o sospechosos, todos los fragmentos de cada GC obtenidos deben incluirse en uno o más casetes de procesamiento, según su tamaño, con una identificación clara y por separado, garantizando que cada ganglio pueda estudiarse de manera individual en los cortes histológicos finales (71-73).
- Es importante resaltar que, para evaluar la extensión extracapsular en el estudio definitivo, no se debe retirar por completo la grasa periganglionar.

ESTUDIO HISTOLÓGICO Y NIVELES DE MICROTOMÍA

- El análisis microscópico se realiza inicialmente en secciones teñidas con H&E.
- Los ganglios macroscópicamente positivos no requieren cortes adicionales.
- En los casos negativos o sospechosos de focos mínimos o dudosos de enfermedad metastásica, se deben realizar cortes de microtomía adicionales en diferentes niveles. Se recomienda que los cortes de microtomía se realicen con espesores de 2 µm a 5 µm y a intervalos de corte de 20 µm a 100 µm (73).

CONSIDERACIONES ESPECIALES PARA LA INTERPRETACIÓN DEL ESTUDIO ANATOMOPATOLÓGICO DEFINITIVO DE LA BGC CON EFECTO POST-TNA

- Los agregados linfoides extraganglionares no deben considerarse en el conteo de ganglios linfáticos (72).
- Los cambios atribuibles a la TNA pueden variar desde ninguno, con extenso tumor residual, hasta cambios consistentes en fibrosis, histiocitos espumosos o inflamación granulomatosa necrotizante (72,74).
- La extensión transcapsular tiene menor relevancia por sí sola en el escenario neoadyuvante, ya que la presencia de enfermedad residual axilar, indistintamente de su tamaño o extensión, impide aplicar el concepto de rPC (75).
- Si en el estudio de las secciones teñidas con H&E se observa alguna sospecha de células neoplásicas residuales, está indicado el uso de IHQ con citoqueratinas, como ya se ha descrito (CK19, AE1-AE3 y/o CAM5.2) (73).
- Debe tenerse en cuenta ante la posibilidad de reevaluación del fenotipo tumoral con la realización de IHQ sobre este material, que debido a la heterogeneidad tumoral y la capacidad de mutación de las células tumorales, el cambio en el patrón inmunohistoquímico intrínseco después de la neoadyuvancia es un evento común, variando de un 13 % a un 32 % para cada marcador (76,77).

CONSIDERACIONES PARA LA EVALUACIÓN DE LA DISECCIÓN AXILAR

Una DA completa puede contener entre 10-15 ganglios promedio y se puede estimar un máximo de 5 ganglios linfáticos por nivel axilar. La DA generalmente remueve los niveles I y II axilar. Para la macroscopía, procesamiento y microtomía se recomienda (53):

- En el proceso de disección, debe disecarse individualmente cada ganglio linfático, sin retirar por completo el rodete de tejido adiposo que circunda la cápsula ganglionar.

- Para el procesamiento, debe incluirse una sola muestra o un solo fragmento por ganglio linfático, considerando los posibles hallazgos macroscópicos. Se recomienda no incluir más de 5 fragmentos de ganglio linfático por casete de procesamiento, a fin de facilitar la evaluación y el montaje en el estudio microscópico.
- Si se advierte metástasis macroscópica, bastará con incluir una muestra de dicho ganglio, documentándose la medida macroscópica de la metástasis para reportarla en el informe anatomopatológico definitivo.
- Generalmente no se requiere obtener más de una lámina por bloque de parafina, con 2 niveles de microtomía por lámina para el estudio de los ganglios de la DA.

DEFINICIONES, INFORME ANATOMOPATOLÓGICO Y ESTADIFICACIÓN DE LA AXILA

DEFINICIONES MORFOLÓGICAS

Ganglio centinela: desde el punto de vista anatomopatológico, es el ganglio o los ganglios linfáticos, detectables por técnica dual de linfogammagrafía y azul patente, o solo con azul patente, y reconocidos macroscópicamente por la coloración azulada del parénquima ganglionar. Los ganglios sin teñir pueden considerarse ganglios secundarios o no centinela, y se recomienda discutir y reportar su aspecto con el equipo quirúrgico para considerarlos en el reporte final de patología, al referirlos como “Ganglios Centinela” o “Ganglios Secundarios/ No centinela” (71).

Macrometástasis: infiltración tumoral en foco continuo > 2 mm. Varios focos separados en un mismo ganglio deben considerarse focos distintos y no deben sumarse (71,78).

Micrometástasis: infiltración tumoral en foco continuo de entre 0,2 mm y hasta 2 mm. Varios focos separados en un mismo ganglio

deben considerarse focos distintos y no deben sumarse (71,78).

