

Utilidad del ultrasonido versus biopsia en el diagnóstico de metástasis a ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama

Milangela Armas¹; Nafxiel Brito-Núñez^{2*}

¹Clínica La Fontana. Piso 2. Consultorio 42. La Victoria, Estado Aragua. Venezuela; ²Servicio de Neurocirugía. Hospital Universitario de Caracas. Venezuela.

ABSTRACT

Usefulness of ultrasound versus biopsy in the diagnosis to sentinel node metastasis in patients with breast cancer.

Introduction. Sentinel lymph node ultrasound can be useful in the early detection of breast metastases.

Objective. To compare the usefulness of ultrasound versus sentinel node biopsy in the diagnosis of sentinel node metastases in patients with breast cancer.

Materials and Methods. A retrospective, observational, descriptive and cross-sectional study was carried out in a group of 148 patients with breast cancer registered in the Venezuelan Anticancer Society January 2018-December 2020.

Results. It was found that the largest number of cases with lymph node metastasis in those older than 40 years (83.1%). Infiltrating ductal carcinoma was the most frequently found entity (83.8% [n = 119]) ($p=0.03$). The diagnostic concordance of the preoperative ultrasound for the correct diagnosis of a sentinel node was 0.28, which according to the Kappa scale is acceptable ($p=0.001$). Taking biopsy as gold standard, the correct diagnosis of the sentinel node by ultrasound was 66.4%, 95% confidence interval (95% CI) from 57.7% to 74.2%, the sensitivity was of 47.3% (95% CI, 33.9% -61.1%), the specificity of 79.7% (95% CI, 68.9% -87.5%), the positive predictive value was 61.9% (95% CI, 45.6% -76.0%) and the negative predictive value was 68.5% (95% CI, 57.8% -77.5%).

Conclusion. Ultrasound has an acceptable utility in the diagnosis of sentinel node metastasis.

RESUMEN

Introducción. El ultrasonido del ganglio centinela puede ser útil en la detección temprana de metástasis de mama.

Historial del artículo

Recibido: 15 may 2021

Aceptado: 24 nov 2021

Disponible en línea: 1 ene 2022

Palabras clave

Ultrasonido axilar, carcinoma ductal infiltrante, cáncer de mama, ganglio centinela.

Keywords

Axillary ultrasound, infiltrating ductal carcinoma, breast cancer, sentinel node.

Copyright © 2022 por autores y Revista Biomédica.

Este trabajo está licenciado bajo las atribuciones de la *Creative Commons* (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

*Autor para correspondencia:

Nafxiel Brito-Núñez, Servicio de Neurocirugía. Hospital Universitario de Caracas. Venezuela.

Tel: +58 4148831685.

E-mail: nafxiel@gmail.com

<https://revistabiomedica.mx>.

Objetivo. Comparar la utilidad del ultrasonido versus biopsia de ganglio centinela en el diagnóstico de metástasis a ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama.

Materiales y Métodos. Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, comparativo y de corte transversal en un grupo de 148 pacientes con cáncer de mama atendidas en la clínica de prevención de la Sociedad Anticancerosa de Venezuela enero 2018 y diciembre 2020.

Resultados. Se encontró una mayor cantidad de casos con metástasis ganglionar en aquellos con edad mayor de 40 años (83.1%). El carcinoma ductal infiltrante fue el tipo más frecuentemente encontrado (83.8% [n=119], $p=0.3$). La concordancia diagnóstica del ultrasonido preoperatorio para el diagnóstico correcto de un ganglio centinela fue de 0.28 que de acuerdo a la escala de Kappa es aceptable ($p=0.001$). Tomando a la biopsia como el estándar de oro, el correcto diagnóstico del ganglio centinela por ultrasonido fue de 66.4% con un intervalo de confianza al 95% (IC95%) de 57.7 a 74.2%, la sensibilidad fue de 47.3% (IC95%, 33.9-61.1%), la especificidad de 79.7% (IC95%, 68.9%-87.5%), el valor predictivo positivo fue de 61.9% (IC95%, 45.6%-76.0%) y el valor predictivo negativo fue de 68.5% (IC95%, 57.8%-77.5%).

