

Alternativas a las técnicas isotópicas en la detección del ganglio linfático centinela en el cáncer de mama

Informes de Evaluación
de Tecnologías Sanitarias
SESCS

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



Alternativas a las técnicas isotópicas en la detección del ganglio linfático centinela en el cáncer de mama

Informes de Evaluación
de Tecnologías Sanitarias
SESCS

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



TRUJILLO-MARTÍN, M.

Alternativas a las técnicas isotópicas en la detección del ganglio linfático centinela en el cáncer de mama / M. Trujillo-Martín... [et al.]. – Madrid Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Santa Cruz de Tenerife: Servicio Canario de la Salud, – 121 p. ; 24 cm. – (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias).

NIPO: 680-15-179-3

1. Cáncer de mama 2. Biopsia selectiva de ganglio centinela 3. Trazador
I. Canarias. Servicio Canario de la Salud II. España. . Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad

El Servicio de Evaluación de la Dirección del Servicio Canario de la Salud asume la responsabilidad exclusiva de la forma y el contenido final de este informe. Las manifestaciones y conclusiones de este informe son las del Servicio de Evaluación y no las de sus revisores externos.

Edita: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio Canario de la Salud

Este documento se ha realizado al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Economía y Competitividad, y el Servicio Canario de la Salud, en el marco del desarrollo de actividades de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud, financiadas por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Para citar este informe:

Trujillo Martín MM, del Pino Sedeño T, Valcárcel Nazco C, Gómez Rodríguez-Bethencourt MA, Cuéllar Pompa L, Rodríguez de la Rosa C, Rueda Domínguez A, Expósito Afonso IJ, de Pascual Medina AM, Pérez Ramos J, Serrano Aguilar P. Alternativas a las técnicas isotópicas en la detección del ganglio linfático centinela en el cáncer de mama. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2015. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.



Índice

Siglas y Acrónimos	11
Glosario de términos	13
Resumen	15
Summary	19
I. Introducción	23
I.1. Problema de salud y uso actual de la tecnología	23
I.1.1. Epidemiología del cáncer de mama	23
I.1.2. Ganglio linfático centinela	23
I.2. Descripción y características técnicas de la tecnología	26
I.2.1. Detección del ganglio centinela con colorante	26
I.2.2. Detección del ganglio centinela con coloide radiactivo	27
I.2.3. Detección del ganglio centinela con otras sustancias	28
II. Objetivos	31
III. Metodología	33
III.1. Revisión Sistemática de la literatura	33
III.1.1. Fuentes de información utilizadas y estrategia de búsqueda	33
III.1.2. Criterios de selección de estudios	35
III.1.3. Protocolo de selección de estudios	37
III.1.4. Proceso de extracción de datos	37
III.1.5. Lectura crítica de los estudios individuales	38
III.1.6. Métodos de análisis y síntesis de los datos	39
III.1.7. Evaluación de la calidad de la evidencia	40
III.1.8. Formulación de recomendaciones	41

III.2. Evaluación de los posibles aspectos organizativos, sociales, legales y éticos específicos relativos a la tecnología	41
IV. Resultados	43
IV.1. Revisión sistemática de la literatura	43
IV.1.1 Descripción de la evidencia	44
IV.1.2. Efectividad	51
IV.1.3. Análisis de la evidencia	59
IV.1.4. Implementación de la BSGC mediante radiotrazador en hospitales sin Medicina Nuclear	59
IV.1.5. Estudios en fase de ejecución	60
IV.2. Aspectos organizativos, sociales, legales y éticos específicos relativos a la tecnología	61
V. Discusión	63
V.2. Limitaciones	66
VI. Conclusiones	69
VII. Recomendaciones	71
Contribución de los autores y revisores externos	73
Declaración de intereses	76
Referencias	77
Anexos	85
Anexo 1. Estrategia de búsqueda	85
Anexo 2. Indicadores de validez de pruebas diagnósticas	88
Anexo 3. Escala Quadas-2	89
Anexo 4. Niveles de evidencia y grados de recomendación. Criterios GRADE	91

Anexo 5. Lista de verificación de posibles aspectos éticos, organizativos, sociales y legales	93
Anexo 6. Referencias de los estudios excluidos y motivo principal para su exclusión	94
Anexo 7. Tablas de evidencia de los estudios incluidos	99
Anexo 8. Perfil de evidencia GRADE	107
Anexo 9. Radiotrazadores más frecuentes en la detección del ganglio centinela	109
Anexo 10: De la evidencia a las recomendaciones. GRADE	110

Índice de tablas

Tabla 1. Bases de datos bibliográficas consultadas	34
Tabla 2. Principales características de la prueba diagnóstica en los estudios incluidos.....	46
Tabla 3. Calidad metodológica de los estudios incluidos. Herramienta QUADAS [58]	50
Tabla 4. Tasa de identificación: colorante.....	51
Tabla 5. Tasa de identificación: colorante + radiotrazador	51
Tabla 6. Tasa de identificación: radiotrazador	52
Tabla 7. Parámetros de exactitud diagnóstica: colorante.....	53
Tabla 8. Parámetros de exactitud diagnóstica: colorante + radiotrazador.....	55
Tabla 9. Parámetros de exactitud diagnóstica: radiotrazador.....	58

Índice de figuras

Figura 1. Procedimiento de la BSGC en el cáncer de mama	26
Figura 2. Descripción gráfica del proceso de selección de estudios	44
Figura 3. Sensibilidad: colorante azul.....	54
Figura 4. Especificidad: colorante azul.....	54
Figura 5. Sensibilidad: colorante azul vital	55
Figura 6. Especificidad: colorante azul vital	55
Figura 7. Sensibilidad: colorante + radiotrazador.....	57
Figura 8. Especificidad: colorante + radiotrazador.....	57

Siglas y Acrónimos

BSGC:	Biopsia selectiva de ganglio centinela
C:	Colorante
CP-:	Cociente de probabilidad negativo
CP+:	Cociente de probabilidad positivo
ECA:	Ensayo clínico aleatorizado
EEUU:	Estados Unidos de América
Esp:	Especificidad
ETS:	Evaluación de tecnología sanitaria
EUnetHTA:	<i>European Network for Health Technology Assessment</i>
FN:	Falso(s) negativo(s)
FP:	Falso(s) positivo(s)
FUNCANIS:	Fundación Canaria de Investigación Sanitaria
GRADE:	<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>
HSA:	Albúmina humana coloidal (del inglés: <i>Human Serum Albumin</i>)
IC:	Intervalo de confianza
MeSH:	<i>Medical Subject Headings</i>
mCi:	Millicurie
MBq:	Megabecquerel
nm:	Nanómetro
ODR:	Odds ratio diagnóstica
RT:	Radiotrazador
RR:	Riesgo relativo
RS:	Revisión sistemática
Sen:	Sensibilidad

SNS:	Sistema Nacional de Salud
^{99m} Tc:	Tecnecio 99
TI:	Tasa de identificación
VP-:	Valor predictivo negativo
VP+:	Valor predictivo positivo
VP:	Verdadero(s) positivo(s)
VN:	Verdadero(s) negativo(s)

Glosario de términos

Cociente de probabilidad positivo: Resultado combinado de la sensibilidad y la especificidad de una prueba diagnóstica. Expresa cuanto más probable es un resultado positivo entre las personas enfermas que entre las sanas.

Cociente de probabilidad negativo: Resultado combinado de la sensibilidad y la especificidad de una prueba diagnóstica. Expresa cuanto más probable es un resultado negativo entre las personas enfermas que entre las sanas.

Especificidad: Referido a las pruebas diagnósticas, probabilidad de que una prueba resulte negativa cuando realmente la enfermedad está ausente. Es decir, la proporción de verdaderos negativos (una prueba altamente específica da pocos resultados falsos positivos).

Falso positivo: Resultados positivos en sujetos sanos.

Falso negativo: Resultados negativos en sujetos enfermos.

Intervalo de confianza: Rango de valores en el cual se encuentra el verdadero valor del parámetro, con una probabilidad determinada.

Medida de resultado: Medida específica clave que se utiliza en un estudio para evaluar el efecto de una intervención.

Meta-análisis: Método que consiste en la combinación de los resultados obtenidos en diferentes estudios individuales con el propósito de obtener una síntesis estadística.

Odds ratio: Cociente de dos razones. El numerador es la razón de la probabilidad de que un evento suceda y la probabilidad de que no suceda bajo ciertas condiciones. El denominador es la razón de la probabilidad de que dicho evento suceda y la probabilidad de que no suceda bajo las condiciones complementarias. Es una medida del tamaño del efecto.

Riesgo relativo: Cociente entre la probabilidad en el grupo con el factor de exposición o el factor de riesgo y la probabilidad en el grupo de referencia (que no tiene el factor de exposición) como índice de asociación. Es una medida relativa del efecto.

Sensibilidad: Proporción de individuos realmente enfermos que han sido clasificados como tales mediante la utilización de una determinada prueba diagnóstica, con lo que una prueba altamente sensible daría pocos resultados falsos negativos. Se calcula mediante el cociente entre los pacientes correctamente diagnosticados y el total de pacientes que presentan la enfermedad ($a / a + c$).

Valor predictivo positivo: En las pruebas de diagnóstico, probabilidad de que una persona con un resultado positivo padezca realmente la enfermedad. Se calcula mediante el cociente entre el número de individuos con una prueba positiva correctamente diagnosticados como poseedores de la enfermedad (a) y la suma de todos los que tienen la prueba positiva ($a + b$).

Valor predictivo negativo: Referido a pruebas diagnósticas, probabilidad de que una persona con un resultado negativo no padezca la enfermedad. Se calcula mediante el cociente entre el número de individuos con una prueba negativa y que no presentan la enfermedad (d) y la suma de todos los que tienen la prueba negativa ($c + d$).

Verdadero positivo: Resultados positivos en sujetos enfermos.

Verdadero negativo: Resultados negativos en sujetos sanos.

Resumen

Introducción

En la actualidad, la biopsia selectiva del ganglio linfático centinela (BSGC) constituye una técnica diagnóstica fundamental en el manejo del cáncer de mama porque permite realizar una adecuada estadificación axilar con menor morbilidad asociada que la de la linfadenectomía axilar. El procedimiento consiste en la inyección de un trazador (coloide radiactivo, colorante o la combinación de ambos) en la zona de la mama donde se encuentra el tumor primario que es selectivamente drenado por los vasos linfáticos mamaros, la determinación del primer ganglio de drenaje de la linfa tumoral en la axila y su posterior análisis histopatológico. La detección del ganglio centinela por técnicas isotópicas se ha introducido en la práctica clínica con una gran difusión y aceptación, realizándose ya en muchos centros de toda España. Sin embargo, las técnicas no isotópicas permitirían llevar a cabo la BSGC en centros que no disponen de Servicio de Medicina Nuclear.

Objetivo

- Evaluar y sintetizar las pruebas científicas disponibles sobre la eficacia y coste-efectividad del uso de trazadores isotópicos en comparación con trazadores no isotópicos para la localización efectiva del ganglio linfático centinela en el cáncer de mama no avanzado.
- Informar sobre la efectividad de posibles modelos organizativos de los servicios asistenciales para la implementación de la BSGC con trazador isotópico en hospitales comarcales sin Servicio de Medicina Nuclear.

Metodología

Revisión sistemática de la literatura publicada hasta febrero del 2015 en las siguientes bases de datos: MEDLINE Y PREMEDLINE, EMBASE, SCI, CENTRAL y CRD EED. Se aplicó una estrategia de búsqueda exhaustiva que incluyó vocabulario controlado y términos en texto libre. La búsqueda se completó con el examen manual del listado bibliográfico de los artículos incluidos. Se seleccionaron estudios originales publicados en inglés o español que comparasen una técnica

isotópica con una no isotópica para la identificación del ganglio centinela en el cáncer de mama no avanzado.

Fueron seleccionados estudios de rendimiento diagnóstico de al menos dos brazos de comparación, ensayos clínicos aleatorizados y no aleatorizados y evaluaciones económicas completas. Las medidas de resultados consideradas fueron la tasa de identificación, sensibilidad, especificidad, tasa de falsos negativos, tasa de falsos positivos, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo, mortalidad, morbilidad, síntomas, seguridad, calidad de vida relacionada con la salud y costes.

También se buscaron estudios que describieran y evaluaran experiencias de implementación de la BSGC en cáncer de mama mediante el uso de radiotrazador en hospitales sin Servicio de Medicina Nuclear.

Se planteó la valoración de las limitaciones metodológicas de los ensayos clínicos incluidos de acuerdo a los criterios de Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), la de los estudios de rendimiento diagnóstico utilizando la escala QUADAS-2 y la de las evaluaciones económicas mediante los criterios de Drummond *et al.*

La presentación de los resultados se realiza de manera narrativa junto a tablas de descripción de los estudios. Mediante meta-análisis con un modelo de efectos aleatorios se obtuvo el efecto global de sensibilidad y especificidad con los estudios que presentaban homogeneidad metodológica (programa MetaDISC). Los resultados fueron medias ponderadas y sus intervalos de confianza (IC) al 95% fueron analizados siguiendo el método de Mantel-Haenszel.

La evaluación de la calidad de la evidencia y la graduación de la fuerza de las recomendaciones se realizó siguiendo la metodología del grupo internacional de trabajo *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE).

Resultados

De un total de 759 referencias inicialmente identificadas una vez eliminadas las duplicadas, 10 estudios (N= 3449) pudieron ser incluidos en nuestra revisión, todos ellos de rendimiento diagnóstico con un diseño transversal. En general, su calidad metodológica fue evaluada como moderada.

Los estudios seleccionados presentan una gran heterogeneidad en cuanto al radiotrazador y colorante utilizado, la dosis empleada y el lugar y momento de punción. Los colorantes más empleados fueron el azul de metileno seguido del azul vital y, en cuanto al tipo de coloide radiactivo,

la mayoría de los estudios emplearon albúmina humana coloidal marcada con ^{99m}Tc . En general, los estudios obtienen tasas de identificación del ganglio centinela menores cuando se utiliza colorante que cuando se utiliza radiotrazador. En el meta-análisis para la sensibilidad, se obtuvo para la técnica combinada de identificación (radiotrazador + colorante) una sensibilidad del 96% (IC95%: 89-99), superior al 72% obtenido mediante el uso exclusivo de colorante (IC95%: 60-83). Aunque no se pudo obtener un estimador global de sensibilidad para el uso exclusivo de radiotrazador debido a la falta de datos, los estudios disponibles apuntan a una sensibilidad también superior frente al uso aislado de colorante. En cuanto a la especificidad, se obtuvo un tamaño del efecto global del 90% para el uso exclusivo de colorante (IC 95%: 0,85-0,94) y de un 84% para el uso conjunto de colorante y radiotrazador (IC 95%: 0,79-0,89). Los estudios seleccionados no aportaron información sobre la seguridad de las estrategias de identificación del ganglio centinela y de los posibles eventos adversos asociados al uso de radiotrazador y/o colorante.

No se identificaron estudios que evaluaran cualquier técnica nueva (que no sea colorante) para la BSGC que no dependa del uso de radiotrazadores. No se encontraron evaluaciones económicas que cumplieran los criterios de selección pre-especificados expuestos previamente.

Con respecto a las posibles variantes organizativas en la asistencia sanitaria para ubicar esta tecnología diagnóstica en centros no especializados o en hospitales comarcales, se identificó un solo estudio, realizado en España, que describe y evalúa en términos de rendimiento diagnóstico la implementación de la BSGC con radiotrazador en centros hospitalarios sin Medicina Nuclear.

Conclusiones

Existe una gran heterogeneidad en cuanto al radiotrazador y colorante utilizado, las dosis empleadas, así como al lugar y momento de punción, lo que dificulta la comparación entre estudios.

La evidencia disponible en la actualidad apunta a que el uso de radiotrazadores, aisladamente o en combinación con colorantes, proporciona una mayor tasa de detección del ganglio centinela frente a la detección exclusiva a través de colorante.

La técnica conjunta (radiotrazador + colorante) proporciona una sensibilidad muy superior (96%; IC95%: 89-99) a la obtenida mediante colorante (72%; IC95%: 60-83). (GRADE ⊕⊕⊙⊙)

Los estudios seleccionados no incluyeron información sobre la seguridad de las estrategias de identificación del ganglio centinela y de los posibles eventos adversos asociados al uso de radiotrazador y/o colorante.

En las bases de datos consultadas no se localizaron evaluaciones económicas sobre el uso de radiotrazador en comparación con colorante o con el uso combinado (radiotrazador + colorante) para la identificación del ganglio centinela en el cáncer de mama.

En la actualidad, no se dispone de pruebas científicas suficientes que permitan evaluar el valor real de la realización de la BSGC con radiotrazador en hospitales comarcales que no disponen de Servicio de Medicina Nuclear.

Registro del estudio: PROSPERO CRD42015017434

Summary

Introduction

Today, selective sentinel lymph node biopsy (SLNB) is an essential diagnostic technique in the management of breast cancer because it allows adequate axillary staging with less morbidity. The procedure involves: 1) injecting a tracer (radioactive colloid, dye or a combination of both) near the primary tumor that is selectively drained by the mammary lymph vessels; 2) determining the first lymph node draining tumor lymph in the armpit and 3) subsequent histopathological analysis. The sentinel node detection by isotopic techniques has been introduced in clinical practice with a large diffusion and acceptance, and nowadays it's performed in many centers across Spain. However, non-isotopic techniques allow performing SLNB in centers that do not have nuclear medicine service.

Objectives

The objectives of the study were:

- To evaluate and synthesize the available scientific evidence on the effectiveness and cost-effectiveness of radioactive tracers compared with non-radioactive tracers for identification of the sentinel lymph node in early-stage breast cancer.
- To report on the effectiveness of potential organizational models of care services for the SLNB implementation in general hospitals without Nuclear Medicine Service.

Method

Systematic review of published literature until February 2015. MEDLINE Y PREMEDLINE, EMBASE, SCI, CENTRAL and CRD EED were searched. A comprehensive search strategy that included controlled vocabulary and free text terms was used. In addition, a manual search was performed with the references of articles included. Original studies published in English or Spanish that compared an isotopic technique

against non-isotopic for identification of the sentinel lymph node in early-stage breast cancer were selected.

Diagnostic cohort studies with at least two arms, randomized and non-randomized controlled trials, and full economic evaluation were included in the review. Considered outcome measures were: the identification rate, sensitivity, specificity, false negative rate, false positive rate, positive predictive value and negative predictive value, mortality, morbidity, symptoms, safety, health-related quality of life and costs.

Studies describing and assessing experiences of SLNB implementation in breast cancer using radiotracer in hospitals without Nuclear Medicine were also searched.

The assessment of methodological limitations of the included clinical trials was planned according to the criteria of Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), the diagnostic accuracy studies by mean of QUADAS-2 scale and the economic evaluations using the criteria of Drummond et al.

Data are presented through narrative synthesis and tables. Pooled estimates of sensitivity and specificity were obtained for studies with methodological homogeneity using random effects meta-analysis (MetaDISC software). Results were weighted means and confidence intervals (CI) at 95% were analyzed by the Mantel-Haenszel method.

The methodology of the international working group Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) was followed to assess the quality of evidence and to grade the strength of the recommendations.

Results

The search yielded 759 initial references and 10 studies (N= 3449) were finally eligible for inclusion, all of them were studies of test accuracy with a cross-sectional design. Overall, their methodological quality was assessed as moderate.

The selected studies are very heterogeneous in terms of type of radiotracer and dye used, doses, and the time and place of injection. The most used dyes were methylene blue followed by vital blue and most studies used human serum albumin labeled with ^{99m}Tc as radiocolloid. In general, studies obtain lower rates of sentinel node identification for dye than for radiotracer. In the meta-analysis, a sensitivity of 96% (95% CI: 89-99) for the combined identification technique (radiotracer + dye) was obtained and of 72% for the exclusive

use of dye (95% CI: 60-83). Although an overall estimate of effect for sensitivity could not be obtained for the exclusive use of radiotracer due to lack of data, the available studies also point to a higher sensitivity compared to the exclusive use of dye. Regarding specificity, an overall effect size of 90% for the exclusive use of dye (95% CI 0.85 to 0.94) and 84% for the combined use of dye and radiotracer (IC 95%: 0.79 to 0.89) were obtained. Selected studies did not include information on safety strategies sentinel node identification and possible adverse events associated with the use of radiotracer and dye. Safety of strategies for the identification of sentinel node and potential adverse events associated with the use of radiotracer and/or dye were not reported.

No studies that evaluated any new technique (not dye) for SLNB not dependent on the use of radiotracers were identified. No economic evaluations meeting the pre-specified selection criteria were found. A single study that describes and evaluates the implementation of the SLNB with radiotracer in hospitals without Nuclear Medicine was identified, providing only diagnostic accuracy measures.

Regarding to possible organizational variations in healthcare to locate this diagnostic technology in non-specialized centers or general hospitals, a single study conducted in Spain that describes and evaluates the implementation of SLNB with radiotracer in hospitals without Nuclear Medicine was identified, providing only diagnostic accuracy measures.

Conclusions

There is great heterogeneity in terms of the radiotracer, dye and doses used as well as the time and place of injection which makes comparison between studies very difficult.

Currently available scientific evidence suggests that the use of radiotracer, alone or in combination with dye, provides a higher rate of sentinel node detection compared with the exclusive use of dye.

The combined technic (radiotracer + dye) provides a much higher sensitivity (96%; 95% CI, 89-99) than obtained by the dye (72%; 95% CI: 60-83). (GRADE ⊕⊕⊙⊙)

Selected studies did not report on safety of strategies for the identification of sentinel node and potential adverse events associated with the use of radiotracer and/or dye.

No economic evaluations on the use of radiotracer compared to dye or the combined use (radiotracer + dye) for the identification of sentinel node in breast cancer were found.

There is not yet enough evidence to assess the real value of performing SLNB at general hospitals without Nuclear Medicine service.

Study registration: PROSPERO CRD42015017434

I. Introducción

I.1. Problema de salud y uso actual de la tecnología

I.1.1. Epidemiología del cáncer de mama

El cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente en las mujeres occidentales estimándose que, en los países de la Unión Europea, la probabilidad de desarrollar un cáncer de mama antes de los 75 años es del 8% [1]. En España, la tasa de incidencia ajustada por edad en 2012 era de 84,9 por 100.000 [2], cifra que está por debajo de la media del resto de países europeos. En las últimas décadas, sin embargo, la incidencia del cáncer de mama no ha dejado de aumentar en los países desarrollados (incluyendo a España), debido en gran medida al desarrollo de los métodos y programas de detección precoz [3]. Por otra parte, estos mismos métodos y programas unidos a los avances diagnósticos y terapéuticos han conseguido un incremento de la supervivencia, que se sitúa por encima del 75% a los 5 años del diagnóstico [1] y, por ende, una reducción de la mortalidad. En 2012, la tasa de mortalidad ajustada por edad del cáncer de mama en España era del 16,7 por cada 100.000 [2], la más baja de Europa. Sin embargo, con una prevalencia estimada en 2015 de 325 por 100.000, el cáncer de mama constituye un importante problema de salud, generando gran preocupación sobre todo en el colectivo femenino, cada vez más sensibilizado con esta enfermedad [4].

Entre los factores pronósticos que se han relacionado de forma directa con la supervivencia global del cáncer de mama figuran el tamaño del tumor y la infiltración tumoral de los ganglios linfáticos [5].

I.1.2. Ganglio linfático centinela

Una célula cancerosa de mama se duplica generalmente cada 100 o 300 días. Por ello, para que un tumor de mama sea palpable se requiere un período de evolución de 8 a 10 años [6], dependiendo del tipo histológico del tumor y la edad de presentación. Sin tratamiento, la supervivencia a los 10 años (a partir del diagnóstico) es mínima [7].

Durante su crecimiento, el tumor puede infiltrar y destruir totalmente la mama, ulcerándola ampliamente e, incluso, infiltrando y destruyendo la pared torácica. A partir de este momento, o incluso antes, comienzan a manifestarse diversas molestias que evidencian la aparición de metástasis, como tos, disnea, fracturas patológicas, etc. Si bien el cáncer de mama puede propagarse por continuidad y por vía hemática, la vía de diseminación más importante es la vía linfática, sobre todo a nivel loco-regional [8]. Desde el tumor primario, las células cancerosas migran a través de la linfa. La distribución de los ganglios linfáticos y su drenaje, junto con la localización del tumor, determina el o los grupos ganglionares primeramente afectados. Por ello, conocer el estado de los ganglios linfáticos a nivel regional es esencial para establecer una correcta estadificación y una adecuada estimación pronóstica del cáncer de mama, así como para lograr el control local del tumor [9]. En un principio, el estado de los ganglios linfáticos era establecido diseccionando los ganglios linfáticos axilares, sin embargo, la morbilidad de la linfadenectomía axilar es alta y por sí sola no incrementa significativamente la supervivencia a largo plazo, especialmente durante las primeras etapas del cáncer de mama [10]. Toda esta situación cambió con el desarrollo de la biopsia del ganglio centinela (BSGC) [11,12].

El concepto de ganglio centinela fue descrito por primera vez en 1960 por Gould *et al.* [13], en un paciente con un cáncer de parótida. No fue hasta 1977 cuando Cabanas [14] aportó la primera descripción fisiológica del ganglio centinela, estableciendo que no sólo era el primer lugar de metástasis de un tumor, sino que podría ser el único ganglio involucrado. El ganglio centinela se define como el primer ganglio linfático que recibe el drenaje de un tumor primario. Si no está afectado, tampoco lo estarán el resto de los ganglios. Si, por el contrario, presenta células tumorales, el riesgo de que el resto de los ganglios linfáticos también las contengan es alto y la disección linfática regional total está indicada. Actualmente, la BSGC se considera la prueba de referencia para aquellos pacientes sin evidencia clínica y radiológica de metástasis linfáticas axilares durante las primeras etapas del cáncer de mama [15–20].