Células tumorales aisladas: grupos de células continuos menores de 0,2 mm o de menos de 200 células, sin reacción estromal (71,78).

Infiltración de la cápsula ganglionar: extensión de la metástasis del parénquima ganglionar hasta dicha cápsula (78).

Extensión extraganglionar o extracapsular: es la extensión de la metástasis en parénquima ganglionar que atraviesa la cápsula ganglionar y se extiende al tejido adiposo adyacente. Se recomienda especificar si dicha extensión es mayor o menor de 2 mm, principalmente en los escenarios de GC y de estatus quirúrgico primario (sin TNA), dado que tradicionalmente se le ha otorgado valor pronóstico por ser un factor de riesgo independiente de recurrencia local y valor predictivo para la indicación de tratamiento radiante. Sin embargo, debe tomarse en cuenta que trabajos recientes reflejan la disminución del tiempo de significancia pronóstica en las recurrencias locales de la extensión extracapsular, debido al advenimiento de los tratamientos modernos y al avance de las imágenes (79-82). En el contexto de la TNA, este parámetro carece de valor pronóstico ya que la sola presencia de enfermedad invasiva mínima residual en la axila impide el uso del término de rPC, y el valor predictivo de la extensión extracapsular en el escenario neoadyuvante, por sí solo, no está estudiado.

Infiltración en tejidos blandos o en el adiposo de la axila: focos invasivos de tumor no asociados al parénquima ganglionar (78).

Embolismo tumoral vascular: presencia de grupos de células tumorales en relación con vasos sanguíneos regionales e incluso con la cápsula ganglionar, sin evidencia de alojamiento subcapsular y/o parenquimatoso en la cápsula ganglionar (78).

CONSIDERACIONES PARA EL INFORME ANATOMOPATOLÓGICO AXILAR

Reporte de citología axilar para evaluación de CM metastásico:

- Conviene describir la buena cantidad de población linfocitaria observada como indicio de que el parénquima ganglionar se interesó en la muestra (58).
- El reporte puede ser negativo para carcinoma metastásico, positivo para carcinoma metastásico o sospechoso para carcinoma metastásico, siempre y cuando se conozca que el paciente tiene diagnóstico confirmado de CM, se conozca la sospecha imagenológica de metástasis ganglionar, y se entienda que la indicación de dicha PAAF axilar en la paciente con CM se realiza con fines de estadaje.
- En los casos sospechosos, puede recomendarse, en la nota del informe a pie de página, complementar con ICQ para la conclusión diagnóstica si la muestra es por CBL; por el contrario, si el procedimiento se hizo por extendido citológico o frotis, se podrá recomendar, en la nota del informe, insistir en el estudio para repetir la PAAF.

Reporte de BAG para la evaluación axilar prequirúrgica: se sugiere reportar en caso de hallazgos positivos para enfermedad metastásica axilar, la infiltración del parénquima ganglionar por carcinoma metastásico o por carcinoma metastásico residual si el caso es post-TNA. En caso de hallazgos negativos para enfermedad metastásica, se sugiere reportar el parénquima ganglionar libre de lesión. En todos los casos es importante señalar la presencia o ausencia de parénquima ganglionar en la muestra.

Reporte del GC en estudio intraoperatorio: dado que el diagnóstico intraoperatorio es provisional, se debe reportar como positivo, negativo o diferido para estudio definitivo, así como el número de ganglios afectados y libres, con y sin tinción azul, si se ha utilizado colorante en la técnica quirúrgica.

Evaluación de metástasis: ante múltiples focos de metástasis y tamaños variables, se debe reportar el foco continuo de mayor tamaño (sin sumar los focos), así como la presencia de infiltración de la cápsula ganglionar, la extensión extracapsular mayor o menor a 2 mm y la infiltración de los tejidos blandos de la axila (78).

Evaluación de metástasis en neoadyuvancia: ante múltiples focos de metástasis residuales y tamaños variables, se debe reportar el foco continuo de mayor tamaño (sin considerar el parénquima fibroso con cambios por tratamiento entre los focos, ya que los focos no deben sumarse), considerando el área de metástasis mayor si es continua con la extensión capsular y/o extracapsular (78, 83).

Reporte del GC en estudio definitivo y ganglios de la DA

- Deben reportarse por separado los GC de los ganglios de la DA.
- Debe reportarse el número total de ganglios examinados, el número total de ganglios metastásicos, el tamaño de la metástasis más grande, el compromiso capsular y la extensión extracapsular (mayor o menor de 2 mm).
- Así como el compromiso del tejido fibroadiposo axilar y/o la presencia de embolismo tumoral vascular (53,83).