Conclusión. El ultrasonido tiene una utilidad aceptable en el diagnóstico de metástasis a ganglio centinela.

INTRODUCCIÓN

La biopsia de ganglio linfático centinela es el enfoque estándar para la estadificación axilar en pacientes con cáncer de mama en todo el mundo (1), mientras que la disección de ganglios linfáticos axilares es el tratamiento estándar para pacientes con ganglio centinela (GC) positivo (2); sin embargo, del 43 % al 65 % de los pacientes con GC positivo no tienen metástasis adicional después de la disección axilar de los ganglios linfáticos (3–5) y reciben una cirugía axilar innecesaria, lo que puede resultar en una alta morbilidad (6–10). De allí, la tendencia del tratamiento del cáncer de mama se dirige a

minimizar la cirugía axilar, incluso en presencia de afectación del ganglio centinela. (3-10)

La ecografía axilar se puede incorporar fácilmente en la evaluación preoperatoria de cáncer de mama. Por lo tanto, ésta se ha convertido en una práctica habitual en muchas instituciones para predecir el estado de los ganglios axilares y definir el tratamiento de cáncer de mama (11,12). Los pacientes con estado ganglionar positivo en la ecografía axilar preoperatoria y un resultado positivo en la punción por aspiración con aguja fina (PAAF) posterior pueden evitar la biopsia del GC y someterse directamente a una disección de los ganglios linfáticos axilares, ya que un resultado positivo de la PAAF es un factor de riesgo de metástasis sin GC (13–15). Aunque se han realizado varios estudios sobre las características tumorales asociadas con metástasis sin GC, (16–19) pero también se realizaron con tamaños de muestra relativamente pequeños y modelos de estudio variados (20–22). En consecuencia, no se ha establecido un algoritmo estándar para evitar la disección de los ganglios linfáticos axilares en el cáncer de mama temprano (9,10,23–27).

El Instituto Europeo de Oncología de Milán realizó un ensayo denominado SOUND (Sentinel nodo vs Observación después axilar Ultra-SouND), que representó un paso más en el enfoque conservador al tratamiento del cáncer de mama dirigido a mejorar la calidad de vida de los pacientes (27). Otros trabajos como los de Kim *et al*, (28), Ibrahim-Zada *et al*, (12), Rukanskienė *et al*, (29) y Reimer *et al*, (30) han evidenciado que la ecografía axilar preoperatoria puede ayudar a seleccionar pacientes con un riesgo mínimo de metástasis sin GC, en quienes se puede omitir la disección de los ganglios linfáticos axilares. Sin embargo, existen pocos estudios y/o trabajos de investigación en la región latinoamericana que compare los dos métodos diagnósticos (ultrasonido vs. biopsia de ganglio centinela) para la evaluación ganglionar axilar. En vista de todo lo que se ha argumentado, dada la alta incidencia de esta patología a nivel mundial y variabilidades de conductas que se han ido desarrollando a través

de los años, se decidió realizar esta investigación con la finalidad de comparar la ecografía axilar preoperatoria y la biopsia de ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama temprano, que fueron vistas y operadas por la Sociedad Anticancerosa de Venezuela, en el Hospital de Clínicas Caracas gracias al programa de Ayuda al Paciente Integral Oncológico, que desarrolla desde el año 2018 hasta la actualidad (2021).