1.1.2.1. Diagnóstico, estadificación y papel de la BSGC en la evaluación ganglionar del cáncer de mama

El estado de los ganglios linfáticos es uno de los factores pronósticos más importantes en las mujeres con cáncer de mama en estadio

temprano [21]. El examen físico no es un método sensible ni confiable para determinar el estado de los ganglios linfáticos [22] y la linfadenectomía axilar se asocia a una morbilidad alta y por sí sola no incrementa la supervivencia en pacientes con cáncer de mama en estadios I y II [10]. Con todo, parece que la opción más segura y precisa, es el examen histológico de los ganglios linfáticos. Por lo tanto, la BSGC (la estadificación axilar quirúrgica del cáncer de mama) es el procedimiento de elección y parece que está indicada especialmente en el contexto de ganglios clínicamente negativos.

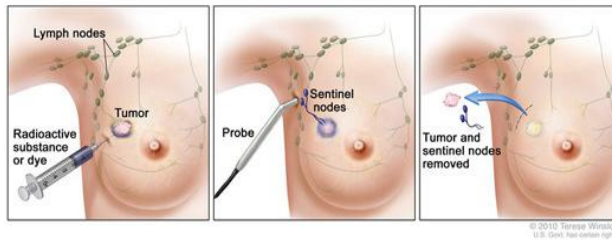
Así, para los pacientes sin evidencia de metástasis ganglionares en la axila o sin confirmación histológica de ganglios palpables, el estudio del ganglio centinela puede predecir con precisión el estado de los ganglios linfáticos y evita la linfadenectomía axilar [22]

Un resultado negativo en la BSGC sugiere que el cáncer no ha adquirido la capacidad para diseminarse a los ganglios linfáticos cercanos. Por el contrario, un resultado positivo de la biopsia indica que el cáncer está presente en el ganglio linfático centinela y que podría encontrarse en otros ganglios linfáticos cercanos. El estado de afectación del ganglio centinela también aporta al médico información acerca del riesgo de que la paciente presente enfermedad micrometastásica que requiera tratamiento médico complementario. Con ello se determina el estadio del cáncer y se formula un plan adecuado de tratamiento [23].

1.1.2.2. Procedimiento de la BSGC en el cáncer de mama

En general, para la BSGC, se inyecta una sustancia radiactiva, un colorante o ambos cerca del tumor para localizar la posición del ganglio linfático centinela (Figura 1). Tras la inyección, se detecta radiactividad para encontrar el ganglio centinela o se busca los ganglios linfáticos teñidos con el colorante azul. Una vez que se ubica el ganglio linfático centinela, se hace una pequeña incisión en el tejido cutáneo que cubre el ganglio y se extirpa. Posteriormente, se examina el ganglio centinela en busca de células cancerosas [23]. La BSGC puede hacerse como procedimiento ambulatorio o tal vez requiera una estancia corta en el hospital. Además, puede llevarse a cabo al mismo tiempo que se extirpa el tumor primario, pero también antes o después de la extirpación del tumor.

Figura 1. Procedimiento de la BSGC en el cáncer de mama



Adaptada de "National Cancer Institute. Sentinel Lymph Node Biopsy. Diagnosis and staging. 2011. <http://www.cancer.gov/>"

I.2. Descripción y características técnicas de la tecnología

Existen diferentes técnicas para llevar a cabo la detección del ganglio centinela, tales como la inyección de isótopos radiactivos, colorantes, o ambos [24], los cuales son selectivamente drenados por los vasos linfáticos mamarios. La inyección de colorantes o radiomarcadores en la piel y el tejido mamario permite la identificación del ganglio centinela en una alta proporción de pacientes y permite predecir el estado del resto de ganglios linfáticos [25]. Si bien se han obtenido altas tasas de detección con todos los métodos, no hay consenso sobre cuál es la técnica más óptima [24,26].

I.2.1. Detección del ganglio centinela con colorante

Se han descrito numerosos colorantes, como el azul vital o azul isosulfán y azul de metileno o el carmín índigo.

El método del colorante se realiza de manera intraoperatoria, proporcionando una rápida localización del ganglio centinela [27]. Permite el control visual del campo para la disección del ganglio centinela y es útil principalmente cuando el ganglio centinela está muy cerca de tumor primario. A diferencia del uso de radiotrazador, el colorante no permite la detección de una posible afectación ganglionar extraaxilar [28–31]. Sin embargo, entre las ventajas de esta técnica, se encuentra que es segura y rentable [27], si bien no está exenta de complicaciones [32] y requiere de un aprendizaje exhaustivo. Su tasa de

éxito depende en parte de la habilidad del cirujano para localizar el punto de inyección, determinar el momento exacto del inicio de la cirugía y, lo más significativo, su tasa de detección parece, por el momento, menor que con técnicas isotópicas o mapeo combinado con radiotrazador y colorante [24].

Los pacientes que se someten a detección del ganglio centinela a través de colorante son preparados en el quirófano. El cirujano inyecta entre 1 y 5 ml de colorante (clásicamente, entre 1 y 2 ml de azul vital o isosulfán) alrededor del tumor, en el borde palpable de la cavidad de la biopsia o en el plexo subareolar. Tras la inyección, se masajea la mama durante unos cinco minutos para dilatar los vasos linfáticos [33].

El azul de metileno se ha propuesto como alternativa a la opción tradicional, el azul de isosulfán; no obstante, esta técnica adolece de la falta de validación de las tasas de falsos negativos y la posibilidad de efectos secundarios (necrosis de la piel, induración, eritema, edema pulmonar...) [34]. Con todo, estudios recientes apuntan a que es una opción más segura que el azul patente [32].

En los últimos tiempos, se ha desarrollado una nueva técnica que utiliza el colorante verde de indocianina como trazador y un sistema de imagen fluorescente para la detección del ganglio centinela. En la actualidad, aún se conoce poco sobre el uso de esta técnica en el cáncer de mama y en otros tipos de neoplasia maligna por lo que un meta-análisis reciente concluye que, si bien parece segura y potencialmente adecuada, se requieren nuevos estudios que aumenten y mejoren la evidencia sobre esta técnica [35].

1.2.2. Detección del ganglio centinela con coloide radiactivo

La detección del ganglio centinela por técnicas isotópicas se realiza ya en muchos centros de España que cuentan con medicina nuclear [36]. Esta técnica requiere del uso de gammagrafía preoperatoria, permitiendo posteriormente su identificación durante la intervención. Su tasa de detección es alta, pero no permite visualizar claramente la vía de drenaje linfática y su uso está limitado debido a la necesidad de disponer de un Servicio de Medicina Nuclear y una gammacámara.

En general, se emplea el sulfuro coloidal marcado con ^{99m}Tc con y sin filtrar (en EEUU básicamente), así como albúmina humana coloidal (en Europa) marcada con ^{99m}Tc . Con este procedimiento, el material radiactivo se inyecta peritumoralmente o en el plexo subareolar. Tras la inyección, se identifican las áreas de mayor radiactividad (“puntos

calientes”) con una gammacámara y se refina su localización con una sonda detectora de rayos gamma [37]. Debido a que esta técnica es más fácil de aprender, la competencia se alcanza antes que con colorante azul [38].

Por lo general, dosis entre 0,3 y 0,6 mCi (11-22 MBq) para la administración subdérmica y dosis de entre 1,6-2,7 mCi (60 a 100 MBq) para la peritumoral, de coloide marcado con ^{99m}Tc y el uso de gammacámaras equipadas con colimadores de baja energía y alta resolución ofrecen imágenes de calidad. La administración peritumoral del radiofármaco va acompañada habitualmente de visualización tardía de los ganglios linfáticos [37]. Sin embargo, tanto la administración subdérmica [37] como la intratumoral [39] ofrecen un porcentaje significativo con visualización temprana. Cualquiera que sea la vía de administración, parece que la importancia de la linfogammagrafía mamaria no sólo radica en la diferenciación entre el ganglio centinela y los ganglios linfáticos secundarios, sino que es fundamental para visualizar drenaje linfático extraaxilar y, en este caso, parece que las inyecciones profundas se asocian con un número significativamente mayor identificaciones extraaxilares [40].

Por el momento, los datos apuntan a que el uso conjunto del colorante y el radiocoloide parece ser complementario y se asocia a una reducción de los falsos negativos en la detección del ganglio centinela.

En esta línea, en el proyecto Compromiso por la calidad de las sociedades científicas, una de las recomendaciones de la Sociedad Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular es no sustituir la técnica de ganglio centinela isotópica por otras técnicas no isotópicas hasta que no alcancen el mismo nivel de seguridad diagnóstica y evidencia científica que las primeras [41]. Las técnicas no isotópicas permitirían llevarlas a cabo en centros que no disponen de Servicio de Medicina Nuclear.

En esta situación, parece necesaria la valoración de la efectividad y seguridad de las sustancias no isotópicas frente a las isotópicas para la localización efectiva del ganglio centinela.

1.2.3. Detección del ganglio centinela con otras sustancias

En los últimos años, se ha desarrollado una técnica nueva para la identificación del ganglio centinela usando un trazador no radiactivo diferente de los colorantes. Se trata de un trazador (*Sienna+®*) compuesto por nanopartículas de óxido de hierro superparamagnético

(SPIO, por sus siglas en inglés) que se inyecta también directamente en la mama, especialmente en la zona subareolares o intradérmica. Los ganglios centinela son luego localizados utilizando un magnetómetro manual (*SentiMag®*).

Cuatro estudios recientes, dos de ellos multicéntricos e internacionales [42,43] y los otros dos realizados en España, uno en un solo centro español [44] y el otro multicéntrico [45], han evaluado este sistema (*SentiMag/Sienna+ system*) frente a los trazadores tradicionales (radiotrazador con o sin colorante) en un único grupo de intervención pero con resultados prometedores.

II. Objetivos

1. Evaluar y sintetizar las pruebas científicas disponibles sobre la eficacia y coste-efectividad del uso de trazadores isotópicos en comparación con sustancias no isotópicas para la localización efectiva del ganglio linfático centinela en el cáncer de mama no avanzado.
2. Informar sobre la efectividad de posibles modelos organizativos de los servicios asistenciales para la implementación de la BSGC con trazador isotópico en hospitales comarcales sin Servicio de Medicina Nuclear.

III. Metodología

III.1. Revisión Sistemática de la literatura

Para abordar los objetivos del presente informe de Evaluación de Tecnología Sanitaria (ETS) se realizó una revisión sistemática (RS) de la literatura científica.

Se elaboró un protocolo en el que se explicitó el objetivo de la revisión, la estrategia de búsqueda, las bases de datos electrónicas para efectuar la búsqueda, los criterios de selección de estudios y los procedimientos de síntesis de resultados a utilizar. Estos acuerdos adoptados a priori se exponen a continuación en detalle.

La realización del informe ha sido guiada por el manual metodológico para tecnologías diagnósticas de la colaboración EUnetHTA (HTA Core Model for Diagnostic Technologies) [46].

III.1.1. Fuentes de información utilizadas y estrategia de búsqueda

Inicialmente, con el propósito de localizar posibles informes de síntesis previamente emitidos por otras Agencias de ETS o RS sobre el tema que pudieran proveer información de fondo de interés para nuestra revisión, se realizó una búsqueda en las bases de datos *Trip Database*, *Cochrane Library* y *Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness* (DARE) y *Health Technology Assessment* (HTA) del *Centre for Reviews and Dissemination of the National Health Service* (NHS CRD), y en las páginas web de la Red Internacional de Agencias de Evaluación (INAHTA), de *European Network for Health Technology Assessment* (EUnetHTA) y el *National Institute of Clinical Excellence* (NICE).

Posteriormente, con la finalidad de identificar estudios primarios relevantes publicados que comparen trazadores isotópicos frente a sustancias no isotópicas en la detección del ganglio centinela en el cáncer de mama, se realizaron búsquedas en las bases de datos electrónicas que se recogen en la siguiente tabla:

Tabla 1. Bases de datos bibliográficas consultadas

Base de datos	Plataforma de acceso	Fecha búsqueda
Medline y Premedline	http://ovidsp.ovid.com/	26/02/2015
Embase	http://www.embase.com/	26/02/2015
<i>Science Citation Index</i>	http://www.webofscience.com/	26/02/2015
CENTRAL	http://ovidsp.ovid.com/	26/02/2015
CRD EED	http://www.crd.york.ac.uk/	15/05/2015

CENTRAL: Cochrane Central Register of Controlled Trials; CRD EED: Economic Evaluations Database of the Centre for Reviews and Dissemination

La estrategia de búsqueda utilizada se diseñó inicialmente para Medline, combinando vocabulario controlado junto con términos en texto libre, en torno a los siguientes términos: *sentinel lymph node biopsy*, *SLNB*, *breast cancer*, *blue dye*, *radioactive tracer*, e *isotope*. Esta estrategia fue posteriormente adaptada a las demás bases de datos bibliográficas seleccionadas. Las estrategias completas empleadas en las diferentes bases de datos se detallan en el Anexo 1 de este informe.

La búsqueda de estudios publicados se complementó con el examen manual de los listados de bibliografía de los estudios seleccionados y de las revisiones sistemáticas previas encontradas, así como, con búsquedas en Internet en sociedades científicas y organismos relacionados con el tema.

Las referencias bibliográficas obtenidas en cada base de datos se importaron a un archivo del programa *Reference Manager Edition Versión 10*© (Thomson Scientific, EEUU), para la eliminación de referencias duplicadas.

Con el objetivo de localizar posibles ECA o estudios comparativos sobre la eficacia y coste efectividad de trazadores isotópicos frente a tecnología emergente que estén en la actualidad planificados o en ejecución, se consultaron los siguientes portales de registro de ensayos clínicos: USA ClinicalTrial.gov, ICTRP de la Organización Mundial de la Salud, ENCePP, IFPMA Clinical Trials Portal y el ANZCTR.

III.1.2. Criterios de selección de estudios

Se seleccionaron aquellos trabajos originales, sin límite temporal, que cumplieron los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

III.1.2.1. Criterios de inclusión

Se incluyeron los estudios que cumplieron las siguientes características:

Diseño de estudio:

- Estudios de rendimiento diagnóstico con, al menos, dos ramas; ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y ensayos controlados no aleatorizados (ECnoA).
- Evaluaciones económicas completas: análisis coste-beneficio, coste-utilidad, coste-efectividad, minimización de costes y análisis coste-consecuencia.

Participantes:

- Pacientes con cáncer de mama no avanzado, definido como estadios clínicos I o II, tumores de menos de 5 cm que no afectan piel o músculo pectoral y sin ganglios axilares palpables o ecográficamente detectables o ganglios palpable o ecográficamente detectables con citología por punción con aguja fina negativa. Si la intervención del estudio se dirigía a un grupo heterogéneo de pacientes con cáncer de mama, el estudio se incluyó si los resultados para los pacientes con cáncer de mama no avanzado, definido como estadios clínicos I o II, se informaban de forma separada o si estos representaban más del 80% de la población objetivo.

Intervención:

- Detección de ganglio centinela mediante trazadores isotópicos (sustancia radiactiva) combinada o no con el uso de trazadores no isotópicos (colorante u otros).

Comparación:

- Detección del ganglio centinela mediante trazadores no isotópicos (colorante u otros).
- Cualquier técnica nueva para la BSGC que no dependa del uso de radiotrazadores.

Medidas de resultado: Se incluyeron estudios con resultados en al menos una de las siguientes variables:

- Rendimiento diagnóstico: tasa de identificación de ganglio centinela

- Exactitud o precisión diagnóstica: sensibilidad, especificidad, falsos negativos (FN), falsos positivos (FP), valor predictivo positivo (VP+), valor predictivo negativo (VP-).
- Mortalidad, morbilidad y síntomas.
- Seguridad: efectos adversos asociados a la intervención diagnóstica.
- Medidas informadas por los pacientes: calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), siempre que sea valorada con la ayuda de instrumentos genéricos o específicos validados.
- Costes: En cuanto a los estudios económicos la principal medida de resultado fue la ratio coste-efectividad incremental, siendo deseable que estuviese expresada en términos de unidad monetaria por año de vida ajustado por calidad (AVAC).

Idioma:

- Solo fueron seleccionados los estudios publicados en inglés o español.

Para incorporar la perspectiva, experiencia e intereses de los pacientes al presente informe y ayudar a establecer el grado de las posibles recomendaciones de acuerdo a GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*) [47], también se buscaron estudios que analizaran los valores y preferencias de los pacientes en cuanto a las alternativas de intervención para la identificación del ganglio centinela.

También fueron seleccionados estudios que describieran y evaluaran experiencias de implementación de la BSGC en cáncer de mama mediante el uso de radiotrazadores en hospitales sin Servicio de Medicina Nuclear.

III.1.2.2. Criterios de exclusión

Se excluyeron los estudios con las siguientes características:

- Resúmenes y presentaciones a congresos
- Revisiones sistemáticas y narrativas
- Estudios retrospectivos
- Series de casos y casos aislados
- Cartas al editor
- Editoriales

El diseño de estudio de rendimiento diagnóstico con menor riesgo de sesgo es aquel en el que a cada participante se le aplica tanto la prueba diagnóstica experimental como el estándar de referencia y se evalúan los resultados de ambas pruebas de forma cegada a los resultados de la otra prueba. Sin embargo, debido a la naturaleza de la intervención objeto de esta RS, los estudios que compararon el rendimiento diagnóstico del radiotrazador con la técnica no isotópica, en el mismo grupo de pacientes (en este caso, no como estrategia conjunta de identificación, sino con la finalidad de comparar la validez diagnóstica de los trazadores por separado), fueron excluidos. El motivo principal de su exclusión es que la aplicación conjunta supone no estar cegado a los resultados de una prueba con respecto a la otra y viceversa y, por tanto, existe un alto riesgo de sesgo en la interpretación de los métodos de identificación (es decir, que cuando el resultado de una de las pruebas sea dudosa será interpretada de modo distinto, seguramente mejor, si se conoce el resultado de la otra).

III.1.3. Protocolo de selección de estudios

Dos revisores experimentados evaluaron de forma paralela e independiente los títulos, las palabras clave y los resúmenes (cuando estuvieron disponibles) de todos los estudios identificados mediante la estrategia de búsqueda como potencialmente relevantes para la RS. Se obtuvo el artículo completo de todos aquellos estudios que parecían cumplir con los criterios de inclusión o en los casos en los que no había información suficiente para tomar una decisión clara.

Los trabajos fueron leídos exhaustivamente y a texto completo por los dos revisores de forma independiente. Una vez finalizada esta lectura, se procedió a la puesta en común de resultados para determinar qué estudios eran finalmente incluidos en la presente RS. Cuando hubo duda y/o desacuerdo entre ambos revisores, se resolvió tras discusión y cuando no hubo consenso se consultó con un tercer revisor. Las discusiones y los acuerdos quedaron documentados.

III.1.4. Proceso de extracción de datos

La extracción de datos de los estudios incluidos en la revisión fue llevada a cabo por dos revisores, utilizando una hoja en formato Excel previamente diseñada.

Inicialmente, se realizó una prueba piloto de extracción independiente por pares en el 20% de los estudios para unificar criterios de extracción hasta que se coincidió como mínimo en un 80%. A partir

de ahí, la extracción de cada estudio fue llevada a cabo por un solo revisor y comprobada por un segundo revisor.

Se diseñaron dos hojas independientes de extracción de datos (en formato Excel) de los artículos incluidos en la revisión: una hoja para ensayos clínicos y otra para evaluaciones económicas.

La información extraída, de manera resumida, fue la siguiente:

- Identificación del estudio: autores, fecha de publicación, localización, financiación, etc.
- Objetivo
- Metodología: objetivo, diseño, número de brazos, tamaño de muestra y medidas de resultado
- Características de las intervenciones realizadas
- Características de los participantes: criterios de inclusión y exclusión, características demográficas (edad, sexo) y diagnóstico
- Número de participantes reclutados, aleatorizados, analizados y perdidos
- Resultados: clínicos y de costes, ratio coste efectividad incremental en el caso de las evaluaciones económicas, con especial atención a la variabilidad de los resultados presentados (desviaciones típicas, varianzas, p-valores, tamaños de muestra del estudio, etc.)
- Conclusiones

III.1.5. Lectura crítica de los estudios individuales

Dos revisores, de forma independiente y por duplicado, realizaron la evaluación de las limitaciones metodológicas de los estudios seleccionados. Cuando hubo desacuerdo entre ambos se resolvió tras discusión y, cuando no hubo consenso, se consultó con un tercer revisor. Las discusiones y los acuerdos quedaron documentados.

Se planteó utilizar los criterios desarrollados por el Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) [48] para los ensayos clínicos, que incluye los criterios clásicos para evaluar la calidad metodológica de este tipo de diseño: si se evitaron o minimizaron los potenciales sesgos de selección (si la asignación de los sujetos a cada grupo fue aleatoria y si se hizo la aleatorización de manera adecuada, si se utilizaron métodos de enmascaramiento adecuados en la asignación a los grupos y si eran los dos grupos similares al inicio del estudio), de desgaste o pérdida (si las pérdidas se describieron adecuadamente, si se realizó análisis por intención de tratar y si hubo diferencia entre grupos en las pérdidas de

seguimiento), de detección (si se mantuvieron cegados los pacientes, los profesionales sanitarios y los investigadores en cuanto a la intervención recibida) y de seguimiento (si la proporción de seguimiento completo fue mayor del 80%, si, aparte de la intervención, los grupos fueron tratados de igual modo y si los resultados relevantes se midieron de una forma estandarizada, válida y reproducible).

Para los estudios de rendimiento diagnóstico, se utilizó la escala QUADAS-2 [49] (el instrumento completo se muestra en el Anexo 3). En esta escala se consideran cuatro áreas fundamentales de evaluación: 1) La selección de los pacientes; 2) El test o prueba en estudio; 3) Los estándares de referencia; y 4) El flujo de los pacientes y el cronograma del estudio; que se aplica en las siguientes fases: 1) Resumen de la pregunta de investigación (pacientes, prueba diagnóstica, prueba de referencia, enfermedad o condición de salud que se estudia); 2) Adaptación de la escala al estudio en concreto que se analiza; 3) Diagrama de flujo de cada estudio, que permitirá evaluar el riesgo de sesgo de cada estudio e identificar el método de inclusión de los participantes; 4) Evaluación del riesgo de sesgo y aplicabilidad (¿qué información se proporciona para evaluar el riesgo de sesgo?, preguntas orientativas, valoración del riesgo de sesgo y aplicabilidad).

Se planteó evaluar la calidad metodológica de las evaluaciones económicas mediante los criterios de Drummond *et al.* [50].

Atendiendo a la clasificación de los mencionados criterios, los artículos se clasificaron globalmente como de baja, moderada o alta probabilidad de sesgo.

III.1.6. Métodos de análisis y síntesis de los datos

La información recopilada ha sido sintetizada de manera narrativa con tabulación de resultados de los estudios incluidos. Adicionalmente, mediante un meta-análisis con un modelo de efectos aleatorios se obtuvo el efecto global de sensibilidad y especificidad de aquellos estudios incluidos en la revisión en los que existía homogeneidad metodológica. Los resultados fueron medias ponderadas y sus intervalos de confianza (IC) al 95% fueron analizados siguiendo el método de Mantel-Haenszel. La heterogeneidad estadística fue evaluada mediante la representación gráfica de los efectos estimados y sus IC al 95%. Además, se realizó el test estadístico de heterogeneidad de la χ^2 aplicando un criterio conservador sobre el nivel de significación (usando un α de 0,1) para evitar así los problemas debidos a la baja

potencia del test [51]. Se especificó a priori la siguiente variable confusora para un potencial análisis de subgrupos: tipo de sustancia.

Por último, con el objetivo de determinar la influencia de cada uno de los estudios en la estimación global del efecto y valorar la robustez o estabilidad de la medida final obtenida en el meta-análisis se llevó a cabo un análisis de sensibilidad. El método consiste en la repetición del meta-análisis tantas veces como estudios seleccionados, de forma que cada vez se omite un estudio. Si los resultados de los distintos meta-análisis así obtenidos son similares, es decir, el efecto tiene una misma dirección, magnitud y significación estadística, se puede concluir que el resultado del meta-análisis tiene solidez, y no está excesivamente condicionado por uno o pocos estudios.

El meta-análisis se realizó con ayuda del programa estadístico MetaDisc en su versión 1.1.1. (Español).

III.1.7. Evaluación de la calidad de la evidencia

La evaluación de la calidad de la evidencia y la graduación de la fuerza de las recomendaciones se realizó siguiendo la metodología del grupo internacional de trabajo *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) [47] (ver Anexo 4).