ESTADIFICACIÓN PATOLÓGICA DE LA AXILA

pN-ypN

- Debe considerarse solo el foco de tumor metastásico continuo de mayor tamaño, sin incluir el parénquima entre el foco continuo y sin sumar los focos.
- Se usarán las siglas pN seguidas del número correspondiente según la extensión de afectación ganglionar; si el diagnóstico se hizo en GC, debe especificarse acto seguido

del número con las siglas correspondientes (sn).

- En el escenario post-TNA debe excluirse del proceso de medición el parénquima fibroso cicatricial y se usarán las siglas ypN seguidas del número correspondiente según extensión de afectación ganglionar.
- Igualmente, si el diagnóstico se hizo en GC postratamiento, debe especificarse, acto seguido, el número con las siglas correspondientes (sn).
- El reporte de estos parámetros debe realizarse según la clasificación vigente para el TNM (Tumor, Nódulos linfáticos (Nodes) y Metástasis) de la *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) (78).

CIRUGÍA

MÉTODO Y TÉCNICA PARA BGC EN CM

La BGC es la técnica estándar para la estadificación axilar en pacientes con CM invasivo sin afectación ganglionar clínica. El procedimiento se basa en el concepto de que el GC es el primer ganglio que recibe drenaje linfático del tumor primario y, por lo tanto, el sitio más probable de metástasis temprana. El agente de mapeo utilizado para la técnica se desplaza a través de los vasos linfáticos hasta la axila, donde el GC se identifica visualmente, teñido con el colorante azul, o mediante la detección de radiactividad con sonda gamma, o incluso de ambas maneras. Todos los ganglios azules, radiactivos (con recuentos de al menos el 10 % del ganglio más caliente) o palpables se consideran GC, y se extirpan para su análisis patológico (30,84,85).

En pacientes que han recibido TNA, la BGC sigue siendo viable, pero presenta desafíos técnicos adicionales, como la alteración del drenaje linfático y un mayor riesgo de resultados falsos negativos (FN). Las estrategias para mejorar la precisión en este contexto incluyen la extirpación de al menos dos o tres GC, el uso de agentes de mapeo dual y la escisión de cualquier ganglio previamente biopsiado y marcado (84,86). La colocación de un marcador

en los ganglios positivos comprobados por biopsia previa a la TNA aumenta la posibilidad de su extirpación durante la cirugía y reduce aún más la tasa de FN (86). Cabe destacar, que en pacientes con axila positiva pre-TNA con negativización de la axila al culminar la terapia y BGC negativa a quienes se les omite la DA, la tasa de recaídas axilares es inferior al 2 %. Al comparar BGC post TNA vs. DAD post-TNA no hay diferencia en recaídas entre ambos grupos, lo que también valida la opción del uso de la BGC en pacientes post-TNA sin marcaje del ganglio (87,88).

El procedimiento quirúrgico debe desarrollarse de la siguiente manera

1. *Evaluación preoperatoria:* las pacientes se someten a una evaluación clínica y radiológica de la axila, que incluye una ecografía, para evaluar el estado ganglionar. En los casos en que se utiliza TNA, se recomienda la localización preoperatoria de cualquier ganglio positivo comprobado mediante biopsia y previamente marcado para asegurar su extirpación durante la cirugía, si se ha usado la modalidad de marcaje del ganglio patológico pre-TNA (89-92).
2. *Inyección de agentes de mapeo:* se realiza entre 2 y 24 horas antes de la cirugía, según el protocolo de cada centro y el tipo de radiotrazador utilizado. También se inyecta un colorante azul (como azul de isosulfán), a menudo en los mismos sitios, inmediatamente antes de la cirugía y se realiza suave masaje de la mama durante 5 a 10 min. Según algunas guías internacionales se prefiere la técnica dual (con ambos agentes) para maximizar las tasas de identificación del GC (90).
3. *Exploración quirúrgica:* durante la cirugía, se explora la axila. Los ganglios linfáticos radiactivos (sonda gamma positiva), teñidos con azul o ambos, así como cualquier ganglio anormal palpable se identifican como GC. En el caso de no observar ganglios teñidos, pero con ducto aferente azul, ese ganglio se consideraría GC.
4. Todos estos ganglios con estas características se extirpan. El protocolo generalmente requiere la extirpación de al menos dos GC para reducir la tasa de FN, especialmente después de la TNA (91,92).