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio analítico, comparativo y de corte transversal (31). La información de los eventos fue recolectada de forma retrospectiva, donde se evaluó la presencia de la metástasis o no en el ganglio centinela. La población estuvo representada por todas las pacientes que acudieron a la consulta en la clínica de prevención de la Sociedad Anticancerosa de Venezuela en Caracas, en el Hospital de Clínicas Caracas, quienes ingresaron con el diagnóstico de cáncer de mama en estadios tempranos, programadas para cirugía conservadora de mama más biopsia de ganglio centinela durante el período comprendido entre enero 2018 y diciembre 2020. La muestra del estudio estuvo conformada por 148 pacientes y fue obtenida por un muestreo no probabilístico intencional (32), se incluyeron a pacientes que cumplieron los siguientes criterios de selección:

Cáncer de mama ≤ 2 cm y axila clínicamente negativa, cualquier edad, candidatas a recibir cirugía conservadora de mama + radioterapia, pacientes que recibieron quimioterapia sistémica primaria previa y tuvieron remisión de más del 50 %. Se excluyeron aquellas con metástasis a distancia sincrónicas, cáncer de mama bilateral, cáncer de mama multicéntrico o multifocal, embarazo o lactancia, diagnóstico preoperatorio (citología o histología) de metástasis en los ganglios linfáticos axilares y aquellas con evidencia radiológica preoperatoria de múltiples ganglios afectados o sospechosos.

Previa aprobación por el Comité de Bioética del Hospital de Clínicas Caracas. Se elaboró un instrumento de recolección de datos a fin de tomar

las variables de interés a partir de registros médicos de los pacientes que acudieron a la unidad de la consulta de prevención de la Sociedad Anticancerosa de Venezuela en Caracas. Asimismo, se tomaron en cuenta las variables como la edad, metástasis o no en ganglio centinela, resultado de US preoperatorio del ganglio centinela, tamaño del tumor, histología, comportamiento inmunohistoquímico, quimio y radioterapia coadyuvantes. Una vez obtenido estos datos se procedió al análisis estadístico, para el cual se construyó una base de datos en el programa estadístico SPSS 26 (IBM, Chicago, USA). Las variables cuantitativas se expresaron en medias y desviación estándar y su asociación con la presencia de metástasis ganglionar se comparó con la prueba t de Student para muestras independientes. En caso de las variables cualitativas se expresaron en frecuencias y porcentajes. Para el contraste entre variables se aplicó la prueba estadística Chi cuadrado (χ^2) y test exacto de Fisher. La concordancia diagnóstica de metástasis en ganglio con el ultrasonido y la biopsia se realizaron con la prueba de Kappa (33) (cuya escala es, cero = pobre; 0.01-0.20 = leve; 0.21-0.40 = aceptable; 0.41-0.60 = moderada; 0.61-0.80 = considerable; 0.81-1.00 = casi perfecta). Se calculó el porcentaje de pacientes correctamente diagnosticados, sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo. Se consideró como estadísticamente significativo cuando $p < 0.05$. El formato de las tablas se realizó con el programa Microsoft Excel 2016.

RESULTADOS

En la tabla 1, se presenta la distribución de las pacientes de acuerdo con los dos grupos de edad analizados y en tamaño del tumor, donde se observa que por grupo etario no hubo diferencia estadísticamente significativa ($p=0.89$), aunque la mayor cantidad de casos con metástasis ganglionar se encontró en las mayores de 40 años (83.1 %). En cuanto al tamaño del tumor, T2 fue el más frecuentemente observado en ambos grupos de metástasis ganglionar sin diferencias estadísticas ($p=0.49$).

Tabla 1. Características de la edad y tamaño del tumor en pacientes con cáncer de mama de acuerdo con la metástasis a ganglio centinela.

Características	Meástasis de ganglio centinela				Total		Valor de <i>p</i>
	No		Si		n	%	
	n	%	n	%			
Edad (años) (n=148)							
≤ 40 años	15	17.2	10	16.4	25	16.9	0.89*
> 40 años	72	82.8	51	83.6	123	83.1	
Tamaño del tumor T (n=134)							
T0	3	3.8	0	0.0	3	2.2	0.49*
T1	33	41.8	22	40.0	55	41.0	
T2	43	54.4	33	60.0	76	56.7	