Para la calidad de la evidencia, además del diseño y la calidad de los estudios, la metodología GRADE implica la evaluación de otros factores que influyen en la confianza en las estimaciones de los estudios. Se analiza la consistencia de los resultados entre los estudios, el carácter directo/indirecto de la evidencia (comparación indirecta de las intervenciones de interés y/o diferencias en la población, la intervención, el comparador y/o los resultados de interés con respecto a los objetivos de este informe), la precisión de las estimaciones y el sesgo de publicación

Considerando una combinación de estos componentes, se definió la calidad como: *alta* ⊕⊕⊕⊕ (muy poco probable que nuevos estudios cambien la estimación); *moderada* ⊕⊕⊕⊙ (es probable que nuevos estudios cambien la confianza que tenemos en el resultado); *baja* ⊕⊕⊙⊙ (es muy probable que nuevos estudios tengan impacto en la confianza que tenemos en el resultado y puedan modificarlo) y *muy baja* ⊕⊙⊙⊙ (cualquier resultado estimado es muy dudoso). Además de los factores fundamentales citados, para la estimación global de la calidad de la evidencia se tuvieron en cuenta otros factores como el número de pacientes estudiado, la fuerza de las asociaciones encontradas y el reconocimiento o no de posibles factores de confusión identificados por

los evaluadores. Todos estos factores se consideran de forma acumulativa.

III.1.8. Formulación de recomendaciones

Para el establecimiento de recomendaciones no solo se tiene en cuenta la calidad de la evidencia, sino que se efectúa una ponderación entre los beneficios potenciales de la intervención, sus riesgos, su aplicabilidad, en la población a tratar y, finalmente, sus costes. Aunque sin realizarse análisis formales de coste-efectividad, los costes se consideran siempre desde una perspectiva global y comparada, no considerando únicamente los costes directos sino los indirectos y el contexto (en relación a los costes de las alternativas). Las recomendaciones emitidas se clasifican en cuatro grados: *fuerte a favor*, que significa aconsejar al clínico hazlo; *débil a favor*, que significa aconsejar al clínico probablemente hazlo; *débil en contra*, que indica probablemente no lo hagas; y *fuerte en contra*, que indica claramente no lo hagas.

III.2. Evaluación de los posibles aspectos organizativos, sociales, legales y éticos específicos relativos a la tecnología

Para determinar si hay aspectos éticos, organizativos, sociales y/o legales específicos relativos a esta tecnología que deberían ser analizados, se respondió al listado de verificación corto propuesto por EUnetHTA (ver Anexo 4).

IV. Resultados

IV.1. Revisión sistemática de la literatura

No se identificaron informes de ETS o RS previas en las fuentes consultadas.

En la búsqueda de estudios primarios, la consulta en todas las bases de datos electrónicas produjo un total de 759 referencias una vez eliminados los duplicados (ver Figura 2). En el análisis de los títulos y los resúmenes, se seleccionaron 104 artículos potencialmente relevantes que fueron solicitados para un examen detallado. Tras la revisión a texto completo, 93 fueron excluidos al aplicar los criterios de selección preestablecidos. Si bien muchos de estos artículos fueron excluidos por más de un motivo, en el Anexo 5 donde aparecen listados, se muestra la razón principal para su exclusión. Uno de los artículos no pudo conseguirse dentro del plazo de tiempo disponible para realizar esta RS y, por tanto, no pudo ser evaluado de forma detallada [52].

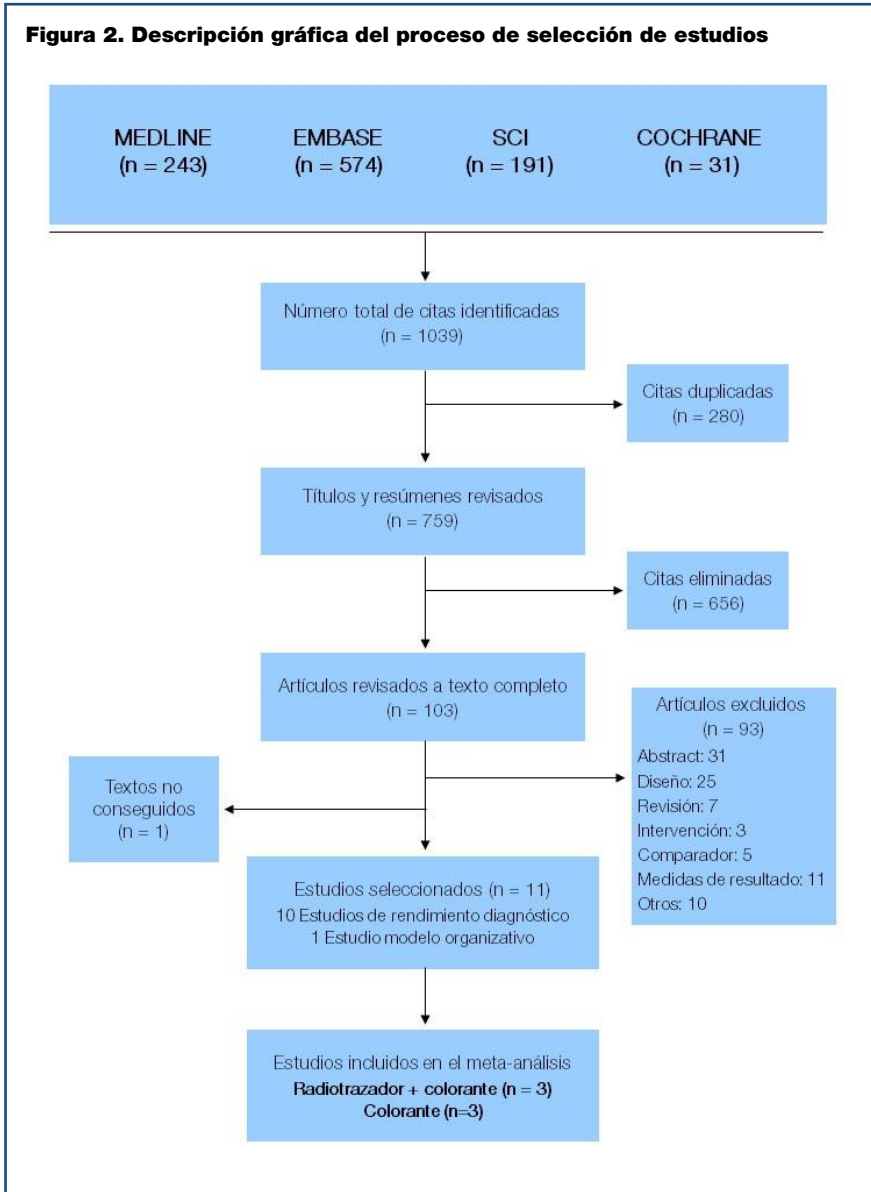
Finalmente, se incluyeron diez estudios de rendimiento diagnóstico que evalúan el uso de radiotrazadores en comparación con sustancias no isotópicas, en este caso, colorantes, para la localización efectiva del ganglio linfático centinela en el cáncer de mama [53–62], todos ellos publicados en inglés entre los años 2000 y 2013.

Los estudios identificados en la búsqueda que evalúan técnicas nuevas para la BSGC, distintas del colorante y que no dependen del uso de radiotrazadores, como son el verde de indocianina y el óxido de hierro superparamagnético, no pudieron ser incluidos en nuestra revisión por no cumplir al menos uno de los criterios de selección preestablecidos.

No se encontraron evaluaciones económicas que cumplieren los criterios de selección pre-especificados expuestos previamente.

Se identificó un solo estudio, publicado en español en 2012, que describe y evalúa la implementación de la BSGC con radiotrazador en dos hospitales comarcales de Cantabria de manera coordinada con un centro especializado [63]. Este estudio se analiza en el apartado IV.1.4. del presente informe.

Figura 2. Descripción gráfica del proceso de selección de estudios



IV.1.1 Descripción de la evidencia

A continuación se sintetizan las características más relevantes de los 10 estudios seleccionados (Tabla 2). Para más información de cada estudio ver las tablas de evidencia del Anexo 6 del presente informe.

IV.1.1.1 Diseño de los estudios

Los 10 estudios seleccionados son estudios de rendimiento diagnóstico con un diseño transversal con, al menos, dos brazos de comparación. En solo tres de ellos se realizó asignación al azar de los participantes a las estrategias diagnósticas estudiadas [55,59,61]. Cuatro de los 10 estudios incluidos analizaron tres brazos, en tres de ellos se comparó un radiotrazador con el colorante y con su uso combinado [53,56,62] y en el cuarto estudio se comparó el uso combinado de dos radiotrazadores con el colorante frente al uso exclusivo del colorante [58]. Un quinto estudio presenta cinco brazos para comparar dos radiotrazadores, un colorante y su uso combinado [60]. Los cinco estudios restantes fueron de dos brazos y realizaron la comparación entre radiotrazador y colorante frente al uso exclusivo del colorante [54,55,57,59,61].

IV.1.1.2. Características de los participantes

Todos los ensayos que informaron sobre el sexo de los participantes, reclutaron a mujeres [53–55,57–59,61]. Cinco estudios informaron sobre la edad de las participantes incluidas y situaron la media en torno a 55 años [53–55,59,61]; y cuatro informaron del rango de edad que se situó entre 27 y 87 años [53,54,59,61]. En los ensayos restantes, no se informó de ningún dato relacionado con la edad [56–58,60,62].

En general, las pacientes presentaban cáncer de mama con estadios clínicos I o II, sin ganglios axilares palpables o ecográficamente detectables [53,54,58,59,61] o con ganglios palpable o ecográficamente detectables pero con punción negativa [57,58]. Un tercer grupo de pacientes se presentó en el estudio de Hung *et al.* [55], pacientes con estadios clínicos I o II, sin ganglios axilares palpables o ecográficamente detectables y sometidas a quimioterapia neoadyuvante.

Todos los estudios proporcionaron al menos detalles básicos de los requisitos de reclutamiento de los participantes. Los criterios de inclusión y exclusión de los participantes en cada ensayo se muestran en detalle en el Anexo 7.

IV.1.1.3. Características de las intervenciones

Las características principales de las intervenciones en los estudios incluidos se resumen en el Anexo 7.

Los estudios seleccionados presentan una gran heterogeneidad en cuanto al radiotrazador y colorante utilizado, la dosis empleada y el lugar y momento de punción.

El colorante más empleado fue el azul de metileno [53–56,58,59,61], seguido del azul vital [55,56,58,59]. Díaz *et al.* [54] emplearon más de un colorante y Wong *et al.* [62] no informaron del tipo de colorante azul que utilizaron.

En cuanto al tipo de coloide radiactivo, la mayoría de los estudios emplearon albúmina humana coloidal marcada con ^{99m}Tc [53,54,58,61], seguido del estaño coloidal marcado con ^{99m}Tc [57,58,60]. Noguchi *et al.* [58], Tsunoda *et al.* [60] y Varghese *et al.* [61] emplearon más de un tipo de coloide radiactivo, y Mamounas *et al.* [56] y Wong *et al.* [62] no especificaron el tipo de coloide radiactivo que utilizaron en sus estudios. En todos los casos el radionúclido utilizado para el marcaje de los coloides es el ^{99m}Tc . Dentro de los estudios incluidos, se pueden distinguir tres franjas de tamaño de las partículas coloidales empleadas: $<50\text{nm}$ [58], $50\text{--}80\text{ nm}$ [53,54,61] y $>200\text{ nm}$ [55].

A pesar de que hay un acuerdo general sobre que se obtiene el mejor compromiso entre un drenaje linfático rápido y una retención óptima en el ganglio linfático centinela con un radiocoloide con un tamaño de partícula que oscila entre 100 y 200 nm [64], la inclusión de los estudios que utilizaron tamaños de partículas inferiores a 100 nm o superiores a 200 nm no cambió significativamente el resultado del efecto global, ni fue fuente de heterogeneidad en el meta-análisis posterior.

Tabla 2. Principales características de la prueba diagnóstica en los estudios incluidos

Estudio, país	N			Radiotrazador	Colorante	Medidas de resultado
	RT	RT+C	C			
D'Eredita 2006,[53] Italia	114	40	40	Albúmina humana coloidal marcada con ^{99m}Tc (Nanocoll)	Azul de metileno	TI, FN, S, E

Tabla 2. Principales características de la prueba diagnóstica en los estudios incluidos

Estudio, país	N			Radiotrazador	Colorante	Medidas de resultado
	RT	RT+C	C			
Díaz 2013,[54] España	-	30	20	Albúmina humana coloidal marcada con ^{99m} Tc (Nanocol)	Azul de metileno (n=48)/azul de isosulfán (n=2)	TI, FN
Hung 2005,[55] China	-	61	57	Sulfuro coloidal de tecnecio no filtrado	Azul vital	TI, FN, FP, S, E
Mamounas 2005,[56] EEUU	63	234	128	NI	Azul vital	TI, FN
Motomura 2001,[27] Japón	-	138	93	Estaño coloidal marcado con ^{99m} Tc	Verde de indocianina	TI, FN, FP, S, E
Noguchi 2000,[58] Japón	-	51	47	Albúmina humana coloidal marcada con ^{99m} Tc	Azul vital	TI, FN, FP, S, E
		42		Estaño coloidal marcado con ^{99m} Tc		
Radovanovic 2004,[59] Serbia y Montenegro	-	100	50	Sulfuro de antimonio marcado con ^{99m} Tc	Azul vital	TI, FN, FP, S, E, VP+, VP-
Tsunoda 2002,[60] Japón	15	34	268	Estaño coloidal marcado con ^{99m} Tc	Carmin de índigo	TI, FN, VP+
	14	45		Fitato marcado con ^{99m} Tc		
Varghese 2007,[61] Reino Unido	-	156	173	Albúmina humana coloidal marcada con ^{99m} Tc (Nanocol) o Albúmina humana coloidal marcada con ^{99m} Tc (Albures)	Azul de metileno	TI, FN, FP, S, E, VP+, VP-
Wong 2001,[62] EEUU	72	1134	230	NI	Colorante azul (NI)	TI, FN

N: tamaño de la muestra; RT: Radiotrazador; C: colorante; Medida: Medidas de resultado informadas; NI: No informa; TI: tasa de identificación; FN: falsos negativos; FP: Falsos positivos; S: sensibilidad; E: Especificidad; VP+: valor predictivo positivo; VP-: valor predictivo negativo; *: subgrupo que cumplen los criterios de inclusión (pacientes con cáncer de mama no avanzado); #: un paciente presentaba cáncer de mama bilateral

Tanto en el caso del radiotrazador como del colorante, uno de los aspectos técnicos que más varió fue la zona de inyección. La inyección del colorante se realizó de forma superficial subdérmica [54,55,61], subareolar [53,60,61] y periareolar [54] y de forma profunda peritumoral [57–60] e intratumoral [58]. La inyección del radiotrazador se realizó principalmente de forma superficial subdérmica [55,57,58,60,61], periareolar [54] y subareolar [61], seguida de profunda peritumoral [53,59], e intratumoral [58].

En relación al momento de la inyección y la dosis de trazador, todos los estudios inyectaron entre 1 y 5 ml del colorante entre 5 y 20 minutos antes de la cirugía. El radiotrazador, sin embargo, se inyectó inmediatamente [54,61], una hora y media [58], cuatro horas [55] o el día antes de la cirugía [53,57–61] y la dosis varió desde 4 MBq [54] hasta los 200 MBq [61] en un volumen entre 0,1 y 2,5 ml.

Para más información sobre las características de los procedimientos ver el Anexo 7.

IV.1.1.4. Medidas de resultado

Las medidas de resultado principales utilizadas en cada uno de los estudios incluidos en la presente revisión se muestran en la tabla 2. Además de estas variables de rendimiento y validez diagnóstica, algunos estudios informaron del número de nodos centinela [53,55–57,59,61,62], nodos linfáticos axilares extirpados [53,56,59–62] y de nodos axilares positivos [53,55–59,61,62].

Ninguno de los 10 estudios identificados informó sobre eventos adversos y complicaciones asociados al uso de trazadores isotópicos y no isotópicos. Así mismo, ninguno de los estudios valora resultados centrados y autopercebidos por los pacientes.

IV.1.1.5. Limitaciones metodológicas de los estudios

En general, los estudios seleccionados fueron evaluados como de moderada calidad científica.

Tan solo tres estudios asignaron al azar a los participantes a los grupos de comparación [55,59,61]. Mientras que en el estudio de Hung *et al.* [55] describen cómo la asignación al azar fue generada por ordenador, en el estudio de Varghese *et al.* [61] y Radovanovic *et al.* [59] no especifican el método de aleatorización.

El número de participantes en los estudios varió desde solo 50 pacientes [54] hasta 1436 [62], con un total de 3449 entre todos los

estudios. En 1106 de ellos se realizó la detección del ganglio centinela con colorante, en 278 se realizó con radiotrazador y en los 2065 pacientes restantes con la estrategia combinada de colorante más radiotrazador. Tan solo Hung *et al.* [55] y Varghese *et al.* [61] realizaron cálculo del tamaño muestral. Sin embargo, sí parece que los pacientes de los estudios incluidos son representativos de la población diana.

Ningún estudio obtuvo una valoración de bajo riesgo de sesgo en todas las áreas evaluadas en la escala QUADAS-2.

Con respecto a la selección de pacientes, la mayoría de los estudios no explicita la naturaleza de la muestra (consecutiva, aleatoria, etc.), excepto Motomura *et al.* [57] y Wong *et al.* [62] que seleccionaron una muestra de pacientes consecutivos. En general, a excepción de Tsunoda *et al.* [60] y Wong *et al.* [62], los estudios incluidos describen los criterios de selección (inclusión y exclusión) de los participantes.

La prueba de referencia utilizada en los estudios fue la confirmación histológica. En relación a los sesgos de detección, dadas las características del procedimiento diagnóstico, por un lado, las pruebas de identificación del ganglio centinela fueron interpretados sin conocer los resultados de la biopsia (siempre posterior). Por otro lado, no es posible que el clínico y el paciente estén cegados al trazador utilizado para la identificación del ganglio centinela, ni tampoco el patólogo en el caso del uso de trazadores no isotópicos. En este sentido, ninguno de los estudios seleccionados informó de que el estudio histopatológico se realizara de forma ciega al trazador utilizado, por lo que su riesgo de sesgo y aplicabilidad han sido valorados como "alto". Además, ningún estudio incluido comparó el rendimiento diagnóstico del radiotrazador con el colorante, en el mismo grupo de pacientes (en este caso, no como estrategia conjunta de identificación, sino con la finalidad de comparar la validez diagnóstica de los trazadores por separado) por lo que se evitaron los sesgos en la interpretación de las pruebas en ese sentido.

Tabla 3. Calidad metodológica de los estudios incluidos. Herramienta QUADAS [58]																				
Primer autor y año	DOMINIO 1 Selección de pacientes				DOMINIO 2 Test diagnóstico				DOMINIO 3 Test de referencia				DOMINIO 4 Flujo y cronograma				CTM	A		
	A-2	A-3	A-4	RS	AP	A-2	A-3	RS	AP	A-2	A-3	RS	AP	A-3	A-4	A-5			A-6	RS
D'Eredita 2006[53]	D	S	N	⊕	⊕	S	NA	⊕	⊕	S	D	⊕	⊕	S	S	S	S	RS	N	N
Díaz 2013[54]	D	S	N	⊕	⊕	S	NA	⊕	⊕	S	D	⊕	⊕	S	S	S	S	⊕	N	N
Hung 2005[55]	D	S	D	⊕	⊕	S	NA	⊕	⊕	S	D	⊕	⊕	S	S	S	N	⊕	S	S
Mamounas 2005[56]	D	S	D	⊕	⊕	S	NA	⊕	⊕	S	D	⊕	⊕	S	S	S	N	⊕	N	N
Motomura 2001[57]	S	S	S	⊕	⊕	S	NA	⊕	⊕	S	D	⊕	⊕	S	S	S	S	⊕	N	N
Noguchi 2000[58]	D	S	N	⊕	⊕	S	NA	⊕	⊕	S	D	⊕	⊕	S	S	S	N	⊕	N	N
Radovanovic 2004[59]	D	S	S	⊕	⊕	S	NA	⊕	⊕	S	D	⊕	⊕	S	S	S	S	⊕	N	S
Tsunoda 2002[60]	D	S	S	⊕	⊕	S	NA	⊕	⊕	S	D	⊕	⊕	S	S	S	N	⊕	N	N
Varghese 2007[61]	D	S	S	⊕	⊕	S	NA	⊕	⊕	S	D	⊕	⊕	S	S	S	S	⊕	S	S
Wong 2001[62]	S	S	S	⊕	⊕	S	NA	⊕	⊕	S	D	⊕	⊕	S	S	S	S	⊕	N	N

S: si; N: no; ⊕: alta; ⊕: baja; ⊕: dudoso; AP: aplicabilidad; CTM: cálculo del tamaño muestral; RS: riesgo de sesgo; TR: técnica de muestreo; VE: validación externa; NA: no aplicable; A: aleatorización

IV.1.2. Efectividad

IV.1.2.1. Características de rendimiento diagnóstico

La Tabla 4 muestra las tasas de identificación obtenidas en los estudios seleccionados para el grupo donde se usó trazador no isotópico (colorante), que varía de 80,2% a 100%. El colorante que presenta tasas de identificación más altas es el azul de metileno (rango: 96,5-100%) [53,54,61].

Tabla 4. Tasa de identificación: colorante			
Estudio	N	Colorante	TI %
D'Eredita 2006[53]	40	Azul de metileno	98
Díaz 2013[54]	20	Azul de metileno/azul de isosulfán	100
Varghese 2007[61]	173	Azul de metileno	96,5
Hung 2005[55]	57	Azul vital	86
Mamounas 2005[56]	128	Azul vital	78,1
Noguchi 2000[58]	47	Azul vital	81
Radovanovic 2004[59]	50	Azul vital	100
Wong 2001[62]	124	Azul (NI)	87
Motomura 2001[57]	93	Verde de indocianina	83,9
Tsunoda 2002[60]	268	Carmín de índigo	80,2
Wong 2001[62]	230	Azul (NI)	87

N: tamaño de la muestra; TI: tasa de identificación; NI: No se informa

Con el uso conjunto de radiotrazador y colorante (Tabla 5), se obtuvieron unas tasas de identificación que variaron entre un 87,6% y un 100%. Los valores más altos se obtuvieron con el uso conjunto de los coloides de sulfuros marcados con tecnecio con azul vital (100%) y las albúminas (Nanocoll y Albures) con azul de metileno (rango: 96,6%-100%).

Tabla 5. Tasa de identificación: colorante + radiotrazador				
Estudio	N	Colorante	Coloide radiactivo	TI %
D'Eredita 2006[53]	40	Azul de metileno	ASH marcada con ^{99m} Tc (Nanocoll)	100

Tabla 5. Tasa de identificación: colorante + radiotrazador

Estudio	N	Colorante	Coloide radiactivo	TI %
Díaz 2013[54]	30	Azul de metileno	ASH marcada con ^{99m} Tc (Nanocoll)	96,6
Varghese 2007[61]	156	Azul de metileno	ASH marcada con ^{99m} Tc (Nanocoll) o albúmina humana coloidal marcada con ^{99m} Tc (Albures)	98,7
Noguchi 2000[58]	42	Azul vital	ASH marcada con ^{99m} Tc	90
	51		Estaño coloidal marcado con ^{99m} Tc	93
Motomura 2001[27]	138	Verde de indocianina	Estaño coloidal marcado con ^{99m} Tc	95
Tsunoda 2002[60]	15	Carmín de índigo	Estaño coloidal marcado con ^{99m} Tc	88,9
	45		Fitato marcado con ^{99m} Tc	94,4
Radovanovic 2004[59]	100	Azul vital	Sulfuro de antimonio marcado con ^{99m} Tc	100
Hung 2005[55]	61	Azul vital	Sulfuro coloidal de tecnecio no filtrado (500nm)	100
Mamounas 2005[56]	234	Azul vital	NI	87,6
Wong 2001[62]	1134	Azul (NI)	NI	90

N: tamaño de la muestra; TI: tasa de identificación; NI: No se informa; ASH: Albúmina sérica humana

En cuanto al uso exclusivo de radiotrazador (Tabla 6), las tasas de identificación obtenidas en los diferentes estudios incluidos variaron de del 40 al 100%. Nuevamente, la albúmina humana coloidal marcada con ^{99m}Tc obtiene los mejores resultados (94,8%).

Tabla 6. Tasa de identificación: radiotrazador

Estudio	N	Coloide radiactivo	TI %
D'Eredita 2006[53]	115	ASH marcada con ^{99m} Tc (Nanocoll)	94,8
Mamounas 2005[56]	63	NI	88,9
Tsunoda 2002[60]	15	Estaño coloidal marcado con ^{99m} Tc	40
	4	Fitato marcado con ^{99m} Tc	91,7
Wong 2001[62]	72	NI	94

N: tamaño de la muestra; TI: tasa de identificación; NI: No se informa; ASH: Albúmina sérica humana

IV.1.2.2. Exactitud diagnóstica

Las variables que se suelen utilizar para determinar la validez de una prueba diagnóstica son la sensibilidad o proporción de verdaderos positivos, que se define como la probabilidad de obtener un resultado positivo en personas que efectivamente tienen enfermedad, y la especificidad o proporción de verdaderos negativos, que se define como la probabilidad de obtener un resultado negativo en personas que no tienen realmente la enfermedad (ver Anexo 2).

En el caso que nos ocupa, la sensibilidad sería la probabilidad de que la prueba (el colorante, el radiotrazador o el uso conjunto) identifique el ganglio centinela en los casos en los que el estudio histológico es positivo, mientras que, la especificidad sería la probabilidad de que no detecte ningún ganglio centinela en los casos en los que el estudio histológico es negativo (no se identifica ningún ganglio en el estudio histopatológico de la muestra remitida al patólogo).

Exactitud diagnóstica: colorante

Para el uso exclusivo de colorante, los datos relacionados con la sensibilidad y especificidad obtenidos en cada uno de los estudios incluidos se muestran en la Tabla 7.