La BGC en el CM con verde de indocianina (ICG, por sus siglas en inglés) se realiza mediante fluorescencia en el infrarrojo cercano. El procedimiento comienza con la inyección de verde de indocianina, generalmente a una dosis de 0,5–2,5 mg/mL, en un volumen de 0,2–2 mL, administrada por vía periareolar, subareolar o peritumoral, según la preferencia del centro y la localización del tumor. La inyección se realiza intraoperatoriamente, con un suave masaje en el lugar de la inyección durante 2 a 5 minutos; lo que facilita la captación linfática y la migración del colorante hacia la axila. Tras la inyección, se utiliza un sistema de fluorescencia en infrarrojo cercano para visualizar en tiempo real los canales linfáticos y los GC. La axila se explora bajo guía de fluorescencia de infrarrojo cercano y los ganglios linfáticos fluorescentes se identifican como GC. El cirujano extirpa todos los ganglios linfáticos fluorescentes y, en algunos protocolos, también los ganglios linfáticos palpables sospechosos o agrandados. El tiempo medio desde la inyección hasta la identificación del GC suele ser de 5 a 10 minutos, y el número medio de GC identificados por paciente suele ser de 2 a 3 (90-94). La BGC guiada por ICG puede realizarse como técnica de agente único o en combinación con otros trazadores o con el colorante azul. La técnica dual puede aumentar aún más las tasas de detección, pero el ICG por sí solo ha demostrado tasas de detección superiores a las técnicas estándar, con tasas de identificación consistentemente superiores al 90 % tanto en la cirugía primaria como en cirugía post-TNA (90,92,95). La técnica se asocia con un perfil de seguridad favorable, sin reacciones adversas significativas reportadas en la literatura (90-94).

REFERENCIAS

1. Chang JM, Leung JWT, Moy L, Ha SM, Moon WK. Axillary Nodal Evaluation in Breast Cancer: State of the Art. *Radiology*. 2020;295(3):500-515.
2. Ecanow JS, Abe H, Newstead GM, Ecanow DB, Jeske JM. Axillary staging of breast cancer: what the radiologist should know. *Radiographics*. 2013;33(6):1589-612.
3. Baltzer PA, Dietzel M, Burmeister HP, Zoubi R, Gajda M, Camara O, et al. Application of MR mammography beyond local staging: Is there a potential to accurately assess axillary lymph nodes? evaluation of an extended protocol in an initial prospective study. *AJR Am J Roentgenol*. 2011;196(5):W641-647.
4. Expert Panel on Breast Imaging; Le-Petross HT, Slanetz PJ, Lewin AA, Bao J, Dibble EH, et al. ACR Appropriateness Criteria® Imaging of the Axilla. *J Am Coll Radiol*. 2022;19(5 Suppl):S87-S113.
5. Topps AR, Barr SP, Pikoulas P, Pritchard SA, Maxwell AJ. Pre-operative Axillary Ultrasound-Guided Needle Sampling in Breast Cancer: Comparing the Sensitivity of Fine Needle Aspiration Cytology and Core Needle Biopsy. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(1):148-153.
6. Pozo JC, Silva C, Rosales J, Chaparro M, Pacheco C, Gómez A. En: Peña J, editor. Guía Venezolana para el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama. Sociedad Venezolana de Mastología y Productos Roche S.A. 2017.p.79-96.
7. Bedi DG, Krishnamurthy R, Krishnamurthy S, Edeiken BS, Le-Petross H, Fornage BD, et al. Cortical morphologic features of axillary lymph nodes as a predictor of metastasis in breast cancer: in vitro sonographic study. *AJR Am J Roentgenol*. 2008;191(3):646-652.
8. Berg JW. The significance of axillary node levels in the study of breast carcinoma. *Cancer*. 1955;8(4):776-778.
9. Amonkar SJ, Oates E, McLean L, Nicholson S. Pre-operative staging of the axilla in primary breast cancer. By redefining the abnormal appearing node, can we reduce investigations without affecting overall treatment? *Breast*. 2013;22(6):1114-1118.
10. Chung HL, Le-Petross HT, Leung JWT. Imaging Updates to Breast Cancer Lymph Node Management. *Radiographics*. 2021;41(5):1283-1299.
11. Fowler AM, Mankoff DA, Joe BN. Imaging Neoadjuvant Therapy Response in Breast Cancer. *Radiology*. 2017;285(2):358-375.
12. Neira Vallejos P, Aguirre Donoso B, Arancibia Hernández P, Behnke Arriagada C, Jacard Cangas M, Torres Castro S, et al. Preoperative axillary ultrasonography in patients with breast cancer: A prospective study to evaluate its ability to predict axillary tumor load, *Radiología (English Edition)* 2022;64(1):28-36.
13. Donker M, Straver ME, Wesseling J, Loo CE, Schot M, Drukker CA, et al. Marking axillary lymph nodes with radioactive iodine seeds for axillary staging after neoadjuvant systemic treatment in breast cancer patients: The MARI procedure. *Ann Surg*. 2015;261(2):378-382.
14. Vento G, Fuster C, Maisto V, Ríos A, Estevan R. Disección Axilar Dirigida Postratamiento Sistémico Primario: Experiencia del Instituto Valenciano de Oncología. *Rev Ven Oncol*. 2023;35(1):34-41.

