

Dissección axilar dirigida en cáncer de mama tras quimioterapia neoadyuvante

Clips metálicos con y sin polímero reabsorbible

Targeted axillary node dissection
after neoadjuvant chemotherapy
for node-positive breast cancer

Detección Temprana de Tecnologías Nuevas y Emergentes
en la RedETS

Ficha de Evaluación de Tecnologías Nuevas y Emergentes

ACIS, Avalia-t

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



AXENCIA GALEGA
DE COÑECIMENTO
EN SAÚDE

Dissección axilar dirigida en cáncer de mama tras quimioterapia neoadyuvante

Clips metálicos con y sin polímero reabsorbible

Targeted axillary node dissection
after neoadjuvant chemotherapy
for node-positive breast cancer

Detección Temprana de Tecnologías Nuevas y Emergentes
en la RedETS

Ficha de Evaluación de Tecnologías Nuevas y Emergentes

ACIS, Avalia-t

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



LÓPEZ-LOUREIRO, IGNACIO

Disección axilar dirigida en cáncer de mama tras quimioterapia neoadyuvante: Clips metálicos con y sin polímero reabsorbible / Ignacio López Loureiro, Janet Puñal Riobóo, Beatriz Casal Acción . — Madrid: Ministerio de Sanidad; Santiago de Compostela: Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, ACIS, Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t; 2023.

1 archivo pdf; — (Informes, Estudios e Investigación)

NIPO: 133-23-116-1

Depósito legal: C 111-2024

1. Evaluación de la Tecnología Biomédica. 2. Instrumentos quirúrgicos. 3. Linfadenectomía. 4. Neoplasias de la Mama. I. Puñal Riobóo, Janet. II. Casal Acción, Beatriz III. España. Ministerio de Sanidad IV. Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, ACIS.

Dirección: María José Faraldo Vallés

Autoría: Ignacio López-Loureiro, Janet Puñal Riobóo, Beatriz Casal Acción

Documentación: Beatriz Casal Acción

Los autores de este documento declaran que no ha existido ningún tipo de conflicto de interés en su realización.

Este documento ha sido realizado por la Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad para el desarrollo de las actividades del Plan anual de Trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial del SNS de 06 de mayo de 2021.

Este documento es una ficha de Evaluación de Tecnologías Sanitarias Nuevas y Emergentes. Su objetivo es proporcionar la información disponible que permita que la evaluación pueda llevarse a cabo en una fase temprana de la aparición de una técnica, tecnología o procedimiento, que se prevé va a tener impacto en la calidad de vida y en el sistema sanitario. Se contribuye así a facilitar la toma de decisiones sobre la incorporación de las tecnologías nuevas y emergentes en el sistema sanitario, cuando corresponda llevarla a cabo.

Declaración de interés:

Todos los profesionales que han participado en este proyecto de evaluación han completado el formulario de declaración de intereses. Tras la aplicación del procedimiento de gestión de los conflictos de interés de la Red Española de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS se declara que: ningún profesional fue excluido del proceso en base a la información declarada.

La Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t, agradece a la Dra. Isabel Echavarría Díaz-Guardamino, del Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid, propuesta de la Sociedad Española de Oncología Médica, su colaboración desinteresada y los comentarios aportados.

El contenido del presente informe es responsabilidad exclusiva de la Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t, sin que la colaboración de los revisores externos presuponga por su parte la completa aceptación del mismo.

Este documento puede ser reproducido parcial o totalmente para uso no comercial, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

Fecha de edición: 2023

Edita: Ministerio de Sanidad

Agencia Gallega para la gestión del Conocimiento en Salud, ACIS.

Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t.

NIPO: 133-23-116-1

Depósito legal: C 111-2024

Contacto: Avalia_t.Acis@sergas.es

Maquetación: Tórculo Comunicación Gráfica, S. A.

Para citar este informe:

López-Loureiro I, Puñal Riobóo J, Casal Acción B. Disección axilar dirigida en cáncer de mama tras quimioterapia neoadyuvante: Clips metálicos con y sin polímero reabsorbible. Madrid: Ministerio de Sanidad; Santiago de Compostela: Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, ACIS. Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t; 2023.