*Prueba χ^2

Las características patológicas, se muestran en la tabla 2. Se encontraron 142 casos con reporte histológico de la biopsia, de los cuales el carcinoma ductal infiltrante fue el tipo más frecuentemente encontrado (83.8%). De las pacientes con un ganglio negativo el 90.2% tuvo carcinoma ductal infiltrante, seguido del 6.1% con otro tipo de cáncer de mama; en contraste en el grupo con un ganglio positivo el 75.0% tuvo carcinoma ductal infiltrante, seguido del 15,0% con un carcinoma lobulillar infiltrante, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p=0.03$). La necrosis estuvo presente sólo en cuatro casos sin asociación estadística, de la misma forma la invasión linfovascular afectó de forma homogénea ($p=0.93$) a ambos grupos (con y sin metástasis ganglionar). El patrón inmunohistoquímico no se asoció estadísticamente con la presencia de metástasis ganglionar.

Tabla 2. Características patológicas de pacientes con cáncer de mama.

Características patológicas	Meástasis de ganglio centinela				Total		Valor de <i>p</i>
	No		Si		n	%	
	n	%	n	%			
Histología (n=142)							
Carcinoma ductal infiltrante	74	90.2	45	75.0	119	83.8	0.03
Carcinoma lobulillar infiltrante	3	3.7	9	15.0	12	8.5	
Otros*	5	6.1	6	10.0	11	7.7	
Necrosis (n=144)							
No	82	97.6	58	96.7	140	97.2	0.73
Si	2	2.4	2	3.3	4	2.8	
Invasión linfovascular (n=143)							
No	23	27.7	17	28.3	40	28.0	0.93
Si	60	72.3	43	71.7	103	72.0	
RE (n=101)							
Negativo	29	46.8	13	33.3	42	41.6	0.18
Positivo	33	53.2	26	66.7	59	58.4	
RP (n=100)							
Negativo	33	53.2	14	36.8	47	47.0	0.14
Positivo	29	46.8	24	63.2	53	53.0	
HER2 (n=102)							
Negativo	46	74.2	29	74.4	75	73.5	0.88
Positivo	17	27.4	10	25.6	27	26.5	
Ki67 (n=82)							
Bajo (<14%)	24	49.0	14	42.4	38	46.3	0.55
Alto	25	51.0	19	57.6	44	53.7	
Triple negativo (n=99)							
No	42	68.9	30	78.9	72	72.7	0.27
Si	19	31.1	8	21.1	27	27.3	

* Carcinomas: metaplásico (n=3[2.0%]), mucinoso (n=3[2.0%]), papilar infiltrante (n=3[2.0%]), apocrino infiltrante (n=1[0.7%]), mixto (n=1[0.7%]). RE, receptores de estrógeno; RP, receptores de progesterona; HER2, receptor para el factor de crecimiento de tipo epidérmico humano. Ki67, marcador de proliferación celular.

La concordancia diagnóstica entre el ultrasonido preoperatorio y la confirmación histológica para el diagnóstico de metástasis de ganglio centinela fue de 0.28, que de acuerdo con la escala de Kappa es aceptable ($p=0.001$), se encontró que 47.3 % de los pacientes con metástasis del ganglio centinela tuvo un ultrasonido preoperatorio positivo y el 79.7 % de los pacientes con un ganglio negativo tuvo el ultrasonido negativo, tabla 3.

Tabla 3. Concordancia diagnóstica entre metástasis en ganglio centinela por histología y ultrasonido preoperatorio.

US preoperatorio	Metástasis de ganglio centinela (histológico)				Total	
	No		Si		n	%
	n	%	n	%		
Negativo	63	79.7	29	52.7	92	68.7
Positivo	16	20.3	26	47.3	42	31.3
Total	79	100.0	55	100.0	134	100.0

Prueba de Kappa=0.28; valor de $p=0.001$

La validación y seguridad del ultrasonido tomando como estándar de oro la biopsia se muestran en la tabla 4.

Tabla 4. Validación y seguridad del ultrasonido en el diagnóstico de ganglio centinela positivo.