15. Samiei S, de Mooij CM, Lobbes MBI, Keymeulen KBMI, van Nijnatten TJA, Smidt ML. Diagnostic Performance of Noninvasive Imaging for Assessment of Axillary Response After Neoadjuvant Systemic Therapy in Clinically Node-positive Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg.* 2021;273(4):694-700.
16. Expert Panel on Breast Imaging; McDonald ES, Scheel JR, Lewin AA, Weinstein SP, Dodelzon K, Dogan BE, et al. ACR Appropriateness Criteria® Imaging of Invasive Breast Cancer. *J Am Coll Radiol.* 2024;21(6 Suppl):S168-S202.
17. Peppe A, Wilson R, Pope R, Downey K, Rusby J. The use of ultrasound in the clinical re-staging of the axilla after neoadjuvant chemotherapy (NACT). *Breast.* 2017;35:104-108.
18. Reig B, Lewin AA, Du L, Heacock L, Toth HK, Heller SL, et al. Breast MRI for Evaluation of Response to Neoadjuvant Therapy. *Radiographics.* 2021;41(3):665-679.
19. Li Z, Ma Q, Gao Y. Diagnostic performance of MRI for assessing axillary lymph node status after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol.* 2024;34:930-942.
20. Chen H, Wang X, Huang Y, Cao Y, Cao M, Hu X, et al. Nomograms Integrating MRI-derived Apparent Diffusion Coefficient and Clinicopathologic Features for Prediction of Axillary Lymph Node Metastasis in Breast Cancer. *Radiol Imaging Cancer.* 2025;7(2):e240202.
21. Wu J, Gong G, Cui Y, Li R. Intratumor partitioning and texture analysis of dynamic contrast-enhanced (DCE)-MRI identifies relevant tumor subregions to predict pathological response of breast cancer to neoadjuvant chemotherapy. *J Magn Reson Imaging.* 2016;44(5):1107-115.
22. Brabender D, Ballard A, Kim S, Hovanessian-Larsen L, Sener SF. Use of ultrasound and MRI to stage the axilla for breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy prior to targeted sentinel lymphadenectomy. *Breast Cancer Res Treat.* 2024;206(3):595-602.
23. Ofri A, Moore K. Occult breast cancer: Where are we at? *Breast.* 2020;54:211-215.
24. Foroudi F, Tiver KW. Occult breast carcinoma presenting as axillary metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;47(1):143-147.
25. Gradishar WJ, Moran MS, Abraham J, Aft R, Agnese D, Allison KH, et al. Breast Cancer, version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022;20(6):691-722.
26. Clauser P, Mann R, Athanasiou A, Prosch H, Pinker K, Dietzel M, et al. A survey by the European Society of Breast Imaging on the utilisation of breast MRI in clinical practice. *Eur Radiol.* 2018;28(5):1909-1918.
27. Coffey K, Jochelson MS. Contrast-enhanced mammography in breast cancer screening. *Eur J Radiol.* 2022;156:110513.
28. Gao Y, Heller SL. Abbreviated and Ultrafast Breast MRI in Clinical Practice. *Radiographics.* 2020;40(6):1507-1527.
29. Bernet L, Piñero A, Vidal-Sicart S, Per V, Gimenez J, Algara M, et al. Consenso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama. Revisión 2013 de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. *Rev Senol Patol Mamar.* 2014;27(1):43-53.
30. Giammarile F, Vidal-Sicart S, Paez D, Pellet O, Enrique EL, Mikhail-Lette M, et al. Sentinel Lymph Node Methods in Breast Cancer. *Semin Nucl Med.* 2022;52(5):551-560.
31. International Breast Cancer Consensus Conference. Image-detected breast cancer: State-of-the-art diagnosis and treatment. International Breast Cancer Consensus Conference. *J Am Coll Surg.* 2001;193(3):297-302.
32. Suami H, Pan WR, Mann GB, Taylor GI. The lymphatic anatomy of the breast and its implications for sentinel lymph node biopsy: A human cadaver study. *Ann Surg Oncol.* 2008;15(3):863-871.
33. Nieweg OE, Estourgie SH, van Rijk MC, Kroon BB. Rationale for superficial injection techniques in lymphatic mapping in breast cancer patients. *J Surg Oncol.* 2004;87(4):153-156.
34. Giammarile F, Alazraki N, Aarsvold JN, Audisio RA, Glass E, Grant SF, et al. The EANM and SNMMI practice guideline for lymphoscintigraphy and sentinel node localization in breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013;40(12):1932-1947.
35. Keidar Z, Israel O, Krausz Y. SPECT/CT in tumor imaging: technical aspects and clinical applications. *Semin Nucl Med.* 2003;33(3):205-218.
36. Cheng G, Kurita S, Torigian DA, Alavi A. Current status of sentinel lymph-node biopsy in patients with breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2011;38(3):562-575.
37. ICRP-84 de la Comisión Internacional de Protección Radiológica, año 2000. Disponible en: https://www.icrp.org/docs/P084_Spanish.pdf
38. Gentilini O, Cremonesi M, Trifirò G, Ferrari M, Baio SM, Caracciolo M, et al. Safety of sentinel node biopsy in pregnant patients with breast cancer. *Ann Oncol.* 2004;15(9):1348-1351.
39. Alfasi A, Ben-Aharon I. Breast Cancer during Pregnancy-Current Paradigms, Paths to Explore. *Cancers (Basel).* 2019;11(11):1669.
40. Taback B, Nguyen P, Hansen N, Edwards GK, Conway K, Giuliano AE. Sentinel lymph node biopsy for local recurrence of breast cancer after breast-conserving therapy. *Ann Surg Oncol.* 2006;13(8):1099-1104.