Índice

Lista de abreviaturas	6
Lista de tablas	7
Lista de figuras	7
Fecha de elaboración de la ficha técnica	8
Datos generales	8
Nombre de la tecnología	8
Compañía comercial o elaboradora del producto	8
Becton Dickinson and Company	8
Devicor Medical Products	10
Hologic	11
BIP GmbH	14
Clips quirúrgicos	15
Breve descripción de la tecnología	15
Población diana	16
Descripción de la patología a la que se aplica la tecnología	16
Área de especialización/abordaje	17
Dirección web de los documentos publicados	17
Desarrollo y uso de la tecnología	18
Grado de desarrollo de la tecnología	18
Tipo y uso de la tecnología	18
Lugar o ámbito de aplicación de la tecnología	18
Relación con tecnologías previas	18
Tecnología alternativa en uso actual	19
Aportación de la nueva tecnología en relación a la tecnología en uso actual	20
Licencia, reintegro de gastos u otras autorizaciones	20
Becton Dickinson and Company (BD)	20
Devicor Medical Products	20
Hologic	20
BIP GmbH	20
Clips quirúrgicos	20
Importancia sanitaria de la condición clínica o la población a la que aplica	21
Incidencia/prevalencia	21
Carga de la enfermedad	21
Requerimiento de infraestructura y formación	22
Coste y precio unitario	22
Becton Dickinson and Company (BD)	22

Devicor Medical Products	22
Hologic	22
BIP GmbH	23
Clips quirúrgicos	23
Resultados	24
Evidencia localizada.	24
Riesgos y seguridad	25
Eficacia/efectividad	25
Ratio de identificación del marcador	25
Ratio de recuperación del ganglio marcado	27
Tasa de falsos negativos	30
Evaluación económica	32
Impactos	33
Impacto en salud.	33
Impacto ético, social, legal, político y cultural de la implantación de la tecnología	33
Impacto económico de la tecnología.	33
Difusión e introducción esperada de la tecnología	34
Investigación en curso.	35
Guías y directrices.	38
Puntos clave	39
Bibliografía	40
Anexos	46
Anexo 1. Resumen metodología empleada	46

Lista de abreviaturas

- BCLIP:** Biopsia del ganglio marcado con clip.
- BD:** Becton, Dickinson and Company.
- BSGC:** Biopsia selectiva del ganglio centinela.
- cN0:** Ganglios negativos para marcadores tumorales.
- CNB:** *Core needle biopsy* (punción con aguja gruesa).
- CMTN:** Cáncer de mama triple negativo.
- TC:** Tomografía computarizada.
- DAD:** Disección axilar dirigida.
- ESMO:** *European Society for Medical Oncology*.
- FNA:** *Fine needle aspiration* (aspiración por aguja fina).
- HER2:** Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano.
- I¹²⁵:** Radioisótopo yodo 125.
- cN+:** Ganglios positivos para marcadores tumorales.
- PEG:** Polietilenglicol.
- PET:** *Positron emission tomography* (tomografía de emisión de positrones).
- PGA:** Ácido poliglicólico.
- PLA:** Ácido poliláctico.
- PVA:** Ácido polivinílico.
- QTNA:** Quimioterapia neoadyuvante.
- RE:** Receptor de estrógenos.
- RFID:** *Radio frequency identification* (tecnología de identificación por radiofrecuencia).
- RM:** Resonancia magnética
- RP:** Receptor de progesterona.
- SEOM:** Sociedad Española de Oncología Médica.
- SMART:** *Skin Mark clipped Axillary nodes Removal Technique* (técnica de extracción de ganglios axilares con clip mediante marcas en la piel).
- US:** Ultrasonografía.