Ultrasonido preoperatorio	Prevalencia	Intervalo de confianza al 95 %	
		Límite inferior	Límite superior
Pacientes correctamente diagnosticados	66.4 %	57.7 %	74.2 %
Sensibilidad	47.3 %	33.9 %	61.1 %
Especificidad	79.7 %	68.9 %	87.6 %
Valor predictivo positivo	61.9 %	45.6 %	76.0 %
Valor predictivo negativo	68.5 %	57.8 %	77.5 %

DISCUSIÓN

Se evaluó el comportamiento de la metástasis en el ganglio centinela; con relación al grupo etario, en el cual no hubo diferencia estadísticamente significativa; aunque el número fue mayor en los casos con metástasis ganglionar y edad mayor de 40 años (83,1%). Se correlaciona con el estudio de Ibrahim-Zada *et al*, (12) en el cual de 144 pacientes con metástasis en el ganglio centinela, la edad media fue de 60 años.

El tamaño del tumor T2 fue el más frecuentemente observado en ambos grupos con o sin metástasis ganglionar; coincidiendo con Kim *et al*,(28) en cuyo estudio, las pacientes con metástasis ganglionar tenían estadio clínico T2 con mayor frecuencia. En contraposición, Ibrahim-Zada *et al*, (12) encontró como estadio clínico más frecuente fue T1 para ambos grupos, con o sin metástasis ganglionar.

En cuanto a las características patológicas se encontraron 142 casos con reporte de biopsia, de los cuales, las pacientes con un ganglio negativo el 90.2% tuvo carcinoma ductal infiltrante y el 6.1 % otro tipo de cáncer de mama; en contraste en el grupo de pacientes con ganglio positivo el 75.0 % tuvo un carcinoma ductal infiltrante, seguido del 15 % con un carcinoma lobulillar infiltrante, similar a lo reportado por Ibrahim-Zada *et al*, (12) de las 822 pacientes el 72 % tuvo carcinoma ductal infiltrante, 11% carcinoma lobulillar infiltrante, 10 % carcinoma invasivo mixto ductal y lobulillar, y 4 % otros tipos histológicos.

En contexto, la necrosis estuvo presente en cuatro casos, de la misma forma la invasión linfovascular afectó de forma homogénea a ambos grupos (con y sin metástasis ganglionar). Contrario a lo expuesto por Rukanskienè *et al*, (29), en el cual los resultados de la ecografía axilar preoperatoria y el examen patológico difirieron significativamente entre los pacientes sin y con invasión linfovascular ($p<0.001$). El patrón inmunohistoquímico no se asoció estadísticamente con la presencia de metástasis ganglionar; mientras que el trabajo prospectivo de Reimer *et al*, (30) demostró que la gran mayoría de los 1001 carcinomas de mama fueron receptores de hormonas positivos (96.9 %). Sólo el 8.5 % de todos los tumores fueron positivos para HER2.

El ultrasonido es un método accesible para la estadificación de las pacientes con cáncer de mama, con una sensibilidad y una especificidad aceptables.(11,12) La concordancia diagnóstica entre el ultrasonido preoperatorio y la confirmación histológica para el diagnóstico de metástasis de ganglio centinela fue aceptable. Encontrando que el 47.3 % de los pacientes con metástasis del ganglio centinela tuvo un ultrasonido preoperatorio positivo y el 79.7 % de los pacientes con un ganglio negativo tuvo el ultrasonido negativo, similar a lo encontrado por Rukanskienè *et al*, (29), en su estudio de 189 pacientes que tenían ganglios linfáticos axilares de apariencia normal en la ecografía preoperatoria, en 173 (91.5 %) pacientes también se confirmó que tenían ganglios linfáticos axilares intactos (ganglios negativos) mediante examen histológico después de la cirugía.