41. Kothari MS, Rusby JE, Agusti AA, MacNeill FA. Sentinel lymph node biopsy after previous axillary surgery: A review. *Eur J Surg Oncol.* 2012;38(1):8-15.
42. Guru SD, Hoskin TL, Whaley DH, Nathan MA, Jakub JW. Repeat Sentinel Lymph Node Surgery in Recurrent Breast Cancer: Peritumoral vs. Periareolar Injections. *Clin Breast Cancer.* 2021;21(5):466-476.
43. Barranger E, Grahek D, Antoine M, Montravers F, Talbot JN, Uzan S. Evaluation of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the detection of axillary lymph node metastases in patients with early-stage breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2003;10(6):622-627.
44. Zornoza G, Garcia-Velloso MJ, Sola J, Regueira FM, Pina L, Beorlegui C. 18F-FDG PET complemented with sentinel lymph node biopsy in the detection of axillary involvement in breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2004;30(1):15-19.
45. Hubley S, Barton R, Snook KL, Spillane A. Sentinel node occult lesion localization technique for impalpable breast cancer. *ANZ J Surg.* 2020;90(12):2510-2515.
46. Okudan B, Seven B, Arıcan P. The Sentinel Node and Occult Lesion Localization (SNOLL) Technique Using a Single Radiopharmaceutical in Non-palpable Breast Lesions. *Curr Med Imaging.* 2024;20:e15734056275326.
47. Follacchio GA, Monteleone F, Anibaldi P, De Vincentis G, Iacobelli S, Merola R, et al. A modified sentinel node and occult lesion localization (SNOLL) technique in non-palpable breast cancer: A pilot study. *J Exp Clin Cancer Res.* 2015;34:113.
48. Lavoué V, Nos C, Clough KB, Baghaie F, Zerbib E, Poulet B, et al. Simplified technique of radioguided occult lesion localization (ROLL) plus sentinel lymph node biopsy (SNOLL) in breast carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2008;15(9):2556-2561.
49. Frable WJ. Fine-needle aspiration biopsy: A review. *Hum Pathol.* 1983;14(1):9-28.
50. Ljung, Britt Marie. Fine Needle Aspiration Biopsy (FNA) Techniques. Youtube. 2018. Available from: https://www.youtube.com/watch?v=mXh9en_nCBU
51. Swinson C, Ravichandran D, Nayagam M, Allen S. Ultrasound and fine needle aspiration cytology of the axilla in the pre-operative identification of axillary nodal involvement in breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2009;35(11):1152-1157.
52. Cibas ES, Ducatman BS. *Cibas and Ducatman's Cytology: Diagnostic principles and clinical correlates.* 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2025. eBook ISBN: 9780323935029.
53. College of American Pathologists. Protocol for the Examination of Resection Specimens from Patients with Invasive Carcinoma of the Breast. Version: 4.10.0.0. Protocol Posting Date: June 2024. Available from: https://documents.cap.org/protocols/Breast-Invasive_4.10.0.0.REL.CAPCP.pdf?_gl=1*_depv2n*_ga*MTAyNzQyNjA4LjE3NTEyMzZmMwMzA.*_ga_97ZFJSQQ0X*czE3NTEyM
54. Krogerus L, Kholová I. Cell Block in Cytological Diagnostics: Review of Preparatory Techniques. *Acta Cytol.* 2018; 62(4):237-243.
55. Makde MM, Sathawane P. Liquid-based cytology: Technical aspects. *Cytojournal.* 2022;19:41.
56. Yalcin O, Erdogan-Durmus S, Yarikaya E. Diagnostic utility of immunocytochemistry by using liquid-based cytology (LBC) slides. *Folia Histochem Cytobiol.* 2024;62(1):1-12.
57. Loibl S, André F, Bachelot T, Barrios CH, Bergh J, Burstein HJ, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2024;35(2):159-182.
58. Sinha A, Gill SS. Cytological Correlates of Axillary Nodal Involvement in Invasive Ductal Carcinoma of Breast. *J Cytol.* 2019;36(3):142-145.
59. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer. Version 4.2023. 2023. Available from: <https://www.nccn.org>
60. Abe H, Schmidt RA, Sennett CA, Shimauchi A, Newstead GM. US-guided core needle biopsy of axillary lymph nodes in patients with breast cancer: Why and how to do it. *Radiographics.* 2007;27(1):S91-99.
61. Rautiainen S, Masarwah A, Sudah M, Sutela A, Pelkonen O, Joukainen S, et al. Axillary lymph node biopsy in newly diagnosed invasive breast cancer: comparative accuracy of fine-needle aspiration biopsy versus core-needle biopsy. *Radiology.* 2013;269(1):54-60.
62. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, et al. KATHERINE Investigators. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2019; 380(7):617-628.
63. Viale G, Fusco N. Pathology after neoadjuvant treatment - How to assess residual disease. *Breast.* 2022; 62(1):S25-S28.
64. Tee SR, Devane LA, Evoy D, Rothwell J, Geraghty J, Prichard RS, et al. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in patients with initial biopsy-proven node-positive breast cancer. *Br J Surg.* 2018;105(12):1541-1552.
65. Simons JM, Koppert LB, Luiten EJT, van der Pol CC, Samiei S, de Wilt JHW, et al. De-escalation of axillary surgery in breast cancer patients treated in the neoadjuvant setting: A Dutch population-based study. *Breast Cancer Res Treat.* 2020; 180(3):725-733.
66. Cavalcante FP, Millen EC, Zerwes FP, Novita GG. Role of Axillary Surgery After Neoadjuvant Chemotherapy. *JCO Glob Oncol.* 2020;6:238-241.
67. Boileau JF, Poirier B, Basik M, Holloway CM, Gaboury L, Sideris L, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant

- chemotherapy in biopsy-proven node-positive breast cancer: the SN FNAC study. *J Clin Oncol.* 2015;33(3):258-264.
68. Petropoulou T, Kapoula A, Mastoraki A, Politi A, Spanidou-Karvouni E, Psychogios I, et al. Imprint cytology versus frozen section analysis for intraoperative assessment of sentinel lymph node in breast cancer. *Breast Cancer (Dove Med Press).* 2017;9:325-330.
69. Ahuja S, Yadav P, Fattahi-Darghlou M, Zaheer S. Comparison of Intraoperative Imprint Cytology versus Frozen Section for Sentinel Lymph Node Evaluation in Breast Cancer. A study along with a Systematic Review and Meta-analysis of the literature. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2024;25(4):1113-1119.
70. Sychowski G, Romanowicz H, Smolarz B. Application of the OSNA Technique (One-Step Nucleic Acid Amplification Test) in Breast Cancer. *Int J Mol Sci.* 2025;26(2):656.
71. Bernet L, Piñero A, Martínez M, Vidal S S, Algara M, Palomares E, et al. Consenso de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria (SESPM) sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) y el manejo axilar en el cáncer de mama (2022). *Rev Senol Patol Mamar.* 2022;35:243-259.
72. Balla A, Weaver DL. Pathologic Evaluation of Lymph Nodes in Breast Cancer: Contemporary Approaches and Clinical Implications. *Surg Pathol Clin.* 2022;15(1):15-27.
73. Weaver DL. Pathology evaluation of sentinel lymph nodes in breast cancer: protocol recommendations and rationale. *Mod Pathol.* 2010;23(2):S26-32.
74. Fusco N, Rizzo A, Costarelli L, Santinelli A, Cerbelli B, Scatena C, et al. Pathological examination of breast cancer samples before and after neoadjuvant therapy: recommendations from the Italian Group for the Study of Breast Pathology - Italian Society of Pathology (GIPaM-SIAPeC). *Pathologica.* 2022;114(2):104-110.
75. Bossuyt V. Processing and Reporting of Breast Specimens in the Neoadjuvant Setting. *Surg Pathol Clin.* 2018;11(1):213-230.
76. Fu JF, Chen HL, Yang J, Yi CH, Zheng S. Feasibility and accuracy of sentinel lymph node biopsy in clinically node-positive breast cancer after neoadjuvant chemotherapy: A meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9(9) e105316.
77. Niikura N, Tomotaki A, Miyata H, Iwamoto T, Kawai M, Anan K, et al. Changes in tumor expression of HER2 and hormone receptor status after neoadjuvant chemotherapy in 21,755 patients from the Japanese breast cancer registry. *Ann Oncol.* 2016;27(3):480-7.
78. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershengwald JE, Brookland RK, et al. The eighth edition AJCC cancer staging manual: continuing to build a bridge from a population-based to a more «personalized» approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(2):93-99.
79. Katz A, Strom EA, Buchholz TA, Thames HD, Smith CD, Jhingran A, et al. Locoregional recurrence patterns after mastectomy and doxorubicin-based chemotherapy: implications for postoperative irradiation. *J Clin Oncol.* 2000;18(15):2817-2827.
80. Tendulkar RD, Rehman S, Shukla ME, Reddy CA, Moore H, Budd GT, et al. Impact of postmastectomy radiation on locoregional recurrence in breast cancer patients with 1-3 positive lymph nodes treated with modern systemic therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;83(5):e577-581.