Lista de tablas

Tabla 1	Modelos de la marca UltraClip™	9
Tabla 2	Modelos de la marca UltraClip™ Dual Trigger	10
Tabla 3	Modelos de la marca HydroMARK™	11
Tabla 4	Modelos de la marca Tumark®	12
Tabla 5	Modelos de la marca SecurMark®	13
Tabla 6	Modelos de la marca TriMark®	14
Tabla 7	Marcadores metálicos empleados en los estudios incluidos	24
Tabla 8	Ratio de identificación del marcador HydroMark®	26
Tabla 9	Ratio de identificación del marcador Tumark®	26
Tabla 10	Ratio de identificación del marcador UltraCor™Twirl™	27
Tabla 11	Ratio de identificación del marcador UltraClip™	27
Tabla 12	Ratio de localización y recuperación mediante arpón	28
Tabla 13	Ratio de localización y recuperación mediante semillas magnéticas	29
Tabla 14	Ratio de localización y recuperación mediante US intraoperatoria	29
Tabla 15	Ratio de localización y recuperación mediante semillas radioactivas	30
Tabla 16	Tasa de falsos negativos	31
Tabla 17	Estudios en marcha.	36

Lista de figuras

Figura 1	UltraCor™ Twirl™	9
Figura 2	UltraClip™	9
Figura 3	UltraClip™ Dual Trigger	10
Figura 4	Tumark®	12
Figura 5	SecurMark®	13
Figura 6	TriMark®	14

Fecha de elaboración de la ficha técnica

Julio 2023

Datos generales

Nombre de la tecnología

Disección axilar dirigida con clip metálico en cáncer de mama.

Compañía comercial o elaboradora del producto

En la actualidad existen varias empresas que comercializan modelos de clips metálicos. Estos marcadores inicialmente se diseñaron para tejido mamario, donde su función es señalar el tumor antes de aplicar la quimioterapia. Este método de señalización permite reconocer el tejido después del tratamiento y guiar su extracción quirúrgica. En los últimos años, avances en el protocolo de estadiaje axilar han provocado que sea también necesario marcar los ganglios axilares antes de la quimioterapia. En este contexto, la amplia gama de marcadores que se empleaban en mama ahora son susceptibles de ser empleados en los ganglios axilares. Entre los marcadores metálicos para mama que han sido empleados en ganglio encontramos:

Becton Dickinson and Company

La empresa Becton Dickinson and Company (BD), comercializa varias opciones de marcadores metálicos para su uso en mama. Entre ellos encontramos clips metálicos que emplean polietilenglicol (PEG), mientras que otros emplean polímeros ecogénicos (visibles en ecografía) como ácido poliglicólico (PGA), ácido poliláctico (PLA) o alcohol polivinílico (PVA). Varios modelos están especialmente diseñados para ser usados con dispositivos específicos de biopsia como ENCOR[®], Mammotome[®], ATEC[™] o Eviva[™], mientras que otros pueden emplearse con sistemas universales, independientemente o a través de aguja coaxial. Con respecto al marcaje axilar, la compañía únicamente describe esta indicación en el marcador UltraCor[™] Twirl[™]. Sin embargo, se han detectado estudios que emplean otros marcadores de esta compañía para señalar el ganglio (1-4).

- UltraCor[™] Twirl[™]

Esta gama de marcadores clip presenta un único modelo (UCTW17) (Figura 1) que consta de una aguja rígida de 10 cm de longitud y 17Gauge (G) de calibre. La aguja porta un marcador radiopaco (visible en radiografía) con forma de anillo realizado en nitinol (aleación de níquel y titanio). Su aplicación puede realizarse a través de punción directa o aguja coaxial (1, 4). De entre los marcadores presentes en el catálogo de la compañía BD, UltraCor[™] Twirl[™] presenta una mejor localización ultrasonográfica debido a: 1) Mayor tamaño; 2) Forma esférica; 3) Composición exclusivamente metálica¹.

1 Información aportada por la empresa BD.

Figura 1: UltraCor™ Twirl™



Fuente: Marcadores de biopsia para tejido mamario de la empresa BD (2)

- UltraClip™

Gama de marcadores metálicos (Figura 2) compuesta por 7 modelos (Tabla 1), todos compuestos por agujas de calibre 17G que pueden emplearse a través de punción directa o aguja coaxial. La mayoría de modelos presentan una longitud de aguja de 10 cm y el marcador de titanio con forma de lazo (4).