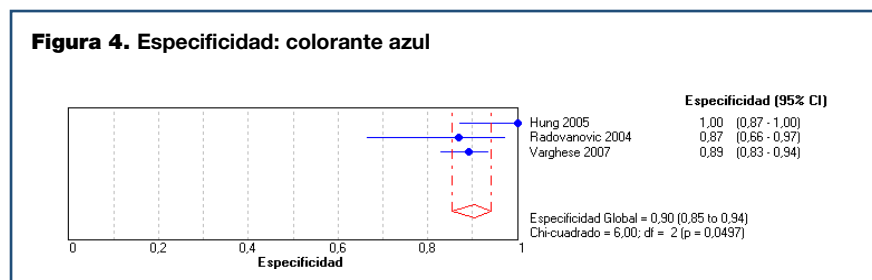
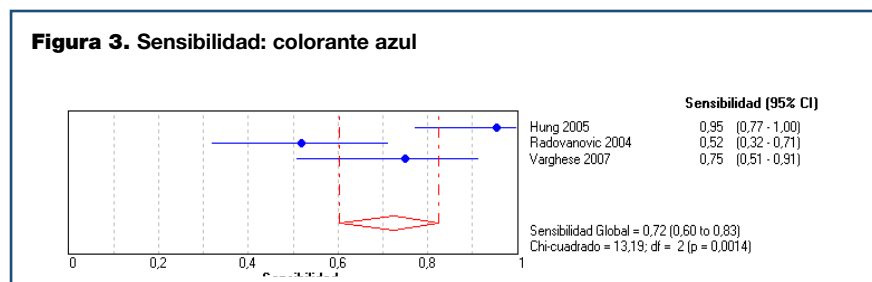
Tabla 7. Parámetros de exactitud diagnóstica: colorante									
Estudio	Colorante	VP	VN	FN n (%)	FP n (%)	Sen %	Esp %	VP+ %	VP- %
D'Eredita 2006[53]	Azul de metileno	11	28	0	0	100	100	100	100
Díaz 2013[54]	Azul de metileno/azul de isosulfán	16	0	4 (20)	0	80	-	100	-
Hung 2005[55]	Azul vital	21	27	1 (5)	0	95	100	100	96
Mamounas 2005[56]	Azul vital	43	NI	7 (14)	NI	86	-	-	-
Motomura 2001[57]	Verde de indocianina	17	57	4 (19)	0	81	100	100	93

Tabla 7. Parámetros de exactitud diagnóstica: colorante

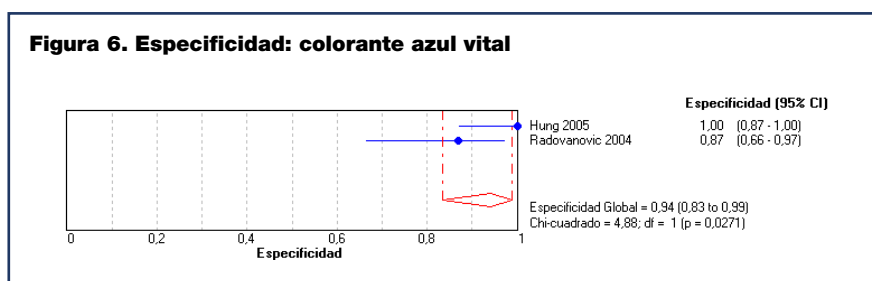
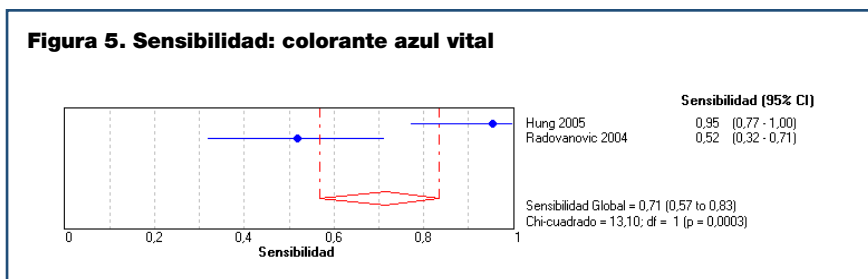
Estudio	Colorante	VP	VN	FN n (%)	FP n (%)	Sen %	Esp %	VP+ %	VP- %
Noguchi 2000[58]	Azul vital	12	18	8 (40)	0	60	100	100	69
Radovanovic 2004[59]	Azul vital	14	20	3 (18)	13 (39)	82	61	52	87
Tsunoda 2002[60]	Carmin de índigo	NI	NI	4 (NI)	NI	-	-	-	-
Varghese 2007[61]	Azul de metileno	15	131	5 (25)	16 (11)	75	89	48	96
Wong 2001[62]	Azul (NI)	NI	NI	24 (11,9)	NI	88,1	-	-	-

VP: verdadero positivo; VN: verdadero negativo; FN: falsos negativos; FP: Falsos positivos; Sen: sensibilidad; Esp: Especificidad; VP+: valor predictivo positivo; VP-: valor predictivo negativo; NI: No se informa

Tres de los estudios [55,59,61], dos para el azul vital y uno para el azul de metileno, pudieron ser incluidos en el meta-análisis (Figura 3 y Figura 4). Se obtuvo una sensibilidad de 0,72 (IC 95%: 0,60-0,83) y una especificidad de 0,90 (IC 95%: 0,85-0,94), sin heterogeneidad significativa en ningún de los dos casos.



Aun sin presencia de heterogeneidad estadística, se repitió el meta-análisis eliminando los datos del estudio de Varghese *et al.* [61], con el fin de obtener los datos de sensibilidad y especificidad del colorante azul vital únicamente (Figura 5 y Figura 6), sin embargo, los resultados apenas variaron (sensibilidad = 0,71; IC 95%: 0,57-0,83 y especificidad = 0,94; IC 95%: 0,83-0,99).



Exactitud diagnóstica: uso conjunto de colorante y radiotrazador

En la siguiente tabla se resumen los datos relacionados con la sensibilidad y especificidad del uso conjunto de radiotrazador y colorante en cada uno de los estudios incluidos.

Tabla 8. Parámetros de exactitud diagnóstica: colorante + radiotrazador

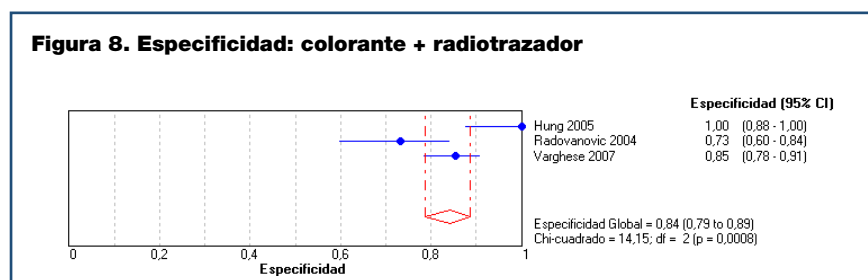
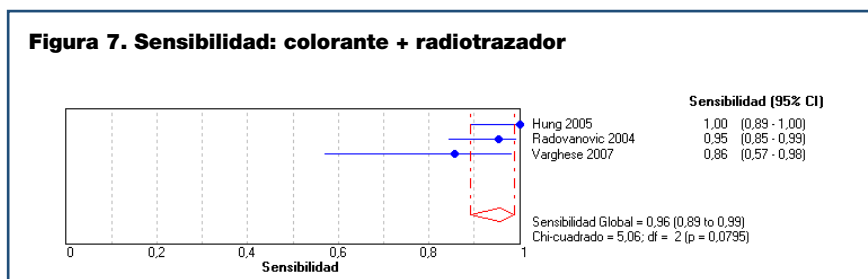
Estudio	RT	C	VP	VN	FN n (%)	FP	Sen %	Esp %	VP+ %	VP- %
D'Eredita 2006[53]	ASH con ^{99m} Tc (Nanocoll)	Azul de metileno	12	28	0	0	100	100	100	100

Tabla 8. Parámetros de exactitud diagnóstica: colorante + radiotrazador

Estudio	RT	C	VP	VN	FN n (%)	FP	Sen %	Esp %	VP+ %	VP- %
Díaz 2013[54]	ASH con ^{99m} Tc (Nanocoll)	Azul de metileno/azul de isosulfán	39	0	0	0	100	100	100	100
Hung 2005[55]	Sulfuro coloidal de tecnecio	Azul vital	33	28	0	0	100	100	100	100
Mamounas 2005[56]	Coloide radiactivo (NI)	Azul vital	75	NI	7 (9,3)	NI	90,7	-	-	-
Motomura 2001[57]	Estaño coloidal con ^{99m} Tc	Verde de indocianina	41	90	0	0	100	100	100	100
Noguchi 2000[58]	Estaño coloidal con ^{99m} Tc	Azul vital	9	17	0	0	100	100	100	100
	ASH con ^{99m} Tc		17	25	3 (16)	0	84	100	100	89
Radovanovic 2004[59]	Sulfuro de antimonio con ^{99m} Tc	Azul vital	42	41	2 (5)	15 (27)	95	73	74	98
Tsunoda 2002[60]	Estaño coloidal con ^{99m} Tc	Carmín de índigo	NI	NI	0	NI	-	-	-	-
	Fitato con ^{99m} Tc		NI	NI	1 (NI)	NI	-	-	-	-
Varghese 2007[61]	ASH con ^{99m} Tc (Nanocoll) o ASH con ^{99m} Tc (Albures)	Azul de metileno	12	117	5 (29)	20 (15)	71	85	38	96
Wong 2001[62]	Coloide radiactivo (NI)	Azul (NI)	NI	NI	74 (7,3)	NI	92,7	-	-	-

RT: Radiotrazador; C: Colorante; NI: No informa; VP: verdaderos positivos; VN: verdaderos negativos; FN: falsos negativos; FP: Falsos positivos; Sen: sensibilidad; Esp: Especificidad; VP+: valor predictivo positivo; VP-: valor predictivo negativo; ASH: Albúmina sérica humana; NI: no se informa;

Tres ensayos aleatorizados [55,59,61] informaron sobre la exactitud diagnóstica del uso conjunto de un radiotrazador y un colorante en la detección del ganglio centinela y fueron incluidos en el meta-análisis. Se obtuvo una sensibilidad de 0,96 (IC 95%: 0,89-0,99) y una especificidad de 0,84 (IC 95%: 0,79-0,89).



En el meta-análisis de sensibilidad del uso conjunto de un radiotrazador y un colorante, la heterogeneidad resultó significativa. Al realizar el análisis de sensibilidad de la variable, excluyendo un estudio cada vez, se observó que el estudio de Radovanovic *et al.* [59] causa parte de la heterogeneidad estadística encontrada. Sin embargo, su exclusión no modificó los resultados de sensibilidad.

Exactitud diagnóstica: radiotrazador

Un solo estudio aportó datos completos de sensibilidad y especificidad [53], obteniendo una sensibilidad de 0,91% (IC 95%: 0,89-0,99) y una especificidad perfecta. Los datos aportados por el resto de estudios se muestran en la Tabla 9.

Tabla 9. Parámetros de exactitud diagnóstica: radiotrazador

Estudio	Radiotrazador	VP	VN	FN (%)	FP	Sen %	Esp %	VP+ %	VP- %
D'Eredita 2006[53]	ASH con ^{99m} Tc (Nanocol)	30	76	3 (9)	0	91	100	100	96,2
Tsunoda 2002[60]	Estaño coloidal con ^{99m} Tc	NI	NI	1 (NI)	NI	-	-	-	-
	Fitato con ^{99m} Tc	NI	NI	0	NI	-	-	-	-
Mamounas 2005[56]	Coloide radiactivo (NI)	20	NI	1 (5)	NI	95	-	-	-
Wong 2001[62]	Coloide radiactivo (NI)	NI	NI	8 (11,8)	NI	88,2	-	-	-

VP: verdaderos positivos; VN: verdaderos negativos; FN: falsos negativos; FP: Falsos positivos; Sen: sensibilidad; Esp: Especificidad; VP+: valor predictivo positivo; VP-: valor predictivo negativo; ASH: Albúmina sérica humana; NI: no se informa;

IV.1.3. Análisis de la evidencia

Por lo general, cuando los médicos piensan en pruebas de diagnóstico, se centran en la precisión (sensibilidad y especificidad), es decir, en cómo de bien la prueba clasifica a los pacientes que tienen o no tienen una enfermedad. Sin embargo, GRADE propone evaluar la calidad de las pruebas para las pruebas de diagnóstico en términos de su impacto en resultados importantes para la salud de los pacientes [65]. Por tanto, la mejor manera de evaluar cualquier estrategia de diagnóstico, en particular, las nuevas que ya han demostrado una mayor exactitud, es un ECA en el que los investigadores aleatorizan a los participantes a la estrategia experimental o la control y miden resultados de mortalidad, morbilidad, síntomas y calidad de vida.

Si no existen estudios que midan el impacto de la prueba diagnóstica en los resultados importantes para la toma de decisiones clínicas y para el paciente o la población, como es el presente caso, los autores únicamente pueden centrarse en los estudios de precisión diagnóstica y hacer inferencias sobre el posible impacto en los resultados importantes para el paciente [66]. En esta última situación, la precisión diagnóstica se puede considerar un resultado subrogado de los beneficios y daños importantes para el paciente [67] y las recomendaciones sobre el uso de la prueba requieren inferencias acerca de las consecuencias de identificar falsamente pacientes como que tiene o no tiene la enfermedad. Si una prueba diagnóstica falla en mejorar los resultados importantes para el paciente no hay razón para usarla, sea cual sea su exactitud.

De acuerdo a la metodología GRADE, en el proceso de formulación y gradación de las recomendaciones se deben hacer transparentes estas inferencias y los supuestos subyacentes sobre la evidencia sobre la que se basan estas inferencias. En el Anexo 10 del presente informe se muestra el proceso seguido para pasar de la evidencia a las recomendaciones, con todos los juicios realizados sobre los determinantes de la dirección y fuerza de las recomendaciones.

IV.1.4. Implementación de la BSGC mediante radiotrazador en hospitales sin Medicina Nuclear

En nuestra búsqueda de bibliografía, solo se identificó un estudio que describe y evalúa la implementación de la BSGC en cáncer de mama

mediante el uso de radiotrazadores en hospitales que no disponen de Servicio de Medicina Nuclear en el propio centro. Se trata de estudio realizado en mujeres con cáncer de mama no avanzado (N= 88) tratadas en dos hospitales comarcales de Cantabria [63]. El día previo a la cirugía se realizó el estudio linfogammagráfico en el hospital de atención especializada de referencia, utilizando el radiotrazador ^{99m}Tc -Nanocoloide. Un médico nuclear del hospital de referencia y el equipo de radiodetección (con una sonda detectora manual de radiación gamma) se trasladó al día siguiente para asistir la intervención quirúrgica que se realizó en cada hospital comarcal. Antes de iniciar la cirugía, el médico nuclear comentó con el equipo quirúrgico las imágenes de la linfogammagrafía y comprobó con el ginecólogo encargado de la cirugía las marcas cutáneas y el nivel de captación del ganglio centinela con la sonda radiodetectora y la gammacámara manual para verificar su posición correcta.

El ganglio centinela se localizó durante la cirugía en un 97,7% de las pacientes. En el 27,2% de las pacientes se practicó linfadenectomía axilar. Hubo un resultado falso negativo y un falso positivo. Incluyendo los desplazamientos, la duración total de los dos procedimientos de BSGC fue de 4-6 horas. Sus autores concluyen que la implementación de la BSGC en hospitales comarcales proporciona los mismos resultados que los obtenidos en el hospital supervisor y que no ha hecho necesario un incremento en los recursos humanos del Servicio de Medicina Nuclear en el hospital de referencia ni en los servicios de Ginecología en los hospitales comarcales.

Para más información de este estudio se puede consultar la tabla correspondiente en el Anexo 6 del presente informe.

Previamente se había publicado como *abstract* otro estudio similar realizado también en hospitales comarcales situados en España (5 centros, N= 253) [68].

IV.1.5. Estudios en fase de ejecución

En los portales internacionales consultados, se encontró registrado un ECA en fase III que se está llevando a cabo en el Hospital Universitari Vall d'Hebron de Cataluña y cuyo objetivo es evaluar la validez diagnóstica y la seguridad del uso óxido de hierro supermagnético en la detección del ganglio centinela. Sus principales datos son los siguientes:

Título: Sentinel Lymph Node Biopsy With Superparamagnetic Iron Oxide for Breast Cancer Patients After Neoadjuvant Treatment. (SENTINAC-01)

Nº registro: NCT02249208

Intervención diagnóstica: Los pacientes son asignados a alguno de los siguientes grupos:

1. Isótopo + colorante azul
2. Isótopo + óxido de hierro supermagnético
3. Óxido de hierro supermagnético

Tipo de evidencia: Efectividad y seguridad

Muestra prevista: 150 pacientes con cáncer de mama en estadio T1-T3, N2, M0

Medida resultado principal: Tasa de falsos negativos

Estado actual del estudio: Reclutando pacientes

Fecha prevista de finalización: Junio 2016

Patrocinador: Hospital Universitari Vall d'Hebron Research Institute/Sysmex España S.L.

IV.2. Aspectos organizativos, sociales, legales y éticos específicos relativos a la tecnología

En el Anexo 5 se muestran las respuestas a las preguntas del listado de verificación para los posibles aspectos éticos, organizativos, sociales y legales que deban tenerse en cuenta en el uso de un trazador u otro en la identificación del ganglio centinela.

Se considera que ninguna de las dos formas de detección del ganglio centinela (radiotrazador o colorante) supone retos adicionales con respecto a la dignidad, autonomía o vulnerabilidad de las pacientes. Sin embargo, de acuerdo a la evidencia científica recogida en este informe, y a las recomendaciones de las principales sociedades científicas internacionales que consideran la BSGC con radiotrazador el “patrón oro” para la correcta estadificación del cáncer de mama no avanzado, se considera no ético no proporcionar este servicio a todas las pacientes candidatas.

Teniendo en cuenta que el uso de radiotrazador para la detección del ganglio linfático centinela es actualmente una práctica ampliamente

establecida en nuestro territorio, no se considera que esta tecnología pueda tener impacto organizativo en cuanto a necesidad de modificar los circuitos de trabajo del personal actualmente existentes, ni en cuanto a necesidad de formación y entrenamiento del personal implicado en aquellos hospitales con Servicio de Medicina Nuclear. Sin embargo, la implementación de la BSGC en un hospital sin Medicina Nuclear de manera coordinada con un hospital especializado ocasiona un importante impacto organizativo en ambos centros. Aparte de los aspectos económicos y de la necesidad de una estrecha colaboración y coordinación entre los hospitales, este tipo de modelo requiere del esfuerzo de los profesionales (flujos de trabajo, coordinación, etc.), en especial de los servicios quirúrgicos y de los de diagnóstico por imagen, así como del esfuerzo de las pacientes al tener que acudir a un centro diferente al que serán sometidas a tratamiento. Por ello, no siempre es aplicable una estrategia de este tipo. En estos casos, las mujeres diagnosticadas en centros de menor complejidad deberían ser dirigidas a un hospital que disponga de los medios adecuados para poder ofrecer una estadificación y un tratamiento correctos en beneficio de los resultados finales para cada enferma.

V. Discusión

Este informe rápido de ETS pretende responder a dos preguntas de investigación. La primera aborda el análisis de las pruebas científicas disponibles sobre la eficacia y coste-efectividad del uso de trazadores isotópicos en comparación con sustancias no isotópicas para la localización efectiva del ganglio linfático centinela en el cáncer de mama. La segunda pregunta está centrada en la valoración de la efectividad de diferentes modelos organizativos asistenciales para la implementación de la BSGC con trazador isotópico en hospitales comarcales sin Servicio de Medicina Nuclear. Para responder la primera pregunta se ha dispuesto de información incompleta procedente de 10 estudios sobre rendimiento diagnóstico que compararon la efectividad de los trazadores isotópicos y no isotópicos en la detección del ganglio centinela. Para la segunda, la identificación de estudios de calidad ha sido muy escasa.

Esta RS pone de manifiesto dos aspectos importantes. Primero, la escasez y limitada validez de la información disponible y, segundo, la existencia de una gran heterogeneidad en la utilización de los productos seleccionados como colorantes o radiotrazadores. Estas variaciones no se limitan a la elección del marcador, sino que se extienden a las dosis empleadas, así como al lugar y momento de punción. Estas fuentes de variabilidad clínica dificultan tanto la síntesis como la comparación entre estudios y limitan la estimación de la efectividad comparada, incluso cuando se pretenden hacer comparaciones indirectas, contribuyendo a que, en general, la calidad de la evidencia disponible sea moderada.

A pesar de estas limitaciones a la validez y comparabilidad, la evidencia disponible en la actualidad apunta a un mejor rendimiento diagnóstico del uso de radiotrazador frente al diagnóstico exclusivo a través de colorante. En general, los estudios seleccionados en nuestra revisión obtienen tasas de identificación del ganglio centinela menores cuando se utiliza colorante que cuando se utiliza radiotrazador. De acuerdo a las estimaciones globales del tamaño del efecto, la técnica combinada de identificación (radiotrazador + colorante) proporciona una sensibilidad superior a la obtenida mediante el uso exclusivo de colorante. Aunque no se pudo obtener un estimador global de sensibilidad para el uso exclusivo de radiotrazador debido a la falta de datos, los estudios disponibles apuntan a una sensibilidad también superior frente al uso aislado de colorante. Estos resultados son

consistentes con las recomendaciones formuladas por distintas sociedades científicas nacionales e internacionales en contra del uso exclusivo de colorante en la BSGC [41,69,70].

La mayor sensibilidad y rendimiento diagnóstico de la BSGC con radiotrazador reduce la necesidad de linfadenectomía axilar y, consecuentemente, el mayor riesgo de linfedema [64], seroma y paresia braquial [63], y dolor neuropático crónico [71], complicaciones asociadas a la mayor invasividad de este procedimiento quirúrgico y limitantes de la calidad de vida [18].

Si bien no se han descrito efectos secundarios a los radiotrazadores utilizados para la identificación del ganglio centinela, los estudios seleccionados no incluyeron información sobre la seguridad de las estrategias de identificación del ganglio centinela y de los posibles eventos adversos asociados al uso de radiotrazador y colorante [53–62]. A pesar de que se ha argumentado el posible riesgo profesional provocado por la exposición repetida a la radiación de los productos radiotrazadores, se ha probado que los niveles de radiación recibida son muy bajos [72–74]. No obstante, existe acuerdo que se deben tomar las precauciones necesarias para minimizar la exposición profesional y de las pacientes durante el procedimiento [75]. El uso de colorante para la BSGC tampoco está exento de riesgos como el tatuaje prolongado de la piel, reacciones alérgicas cutáneas y, con menor frecuencia, shock anafiláctico [76].

La ausencia de evaluaciones económicas que comparen conjuntamente los costes y el rendimiento diagnóstico del uso exclusivo de radiotrazador o el uso combinado (radiotrazador + colorante) en comparación con el uso exclusivo de colorante para la identificación del ganglio centinela en el cáncer de mama, obliga a que la elección del marcador continúe realizándose únicamente en base a criterios de efectividad y no de coste-efectividad, tal como sería deseable.

Con respecto a las posibles variantes organizativas de los servicios sanitarios para implementar esta tecnología diagnóstica en centros no especializados o en hospitales comarcales, la evidencia disponible se reduce a un único estudio publicado de tamaño de muestra y validez limitada [63]. Esta limitación impide disponer de información consistente para recomendar abiertamente, en términos de efectividad y seguridad, coste-efectividad e impacto económico, la difusión de la implementación de esta tecnología a otros niveles asistenciales diferentes de los de máximo nivel de especialización, en los que la actuación coordinada de los servicios de cirugía de gran volumen,

anatomía patológica y medicina nuclear garanticen la provisión eficiente de servicios de la mayor efectividad posible en el territorio.

A pesar de que la BSGC en la planificación terapéutica de las personas con cáncer de mama es un procedimiento mínimamente invasivo, sus resultados están condicionados por el grado de competencia profesional ligado a la curva de aprendizaje [18,77–81]. Existe abundante literatura que informa sobre el número mínimo de procedimientos a efectuar para alcanzar un nivel de competencia que garantice la efectividad y seguridad del procedimiento en equivalencia a la linfadenectomía axilar [77–79]. El entrenamiento para acortar la curva de aprendizaje debería incluir no sólo al cirujano, sino al patólogo y al especialista en medicina nuclear [80]. El uso de diferentes tipos de programas de entrenamiento estandarizados permite alcanzar tasas aceptables de localización ganglionar y de falsos negativos a partir de 10 a 40 procedimientos [79,82,83]. La Sociedad Americana de cirujanos de mama recomienda que, para alcanzar un nivel de competencia suficiente y recibir la acreditación para realizar la BSGC, se exija la realización previa con éxito de 20 procedimientos. Admiten, no obstante, que esta curva puede acortarse hasta ocho casos consecutivos de identificación positiva, si se utilizan procedimientos estandarizados de entrenamiento experto [77]. Otros autores justifican que los requisitos de la curva de aprendizaje no sean los mismos para todos los cirujanos, proponiendo que en los centros especializados en cáncer de mama la acreditación se alcance tras 20 ó 30 procedimientos, incrementándose estos requerimientos por encima de esta cifra hasta los 60 casos para los cirujanos generales en hospitales no especializados [78]. Las actividades de entrenamiento para acortar la curva de entrenamiento de BSGC deberían contar con el soporte de programas de control de calidad [18,81].