Una serie de características morfológicas de los ganglios linfáticos han sido descritos como predictores de anormalidad en la literatura.(34,35) En nuestro estudio se consideró sospechoso todo ganglio axilar que presentase las siguientes características ultrasonográficas: a) engrosamiento cortical difuso >3mm, b) borramiento del hilio graso o un nódulo hipoecoico redondeado, c) reemplazo hilar total y d) vascularización ganglionar periférica. Similares a las características morfológicas utilizadas por Vidalle *et al*. (36)

El patrón de sensibilidad diagnóstica del ultrasonido preoperatorio para el correcto diagnóstico de metástasis de ganglio centinela fue de 66.4 %, la sensibilidad fue de 47.3 % la especificidad de 79.7 %, los valores predictivo positivo fue de 61.9 % y negativo fue de 68.5 % respectivamente. Mientras que Rukanskienè *et al* (29), tuvieron una precisión y el valor predictivo negativo de la ecografía fue del 84.1 % y el 91.5 %, respectivamente. En ≥ 3 casos con nódulos positivos, la precisión y el valor predictivo negativo aumentaron a 88.7 % y 98.3 %, respectivamente. Conjuntamente, Houssami, *et al* (13) en un metaanálisis, hallaron una sensibilidad del 61 % y una especificidad del 82 % para el ultrasonido y una

sensibilidad del 79 % y una especificidad del 100 % para el ultrasonido más PAAF.

En conclusión, la ecografía es un método simple de evaluación preoperatoria que actualmente se usa de forma rutinaria. No es posible comparar el poder de estadificación del análisis histológico extenso del ganglio centinela con esta modalidad de imagen. Sin embargo, este estudio proporcionó información importante con respecto a la posibilidad de cribar a los pacientes para la enfermedad subclínica axilar relevante y demostró que el ultrasonido tiene una utilidad aceptable en el diagnóstico de metástasis de ganglio centinela.

REFERENCIAS

1. 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(6):546–53, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa012782>.
2. Lyman GH., Giuliano AE., Somerfield MR., Benson AB., Bodurka DC., Burstein HJ., et al. American Society of Clinical Oncology Guideline Recommendations for Sentinel Lymph Node Biopsy in Early-Stage Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(30):7703–20, <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.08.001>.
3. Krag DN., Weaver DL., Alex JC., Fairbank JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol*. 1993;2(6):335–40, [https://doi.org/10.1016/0960-7404\(93\)90064-6](https://doi.org/10.1016/0960-7404(93)90064-6).
4. Chu KU., Turner RR., Hansen NM., Brennan MB., Giuliano AE. Sentinel Node Metastasis in Patients with Breast Carcinoma Accurately Predicts Immunohistochemically Detectable Nonsentinel Node Metastasis. *Ann Surg Oncol*. 1999;6(8):756–61, <https://doi.org/10.1007/s10434-999-0756-2>.
5. Kamath VJ. Characteristics of the Sentinel Lymph Node in Breast Cancer Predict Further Involvement of Higher-Echelon Nodes in the Axilla. *Arch Surg*. 2001;136(6):688, <https://doi.org/10.1001/archsurg.136.6.688>.
6. Benson JR., Querci della Rovere G. Management of the axilla in women with breast cancer. *The Breast*. 2007;16(2):130–6, <https://doi.org/10.1016/j.breast.2006.06.003>.
7. Duff M., Hill ADK., McGreal G., Walsh S., McDermott EW., O'Higgins NJ. Prospective evaluation of the morbidity of axillary clearance for breast cancer. *Br J Surg*. 2001;88(1):114–7, <https://doi.org/10.1046/j.1365-2168.2001.01620.x>.