Tabla 1. Modelos de la marca UltraClip™

Modo de uso	Modelo	Aguja		Marcador	
		Calibre (G)	Longitud (cm)	Material	Forma
Punción directa o aguja coaxial	861017	17	10	Titanio	Lazo
	861217	17	12	Titanio	Lazo
	862017	17	10	Inconel™ 625	Ala
	863017	17	10	Titanio	Lazo
	864017	17	10	BioDur™ 108	Bobina
	865017	17	10	Titanio	Lazo
	865517	17	15	Titanio	Lazo

Fuente: Documento de información de compra para marcadores de tejido mamario de la empresa BD (1, 4).

Figura 2. UltraClip™



Fuente: Marcadores de biopsia para tejido mamario de la empresa BD (2)

- UltraClip™ Dual Trigger

Esta gama de marcadores (Figura 3) presenta 8 modelos (Tabla 2), todos cuentan con un polímero de ácido polivinílico (PVA), que les otorga señal ultrasonográfica permanente. Así mismo, todos presentan una aguja de 17G y pueden emplearse a través de punción directa o aguja coaxial (4).

Tabla 2. Modelos de la marca UltraClip™ Dual Trigger

Modo de uso	Modelo	Aguja		Marcador	
		Calibre (G)	Longitud (cm)	Material	Forma
Punción directa o aguja coaxial	862017D	17	10	Inconel™ 625	Ala
	862017DL	17	12	Inconel™ 625	Ala
	863017D	17	10	Titanio	Lazo
	863017DL	17	12	Titanio	Lazo
	864017D	17	10	BioDur™ 108	Bobina
	864017DL	17	12	BioDur™ 108	Bobina
	866017D	17	10	Titanio	Corazón
	867017D	17	10	BioDur™ 108	Venus

Fuente: Documento de información de compra para marcadores de tejido mamario de la empresa BD (1, 4).

Figura 3. UltraClip™ Dual Trigger



Fuente: Marcadores de biopsia para tejido mamario de la empresa BD(2)

Devicor Medical Products

La empresa Devicor Medical Products, Inc. comercializa modelos de clips metálicos radiopacos, asociados a un polímero hidratable con función ecogénica que limita la migración del marcador. Estos productos son compatibles con los dispositivos de biopsia Mammotome® revolve, Mammotome® y Mammotome® elite. En España, la empresa Leleman S.L. es la encargada de la distribución. Uno de los productos de esta empresa ha sido empleado como marcador para ganglio en diversos estudios.

- HydroMARK™

Comprende un total de 16 modelos (Tabla 3) realizados en titanio y rodeados por un hidrogel hidratable que permite su detección por ultrasonografía hasta 12 meses después de la implantación. Así mismo, son detectables por RM gracias a que emiten una señal clara en secuencias T2 (5).

Tabla 3. Modelos de la marca HydroMARK™

Modo de uso	Modelo	Aguja		Marcador	
		Calibre (G)	Longitud (cm)	Material	Forma
Mammotome® revolve	4010-05-08-T1	8	No especificado	Titanio	Barril
	4010-05-08-T3	8	No especificado	Titanio	Bobina abierta
	4010-05-08-T4	8	No especificado	Titanio	Mariposa
	4010-05-10-T1	10	No especificado	Titanio	Barril
	4010-05-10-T3	10	No especificado	Titanio	Bobina abierta
	4010-01-08-T4	10	No especificado	Titanio	Mariposa
Mammotome® ST/MR	4010-01-08-T1	8	No especificado	Titanio	Barril
	4010-01-08-T3	8	No especificado	Titanio	Bobina abierta
	4010-01-08-T4	8	No especificado	Titanio	Mariposa
Mammotome®	4010-01-11-T1	11	No especificado	Titanio	Barril
	4010-01-11-T3	11	No especificado	Titanio	Bobina abierta
	4010-01-11-T4	11	No especificado	Titanio	Mariposa
Mammotome® elite o aguja gruesa	4010-02-15-T1	15	No especificado	Titanio	Barril
	4010-02-15-T3	15	No especificado	Titanio	Bobina abierta
	4010-02-15-T4	15	No especificado	Titanio	Mariposa
	4010-02-18-T3	18	No especificado	Titanio	Bobina abierta

Fuente: Marcadores de la casa comercial Mammotome® (5).