La pericia profesional en la disección axilar, junto con la elección del lugar de inyección, el volumen y la elección del agente para mapeo, la carga metastásica nodal en la axila y la localización del ganglio centinela son las variables que más influyen en la tasa de éxito de la BSGC y contribuyen a acortar la curva de aprendizaje [77]. La insuficiente experiencia y competencia profesional, la ausencia de visualización del ganglio centinela por linfoscintigrafía preoperatoria y que el ganglio centinela esté masivamente metastatizado y no quede tejido linfoide en el ganglio (el radiotrazador por tanto no puede fijarse al mismo y salta al primer ganglio que conserva parénquima ganglionar libre) son los tres factores más relevantes que explican el fallo de la localización del ganglio centinela [84].

La realización de este procedimiento diagnóstico y su adecuada implantación en el proceso asistencial requiere de la coordinación y el trabajo multidisciplinar de cirujanos, oncólogos, médicos nucleares, radiólogos y anatomopatólogos, con el objetivo común de alcanzar un estándar de calidad en todos los pasos del proceso que conduzca al óptimo cuidado y resultados para las pacientes [85]. Además de los requerimientos de formación y entrenamiento del equipo médico y de la necesidad de establecer la coordinación adecuada entre servicios hospitalarios soportada por un programa de control de calidad, el principal argumento que limita la difusión de esta tecnología diagnóstica es la falta de disponibilidad de un Servicio de Medicina Nuclear en el propio hospital [86].

A pesar de que existen experiencias de aplicación de esta tecnología en hospitales comarcales que no disponen de Servicio de Medicina Nuclear ni del volumen quirúrgico que favorezca el mantenimiento de los máximos niveles de experiencia profesional (quirúrgica e histopatológica) [63,68], no se dispone de pruebas científicas válidas y concluyentes que permitan comprobar el beneficio real de salud para los pacientes. Más allá de disponer de pruebas científicas válidas sobre los indicadores de rendimiento diagnóstico para la identificación del ganglio centinela, debería disponerse de información sobre resultados de salud de los pacientes a más largo plazo.

Se necesita, por tanto, de estudios comparativos de diseño robusto para determinar la efectividad, seguridad, coste-efectividad e impacto económico de la implantación de la BSGC en diferentes niveles de la asistencia hospitalaria. Los resultados de estos estudios deberían informar sobre los beneficios y daños para las pacientes en términos de resultados clínicos (mortalidad, morbilidad, síntomas) y resultados de salud autopercebidos por las propias pacientes [65]. Las decisiones de política sanitaria para mejorar la accesibilidad a la BSGC de las personas con cáncer de mama deberían acometerse a partir de la disponibilidad de esta información.

V.2. Limitaciones

La fortaleza de esta RS de la literatura radica en el hecho de que se ha llevado a cabo conforme a los principios fundamentales para asegurar su transparencia, replicabilidad y más fácil actualización. La información explícita de la metodología empleada y la disponibilidad de los datos extraídos permite que también pueda ser objeto de una evaluación crítica.

Como toda RS este estudio presenta algunas limitaciones derivadas de la metodología. En primer lugar, es posible que no se incluyan en el análisis estudios relevantes por no estar publicados, o porque lo estén en una lengua distinta del inglés o castellano, o porque las revistas en las que fueron publicados no estén indexadas en las bases de datos electrónicas empleadas.

Una limitación adicional asociada a la naturaleza de la intervención para la BSGC tiene que ver con la comparación indirecta entre las estrategias de identificación del ganglio centinela. En lugar de realizar una comparación del radiotrazador (o la combinación radiotrazador + colorante) respecto al colorante, se lleva una comparación de cada una de estas estrategias con una tercera prueba, en concreto, el estudio histológico del ganglio centinela (que es el que confirma o no los VP, FN, VN y FN) y es del resultado de esta comparación, del que se obtienen los datos para la comparación de interés.

VI. Conclusiones

La evidencia disponible en la actualidad permite establecer las siguientes conclusiones sobre las estrategias de identificación del ganglio centinela en el abordaje diagnóstico del cáncer de mama:

- Existe una gran heterogeneidad en cuanto al radiotrazador y colorante utilizado, las dosis empleadas, así como el lugar y momento de punción lo que dificulta la comparación entre estudios.
- El uso de radiotrazadores, aisladamente o en combinación con colorantes, parece proporcionar una mayor tasa de detección del ganglio centinela frente a la detección exclusiva a través de colorante.
- La técnica conjunta (radiotrazador + colorante) proporciona una sensibilidad superior (96%; IC95%: 89-99) a la obtenida mediante colorante (72%; IC95%: 60-83). (GRADE ⊕⊕⊙⊙)
- Los estudios seleccionados no incluyeron información sobre la seguridad de las estrategias de identificación del ganglio centinela y de los posibles eventos adversos asociados al uso de radiotrazador y colorante.
- En las bases de datos consultadas no se localizaron evaluaciones económicas sobre el uso de radiotrazador en comparación con colorante o con el uso combinado (radiotrazador + colorante) para la identificación del ganglio centinela en el cáncer de mama.
- En la actualidad, no se dispone de pruebas científicas suficientes que permitan evaluar el valor real de la realización de la BSGC con radiotrazador en hospitales comarcales que no disponen de Servicio de Medicina Nuclear.

VII. Recomendaciones

Fuerza	Recomendación
Fuerte	No se recomienda el uso exclusivo del colorante para la detección del ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama no avanzado.
	De acuerdo a la escasa evidencia disponible en la actualidad, no es posible hacer una recomendación sobre la implementación de la BSGC en hospitales comarcales sin Servicio de Medicina Nuclear de manera coordinada con hospitales especializados.

Recomendaciones de investigación futura:

Para proporcionar equidad a cualquier paciente con cáncer de mama dentro del SNS, dado que la BSGC con radiotrazador es actualmente el “patrón oro” para la correcta estadificación en algunos tipos de tumores mamarios, deben buscarse las estrategias adecuadas para implementar dicha técnica en los hospitales que no dispongan de servicio de Medicina Nuclear.

Por tanto, son necesarios estudios que evalúen los efectos de la implementación de la BSGC en hospitales comarcales que no disponiendo de servicio de Medicina Nuclear establezcan mecanismos de coordinación con hospitales especializados con experiencia contrastada en dicha técnica. En estas circunstancias la evaluación debería ir más allá de la estimación de los indicadores de rendimiento diagnóstico e incorporar la comparación de resultados de salud (morbilidad, mortalidad y autopercebidos por los pacientes), a medio y largo plazo. El coste-efectividad y el posible impacto económico también deberían ser examinados. La justificación de este requerimiento se explica en base a que en los hospitales no especializados las limitaciones en los volúmenes de actividad quirúrgica en cáncer de mama pueden condicionar tanto el desarrollo de las actividades del equipo diagnóstico como las terapéuticas. Es importante tener en consideración los aspectos éticos que caracterizan esta situación.

Contribución de los autores y revisores externos

Autores

- *M^a del Mar Trujillo Martín*. Fundación Canaria de Investigación Sanitaria (FUNCANIS), Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC) – Planificación, dirección y revisión del estudio y redacción del presente informe.
- *Tasmania del Pino Sedeño*. Fundación Canaria de Investigación Sanitaria (FUNCANIS) – Selección de estudios, extracción de datos y lectura crítica de los estudios incluidos, diseño, realización del meta-análisis y redacción del presente informe.
- *Cristina Valcárcel Nazco*. Fundación Canaria de Investigación Sanitaria (FUNCANIS), Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC) – Revisión de la literatura económica y diseño y realización del meta-análisis.
- *M^a Ángeles Gómez Rodríguez-Bethencourt*. Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Universitario de Canarias – Asesoramiento durante todo el estudio y redacción del presente informe.
- *Leticia Cuéllar Pompa*. Fundación Canaria de Investigación Sanitaria (FUNCANIS) – Desarrollo de la estrategia de búsqueda y consulta en bases de datos.
- *Carlos Rodríguez de la Rosa*. Residente de Medicina Preventiva y Salud Pública del Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil – Selección de estudios, extracción de datos y lectura crítica de los estudios incluidos y redacción del presente informe.
- *Antonio Rueda Domínguez*. Servicio de Oncología Médica. Hospital Costa del Sol (Málaga), Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC) – Asesoramiento durante todo el estudio y revisión del presente informe.

- *Idaira J. Expósito Afonso*. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario de Canarias – Asesoramiento durante todo el estudio y revisión del presente informe.
- *Ana M^a de Pascual Medina*. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS) – Selección de estudios y extracción de datos.
- *Jeanette Pérez Ramos*. Fundación Canaria de Investigación Sanitaria (FUNCANIS) – Selección de estudios y revisión del presente informe.
- *Pedro Serrano Aguilar*. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS), Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC) – Supervisión del estudio y revisión del presente informe.

Revisores externos

El presente informe, una vez finalizado y antes de su publicación, se sometió a un proceso de revisión crítica por parte de los siguientes reconocidos expertos en el tema, para asegurar su calidad, precisión y validez. Las aportaciones realizadas que modificaban las conclusiones iniciales del informe fueron incorporadas al documento sólo si estuvieron suficientemente argumentadas o basadas en pruebas científicas de calidad.

- *Manuel Ignacio Algara López*. Servicio de Oncología Radioterápica, Hospital de la Esperanza, Parc de Salut Mar. Universitat Pòmpeu Fabra, Barcelona.
- *Marina Álvarez Benito*. Servicio de Radiología, Hospital Reina Sofía, Córdoba.
- *Agustí Barnadas*. Servicio de Oncología Médica, Hospital de la Santa Cruz y San Pablo, Barcelona.
- *Laia Bernet Vegué*. Servicio de Patología y Oncología Diagnóstica, Hospital Lluís Alcanyis, Xàtiva, Valencia.

- *Antonio Piñero Madrona*. Servicio de Cirugía General, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia.
- *Sergi Vidal-Sicart*. Servicio de Medicina Nuclear, Hospital Clínic, Barcelona.

Declaración de intereses

Los autores del presente informe declaran no tener ningún conflicto de intereses en relación con su contenido.

En cuanto a los revisores externos:

Agusti Barnadas, Antonio Piñero Madrona, Laia Bernet Vegué y Sergi Vidal-Sicart declaran ausencia de conflictos de intereses.

Manuel Ignacio Algara López ha recibido financiación por parte de Simex por la participación en una investigación.

Referencias

(*) Estudios incluidos en la presente revisión

1. Centro Nacional de Epidemiología (España), Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer. La situación del cáncer en España. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, Centro de Publicaciones; 2005.
2. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *Eur. J. Cancer.* 2013;49:1374–403.
3. Ban KA, Godellas C V. Epidemiology of Breast Cancer. *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* 2014;23:409–22.
4. López-Bastida J, Beceiro B. Análisis coste-efectividad del cribado del cáncer de mama mediante mamografía en diferentes grupos de edad. 2008;
5. Vaquero M, Pérez J, Rodríguez J, Granado A, García-Sancho L. Cirugía conservadora del cáncer de mama. Supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global. *Cirugía Española.* 1998;64:433–6.
6. Brandan ME, Villaseñor Y. Detección del Cáncer de Mama: Estado de la Mamografía en México. *Cancerología.* 2006;1:147–62.
7. Walter SD, Day NE. Estimation of the duration of a pre-clinical disease state using screening data. *Am. J. Epidemiol.* 1983;118:865–86.
8. Wiechmann L, Sampson M, Stempel M, Jacks LM, Patil SM, King T, et al. Presenting features of breast cancer differ by molecular subtype. *Ann. Surg. Oncol.* 2009;16:2705–10.
9. Ahmed M, Purushotham AD, Douek M. Novel techniques for sentinel lymph node biopsy in breast cancer: a systematic review. *Lancet Oncol.* 2014;15:e351–62.
10. Vidal-Sicart S, Valdés Olmos R. Sentinel node mapping for breast cancer: Current situation. *J. Oncol.* 2012;2012:1–7.
11. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg. Oncol.* 1993;2:335–40.

12. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann. Surg.* 1994;220:391–401.
13. Gould EA, Winship T, Philbin PH, Kerr HH. Observations on a “sentinel node” in cancer of the parotid. *Cancer.* 1960;13:77–8.
14. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer.* 1977;39:456–66.
15. Gill G, SNAC Trial Group of the Royal Australasian College of Surgeons (RACS) and NHMRC Clinical Trials Centre. Sentinel-lymph-node-based management or routine axillary clearance? {One}-year outcomes of sentinel node biopsy versus axillary clearance ({SNAC}): a randomized controlled surgical trial. *Ann. Surg. Oncol.* 2009;16:266–75.
16. Kim T, Giuliano AE, Lyman GH. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma: a metaanalysis. *Cancer.* 2006;106:4–16.
17. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Ashikaga T, et al. Technical outcomes of sentinel-lymph-node resection and conventional axillary-lymph-node dissection in patients with clinically node-negative breast cancer: results from the {NSABP} {B}-32 randomised phase {III} trial. *Lancet. Oncol.* 2007;8:881–8.
18. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, Goyal A, Newcombe RG, Dixon JM, et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the {ALMANAC} {Trial}. *J. Natl. Cancer Inst.* 2006 May;98:599–609.
19. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrada S, Galimberti V, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2003;349:546–53.
20. Zavagno G, De Salvo GL, Scalco G, Bozza F, Barutta L, Del Bianco P, et al. A {Randomized} clinical trial on sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection in breast cancer: results of the {Sentinella}/{GIVOM} trial. *Ann. Surg.* 2008;247:207–13.
21. Harlow S, Weaver D. Diagnosis, staging and the role of sentinel lymph node biopsy in the nodal evaluation of breast cancer. 2015.
22. Harlow S, Weaver D. Management of the regional lymph nodes in breast cancer. 2014.
23. National Cancer Institute. Sentinel Lymph Node Biopsy. 2011.

24. Noguchi M, Inokuchi M, Zen Y. Complement of peritumoral and subareolar injection in breast cancer sentinel lymph node biopsy. *J. Surg. Oncol.* 2009;100:100–5.
25. Harlow S, Weaver D. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: Techniques. Chagpar, AB; 2015.
26. Teal CB, Slocum JP, Akin EA. Evaluation of the benefit of using blue dye in addition to radioisotope for sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer. *Breast J.* 2005;11:391–3.
27. Motomura K, Inaji H, Komoike Y, Hasegawa Y, Kasugai T, Noguchi S, et al. Combination technique is superior to dye alone in identification of the sentinel node in breast cancer patients. *J. Surg. Oncol.* 2001;76:95–9.
28. Kong AL, Tereffe W, Hunt KK, Yi M, Kang T, Weatherspoon K, et al. Impact of internal mammary lymph node drainage identified by preoperative lymphoscintigraphy on outcomes in patients with stage I to III breast cancer. *Cancer.* 2012 Dec 15;118:6287–96.
29. Hindié E, Groheux D, Brenot-Rossi I, Rubello D, Moretti J-L, Espié M. The sentinel node procedure in breast cancer: nuclear medicine as the starting point. *J. Nucl. Med.* 2011 Mar;52:405–14.
30. Hindié E, Groheux D, Hennequin C, Zanotti-Fregonara P, Vercellino L, Berenger N, et al. Lymphoscintigraphy can select breast cancer patients for internal mammary chain radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012;83:1081–8.
31. Lerman H, Metser U, Lievshitz G, Sperber F, Shneebaum S, Even-Sapir E. Lymphoscintigraphic sentinel node identification in patients with breast cancer: The role of SPECT-CT. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2006;33:329–37.
32. Fattahi AS, Tavassoli A, Rohbakhshfar O, Sadeghi R, Abdollahi A, Naser M. Can methylene blue dye be used as an alternative to patent blue dye to find the sentinel lymph node in breast cancer surgery? *Journal Res. Med. Sci.* 2015;19:918–22.
33. Schwartz GF, Giuliano AE, Veronesi U, Schwartz GF, Giuliano AE, Cady B, et al. Proceedings of the Consensus Conference on the Role of Sentinel Lymph Node Biopsy in Carcinoma of the Breast, April 19-22, 2001, Philadelphia, Pennsylvania. *Cancer.* 2002;94:2542–51.
34. Bleicher RJ, Kloth DD, Robinson D, Axelrod P. Inflammatory cutaneous adverse effects of methylene blue dye injection for lymphatic mapping/sentinel lymphadenectomy. *J. Surg. Oncol.* 2009;99:356–60.

35. Xiong L, Gazyakan E, Yang W, Engel H, Hünerbein M, Kneser U, et al. Indocyanine green fluorescence-guided sentinel node biopsy: A meta-analysis on detection rate and diagnostic performance. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2014;40(7):843–9.
36. Prats E, Andres A, Razola P, Tardin L, Santapau A, Garcia F, et al. Encuesta sobre la aplicación del ganglio centinela en el cáncer de mama y en el melanoma maligno. Resultados en España. *Rev. española Med. Nucl.* 2009;28:212–8.
37. Uren RF, Howman-Giles R, Chung D, Thompson JF. Nuclear medicine aspects of melanoma and breast lymphatic mapping. *Semin. Oncol.* 2004;31:338–48.
38. Derossis a M, Fey J, Yeung H, Yeh SD, Heerdt a S, Petrek J, et al. A trend analysis of the relative value of blue dye and isotope localization in 2,000 consecutive cases of sentinel node biopsy for breast cancer. *J. Am. Coll. Surg.* 2001;193:473–8.
39. Valdés R, Hoefnagel C, Nieweg O, Jansen L, Rutgers E, Borger J, et al. Lymphoscintigraphy in oncology: a rediscovered challenge. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 1999;26:S2–10.
40. Ahmed M, Purushotham a. D, Horgan K, Klaase JM, Douek M. Meta-analysis of superficial versus deep injection of radioactive tracer and blue dye for lymphatic mapping and detection of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Br. J. Surg.* 2015;102:169–81.
41. Ministerios de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad, Sociedad Española de Medicina Nuclear e Imagen. Recomendaciones de la Sociedad Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular. 2014;33(Supl 1):2253.
42. Thill M, Kurylcio A, Welter R, van Haasteren V, Grosse B, Berclaz G, et al. The Central-European SentiMag study: sentinel lymph node biopsy with superparamagnetic iron oxide (SPIO) vs. radioisotope. *Breast.* 2014 Apr;23:175–9.
43. Douek M, Klaase J, Monypenny I, Kothari A, Zechmeister K, Brown D, et al. Sentinel node biopsy using a magnetic tracer versus standard technique: the SentiMAG Multicentre Trial. *Ann. Surg. Oncol.* 2014 Apr;21:1237–45.
44. Rubio IT, Diaz-Botero S, Esgueva A, Rodriguez R, Cortadellas T, Cordoba O, et al. The superparamagnetic iron oxide is equivalent to the Tc99 radiotracer method for identifying the sentinel lymph node in breast cancer. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2015;41:46–51.
45. Piñero-Madróna A, Torr6-Richart JA, de León-Carrillo JM, de Castro-Parga G, Navarro-Cecilia J, Domínguez-Cunchillos F, et al. Superparamagnetic iron oxide as a tracer for sentinel node

- biopsy in breast cancer: A comparative non-inferiority study. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2015;41:991–7.
46. EUnetHTA Work Package 4. HTA Core Model for Diagnostic Technologies v 1.0r. 2008;1–176.
 47. Atkins D, Best D, Briss P, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2004;328:1–8.
 48. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Sign 50 A guideline developer's handbook. 2011;1–103.
 49. Whiting PF, Rutjes AWS, Westwood ME, Mallet S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann. Intern. Med.* 2011;155:529–36.
 50. Drummond M, O'Brien B, Stoddart G, Torrance G. Métodos para la Evaluación Económica de los Programas de Asistencia Sanitaria. Madrid: Ediciones Díaz de Santos; 2001.
 51. Fleiss J. The statistical basis of meta-analysis. *Stat. Methods Med. Res.* 1993;2:121–45.
 52. Chakera A, Drzewiecki K, Ingvar C, Steiniche T, Hesse B. Sentinel node imaging. *Curr. Med. Imaging Rev.* 2006;2:41–6.
 53. D'Eredita G, Giardina C, Guerrieri AM, Berardi T. A further validation of subareolar injection technique for breast sentinel lymph node biopsy. *Ann. Surg. Oncol.* 2006 May;13:701–7.
 54. Díaz JA, Sofía V, Muñoz JA, Santaella Y, González J, Vega V, et al. Sentinel node biopsy in early breast cancer at the Hospital Comarcal La Linea (Spain). *Ecancermedicalscience.* 2013 Jan;7:353.
 55. Hung WK, Chan CM, Ying M, Chong SF, Mak KL, Yip a WC. Randomized clinical trial comparing blue dye with combined dye and isotope for sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Br. J. Surg.* 2005 Dec;92:1494–7.
 56. Mamounas EP, Brown A, Anderson S, Smith R, Julian T, Miller B, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J. Clin. Oncol.* 2005 Apr 20;23:2694–702.
 57. Motomura K, Inaji H, Komoike Y, Hasegawa Y, Kasugai T, Noguchi S, et al. Combination technique is superior to dye alone in identification of the sentinel node in breast cancer patients. *J. Surg. Oncol.* 2001;76:95–9.

58. Noguchi M, Tsugawa K, Miwa K, Yokoyama T, Nakajima K, Michigishi T, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer using blue dye with or without isotope localization. *Breast Cancer*. 2000;7:287–96.
59. Radovanovic Z, Golubovic A, Plzak A, Stojiljkovic B, Radovanovic D. Blue dye versus combined blue dye-radioactive tracer technique in detection of sentinel lymph node in breast cancer. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2004 Nov;30:913–7.
60. Tsunoda N, Iwata H, Sarumaru S, Mizutani M, Iwase T, Miura S. Combination of Subareolar Blue Dye and Peritumoral RI for Sentinel Lymph Node Biopsy. *Breast Cancer*. 2002;9:323–8.
61. Varghese P, Mostafa A, Abdel-Rahman a T, Akberali S, Gattuso J, Canizales A, et al. Methylene blue dye versus combined dye-radioactive tracer technique for sentinel lymph node localisation in early breast cancer. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2007 Mar;33:147–52.
62. Wong S, Edwards M, Chao C, Tuttle TM, Noyes RD, Carlson DJ, et al. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: impact of the number of sentinel nodes removed on the false-negative rate. *J. Am. Coll. Surg.* 2001;192:684–9.
63. Banzo I, Miñambres JL, De La Puente-Campano E, Martínez-Rodríguez I, Jiménez-Bonilla J, Estévez J, et al. Implementación de la biopsia selectiva del ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama tratadas en hospitales comarcales de la Comunidad Autónoma de Cantabria. *Progresos Obstet. y Ginecol.* 2012;55:479–85.
64. Bourgeois P. Scintigraphic investigations of the lymphatic system: the influence of injected volume and quantity of labeled colloidal tracer. *J. Nucl. Med.* 2007;48:693–5.
65. Schünemann HJ, Oxman AD, Brozek J, Glasziou P, Jaeschke R, Vist GE, et al. GRADE: grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ Br. Med. J.* 2008;336:1106–10.
66. Lord SJ, Irwig L, Simes RJ. When Is Measuring Sensitivity and Specificity Sufficient To Evaluate a. *Ann. Intern. Med.* 2006;144:850–5.
67. Deeks JJ. Systematic reviews in health care: Systematic reviews of evaluations of diagnostic and screening tests. *BMJ.* 2001;323:157–62.
68. Fernández León A, Vidal-Sicart S, Martínez-Miralles E. Implementación de la técnica del ganglio centinela en centros sin servicio de Medicina Nuclear. *Rev. Española Med. Nucl.* 2003;22:157.

69. Bernet L, Piñero A, Vidal-Sicart S, Peg V, Giménez 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. Esp. Patol.* 2014;47:22–32.
70. 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.
71. Mejdahl MK, Andersen KG, Gärtner R, Kroman N, Kehlet H. Persistent pain and sensory disturbances after treatment for breast cancer: six year nationwide follow-up study. *BMJ.* 2013;346:1–14.
72. Waddington W a., Keshtgar MRS, Saunders C, Baum M, Taylor I, Davidson T, et al. Radiation safety for the sentinel lymph node (SLN) technique in breast cancer. *Nucl. Med. Commun.* 1999;20:471.
73. Keshtgar M, Waddington W, Saunders C, Davidson T, Baum M, Taylor I, et al. Radiation safety of sentinel node biopsy in breast cancer. 1999;9610(99).
74. CreCremonesi M, Ferrari M, Sacco E, Rossi A, De Cicco C, Leonardi L, et al. Radiation protection in radioguided surgery of breast cancer. *Nucl. Med. Commun.* 1999;20:919–24.
75. Kollias J, Gill P, Chatterton B, Raymond W, Collins P. Sentinel node biopsy in breast cancer: recommendations for surgeons, pathologists, nuclear physicians and radiologists in Australia and New Zealand. *ANZ J. Surg.* 2000;70:132–6.
76. Bézu C, Coutant C, Salengro A, Daraï E, Rouzier R, Uzan S. Anaphylactic response to blue dye during sentinel lymph node biopsy. *Surg. Oncol.* 2011;20:e55–9.
77. East JM, Valentine CSP, Kanchev E, Blake GO. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer using methylene blue dye manifests a short learning curve among experienced surgeons: a prospective tabular cumulative sum (CUSUM) analysis. *BMC Surg.* 2009;9:2.
78. Sanidas EE, De Bree E, Tsiftsis DD. How many cases are enough for accreditation in sentinel lymph node biopsy in breast cancer? *Am. J. Surg.* 2003;185:202–10.
79. Classe JM, Curtet C, Champion L, Rousseau C, Fiche M, Sagan C, et al. Learning curve for the detection of axillary sentinel lymph node in breast cancer. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2003;29:426–33.