8. Giuliano AE., Ballman K., McCall L., Beitsch P., Whitworth PW., Blumencranz P., et al. Locoregional Recurrence After Sentinel Lymph Node Dissection With or Without Axillary Dissection in Patients With Sentinel Lymph Node Metastases. *Ann Surg.* 2016;128(3):12–21, <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181f08f32>.
9. Giuliano AE., McCall L., Beitsch P., Whitworth PW., Blumencranz P., Leitch AM., et al. Locoregional Recurrence After Sentinel Lymph Node Dissection With or Without Axillary Dissection in Patients With Sentinel Lymph Node Metastases. *Trans. Meet Am Surg Assoc.* 2010;128:12–21, <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181f08f32>.
10. Giuliano AE. Axillary Dissection vs No Axillary Dissection in Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis. *JAMA.* 2011;305(6):569, <https://doi.org/10.1001/jama.2011.90>.
11. Cools-Lartigue J., Meterissian S. Accuracy of Axillary Ultrasound in the Diagnosis of Nodal Metastasis in Invasive Breast Cancer: A Review. *World J Surg.* 2012;36(1):46–54, <https://doi.org/10.1007/s00268-011-1319-9>.
12. Ibrahim-Zada I., Grant CS., Glazebrook KN., Boughey JC. Preoperative Axillary Ultrasound in Breast Cancer: Safely Avoiding Frozen Section of Sentinel Lymph Nodes in Breast-Conserving Surgery. *J Am Coll Surg.* 2013;217(1):7–15, <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2013.01.064>.
13. Houssami N., Ciatto S., Turner RM., Cody HS., Macaskill P. Preoperative Ultrasound-Guided Needle Biopsy of Axillary Nodes in Invasive Breast Cancer. *Ann Surg.* 2011;254(2):243–51, <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31821f1564>.
14. Reynders A., Brouckaert O., Smeets A., Laenen A., Yoshihara E., Persyn F., et al. Prediction of non-sentinel lymph node involvement in breast cancer patients with a positive sentinel lymph node. *The Breast.* 2014;23(4):453–9, <https://doi.org/10.1016/j.breast.2014.03.009>.
15. Chung A., Gangi A., Mirocha J., Giuliano A. Applicability of the ACOSOG Z0011 Criteria in Women with High-Risk Node-Positive Breast Cancer Undergoing Breast Conserving Surgery. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(4):1128–32, <https://doi.org/10.1245/s10434-014-4090-y>.
16. Van Zee KJ., Manasseh D-ME., Bevilacqua JLB., Boolbol SK., Fey J V., Tan LK., et al. A Nomogram for Predicting the Likelihood of Additional Nodal Metastases in Breast Cancer Patients With a Positive Sentinel Node Biopsy. *Ann Surg Oncol.* 2003;10(10):1140–51, <https://doi.org/10.1245/ASO.2003.03.015>.
17. Kohrt HE., Olshen RA., Bermas HR., Goodson WH., Wood DJ., Henry S., et al. New models and online calculator for predicting non-sentinel lymph node status in sentinel lymph node positive breast cancer patients. *BMC Cancer.* 2008;8(1):66, <https://doi.org/10.1186/1471-2407-8-66>.
18. Pal A., Provenzano E., Duffy SW., Pinder SE., Purushotham AD. A model for predicting non-sentinel lymph node metastatic disease when the sentinel lymph node is positive. *Br J Surg.* 2008;95(3):302–9, <https://doi.org/10.1002/bjs.5943>.
19. Goldhirsch A., Ingle JN., Gelber RD., Coates AS., Thürlimann B., Senn H-J. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2009. *Ann Oncol.* 2009;20(8):1319–29, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdp322>.
20. Cserni G., Boross G., Maráz R., Leidenius MHK., Meretoja TJ., Heikkilä PS., et al. Multicentre validation of different predictive tools of non-sentinel lymph node involvement in breast cancer. *Surg Oncol.* 2012;21(2):59–65, <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2011.12.001>.
21. Coutant C., Olivier C., Lambaudie E., Fondrinier E., Marchal F., Guillemain F., et al. Comparison of Models to Predict Nonsentinel Lymph Node Status in Breast Cancer Patients With Metastatic Sentinel Lymph Nodes: A Prospective Multicenter Study. *J Clin Oncol.* 2009;27(17):2800–8, <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.19.7418>.
22. Meretoja TJ., Leidenius MHK., Heikkilä PS., Boross G., Sejben I., Regitnig P., et al. International Multicenter Tool to Predict the Risk of Nonsentinel Node Metastases in Breast Cancer. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2012;104(24):1888–96, <https://doi.org/10.1093/jnci/djs455>.
23. Wasif N. Underuse of Axillary Dissection for the Management of Sentinel Node Micrometastases in Breast Cancer. *Arch Surg.* 2010;145(2):161, <https://doi.org/10.1001/archsurg.2009.269>.
24. Hansen NM., Grube B., Ye X., Turner RR., Brenner RJ., Sim M-S., et al. Impact of Micrometastases in the Sentinel Node of Patients With Invasive Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(28):4679–84, <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.19.0686>.
25. Galimberti V., Botteri E., Chifu C., Gentilini O., Luini A., Intra M., et al. Can we avoid axillary dissection in the micrometastatic sentinel node in breast cancer? *Breast Cancer Res Treat.* 2012;131(3):819–25, <https://doi.org/10.1007/s10549-011-1486-2>.
26. Montagna E., Viale G., Rotmensz N., Maisonneuve P., Galimberti V., Luini A., et al. Minimal axillary lymph node involvement in breast cancer has different prognostic implications according to the staging procedure. *Breast Cancer Res Treat.* 2009;118(2):385–94, <https://doi.org/10.1007/s10549-009-0446-6>.
27. Gentilini O., Veronesi U. Abandoning sentinel lymph node biopsy in early breast cancer? A new trial in progress at the European Institute of Oncology of Milan