Hologic

La empresa Hologic comercializa una variedad de productos con marcadores metálicos radiopacos de formas variables. Entre ellos, únicamente el producto Tumark® ha sido empleado como marcador en el ganglio. La casa comercial Hologic, ha indicado que además de Tumark®, sus marcadores SecurMark® y TriMark® son susceptibles de ser empleados para el marcaje ganglionar. Pese a no haber sido detectados en estudios científicos se han incluido en esta ficha de emergentes por existir la posibilidad de su incorporación futura².

- Tumark®

Esta marca consta de 20 modelos (Tabla 4) con marcadores metálicos de nitinol no absorbibles. Estos marcadores están diseñados para mantener una señal ultrasonográfica a largo plazo y ser visibles con otras técnicas de imagen como RM y rayos X (Figura 4). La mayoría de los modelos de esta marca presentan una aguja de 18G (6, 7).

2 Información proporcionada por la casa comercial Hologic.

Tabla 4. Modelos de la marca Tumark®

Modo de uso	Modelo	Aguja		Marcador	
		Calibre (G)	Longitud (cm)	Material	Forma
ATEC®	351250	12	36	Nitinol	U
	351252	9	36	Nitinol	U
Celero®, Sertera® y dispositivos que emplean aguja gruesa*	351230	18	10	Nitinol	Esférica
	351220	18	10	Nitinol	Q
	351210	18	10	Nitinol	X
	351232	18	12	Nitinol	Esférica
	351222	18	12	Nitinol	Q
	351212	18	12	Nitinol	X
Eviva®	TUMARK-E13-S-VISION	18	12,9	Nitinol	Esférica
	TUMARK-E13-S-X	18	12,9	Nitinol	X
	TUMARK-E13-S-Q	18	13,2	Nitinol	Q
	TUMARK-E13-P-Q	18	13,5	Nitinol	Q
	TUMARK-E13-P-VISION	18	13,3	Nitinol	Esférica
	TUMARK-E13-P-X	18	13,3	Nitinol	X
Brevera®	TUMARK-BREV-P-VISION	18	12,3	Nitinol	Esférica
	TUMARK-BREV-P-X	18	12,3	Nitinol	X
	TUMARK-BREV-S-VISION	18	12,7	Nitinol	Esférica
	TUMARK-BREV-S-X	18	12,7	Nitinol	X
	TUMARK-BREV-S-Q	18	12,9	Nitinol	Q
	TUMARK-BREV-P-Q	18	12,5	Nitinol	Q

Fuente: Marcadores de biopsia Tumark®(6)
 * Estos dispositivos no se comercializan en el mercado europeo.³

Figura 4. Tumark®



Fuente: Tumark® (6, 8)

- SecurMark®

Estos marcadores están formados por dos componentes: 1) Un marcador permanente de titanio o acero inoxidable que se sitúa en la parte interna; 2) Un material bioabsorbible a modo de sutura que forma una red entorno al marcador metálico (Figura 5). El material bioabsorbible reduce la migración al reducir el movimiento del marcador e incrementa la señal ultrasonográfica durante un corto periodo de tiempo (3-4 semanas). Así mismo, estos marcadores también pueden ser detectados por RM y rayos X. Existen diferentes modelos compatibles con dispositivos de

3 Información aportada por la casa comercial Hologic.

biopsia como ATEC®, Eviva®, Brevera®, Celero®, Sertera® y otros dispositivos de biopsia con aguja gruesa (7-10) (Tabla 5).