80. Ben Hassouna J, Bouzid T, Chkir A, Kadri N, Goucha A, Slim I, et al. Le ganglion sentinelle dans le cancer du sein. Expérience de l'institut Salah-Azaïz de Tunis. *Bull. Cancer*. 2010;97(4):453–60.
81. Peintinger F, Reitsamer R, Ralph G. Implementation of sentinel lymph node biopsy with blue dye outside a specialized center: Can we improve quality assurance? *Breast J*. 2005;11:103–7.
82. Clarke D, Newcombe RG, Mansel RE. The learning curve in sentinel node biopsy: the ALMANAC experience. *Ann. Surg. Oncol*. 2004;11:211S – 5S.
83. Ratanachaikanont T, Karalak A. Sentinel node localization in breast cancer using intradermal dye injection: results, influencing factors and learning curve. *J. Med. Assoc. Thail*. 2005;88:386–90.
84. Abdollahi a., Jangjoo A, Dabbagh Kakhki VR, Rasoul Zakavi S, Memar B, Naser Forghani M, et al. Factors affecting sentinel lymph node detection failure in breast cancer patients using intradermal injection of the tracer. *Rev. Esp. Med. Nucl*. 2010;29:73–7.
85. Caudle a. S. Does Blue Dye Contribute to Success of Sentinel Node Mapping for Breast Cancer? *Breast Dis. A Year B. Q*. 2011 Jan;22:291–3.
86. Porter G a, McMulkin H, Lovrics PJ. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: Canadian practice patterns. *Ann. Surg. Oncol*. 2003;10:255–60.
87. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Ann M, Harlow SP, Costantino JP, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2011;11:927–33.
88. Blamey RW, Hornmark-Stenstam B, Ball G, Blichert-Toft M, Cataliotti L, Fourquet A, et al. ONCOPOOL - A European database for 16,944 cases of breast cancer. *Eur. J. Cancer*. 2010;46:56–71.
89. McLaughlin S a., Wright MJ, Morris KT, Giron GL, Sampson MR, Brockway JP, et al. Prevalence of lymphedema in women with breast cancer 5 years after sentinel lymph node biopsy or axillary dissection: Objective measurements. *J. Clin. Oncol*. 2008;26:5213–9.
90. Wang Z, Wu L-C, Chen J-Q. Sentinel lymph node biopsy compared with axillary lymph node dissection in early breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res. Treat*. 2011;129:675–89.

Anexos

Anexo 1. Estrategia de búsqueda

Medline y Premedline

- 1) *Breast Neoplasms/
- 2) (breast adj2 (neoplasms or cancer)).tw.
- 3) 1 or 2
- 4) ('Sentinel lymph node' adj2 (mapping or detection or localization)).tw.
- 5) ('sentinel lymph node' or 'sentinel node' or 'signal node').tw.
- 6) *Lymph Nodes/
- 7) 4 or 5 or 6
- 8) *Radioactive Tracers/
- 9) (Radioisotope or radioisotopes or Isotope or 'radioactive isotopes' or Radionuclide or Radionuclides or 'radioactive nuclide' or 'radioisotope injection').tw.
- 10) 8 or 9
- 11) 3 and 7 and 10
- 12) limit 11 to (humans and (english or spanish))
- 13) remove duplicates from 12

Embase

- 1) 'breast tumor'/mj OR 'breast cancer'/mj
- 2) (breast NEAR/2 (neoplasms OR cancer)):ab,ti
- 3) #1 OR #2
- 4) 'lymph node'/mj
- 5) ('sentinel lymph node' NEAR/2 (mapping OR detection OR localization)):ab,ti
- 6) 'sentinel lymph node' OR 'sentinel node' OR 'signal node':ab,ti
- 7) #4 OR #5 OR #6
- 8) 'tracer'/mj
- 9) 'radioactive tracers' OR radioisotope OR radioisotopes OR isotope OR 'radioactive isotopes' OR radionuclide OR radionuclides OR 'radioactive nuclide' OR 'radioisotope injection':ab,ti

- 10) #8 OR #9
- 11) #3 AND #7 AND #10
- 12) #11 AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [embase]/lim

Cochrane

- 1) MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] this term only
- 2) breast near/2 (neoplasms or cancer):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- 3) #1 or #2
- 4) MeSH descriptor: [Lymph Nodes] this term only
- 5) 'Sentinel lymph node' near/2 (mapping or detection or localization):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- 6) 'sentinel lymph node' or 'sentinel node' or 'signal node':ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- 7) #4 or #5 or #6
- 8) MeSH descriptor: [Radioactive Tracers] this term only
- 9) Radioisotope or radioisotopes or Isotope or 'radioactive isotopes' or Radionuclide or Radionuclides or 'radioactive nuclide' or 'radioisotope injection':ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- 10) #8 or #9
- 11) #3 and #7 and #10 in Trials

Science Citation Index

- 1) TS=('Breast Neoplasms' OR 'breast tumor' OR 'breast cancer') OR TI=((breast near/2 (neoplasms or cancer OR Tumor)))
Índices=SCI-EXPANDED Período de tiempo=Todos los años
- 2) TS=('Lymph Nodes') OR TI=('sentinel lymph node' OR 'sentinel node' OR 'signal node' OR 'sentinel lymph node mapping' OR 'sentinel lymph node detection' OR 'sentinel lymph node localization')
Índices=SCI-EXPANDED Período de tiempo=Todos los años
- 3) Tema: (Radioactive Tracers) OR Título: (Radioisotope or radioisotopes or Isotope or 'radioactive isotopes' or Radionuclide or Radionuclides or 'radioactive nuclide' or 'radioisotope injection')
Índices=SCI-EXPANDED Período de tiempo=Todos los años

4) (#3 AND #2 AND #1) AND Idioma: (English OR Spanish)

Índices=SCI-EXPANDED Período de tiempo=Todos los años

Anexo 2. Indicadores de validez de pruebas diagnósticas

		Prueba estándar (histopatología)		
		Enfermo	No enfermo	Total
Prueba alternativa (radiotrazador o colorante)	Positivo	a	b	a+b
	Negativo	c	d	c+d
	Total	a+c	b+d	a+b+c+d

a: Verdadero positivo (VP)

b: Falso positivo (FP)

c: Falso negativo (FN)

d: Verdadero negativo (VN)

Sensibilidad $Sen = a/(a+c) = VP / (VP+FN)$

Especificidad $Esp = d / (bpd) = VN / (VN+FP)$

Valor predictivo positivo: $VP+ = VP / (VP+FP)$

Valor predictivo negativo: $VP- = VN / (FN/VN)$

Cociente de probabilidad positivo: $CP+ = S / (1-E)$

Cociente de probabilidad negativo: $CP- = (1-S)/E$

Odds ratio diagnóstica: $ODR = CP+/CP-$

Anexo 3. Escala Quadas-2

DOMINIO 1: SELECCIÓN DE PACIENTES	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describir los métodos para la selección de los pacientes	
A.2. ¿Es una muestra consecutiva o aleatoria?	Si / No / Duda
A.3. ¿Se evitó un diseño de casos y controles?	Si / No / Duda
A.4. ¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?	Si / No / Duda
A.5. ¿Podría haber sesgos en la selección de los pacientes?	RIESGO: BAJO / ALTO / DUDA
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. Descripción de los pacientes incluidos (evaluaciones previas, presentación, uso previsto de la prueba en estudio y ámbito)	
B.2. ¿Hay dudas de que los pacientes incluidos no se ajusten a la pregunta de revisión?	PREOCUPACIÓN: BAJA/ALTA/DUDA
DOMINIO 2: PRUEBA DE ESTUDIO	
Si se utilizó más de una prueba diagnóstica, por favor complete para cada prueba	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa la prueba diagnóstica, cómo se realizó e interpretó	
A.2. ¿Se interpretaron los resultados de la prueba sin conocer los resultados de la prueba de referencia?	Si / No / Duda
A.3. Si se usó un punto de corte, ¿se especificó previamente?	Si / No / Duda
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización e interpretación de la prueba?	RIESGO: BAJO / ALTO / DUDA
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. ¿Hay dudas de que la realización o interpretación de la prueba difieran de la pregunta de revisión?	PREOCUPACIÓN: BAJA / ALTA / DUDA
DOMINIO 3: PRUEBA DE REFERENCIA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa la prueba de referencia, cómo se realizó e interpretó	
A.2. ¿La prueba de referencia clasifica correctamente la enfermedad en estudio?	Si / No / Duda
A.3. ¿Los resultados de la prueba de referencia se interpretaron independientemente de la prueba de estudio?	Si / No / Duda
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización o interpretación de la prueba?	RIESGO: BAJO / ALTO / DUDA
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD	
B.1. ¿Hay dudas de que la condición de estudio (enfermedad), definida por la prueba de referencia, no se ajuste a la pregunta de revisión?	PREOCUPACIÓN: BAJA / ALTA / DUDA
DOMINIO 4: FLUJO Y CRONOGRAMA	
A. RIESGO DE SESGO	
A.1. Describa los pacientes que no recibieron la prueba de estudio o el estándar de referencia o quienes fueron excluidos de la tabla 2x2 (ver diagrama de flujo)	
A.2. Describir el intervalo de tiempo y cualquier intervención entre la prueba de estudio y la de referencia:	
A.3. ¿Se aplicó un intervalo de tiempo adecuado entre la prueba en estudio y la de referencia?	Si / No / Duda
A.4. ¿Se aplicó a todos los pacientes el patrón de referencia?	

	Si / No / Duda
A.5. ¿Todos los pacientes recibieron la misma prueba de referencia?	
	Si / No / Duda
A.6. ¿Se incluyeron todos los pacientes en el análisis?	
	Si / No / Duda
A.7. ¿El flujo de seguimiento del paciente podría haber producido algún sesgo?	
	RIESGO: BAJO / ALTO / DUDA

Anexo 4. Niveles de evidencia y grados de recomendación. Criterios GRADE

Clasificación de la calidad de la evidencia en el sistema GRADE			
Calidad de la evidencia científica	Diseño del estudio	Disminuir si*	Aumentar si**
Alta ⊕⊕⊕⊕	ECA	Limitación de la calidad del estudio: Importante (-1) Muy importante (-2) Inconsistencia importante (-1) Alguna (-1) o gran incertidumbre (-2) acerca de que la evidencia científica sea directa Datos escasos o imprecisos (-1) Alta probabilidad de sesgo de notificación (-1)	Asociación: • Evidencia científica de una fuerte asociación ($RR > 2$ o $< 0,5$ basado en estudios observacionales sin factores de confusión) (+1) • Evidencia científica de una muy fuerte asociación ($RR > 5$ o $< 0,2$ basado en estudios sin posibilidad de sesgos) (+2) Gradiente dosis-respuesta (+1) Todos los posibles factores de confusión podrían haber reducido el efecto observado (+1)
Moderada ⊕⊕⊕○	Estudios observacionales		
Baja ⊕⊕○○	Otros tipos de diseño		
Muy baja ⊕○○○			

* En el caso de los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) se puede disminuir la calificación de la calidad de la evidencia científica.

** En el caso de los estudios observacionales se puede aumentar la calificación de la calidad de la evidencia científica.

Fuente: (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*) [47]

Implicaciones de la fuerza de recomendación en el sistema GRADE			
Recomendación	Pacientes / Cuidadores	Clínicos	Gestores / Planificadores
Fuerte	La inmensa mayoría de las personas estarían de acuerdo	La mayoría de mujeres deberían recibir la intervención	La recomendación puede ser adoptada como política

	con la acción recomendada y únicamente una pequeña parte no lo estarían	recomendada	sanitaria en la mayoría de las situaciones
Débil	La mayoría de las personas estarían de acuerdo con la acción recomendada pero un número importante de ellas no	Reconoce que diferentes opciones serán apropiadas para diferentes mujeres y que el médico tiene que ayudar a cada paciente a llegar a la decisión más consistente con sus valores y preferencias	Existe necesidad de un debate importante y la participación de los grupos de interés
Fuente: <i>(Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation)</i> [47]			

Anexo 5. Lista de verificación de posibles aspectos éticos, organizativos, sociales y legales

		Sí/no
Ético		
1.1.	La introducción de la tecnología descrita y su posible uso/no uso frente al comparador existente, ¿da lugar a nuevas cuestiones éticas?	No
1.2.	¿La nueva tecnología descrita presenta diferencias con el comparador existente que puedan ser éticamente relevantes?	No
Organizativo		
2.1.	La introducción de la tecnología descrita y su posible uso/no uso frente al comparador existente, ¿requiere de cambios organizativos?	
2.2.	¿La nueva tecnología descrita presenta diferencias con el comparador existente que puedan ser desde el punto de vista organizativo relevantes?	
Social		
3.1.	La introducción de la tecnología descrita y su posible uso/no uso frente al comparador existente, ¿da lugar a nuevas cuestiones sociales?	No
3.2.	¿La nueva tecnología descrita presenta diferencias con el comparador existente que puedan ser socialmente relevantes?	No
Legal		
4.1.	La introducción de la tecnología descrita y su posible uso/no uso frente al comparador existente, ¿da lugar a nuevas cuestiones legales?	No
4.2.	¿La nueva tecnología descrita presenta diferencias con el comparador existente que puedan ser legalmente relevantes?	No
Fuente: HTA Core Model® de EUnethTA (http://www.eunetha.eu/hta-core-model)		

Anexo 6. Referencias de los estudios excluidos y motivo principal para su exclusión

Estudio
Diseño del estudio: retrospectivo
1. Arias Ortega <i>et al.</i> Preoperative lymphoscintigraphy and tumor histologic grade are associated with surgical detection of the sentinel lymph node. <i>Radiología</i> . 2014; 56(6):515-23.
2. Bines <i>et al.</i> The use of radioisotope combined with isosulfán Blue dye is not superior to radioisotope alone for the identification of sentinel lymph nodes in patients with breast cancer. <i>Surgery</i> . 2008; 144(4):606-9; discussion 609-10.
3. Chow <i>et al.</i> Isotope-guided surgery for nonpalpable breast cancer. <i>World J Surg</i> . 2011; 35(1):165-9.
4. Cody <i>et al.</i> Complementarity of blue dye and isotope in sentinel node localization for breast cancer: univariate and multivariate analysis of 966 procedures. <i>Ann Surg Oncol</i> . 2001; 8(1):13-9.
5. Eser <i>et al.</i> A prospective comparative study to assess the contribution of radioisotope tracer method to dye-only method in the detection of sentinel lymph node in breast cancer. <i>BMC Surgery</i> . 2013; 13(13):1-6.
6. Hayashida <i>et al.</i> Superiority of radioisotope over blue dye for sentinel lymph node detection in breast cancer. <i>Eur Surg Res</i> . 2010; 44(2):111-6.
7. Ibusuki <i>et al.</i> Potential advantage of preoperative three-dimensional mapping of sentinel nodes in breast cancer by a hybrid single photon emission CT (SPECT)/CT system. <i>Surg Oncol</i> . 2010; 19(2):88-94.
8. Imoto <i>et al.</i> Pilot study on sentinel node biopsy in breast cancer. <i>J Surg Oncol</i> . 2000; 73:130-3.
9. Kargozaran <i>et al.</i> Concordance of peritumoral technetium 99m colloid and subareolar blue dye injection in breast cancer sentinel lymph node biopsy. <i>J Surg Res</i> . 2007; 143(1):126-9.
10. Kusminsky <i>et al.</i> Identification of the sentinel node by ultrasonography in patients with breast cancer. <i>Ann Surg Oncol</i> . 2014; 21(6):1969-74.
11. Leidenius <i>et al.</i> The sensitivity of axillary staging when using sentinel node biopsy in breast cancer. <i>Eur J Surg Oncol</i> . 2003; 29(10):849-53.
12. Lin <i>et al.</i> Intradermal radioisotope is superior to peritumoral blue dye or radioisotope in identifying breast cancer sentinel nodes. <i>J Am Coll Surg</i> . 2004; 199(4):561-6.
13. Lumachi <i>et al.</i> Axillary node sampling in conjunction with sentinel node biopsy in patients with breast cancer. A prospective preliminary study. <i>Anticancer Res</i> . 2011; 31(2):693-7.
14. Marrazzo <i>et al.</i> The sentinel node biopsy is not contraindicated in multifocal breast carcinoma. <i>Eur. J. Oncol</i> . 2011; 16(2):105-110.
15. Mazzeo <i>et al.</i> Pre-operative axillary lymphoscintigraphy in breast cancer: experience with sub-areolar injection of 99Tcm-nanocolloidal albumin. <i>Nucl Med Commun</i> . 1986; 7(1):5-16.
16. Noushi <i>et al.</i> High discordance rates between sub-areolar and peri-tumoural breast lymphoscintigraphy. [Erratum appears in <i>Eur J Surg Oncol</i> . 2014 Feb; 40(2):246]. <i>Eur J Surg Oncol</i> . 2013; 39(10):1053-60.
17. Omoto <i>et al.</i> Sentinel node detection method using contrast-enhanced ultrasonography with sonazoid in breast cancer: preliminary clinical study. <i>Ultrasound Med Biol</i> . 2009; 35(8):1249-56.
18. Osborne <i>et al.</i> The preoperative detection of axillary lymph node metastases in breast cancer by isotope imaging. <i>Br J Surg</i> . 1983; 70(3):141-4.

19. Sadeghi *et al.* Added value of blue dye injection in sentinel node biopsy of breast cancer patients: do all patients need blue dye? *Int J Surg.* 2014; 12(4):325-8.
20. Syme *et al.* Comparison of blue dye and isotope with blue dye alone in breast sentinel node biopsy. *ANZ J Surg.* 2005; 75(9):817-21.
21. Vázquez Forner *et al.* [Locating the sentinel node in breast cancer by gamma probe and staining agent. Preliminary study]. *Rev Esp Med Nucl.* 2000; 19(3):207-10.
22. Wilczek *et al.* Sentinel node scintigraphy in breast cancer using a dual tracer technique. *Nucl Med Commun.* 2004; 25(2):135-8.
23. Wishart *et al.* A feasibility study (ICG-10) of indocyanine green (ICG) fluorescence mapping for sentinel lymph node detection in early breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* Elsevier Ltd; 2012; 38:651-6.

Revisión

24. Ahmed *et al.* Novel techniques for sentinel lymph node biopsy in breast cancer: a systematic review. *Lancet Oncol.* 2014; 15(8):e351-62
25. Pesek *et al.* The false-negative rate of sentinel node biopsy in patients with breast cancer: a meta-analysis. *World J Surg.* 2012; 36(9):2239-51.
26. Tokin *et al.* The efficacy of Tilmanocept in sentinel lymph node mapping and identification in breast cancer patients: a comparative review and meta-analysis of the ^{99m}Tc-labeled nanocolloid human serum albumin standard of care. *Clin Exp Metastasis.* 2012; 29(7):681-6.
27. Zhang *et al.* Is optimal timing of sentinel lymph node biopsy before neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer? A literature review. *Surgical Oncology* 2012; 21(4): 252-256.

Revisión narrativa

28. Cools-Lartigue *et al.* Accuracy of axillary ultrasound in the diagnosis of nodal metastasis in invasive breast cancer: a review. *World J Surg.* 2012; 36(1):46-54
29. Kelley *et al.* Tracer agents for the detection of sentinel lymph nodes in breast cancer: current concerns and directions for the future. *J Surg Oncol.* 2011; 104(1):91-6.
30. Noguchi M. Axillary reverse mapping for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;119:529-535

Carta al editor/Editorial

31. Bear HD. Combination technique for sentinel node mapping in breast cancer. *J Surg Oncol.* 2001; 77:6-7.
32. Kaviani *et al.* Sentinel lymph node biopsy in management of early breast cancer: Is it rational to omit blue dye injection? *Surgery.* 2012; 152(1):140.
33. Qiu *et al.* A modified technology could significantly improve the visualization rate of the internal mammary sentinel lymph nodes in breast cancer patients. *Breast Cancer Research and Treatment.* 2012; 136(1): 319-321.

Comentario de estudio

34. Ahmed *et al.* What is the clinical relevance of discordance between radioisotope alone and indocyanine green in sentinel lymph node biopsy for breast cancer? *Eur J Surg Oncol.* 2014; 40(6):786.
35. Ballardini B. Reply letter to "What is the clinical relevance of discordance between radioisotope alone and indocyanine green in sentinel lymph node biopsy for breast cancer?" Reply. *Eur J Surg Oncol.* 2014; 40(6):784-5
36. Caudle A.S. Does blue dye contribute to success of sentinel node mapping for breast cancer? *Breast Diseases.* 2011; 22(3):291-293.
37. Benson J. Comparison of the indocyanine green fluorescence and blue dye methods in detection of sentinel lymph nodes in early-stage breast cancer: Sugie T, Sawada T, Tagaya N, et al (Kyoto Univ, Japan; Showa Univ, Tokyo, Japan; Dokkyo Med Univ, Koshigaya, Japan; Et al) *Ann Surg Oncol* 20:2213-2218, 2013. *Breast Dis.* 2013; 24(4):364-6.

Abstract

38. Ahmed *et al.* A systematic review of novel techniques for the performance of sentinel lymph node biopsy

in breast cancer. *Eur J Surg Oncol.*2014; 40(5):617.

39. Amonkar *et al.* Does the use of blue dye add unnecessary risk in axillary sentinel lymph node biopsy? *Eur J Surg Oncol.*2013; 39(5):465.

40. Aral *et al.* Fluorescence guided sentinel lymph node biopsy: Can we replace lymphoscintigraphy? *Eur J Surg Oncol.*2014; 50:S158.

41. Ballardini *et al.* Sentinel lymph node (SLN) biopsy in early breast cancer guided by indocyanine green (ICG) fluorescence imaging method-preliminary experience and ongoing trial. *Eur J Surg Oncol.*2012; 48:S210-1.

42. Ballardini *et al.* Sentinel node identification with indocyanine green: Concordance and validation study by comparison with 99mTc-labelled radiotracer method (Study IEO S562/510 EudraCT Number 2010-021815-18).*Eur J Surg Oncol.*2013; 49:S403-4.

43. Benson *et al.* Fluorescence mapping with indocyanine green for sentinel lymph node detection in early breast cancer-results of the ICG-10 study. *Cancer Res.* 2012; 72(24).

44. Carmody *et al.* A positive sentinel node, comparing the use of blue dye versus combined dye-isotope in predicting outcome of axillary clearance in breast cancer. *Irish J Med Sci.* 2011; 180:S112.

45. Colakoglu *et al.* The comparison of radiocolloid, methylene blue and combined methods for detecting sentinel lymph node in breast cancer patients. *Eur Surg Res.* 2013; 50:131-132.

46. Douek *et al.* The SentiMAG multicentre trial: Sentinel node biopsy using a magnetic technique versus the standard technique. *Eur J Surg Oncol.* 2013; 39(11):S85-6

47. Douek *et al.* SentiMAG multicentre trialnull: Comparison of sentinel node biopsy identification rates using a magnetic tracer vs. standard technique. nullUKCRN ID 12178 (UK); NTR 3283 (Netherlands). *Cancer Research.* 2013; 73(24).

48. Emer *et al.* Blue dye versus d Tc-99m Nanocolloid methods in breast cancer. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2010; 37:S476.

49. Ghilli *et al.* Italian multicentre study regarding sentinel node biopsy with superparamagnetic iron oxide versus radioisotope. *Eur J Surg Oncol.* 2014; 50:S154.

50. Goyal *et al.* Relative value of blue dye and isotope in sentinel node localization for breast cancer in a multicentre trial. *EJC Supplements.* 2004; 2(3):78-9.

51. Guzijan *et al.* Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: Single institution validation study and comparison between radiotracer and blue dye lymphatic mapping technique. *Eur J Cancer.* 2014; 50; S144.

52. Jung *et al.* Comparison of sentinel lymph node biopsy guided by the multi-modal method of indocyanine green fluorescence, radioisotope and blue dye versus the radioisotope in breast cancer; a randomized phase II trial. *Cancer Res.* 2012; 72(24):P1-01-03.

53. McGill *et al.* Audit of radiotracer dosing in 'day before surgery' breast sentinel node lymphoscintigraphy. *Int Med J.* 2013; 43:33.

54. O'Reilly *et al.* The value of isosulphan blue dye in addition to isotope scanning in the identification of the sentinel lymph node in breast cancer patients with a positive lymphoscintigraphy: A randomised controlled trial (ISRCTN 98849733). *Cancer Res.* 2013; 73(24).

55. Radovanovic *et al.* Detection of sentinel lymph node in breast cancer: blue dye technique versus combined blue dye-radioactive tracer technique. *EJC Supplements.* 2004; 2(3):83-4.

56. Rho *et al.* Breast Cancer Sentinel Lymph Node Mapping Near Infrared Guided Indocyanine Green and Indocyanine Green Human Serum Albumin in Comparison with Gamma Emitting Radioactive Colloid Tracer. *Eur J Med Res.* 2011; 16:93-4.

57. Rubio *et al.* The superparamagnetic iron oxide is equivalent to the 99technetium radiotracer method for identifying the sentinel lymph node in breast cancer. *Eur J Cancer.* 2014; 50:S129.

58. Rzepka *et al.* Breast cancer staging: Sentinel node biopsy using a fluorescence navigation versus standard technique. *J Clin Oncol.* 2014; 32(15).

59. Sharma *et al.* What do preoperative scintigrams add to sentinel lymph node detection in breast cancer? *Eur J Sur Oncol.* 2012; 38(5):421.