81. McBride A, Allen P, Woodward W, Kim M, Kuerer HM, Drinka EK, et al. Locoregional recurrence risk for patients with T1,2 breast cancer with 1-3 positive lymph nodes treated with mastectomy and systemic treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;89(2):392-398.
82. de Boniface J, Filtenborg Tvedskov T, Rydén L, Szulkin R, Reimer T, Kühn T, et al; SENOMAC Trialists' Group; SENOMAC Trialists' Group. Omitting Axillary Dissection in Breast Cancer with Sentinel-Node Metastases. *N Engl J Med.* 2024;390(13):1163-1175.
83. Bossuyt V, Spring L. Pathologic evaluation of response to neoadjuvant therapy drives treatment changes and improves long-term outcomes for breast cancer patients. *Breast J.* 2020;26(6):1189-1198.
84. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, Taback B, et al; Alliance for Clinical Trials in Oncology. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA.* 2013;310(14):1455-1461.
85. Maguire A, Brogi E. Sentinel lymph nodes for breast carcinoma: An update on current practice. *Histopathology.* 2016;68(1):152-167.
86. Ersoy YE, Kadioglu H. Review of Novel Sentinel Lymph Node Biopsy Techniques in Breast Cancer Patients Treated with Neoadjuvant Chemotherapy. *Clin Breast Cancer.* 2018;18(4):e555-e559.
87. Acosta-Marín V, Acosta-Freites V, Ramírez AK, Marín CE, Contreras A, Pérez-Fuentes J, et al. Manejo de la axila postneoadyuvancia en pacientes con cáncer de mama y axila previamente positiva. *Rev Venez Oncol.* 2022;34(4):184-192.
88. Montagna G, Mrdutt MM, Sun SX, Hlavin C, Diego EJ, Wong SM, et al. Omission of Axillary Dissection Following Nodal Downstaging with Neoadjuvant Chemotherapy. *JAMA Oncol.* 2024;10(6):793-798.
89. Moncayo VM, Aarsvold JN, Alazraki NP. Lymphoscintigraphy and sentinel nodes. *J Nucl Med.* 2015;56(6):901-907.
90. da Silva Sá R, Von Ah Rodrigues RF, Bugalho LA, da Silva SU, Pinto Nazário AC. Evaluation of the Efficacy of Using Indocyanine Green Associated with Fluorescence in Sentinel Lymph Node Biopsy. *PLoS One.* 2023;18(10):e0273886.
91. Bargon CA, Huibers A, Young-Afat DA, Jansen BAM, Borel-Rinkes IHM, Lavalaye J, et al. Sentinel Lymph Node Mapping in Breast Cancer Patients Through Fluorescent Imaging Using Indocyanine Green: The INFLUENCE Trial. *Ann Surg.* 2022;276(5):913-920.

92. Bogacz P, Pelc Z, Mlak R, Sędkak K, Kobiałka S, Mielniczek K, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: the role of ICG fluorescence after neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2025;210(3):699-707.
93. Dumitru D, Ghanakumar S, Provenzano E, Benson JR. A Prospective Study Evaluating the Accuracy of Indocyanine Green (ICG) Fluorescence Compared with Radioisotope for Sentinel Lymph Node (SLN) Detection in Early Breast Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2022;29(5):3014-3020.
94. Valente SA, Al-Hilli Z, Radford DM, Yanda C, Tu C, Grobmyer SR. Near Infrared Fluorescent Lymph Node Mapping with Indocyanine Green in Breast Cancer Patients: A Prospective Trial. *J Am Coll Surg.* 2019;22(4):672-678.
95. Kedrzycki MS, Leiloglou M, Ashrafian H, Jiwa N, Thiruchelvam PTR, Elson DS, et al. analysis Comparing Fluorescence Imaging with Radioisotope and Blue Dye-Guided Sentinel Node Identification for Breast Cancer Surgery. *Ann Surg Oncol.* 2021;28(7):37383748.