- (SOUND: entinel node vs bservation after axillary ltraSou). *The Breast*. 2012;21(5):678–81, <https://doi.org/10.1016/j.breast.2012.06.013>.
28. Kim GR., Choi JS., Han B-K., Lee JE., Nam SJ., Ko EY., et al. Preoperative Axillary US in Early-Stage Breast Cancer: Potential to Prevent Unnecessary Axillary Lymph Node Dissection. *Radiology*. 2018;288(1):55–63, <https://doi.org/10.1148/radiol.2018171987>.
 29. Rukanskienė D., Veikutis V., Jonaitienė E., Basevičiūtė M., Kunigiškis D., Paukštaitienė R., et al. Preoperative Axillary Ultrasound versus Sentinel Lymph Node Biopsy in Patients with Early Breast Cancer. *Medicina (B Aires)*. 2020;56(3):127, <https://doi.org/10.3390/medicina56030127>.
 30. Reimer T., Stachs A., Nekljudova V., Loibl S., Hartmann S., Wolter K., et al. Restricted Axillary Staging in Clinically and Sonographically Node-Negative Early Invasive Breast Cancer (c/iT1–2) in the Context of Breast Conserving Therapy: First Results Following Commencement of the Intergroup-Sentinel-Mamma (INSEMA) Trial. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2017;77(02):149–57, <https://doi.org/10.1055/s-0042-122853>.
 31. Arguedas-Arguedas O. Tipos de diseño en estudios de investigación Biomédica. *Acta Méd Costarric*. 2010;52(1):16–8.
 32. Romero Mares PI. Tecnicas de Muestreo I. Departamento de Probabilidad y Estadística IIMAS UNAM. Available at: <http://www.dpye.iimas.unam.mx/patricia/muestreo/notas/intro.pdf>. Accessed October 1, 2018.
 33. Abraira V. El índice kappa. *Semer - Med Fam*. 2001;27(5):247–9, [https://doi.org/10.1016/S1138-3593\(01\)73955-X](https://doi.org/10.1016/S1138-3593(01)73955-X).
 34. Chang JM., Leung JWT., Moy L., Ha SM., Moon WK. Axillary Nodal Evaluation in Breast Cancer: State of the Art. *Radiology*. 2020;295(3):500–15, <https://doi.org/10.1148/radiol.2020192534>.
 35. 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. *Am J Roentgenol*. 2008;191(3):646–52, <https://doi.org/10.2214/AJR.07.2460>.
 36. Vidalle D., Calcagno F., Rodríguez L., Lucena M., Crocco C. Rendimiento de la ecografía axilar en cáncer de mama. *Rev Argentina Mastología*. 2019;38(140):10–8.