60. Sugie *et al.* Indocyanine green fluorescence imaging system as an alternative to the conventional sentinel lymph node mapping using a radiotracer in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2014; 32(15).
61. Sugie *et al.* Validation study on the clinical usefulness of the ICG fluorescence method for detecting sentinel lymph node in early-stage breast cancer in comparison with the dye method. *J Clin Oncol.* 2011; 29(15).
62. Takemoto *et al.* Comparison of the indocyanine green dye method versus the combined method of indigo carmine blue dye with indocyanine green fluorescence imaging for sentinel lymph node biopsy in patients with stage I or II breast cancer. *Ann Oncol;* 25:3.
63. Thill *et al.* The SentiMag study: Sentinel node biopsy with superparamagnetic iron oxide vs. radioisotope. *Cancer Res.* 2010; 73:P1-01-02.
64. Thill *et al.* The Central-European SentiMag study: sentinel lymph node biopsy with superparamagnetic iron oxide (SPIO) vs. radioisotope. *Breast.*2014; 23(2):175-9.
65. Tullie *et al.* Can blue dye be omitted for sentinel node identification? *Eur J Surg Oncol.* 2012; 38(5):435.
66. Vinayagam *et al.* Axillary recurrence in breast cancer patients following negative sentinel node biopsy (SNB) where blue dye is not routinely combined with isotope for localization. *Br J Surg.* 2012; 99:111-2.
67. Wang *et al.* Visualization rate of internal mammary sentinel lymph nodes with modified technique of radiotracer injection. *J Clin Oncol.* 2013; 31(26).
68. Yasojima *et al.* Interim analysis of the validation study on the clinical usefulness of the ICG fluorescence method for detecting sentinel lymph nodes in early breast cancer compared with the RI method (fICG-BR02). *Cancer Res.* 2013.73(24).

Capítulo

69. Glass EC. Sentinel node identification using radionuclides in melanoma and breast cancer. *Cancer Treat Res.* 2007:135:85-100.

Participantes

70. Kang *et al.* Feasibility of Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer Patients with Initial Axillary Lymph Node Metastasis after Primary Systemic Therapy. *J Breast Cancer.* 2011; 14(2):147-52.

Intervención

71. Guo *et al.* Breast cancer sentinel lymph node mapping using near-infrared guided indocyanine green in comparison with blue dye. *Tumour Biol.* 2014; 35(4):3073-8.
72. Shiozawa *et al.* Sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer using superparamagnetic iron oxide and a magnetometer. *Breast Cancer.* 2013; 20(3):223-9.
73. Sugie *et al.* A Novel Method for Sentinel Lymph Node Biopsy by Indocyanine Green Fluorescence Technique in Breast Cancer. *Cancers.* 2010; 2(2):713-720.

Comparador:

74. Chondrogiannis *et al.* Intraoperative hand-held imaging γ -camera for sentinel node detection in patients with breast cancer: feasibility evaluation and preliminary experience on 16 patients. *Clin Nucl Med.* 2013; 38(3):e132-6.
75. Douek *et al.* SentiMAG Trialists Group. Sentinel node biopsy using a magnetic tracer versus standard technique: the SentiMAG Multicentre Trial. *Ann Surg Oncol.* 2014; 21(4):1237-45.
76. Julian *et al.* Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Am J Surg* 82(4):407-10.
77. Thill *et al.* The Central-European SentiMag study: sentinel lymph node biopsy with superparamagnetic iron oxide (SPIO) vs. radioisotope. *Breast.* 2014; 23:175-9.
78. Jung *et al.* Comparison of sentinel lymph node biopsy guided by the multimodal method of indocyanine green fluorescence, radioisotope, and blue dye versus the radioisotope method in breast cancer: a randomized controlled trial. *Ann Surg Oncol.* 2014; 21(4):1254-9.
79. Yalçın *et al.* Comparison of efficacy of Tc-99m HIG and Tc-99m nanocolloid on sentinel lymph node mapping in patients with breast cancer. *Nucl Med Commun.* 2010 Oct; 31(10):903-9.

80. Yararbas *et al.* The effect of radiocolloid preference on major parameters in sentinel lymph node biopsy practice in breast cancer. *Nucl Med Biol.* 2010; 37(7):805-10.

Medidas de resultado

81. Ahrendt *et al.* Does Breast Tumor Location Influence Success of Sentinel Lymph Node Biopsy ? 2002; 7515(01):278-84.

82. Birdwell *et al.* Breast cancer: variables affecting sentinel lymph node visualization at preoperative lymphoscintigraphy. *Radiology.* 2001; 220(1):47-53.

83. Chao *et al.* University of Louisville Breast Cancer Study Group. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: improvement in results over time. *Breast J.* 2004; 10(4):337-44.

84. Cox *et al.* Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: combined dye-isotope technique. *Breast Cancer.* 2000; 7(4):389-97.

85. Hojo *et al.* Evaluation of sentinel node biopsy by combined fluorescent and dye method and lymph flow for breast cancer. *Breast.* 2010 Jun; 19(3):210-3.

86. Kern KA. Breast lymphatic mapping using subareolar injections of blue dye and radiocolloid: illustrated technique. *J Am Coll Surg.* 2001; 192(4):545-50.

87. Koukouraki *et al.* Is there any benefit from sentinel lymph node biopsy using the combined radioisotope/dye technique in breast cancer patients with clinically negative axilla? *Nucl Med Commun.* 2009 Jan; 30(1):48-53.

88. Motomura *et al.* Usefulness of a solid-state gamma camera for sentinel node identification in patients with breast cancer. *J Surg Oncol.* 2005; 89(1):12-7

89. Nowikiewicz *et al.* Analysis of selected problems of sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer. *Curr Gynecol Oncol* 2012; 10(4):296-306.

90. Samorani *et al.* The use of indocyanine green to detect sentinel nodes in breast cancer: a prospective study. *Eur J Surg Oncol.* 2015; 41(1):64-70.

91. Schmid *et al.* Sentinel lymph node biopsy in primary breast cancer: trust the radiolabeled colloid method and avoid unnecessary procedures. *Eur J Surg Oncol.* 2011; 37(3):211-6.

Errata

92. Mamounas *et al.* Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. [Erratum appears in *J Clin Oncol.* 2005 Jul 20; 23(21):4808 Note: Sovan, Atilla [corrected to Soran, Atilla]]. *Journal of Clinical Oncology.* 2005; 23(12):2694-702.

Idioma

93. Delaloye *et al.* [Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: the Lausanne experience]. *Rev Med Suisse Romande.* 2000; 120:491-4.

Anexo 7. Tablas de evidencia de los estudios incluidos

Estudio	D'Eredita 2006 [53]			
Objetivos	Comparar las técnica de detección del ganglio centinela en términos del éxito en la identificación, falsos negativos, precisión global y sensibilidad			
Financiación	NI			
Diseño	Estudio comparativo Nº brazos: 3 Nº centros/localización: 1/Italia			
Participantes	Criterios de inclusión: Diagnóstico histológico y citológico de cáncer de mama invasivo. Criterios de exclusión: Ganglios axilares palpables, hallazgos histológicos de carcinoma ductal in situ, radioterapia previa en la mama o cirugía axilar anterior y embarazo			
	N:	Isótopo: 115 Isótopo + Colorante: 40 Colorante: 40		
	Características basales: Sexo: 100% mujeres Edad media: Isótopo: 57,6 años Isótopo + Colorante: 57 años Colorante: 59,5 años			
Intervención	Isótopo: Cuatro inyecciones peritumorales alrededor de la lesión mamaria con 0,4 ml de solución salina con 8 a 12 MBq de partículas coloidales de albúmina humana marcadas con ^{99m} Tc (80-200 nm; Nanocol; Nycomed-Amersham, Sorin, Italia) el día antes de la cirugía Colorante: Cuatro inyecciones subareolares con 4 ml de azul de metileno, en el borde exterior superior de la areola en dirección medial hacia el pezón, aproximadamente 10-20 minutos antes de la incisión axilar			
Resultados	Isótopo			
		Enfermo	No enfermo	Total
	Positivos	30	0	30
	Negativos	3	76	79
	Isótopo + colorante			
		Enfermo	No enfermo	
	Positivos	12	0	12
	Negativos	0	28	28
	Colorante			
		Enfermo	No enfermo	
Positivos	11	0	11	
Negativos	0	28	28	
	Isótopo	Isótopo + colorante	Colorante	P
Tasa identificación %	95	100	98	ns
Sensibilidad %	91	100	100	ns
Precisión %	97	NI	NI	-
Falsos negativos n (%)	3 (9)	0	0	ns

NI: No se informa; ns: diferencia estadísticamente no significativa

Estudio	Díaz 2013 [54]
Objetivos	Determinar la tasa de identificación y el porcentaje de falsos negativos en las BSGC en pacientes con cáncer de mama precoz
Financiación	NI

Diseño	Estudio comparativo Nº brazos: 2 Nº centros/localización: 1/España			
Participantes	Criterios de inclusión: Cáncer de mama en estadio T1-T2 sin afectación axilar clínica y/o ecográfica, cáncer multifocal o multicéntrico de mama en estadio precoz; carcinoma ductal in situ en la mama que requiere mastectomía total; pacientes con cirugía previa de la mama para condiciones benignas. Criterios de exclusión: Cáncer de mama con afectación clínica y ecográfica de los ganglios linfáticos axilares, cáncer de mama avanzado y en tratamiento con quimioterapia neoadyuvante, embarazadas y cáncer de mama inflamatorio.			
	N:	Isótopo: 30 Colorante: 20		
	Características basales: Sexo: 100% mujeres Edad media: 60 años			
Intervención	Isótopo: Inyección periareolar en 0,1-0,2 ml de solución salina con 4MBq de partículas coloidales de albúmina humana marcadas con ^{99m} Tc (80-90 nm, (Nanocoll) antes de la cirugía			
	Colorante: Inyección, para los tumores palpables en la zona subdérmica cerca del tumor y en los pacientes con tumores no palpables en la zona periareolar, con 3 ml de azul de metileno/azul de isosulfán tras la inducción de la anestesia			
Resultados		Isótopo		
		Enfermo	No enfermo	Total
	Positivos	29	0	29
	Negativos	0	0	0
		Isótopo + colorante		
		Enfermo	No enfermo	
	Positivos	16	0	16
Negativos	4	0	4	
	Isótopo + colorante	Colorante	P	
Tasa identificación %	96,6	100	ns	
Sensibilidad %	100	80		
Falsos negativos n (%)	0	4 (20)	<0,05	

NI: No se informa; ns: diferencia estadísticamente no significativa

Estudio	Hung 2005 [55]		
Objetivos	Comparar las técnica de detección de los ganglios centinelas en términos de tasa de identificación y precisión		
Financiación	NI		
Diseño	ECA Nº brazos: 2 Nº centros/localización: 1/China		
Participantes	Criterios de inclusión: Cáncer de mama en estadio precoz Criterios de exclusión: Cáncer de mama con ganglios linfáticos axilares palpables, mayores de 70 años, tumor mayor de 3 cm, tumores multicéntricos, cirugía axilar o de mama previa y embarazo		
	N:	Isótopo + Colorante: 61 Colorante: 57	
	Características basales: Sexo: 100% mujeres		
	Edad media:	Isótopo + Colorante: 52,6 años Colorante: 52,5 años	
Intervención	Isótopo: Inyección subdérmica de sulfuro coloidal de tecnecio no filtrado (500nm) cuatro horas antes de la cirugía.		
	Colorante: Inyección subdérmica de 1 ml de azul vital tras la inducción de la anestesia		
Resultados		Isótopo + colorante	

		Enfermo	No enfermo	Total	
		Positivos	33	0	33
	Negativos	0	28	28	
		Colorante			
		Enfermo	No enfermo		
	Positivos	21	0	21	
Negativos	1	27	28		
	Isótopo + colorante	Colorante		P	
Tasa identificación %	100	86		0,002	
Sensibilidad %	100	95		ns	
Precisión %	100	98		ns	
Falsos negativos n(%)	0	1 (5)		ns	

NI: No se informa; ns: diferencia estadísticamente no significativa

Estudio	Mamounas 2005 [56]			
Objetivos	Examinar la viabilidad y precisión de la BSGC en los pacientes tratados con quimioterapia neoadyuvante			
Financiación	Christopher B. Caldwell, NSABP			
Diseño	Estudio comparativo Nº brazos: 3 Nº centros/localización: NI/EEUU			
Participantes	Criterios de inclusión: Tumor de mama palpable, operable y diagnosticado mediante punción-aspiración con aguja fina o gruesa. Móvil en relación a la piel, subyacente al músculo y pared torácica y libre de cualquier signo de enfermedad avanzada. Criterios de exclusión: NI			
	N:	Isótopo: 63 Isótopo + Colorante: 234 Colorante: 128		
	Características basales: Sexo: NI Edad media: NI			
Intervención	Isótopo: Coloide radiactivo (NI) Colorante: Azul vital			
Resultados		Isótopo		
		Enfermo	No enfermo	Total
	Positivos	20	NI	NI
	Negativos	1	NI	NI
		Isótopo + colorante		
		Enfermo	No enfermo	
	Positivos	75	NI	NI
	Negativos	7	NI	NI
		Colorante		
		Enfermo	No enfermo	
	Positivos	43	NI	NI
	Negativos	7	NI	NI
	Isótopo	Isótopo + colorante	Colorante	P
Tasa identificación %	88,9	87,6	78,1	0,03
Sensibilidad %	95	90,7	86	ns
Falsos negativos n (%)	1 (5)	7 (9,3)	7 (14)	ns

NI: no informa; ns: diferencia estadísticamente no significativa

Estudio	Motomura 2001 [57]
Objetivos	Evaluar si la combinación de colorante y de radiotrazadores mejora la tasa de detección del ganglio centinela y la precisión diagnóstica de los ganglios linfáticos axilares frente al colorante solo en pacientes con cáncer de mama

Financiación	Japanese Breast Cancer Society; Ministry of Health and Welfare of Japan; Grant number: 103			
Diseño	Estudio comparativo Nº brazos: 2 Nº centros/localización: 1/Japón			
Participantes	Criterios de inclusión: Cáncer de mama en estadio I o II y ganglios clínicamente negativos Criterios de exclusión: Tumores primarios múltiples, cáncer de mama no palpable, cirugía axilar anterior o embarazo.			
	N:	Isótopo + Colorante: 138 Colorante: 93		
	Características basales: Sexo: 100% mujeres Edad media: NI			
Intervención	Isótopo: Inyección subdérmica de 0,3 ml con 37 MBq de partículas coloidales de estaño marcadas con ^{99m} Tc el día antes de la cirugía Colorante: Inyección peritumoral de 5 ml de verde de indocianina 10 minutos antes de la cirugía			
Resultados	Isótopo + colorante			
		Enfermo	No enfermo	Total
	Positivo	41	0	41
	Negativo	0	90	90
	Colorante			
		Enfermo	No enfermo	
	Positivo	17	0	17
Negativo	4	57	61	
	Isótopo + colorante	Colorante	P	
Tasa identificación %	94,9	83,9	0,006	
Sensibilidad %	100	81	0,011	
Especificidad %	100	100	ns	
Precisión %	100	95	0,018	
Falsos negativos n (%)	0	4 (19)	0,011	
NI: No se informa; ns: diferencia estadísticamente no significativa				

Estudio	Noguchi 2000 [58]		
Objetivos	Determinar la viabilidad de la BSGC usando colorante azul con o sin localización por radiotrazador para predecir la presencia metástasis en los ganglios linfáticos mamaros internos y axilares en pacientes con cáncer de mama		
Financiación	Sociedad japonesa del cáncer de mama y el Presupuesto de investigación científica para el programa de Salud y Bienestar del Ministerio de Salud y Bienestar de Japón		
Diseño	Estudio comparativo Nº brazos: 3 Nº centros/localización: 1/China		
Participantes	Criterios de inclusión: Cáncer de mama in situ, T1-T2, N1, M0 Criterios de exclusión: Tumor primario mayor de 5cm (T3), metástasis linfáticas axilares o en tejidos adyacentes (N2), BSGC previa, cáncer de mama múltiple y embarazo.		
	N:	Isótopo (ASH) + Colorante: 51 Isótopo (Estaño) + Colorante: 42 Colorante: 47	
	Características basales: Sexo: 100% mujeres Edad media: NI		
Intervención	Isótopo: Inyección subdérmica de 0,3 ml con 3 mCi (111 MBq) de partículas coloidales de albúmina humana marcadas con ^{99m} Tc (Dai-ichi radioisotope Laboratory Co., Ltd., Tokio, Japón) o 4 ml con 1 mCi de ^{99m} Tc de estaño (Nihon Mediphysics, Tokio, Japón) encima de la cavidad primaria tumor o de		

	la biopsia una hora y media antes de la cirugía Colorante: Cuatro inyección peritumorales o en la cavidad primaria tumor o de la biopsia de 4ml de colorante azul vital al 1% 5-15 minutos antes de la cirugía y tras la inducción de la anestesia			
Resultados	Isótopo (ASH) + colorante			
		Enfermo	No enfermo	Total
	Positivo	17	0	17
	Negativo	3	25	28
	Isótopo (estaño) + colorante			
		Enfermo	No enfermo	
	Positivo	9	0	9
	Negativo	0	17	17
	Colorante			
		Enfermo	No enfermo	
Positivo	12	0	12	
Negativo	8	18	26	
	Isótopo (ASH) + colorante	Isótopo (estaño) + colorante	Colorante	P
Tasa identificación %	90	93	81	NI
Sensibilidad %	84	100	60	NI
Especificidad %	100	100	100	NI
Precisión %	93	100	79	NI
Falsos negativos n(%)	3 (16)	0	8 (40)	NI
NI: No se informa				

Estudio	Radovanovic 2004 [59]			
Objetivos	Comparar uso de colorante azul con técnica combinada (colorante + radio trazador) para detectar el ganglio centinela			
Financiación	NI			
Diseño	ECA Nº brazos: 2 Nº centros/localización: 1/Serbia y Montenegro			
Participantes	Criterios de inclusión: Cáncer de mama T1-T2, N0, M0 Criterios de exclusión: Embarazo, palpación de ganglios axilares, cirugía axilar o de mama previa, tumores multicéntricos, quimio o radio neoadyuvante y negativa del paciente.			
	N:	Isótopo + Colorante: 100 Colorante: 50		
	Características basales: Sexo: 100% mujeres Edad media: Isótopo: 55,3 años Colorante: 59,1 años			
Intervención	Isótopo: Inyección peritumoral de 11,1MBq de partículas coloidales de sulfuro de antimonio marcadas con ^{99m} Tc el día antes de la cirugía			
	Colorante: Inyección peritumoral de 2ml de colorante azul vital 10-15 minutos antes de la cirugía.			
Resultados	Isótopo + colorante			
		Enfermo	No enfermo	Total
	Positivo	42	15	57
	Negativo	2	41	43
	Colorante			
		Enfermo	No enfermo	
	Positivo	14	13	27
Negativo	3	20	23	
	Isótopo + colorante	Colorante	P	
Tasa identificación %	100	100	ns	

Sensibilidad %	95	82	ns
Especificidad %	73	61	ns
Precisión %	93	68	ns
Falsos negativos %	2 (5)	3 (18)	ns

NI: No se informa; ns: diferencia estadísticamente no significativa

Estudio	Tsunoda 2002 [60]					
Objetivos	Determinar la técnica óptima para la BSGC					
Financiación	NI					
Diseño	Estudio comparativo Nº brazos: 5 Nº centros/localización: 1/Japón					
Participantes	Criterios de inclusión: Pacientes con cáncer de mama T1-T3, N0-1* Criterios de exclusión: NI					
	N:	Isótopo (Estaño): 15 Isótopo (Fitato): 14 Isótopo (Estaño) + Colorante: 34 Isótopo (Fitato) + Colorante: 45 Colorante: 268				
	Características basales: Sexo: NI Edad media: NI					
Intervención	Isótopo: Inyección subdérmica de 2,5 ml con 1 mCi (37MBq) de partículas coloidales de estaño o fitato marcadas con ^{99m} Tc con lidocaína al 1% el día antes de la cirugía Colorante: Inyección peritumoral o subareolar 3-5 ml de carmín de índigo inmediatamente antes de la cirugía y tras la inducción de la anestesia					
Resultados	Isótopo (Estaño)	Isótopo (Fitato)	Isótopo (Estaño) + colorante	Isótopo (Fitato) + colorante	Colorante	P
Tasa identificación %	40	91,7	88,9	94,4	80,2	NI
Precisión %	83,3	100	100	95	NI	NI
Falsos negativos n (%)	1 (NI)	0 (NI)	0 (NI)	1 (NI)	4 (NI)	NI

NI: No se informa; *: Inicialmente se incluyen los pacientes con tumores localmente avanzados (T3-N1), pero en los análisis estadísticos se excluyen

Estudio	Varghese 2007 [61]					
Objetivos	Comparar la precisión y tasa de éxito del colorante azul solo y la técnica combinada (colorante + radiotrazador)					
Financiación	NI					
Diseño	ECA Nº brazos: 2 Nº centros/localización: 1/ Reino Unido					
Participantes	Criterios de inclusión: Cáncer de mama operable de menos de 2 cm de diámetro Criterios de exclusión: Tumores mayores de 2cm en ecografía, afectación clínica y radiológica de los ganglios linfáticos axilares, cirugía axilar o de mama previa, quimio neoadyuvante y negativa del paciente.					
	N:	Isótopo + Colorante: 156 Colorante: 173				
	Características basales: Sexo: 100% Edad media: Isótopo + Colorante: 58,5 años Colorante: 58,3 años					
Intervención	Isótopo: Inyección subdérmica y subareolar de 0,6ml con 10 MBq de partículas coloidales marcadas con ^{99m} Tc (<80 nm, Nanocoll, 95% Sorin Biomedical, Italia) el mismo día de la cirugía o 40 MBq de partículas					

	coloidales de albúmina humana marcadas con ^{99m} Tc (200-100 nm, Albures, 90% Pastrle Sorin Biomedica, Italia) para los pacientes con cirugía el día después Colorante: Inyección subdérmica y subareolar de 1 ml de 1% de azul de metileno 10-15 minutos antes de la cirugía.			
Resultados		Isótopo + colorante		
		Enfermo	No enfermo	Total
	Positivo	12	20	32
	Negativo	5	117	122
		Colorante		
		Enfermo	No enfermo	
	Positivo	15	16	31
	Negativo	5	131	136
	Isótopo + colorante	Colorante	<i>P</i>	
Tasa identificación %	98,7	96,5	ns	
Sensibilidad %	71	75	ns	
Especificidad %	85	89	ns	
Precisión %	84	87	ns	
Falsos negativos n (%)	5 (29)	5 (25)	ns	

NI: No se informa; ns: diferencia estadísticamente no significativa

Estudio	Wong 2001 [62]			
Objetivos	Comprobar si el uso combinado de radiotrazador y colorante disminuye la tasa de falsos negativos			
Financiación	Center for Advanced Surgical Technologies (CAST) of Norton Hospital, Louisville, KY, and the Links for Life Foundation, Louisville, KY.			
Diseño	Estudio comparativo Nº brazos: 3 Nº centros/localización: 1/Serbia y Montenegro			
Participantes	Criterios de inclusión: Cáncer de mama T1-T2, N0 probado por biopsia Criterios de exclusión: NI			
	N:	Isótopo: 72 Isótopo + colorante: 1134 Colorante: 230		
	Características basales: Sexo: NI Edad media: NI			
Intervención	Isótopo: Coloide radiactivo (NI) Colorante: Colorante azul (NI)			
Resultados	Isotopo	Isótopo + colorante	Colorante	<i>P</i>
Tasa identificación %	94	90	87	NI
Sensibilidad %	88,2	92,7	88,1	NI
Falsos negativos n (%)	8 (11,8)	74 (7,3)	24 (11,9)	0,058

NI: No se informa; *:Algunos pacientes con tumores en estadio clínico T2 presentaron tumores T3 (tras la resección quirúrgica del tumor primario)

Estudio	Banzo 2012 [63]			
Objetivos	Evaluar los resultados de BSGC en mujeres con cáncer de mama tratadas en hospitales sin Servicio de Medicina Nuclear			
Financiación	NI			
Diseño	Estudio observacional Nº brazos: 1 Nº centros/localización: 2/España			
Participantes	Criterios de inclusión: tumores T1 o T2 menores de 5 cm, con estado ganglionar negativo en axila y sin metástasis a distancia por los exámenes clínicos.			

	<p>Criterios de exclusión: tumores mayores de 5 cm, multicéntricos, y cirugía, linfadenectomía, radioterapia o quimioterapia previa</p> <p>El estudio incluyó 88 mujeres con cáncer de mama no avanzado tratadas en 2 hospitales comarcales entre febrero 2007 y julio 2010</p> <p>Características basales: Sexo: 100% mujeres Edad media: – Hospital 1: 55,1 años – Hospital 2: 59,3 años Rango edad: 22-81 años</p>		
Intervención	<p>El día previo a la cirugía se realizó una linfogammagrafía en el hospital especializado. Para la localización intraoperatoria del GC se utilizaron una sonda radiodetectora y una gammacámara manual.</p> <p>Se realizaron 4 inyecciones peritumorales o periareolares con 0,3 ml con 111 MBq del nanocoloide ^{99m}Tc(Nanocoll) el día antes de la cirugía</p>		
Método de organización	<p>Una vez hecha la selección de las pacientes, los servicios administrativos se interconectaron para transmitir la historia clínica, comunicar la fecha y la hora de inicio de la intervención de acuerdo con la programación quirúrgica y establecer la hora de citación en el Servicio de Medicina Nuclear. Con estos datos se coordinó el traslado, en medio de transporte privado contratado por los servicios administrativos del hospital de atención especializada de referencia, de un médico nuclear y del equipo de radiodetección (sonda detectora y gammacámara manual), ajustando el horario al comienzo de la primera intervención quirúrgica (horario quirófano). Incluyendo los desplazamientos, la duración total de los 2 procedimientos de BSGC fue de 4-6 horas.</p>		
Estudio linfogammagráfico	<p>Con la sonda detectora y la gammacámara se comprueba la localización del ganglio centinela y se marca con rotulador indicando al paciente que conservara dicha marca hasta la cirugía.</p>		
Cirugía mamaria y BSGC	<p>Antes de iniciar la cirugía, el médico nuclear comentó con el equipo quirúrgico las imágenes de la linfogammagrafía y comprobaron las marcas cutáneas y el nivel de captación del GC con la sonda radiodetectora y la gammacámara manual para verificar su correcta posición.</p>		
Resultados		Isótopo	
		Enfermo	No enfermo
	Positivo		1
	Negativo	1	
Tasa de identificación	97,7%		
NI: No se informa			

Anexo 8. Perfil de evidencia GRADE

Colorante		Colorante + radiotrazador	
Sensibilidad	0,72 (95%CI: 0,60-0,83)	Sensibilidad	0,96 (95%CI: 0,89-0,99)
Especificidad	0,90 (95%CI: 0,85-0,94)	Especificidad	0,84 (95%CI: 0,79-0,89)

Detección del ganglio centinela en el cáncer de mama para una prevalencia del 22% [81]											
Variable	Resultado	Nº estudios (N)	Diseño de estudio	Factores que pueden disminuir la calidad de la evidencia					Efecto por 1000 pacientes/año		CoE de precisión de la prueba
				Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de publicación	Probabilidad pretest 22% [81]	Isótopo	
Sensibilidad	VP	3 (266)	E. cohortes serio ¹	no serio	Serio ²	no seria	no serio	158 (132-183)	211 (196-218)	⊕⊕⊕⊕ BAJA	
	FN							53 menos VP en colorante	62 (88-37)		9 (24-2)
Especificidad	VN	3 (312)	E. cohortes serio ¹	no serio	no es serio	no seria	no serio	702 (663-733)	655 (616-694)	⊕⊕⊕⊕ MODERADA	
	FP							47 más VN en colorante	78 (117-47)		125 (86-164)

VP: Verdadero positivo, FN: Falso negativo; VN: Verdadero negativo; FP: Falso positivo.
1. No se especifica la selección de la muestra, no todos los pacientes fueron incluidos en los análisis
2. Variabilidad en los resultados

Anexo 9. Radiotrazadores más frecuentes en la detección del ganglio centinela

Producto	Tamaño (nm)
Albúmina humana coloidal	2 - 30
Albúmina humana coloidal (Nanocoll)	5 - 100
Albúmina humana coloidal (Albures)	200 - 2000/3000
Sulfuro coloidal filtrado	5 - 50
Sulfuro coloidal	100 – 1000 (no filtrado)
Sulfuro de antimonio	3-30

Anexo 10: De la evidencia a las recomendaciones. GRADE

PREGUNTA

En mujeres con cáncer de mama en estadio precoz, ¿son eficaces las técnicas no isotópicas frente trazadores isotópicos para la localización efectiva del ganglio centinela, así como frente a la opción de llevar a cabo la detección mediante radiotrazador de forma conjunta?

Detalles de la pregunta (formato pico)

Pacientes: Pacientes con cáncer de mama no avanzado: pacientes con estadios clínicos I o II, tumores de menos de 5 cm que no afectan piel o musculo pectoral y sin ganglios axilares palpables o ecográficamente detectables o ganglios palpable o ecográficamente detectables con citología por punción con aguja fina negativa.

Propósito: detección del ganglio centinela

Intervención diagnóstica: trazadores no isotópico

Comparador: trazadores isotópico (\pm trazadores no isotópicos)

Resultados previstos: linfedema, seroma, calidad de vida.

Marco: Cartera de Servicios del Sistema Nacional de Salud

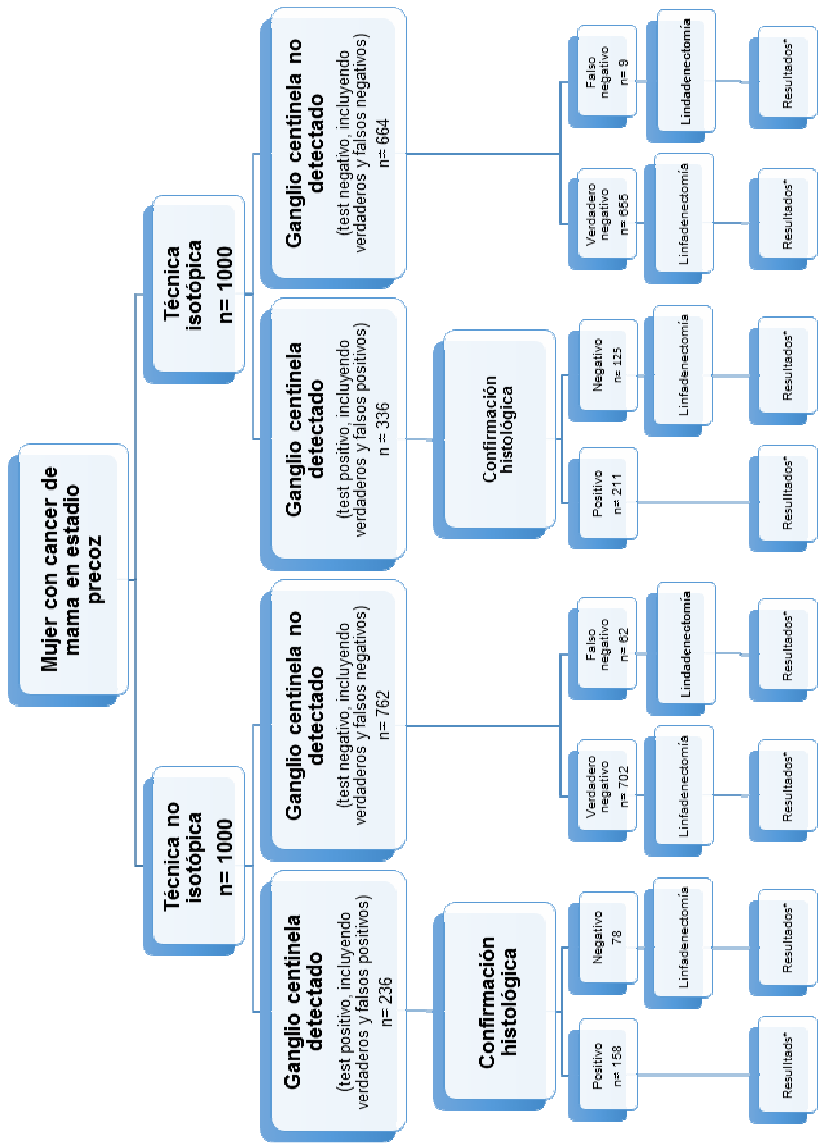
Perspectiva: perspectiva de la población.

Antecedentes

El cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente en las mujeres occidentales, estimándose que en los países de la Unión Europea, la probabilidad de desarrollar un cáncer de mama antes de los 75 años es del 8% [1]. En las últimas décadas, el pronóstico de las mujeres afectadas de cáncer de mama ha mejorado debido en gran medida al desarrollo de los métodos y programas de detección precoz [3]. Entre los factores pronósticos, el estado de los ganglios linfáticos es uno de los más importantes en las mujeres con cáncer de mama en estadio temprano [21]. Existen diferentes técnicas para llevar a cabo la detección del ganglio centinela, tales como la inyección de isótopos radiactivos, colorantes, o ambos [24]. Por el momento, no hay consenso sobre cuál es la técnica más óptima [24,26]. Al igual que con todas las pruebas diagnósticas, existe el riesgo de que los que no tienen ganglio centinela se identifiquen falsamente (falso positivo) y los que sí lo tienen se identifiquen erróneamente como que no presentan la condición (falso negativo). Sin embargo, el primer grupo verificará su estado a través de

confirmación histológica, mientras que el último grupo no recibirá el tratamiento adecuado.

Una vez establecido el diagnóstico y estadificación en el cáncer de mama en estadio temprano, localizado u operable, se presentan distintas opciones de tratamiento.



EVALUACIÓN

Problema

¿Es el problema prioritario?

<input type="checkbox"/> No sabe	<input type="checkbox"/> Varía	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Probablemente no	<input type="checkbox"/> Probablemente sí	<input checked="" type="checkbox"/> Sí
-------------------------------------	-----------------------------------	--------------------------------	---	---	---

En España, la tasa de incidencia del cáncer de mama ajustada por edad en 2012 era de 84,9 por 100.000 [2], cifra que no ha dejado de aumentar en los últimos años. Entre los factores pronósticos que se han relacionado de forma directa con la supervivencia global del cáncer de mama figuran el tamaño del tumor y la infiltración tumoral de los ganglios linfáticos [5]. La BSGC es una técnica diagnóstica útil que se ha introducido en la práctica clínica con una gran difusión y aceptación. La BSGC se presenta como alternativa a la linfadenectomía axilar con una menor morbilidad asociada. La información derivada de ésta puede ayudar al médico a determinar el estadio del cáncer y a formular un plan adecuado de tratamiento [23]. Sin embargo, en pacientes con BSGC negativa y sospecha clínica fundada de infiltración tumoral, se realizará una linfadenectomía. La extirpación de más ganglios linfáticos cercanos, con el fin de buscar células cancerosas, puede causar efectos adversos, y algunos de esos efectos se pueden reducir o evitar si se extirpan menos ganglios. La morbilidad de la disección axilar no es despreciable. En algunos casos se producen una serie de complicaciones como pueden ser: a. Linfedema; b. Seroma, o la acumulación de linfa en el sitio de la cirugía; c. Adormecimiento, hormigueo o dolor en el sitio de la cirugía; d. Dificultad para mover la parte afectada del cuerpo. Los pacientes sometidos a BSGC presentan mejor calidad de vida y mejor funcionamiento del brazo a un año, que los que son sometidos a linfadenectomía axilar ($P = 0,001$) [18]; y no se observan diferencias en la supervivencia general, la supervivencia sin enfermedad y el control regional [87].

Consideraciones adicionales

El cáncer de mama supone la primera causa de mortalidad por cáncer en mujeres. La mortalidad asociada al cáncer de mama es alta, esto sumado a todo lo anterior hacen de este problema una prioridad.

Precisión del test

¿Cómo de precisos son los test? Pruebas isotópicas

<input type="checkbox"/> No sabe	<input checked="" type="checkbox"/> Varia	<input type="checkbox"/> Muy impreciso	<input type="checkbox"/> Impreciso	<input type="checkbox"/> Preciso	<input type="checkbox"/> Muy preciso
-------------------------------------	--	---	---------------------------------------	-------------------------------------	---

Evidencia: la sensibilidad de los pruebas isotópicas es 0,96 (95% CI: 0,89 a 0,99) y la especificidad 0,84 (95% CI: 0,79 a 0,89)

Consideraciones adicionales: sin consideraciones adicionales

Colorante

<input type="checkbox"/> Desconocido	<input checked="" type="checkbox"/> Varia	<input type="checkbox"/> Muy impreciso	<input type="checkbox"/> Impreciso	<input type="checkbox"/> Preciso	<input type="checkbox"/> Muy preciso
---	--	---	---------------------------------------	-------------------------------------	---

Evidencia: la sensibilidad de los colorantes es 0,72 (95% CI: 0,60 a 0,83) y la especificidad 0,90 (95% CI: 0,85 a 0,94)

Consideraciones adicionales: sin consideraciones adicionales

En mujeres con cáncer de mama en estadio precoz, ¿son eficaces las técnicas no isotópicas para la localización efectiva del ganglio centinela?

Sensibilidad: 0,72 (95% CI: 0,60 a 0,83) / Especificidad: 0,90 (95% CI: 0,85 a 0,94)

Variable	Resultado del test	Efecto por 1000 pacientes/año	Calidad de la evidencia
		Prevalencia 22%[88]	
Sensibilidad	Verdaderos positivos	158 (132 a 183)	⊕⊕○○ BAJA Debido riesgo de sesgo ¹ e inconsistencia ²
	Falsos negativos	62 (88 a 37)	
Especificidad	Verdaderos negativos	702 (663 a 733)	⊕⊕⊕○ MODERADA Debido riesgo de sesgo ¹
	Falsos positivos	78 (117 a 47)	

1. No se especifica la selección de la muestra, no todos los pacientes fueron incluidos en los análisis

2. Variabilidad en los resultados.

La sensibilidad de los colorantes es 0,72 (95% CI: 0,60 a 0,83) y la especificidad 0,90 (95% CI: 0,85 a 0,94)

En mujeres con cáncer de mama en estadio precoz, ¿son eficaces las técnicas isotópicas para la localización efectiva del ganglio centinela?

Sensibilidad: 0,96 (95% CI: 0,89 a 0,99) / Especificidad: 0,84 (95% CI: 0,79 a 0,89)

Variable	Resultado del test	Efecto por 1000 pacientes/año	Calidad de la evidencia
		Prevalencia 22% ^[88]	
Sensibilidad	Verdaderos positivos	211 (196 a 218)	⊕⊕○○ BAJA Debido riesgo de sesgo ¹ e inconsistencia ²
	Falsos negativos	9 (24 a 2)	
Especificidad	Verdaderos negativos	655 (616 a 694)	⊕⊕⊕○ MODERADA Debido riesgo de sesgo ¹
	Falsos positivos	125 (86 a 164)	

1. No se especifica la selección de la muestra, no todos los pacientes fueron incluidos en los análisis

2. Variabilidad en los resultados.

La sensibilidad de los pruebas isotópicas es 0,96 (95% CI: 0,89 a 0,99) y la especificidad 0,84 (95% CI: 0,79 a 0,89)

Consideraciones adicionales: sin consideraciones adicionales.

Efectos deseables

¿Cómo sustanciales son los efectos esperados deseables?

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Desconocidos	Varían	Triviales	Pequeños	Moderados	Grandes

Evidencia: sin evidencia asociada

Consideraciones adicionales: Solo nueve pacientes de los 1000 que se realizarían detección con técnicas isotópicas podrían ser falsos negativos, frente a los 62 en la detección con colorante.

Efectos indeseables

¿Cómo sustanciales son los efectos esperados indeseables?

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Desconocidos	Varían	Grandes	Moderados	Pequeños	Triviales

Evidencia: sin evidencia asociada

Consideraciones adicionales: Hasta 62 de 220 pacientes podrían ser falsos negativos con las técnicas no isotópicas. Los efectos indeseables derivados son considerados grandes debido a que la incorrecta identificación con las pruebas no isotópicas implica la aplicación de una intervención más invasiva (vaciamiento axilar) en estos pacientes.

Adicionalmente, la calidad de vida a un año es superior en las pacientes que se someten a BSGC que aquellas a las que finalmente se les somete a linfadenectomía (23 vs. 35% de deterioro en el grupo de biopsia de BSGC vs. linfadenectomía, respectivamente; $P = 0,001$) [18]. El funcionamiento del brazo también es mejor en el grupo de BSGS [18] y las pacientes sometidas a linfadenectomía presentan una mayor probabilidad de linfedema (16 vs. 5%) [89], paresia ($OR = 0,19$; IC 95%: 0,11–0,33), seroma ($OR = 0,39$; IC 95%: 0,31–0,49) e infección ($OR = 0,50$; IC 95%: 0,36–0,70) [90].

Por otro lado, en el caso de las técnicas no isotópicas se podrían identificar falsamente como positivos 78 pacientes (falsos positivos), mientras que las técnicas isotópicas darían un resultado de 125 pacientes (de un total de 780 pacientes negativos). Sin embargo, este grupo de pacientes verificará su estado real posteriormente a través de confirmación histológica y recibirán un adecuado manejo posterior.

Efecto por 10000 pacientes/año										
Variable (N)	Técnicas isotópicas					Técnicas no isotópicas				
	VP (2110)	VN (6550)	FP (1250)	FN (90)	total	VP (1580)	VN (7020)	FP (780)	FN (620)	total
Linfedema	106 (5%)	1048 (16%)	200 (16%)	14 (16%)	1368	79 (5%)	1123 (16%)	124 (16%)	99 (16%)	1425
Linfedema grave	11 (0,5%)	197 (3%)	38 (3%)	3 (3%)	249	8 (0,5%)	211 (3%)	23 (3%)	19 (3%)	261

Las estimaciones de la tabla se basan en:

- *Ganglio centinela afectado – probabilidad pretest : 22% [88]
- * Prueba no isotópica: Sensibilidad: 0,72 (95% CI: 0,60 a 0,83) / Especificidad: 0,90 (95% CI: 0,85 a 0,94)
- * Prueba isotópica: Sensibilidad: 0,96 (95% CI: 0,89 a 0,99) / Especificidad: 0,84 (95% CI: 0,79 a 0,89)
- * Prevalencia del linfedema: BSGC 5%; linfadenectomía axilar 16% [89]
- * Prevalencia del Linfedema grave: BSGC 0,5%; linfadenectomía axilar 3% [89]

Certeza de la evidencia de exactitud de la prueba

¿Cuál es la certeza general en la exactitud de las pruebas?

<input type="checkbox"/> Sin estudios incluidos	<input type="checkbox"/> Muy baja	<input checked="" type="checkbox"/> Baja	<input type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Alta
--	--------------------------------------	---	--------------------------------------	----------------------------------

Evidencia: El riesgo de sesgo y la inconsistencia en los resultados disminuyeron la certeza general en la exactitud de las pruebas.
Consideraciones adicionales: sin consideraciones adicionales

Certeza de la evidencia de los efectos de la prueba

¿Cuál es la certeza general sobre los beneficios directos críticos o importantes, efectos adversos o la carga de las pruebas?

<input checked="" type="checkbox"/> Sin estudios incluidos	<input type="checkbox"/> Muy baja	<input type="checkbox"/> Baja	<input type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Alta
---	--------------------------------------	----------------------------------	--------------------------------------	----------------------------------

Evidencia: no se incluyeron estudios
Consideraciones adicionales: sin consideraciones adicionales

Certeza de la evidencia de los efectos de la administración de las pruebas diagnósticas

¿Cuál es la certeza general sobre los efectos del manejo guiado por los resultados de las pruebas?

<input checked="" type="checkbox"/> Sin estudios incluidos	<input type="checkbox"/> Muy baja	<input type="checkbox"/> Baja	<input type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Alta
---	--------------------------------------	----------------------------------	--------------------------------------	----------------------------------

Evidencia: no se incluyeron estudios
Consideraciones adicionales:

Variable	Eventos en las estrategias de diagnósticas y de tratamiento derivado (número presentado por cada 1,000,000 pacientes)*	
	Técnicas isotópicas	Técnicas no isotópicas
Linfedema	1368	1425
Linfedema grave	249	261

Las estimaciones de la tabla se basan en:

*Ganglio centinela afectado – probabilidad pretest :22% [88]

* Prueba no isotópica: Sensibilidad: 0,72 (95% CI: 0,60 a 0,83) / Especificidad: 0,90 (95% CI: 0,85 a 0,94)

* Prueba isotópica: Sensibilidad: 0,96 (95% CI: 0,89 a 0,99) / Especificidad: 0,84 (95% CI: 0,79 a 0,89)

* Prevalencia del linfedema: BSGC 5%; linfadenectomía axilar 16% [89]

* Prevalencia del Linfedema grave: BSGC 0,5%; linfadenectomía axilar 3% [89]

Certeza de la evidencia de resultado de la prueba/manejo

¿Qué tan seguro es el vínculo entre los resultados de las pruebas y las decisiones de manejo?

<input checked="" type="checkbox"/> Sin estudios incluidos	<input type="checkbox"/> Muy baja	<input type="checkbox"/> Baja	<input type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Alta
---	--------------------------------------	----------------------------------	--------------------------------------	----------------------------------

Evidencia: no se incluyeron estudios

Consideraciones adicionales: dentro del SNS es seguro entre las pruebas y el tratamiento

Certeza de los efectos

¿Cuál es la certeza general de la evidencia de los efectos de las pruebas?

<input type="checkbox"/> Sin estudios incluidos	<input type="checkbox"/> Muy baja	<input checked="" type="checkbox"/> Baja	<input type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Alta
--	--------------------------------------	---	--------------------------------------	----------------------------------

Evidencia: la certeza global para las opciones es baja debida a la baja a moderada certeza sobre la precisión de las pruebas.

Valores:

¿Hay una importante incertidumbre o variabilidad en cómo las personas valoran los resultados principales, incluidos los efectos adversos y la carga de los resultados de las pruebas y el manejo clínico guiado por los resultados de la prueba?

<input type="checkbox"/> Variabilidad/incertidumbre importante	<input type="checkbox"/> Posiblemente variabilidad/incertidumbre importante	<input checked="" type="checkbox"/> Posiblemente sin variabilidad/incertidumbre importante	<input type="checkbox"/> Sin variabilidad/incertidumbre importante
---	--	---	---

Evidencia: no se identificaron estudios que analizaran los valores y preferencias de los pacientes en cuanto a las alternativas de intervención para la identificación del ganglio centinela.

Balance beneficio/riesgo

¿El equilibrio entre los efectos deseados y no deseados favorece a la prueba o a la comparación?

<input type="checkbox"/> Desconocido	<input type="checkbox"/> Varía	<input type="checkbox"/> A favor de los colorantes	<input type="checkbox"/> Probablemente favor de los colorantes	<input type="checkbox"/> Ni a favor de los colorantes ni de las técnicas isotópicas	<input checked="" type="checkbox"/> Probablemente a favor de las técnicas isotópicas	<input type="checkbox"/> A favor de las técnicas isotópicas
---	-----------------------------------	---	---	--	---	--

Recursos necesarios

¿Cómo son las necesidades de recursos (costos)?

<input checked="" type="checkbox"/> Sin estudios incluidos	<input type="checkbox"/> Varía	<input type="checkbox"/> Costos grandes	<input type="checkbox"/> Costos moderados	<input type="checkbox"/> Sin costos ni ahorro	<input type="checkbox"/> Ahorro moderado	<input type="checkbox"/> Ahorro grande
---	-----------------------------------	--	--	--	---	---

Evidencia: no se identificaron estudios

Costo-efectividad

¿El costo-efectividad de la prueba es a favor de la intervención o de la comparación?

<input checked="" type="checkbox"/> Sin estudios incluidos	<input type="checkbox"/> Varía	<input type="checkbox"/> A favor de los colorantes	<input type="checkbox"/> Probablemente favor de los colorantes	<input type="checkbox"/> Ni a favor de los colorantes ni de las técnicas isotópicas	<input type="checkbox"/> Probablemente a favor de las técnicas isotópicas	<input type="checkbox"/> A favor de las técnicas isotópicas
---	-----------------------------------	---	---	--	--	--

Evidencia: no se identificaron estudios

Equidad

¿Cuál será el impacto en la equidad?

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Desconocido	Varía	Reducido	Probablemente reducido	Probablemente e sin impacto	Probablemente e aumentado	Aumentado

Evidencia: no se identificaron estudios

Consideraciones adicionales: Como se cita en el estudio de Banzo et al. (2012) existe una gran variabilidad geográfica en la implantación de la BSGC a través de radiotrazadores. La falta de disponibilidad de un Servicio de Medicina Nuclear en el propio hospital ha sido el principal argumento que se ha expuesto para no practicar esta técnica.

Aceptabilidad

¿Es la prueba aceptable para las partes interesadas?

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
No sabe	Varía	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí

Evidencia: no se identificaron estudios

Consideraciones adicionales: Existe un consenso ampliamente aceptado, por el que se considera la BSGC a través de radiotrazadores como el procedimiento de elección para realizar una adecuada estadificación de los ganglios linfáticos axilares en pacientes con cáncer de mama no avanzado.

Factibilidad

¿Es la prueba factible de implementar?

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
No sabe	Varía	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí

Evidencia: En el estudio de Banzo et al. (2012) se plantea un ejemplo de implementación de esta prueba en hospitales comarcales, sin Servicio de Medicina Nuclear, principal argumento para no practicar esta técnica.

CONCLUSIONES

Tipo de recomendación

<input type="checkbox"/> Recomendamos en contra de la detección del ganglio a través de radiotrazadores (±colorante) o a favor de los colorantes	<input type="checkbox"/> Sugerimos en contra de la detección del ganglio a través de radiotrazadores (±colorante) o a favor de los colorantes	<input type="checkbox"/> No sugerimos ni a favor de la detección del ganglio a través de radiotrazadores (±colorante) ni a favor de los colorantes	<input checked="" type="checkbox"/> Sugerimos la detección del ganglio a través de radiotrazadores (±colorante)	<input type="checkbox"/> Recomendamos la detección del ganglio a través de radiotrazadores (±colorante)
---	--	---	--	--

Recomendación

En pacientes con cáncer de mama no avanzado, en estadios clínicos I o II, tumores de menos de 5 cm que no afectan piel o músculo pectoral y sin ganglios axilares palpables o ecográficamente detectables o ganglios palpable o ecográficamente detectables con citología por punción con aguja fina negativa, no se sugiere la detección del ganglio centinela sin radiotrazadores.

Consideraciones para la implementación

Para poner en práctica esta recomendación, se necesitan recursos tales como equipos, mantenimiento y profesionales capacitados. Además, habría necesidad de implementar un sistema de coordinación de los hospitales comarcales sin Servicios de Medicina Nuclear con los hospitales principales.