Tabla 5. Modelos de la marca SecurMark®

Modo de uso	Modelo	Aguja		Marcador	
		Calibre (G)	Longitud (cm)	Material	Forma
ATEC®	Smark-ATEC-13-09	9	13	Titanio	Corcho
	Smark-ATEC-2s-13-09	9	13	Titanio	Sombrero de copa
	Smark-A3609-ss1*	9	36	Acero inoxidable	Hebilla
	Smark-ATEC-2s-36-09	9	36	Titanio	Sombrero de copa
	Smark-ATEC-36-09	9	36	Titanio	Corcho
	Smark-ATEC-36-12	12	36	Titanio	Corcho
	Smark-A1312-ss2*	12	13	Titanio	Infinito
	Smark-ATEC-13-12	12	13	Titanio	Corcho
ATEC® RM	Smark-M-ss1*	12	13	Acero inoxidable	Hebilla
	Smark-M-ss2*	12	13	Acero inoxidable	Infinito
	Smark-M-ss3*	12	13	Acero inoxidable	Semáforo
Eviva® y Brevera®	Smark-Eviva-10	12	10	Titanio	Corcho
	Smark-Eviva-2s-10	12	10	Titanio	Sombrero de copa
	Smark-E13-ss1*	12	13	Acero inoxidable	Hebilla
	Smark-E13-ss2*	12	13	Acero inoxidable	Infinito
	Smark-E13-ss3*	12	13	Acero inoxidable	Semáforo
	Smark-Eviva-13	12	13	Titanio	Corcho
	Smark-Eviva-2s-13	12	13	Titanio	Sombrero de copa
Celero®, Sertera® y dispositivos de biopsia con aguja gruesa*	Smark-Celero	15	10	Titanio	Corcho
	Smark-Celero-2S	15	10	Titanio	Sombrero de copa
	Smark-U-ss1	15	10	Acero inoxidable	Hebilla
	Smark-U-ss2	15	10	Acero inoxidable	Infinito
	Smark-U-ss3	15	10	Acero inoxidable	Semáforo

Fuente: Marcadores compatibles con biopsia estereotáxica (9), marcadores compatibles con biopsia guiada con ultrasonidos (8), marcadores compatibles con biopsia guiada por RM (10).
Estos dispositivos no se comercializan en el mercado europeo.

Figura 5. SecurMark®



Fuente: Marcador SecurMark® (7, 11). En esta imagen se incluyen los marcadores ss1, ss2 y ss3 con forma de hebilla, infinito y semáforo respectivamente que no se comercializan en el mercado europeo*.

4 Información aportada por la casa comercial Hologic.

- TriMark®

En esta marca encontramos modelos compatibles con dispositivos de biopsia ATEC® y EVIVA® (Tabla 6). Así mismo, todos son detectables mediante rayos X, ultrasonidos y RM. Los marcadores están realizados en titanio y tienen formas de corcho o reloj de arena (Figura 6) (7-10).

Tabla 6. Modelos de la marca TriMark®

Modo de uso	Modelo	Aguja		Marcador	
		Calibre (G)	Longitud (cm)	Material	Forma
ATEC®	TriMark TD 1312	12	13	Titanio	Corcho
	TriMarkTD-2S-13-12	12	13	Titanio	Reloj de arena
	TriMark TD 3612	12	36	Titanio	Corcho
	TriMarkTD-2S-36-12	12	36	Titanio	Reloj de arena
	TriMarkTD-2S-13-09	9	13	Titanio	Reloj de arena
	TriMark TD 1309	9	36	Titanio	Corcho
	TriMark TD 3609	9	36	Titanio	Corcho
	TriMarkTD-2S-36-09	9	36	Titanio	Reloj de arena
ATEC® RM	TriMarkTD-13MR	9	13	Titanio	Corcho
	TriMarkTD-2s-13MR	9	13	Titanio	Reloj de arena
Eviva®	TriMark-Eviva-10	15	10	Titanio	Corcho
	TriMark-Eviva-2S-10	15	10	Titanio	Reloj de arena
	TriMark-Eviva-13	15	13	Titanio	Corcho
	TriMark-Eviva-2S-13	15	13	Titanio	Reloj de arena

Fuente: Marcadores compatibles con biopsia estereotáxica(9), marcadores compatibles con biopsia guiada con ultrasonidos (8), marcadores compatibles con biopsia guiada por RM (10).

Figura 6. TriMark®



Fuente: Marcador TriMark® (11)

BIP GmbH

Entre el catálogo de la empresa BIP GmbH únicamente se ha localizado un marcador empleado en ganglio, el O-Twist™.

- O-Twist™

Este marcador consiste en un anillo metálico introducido en el tejido mediante agujas rectas o curvas de 18G de diámetro (12, 13).

Clips quirúrgicos

Estos clips tienen diversas funciones en los procedimientos quirúrgicos y, pese a que en las casas comerciales no figuran como marcadores para ganglio, en un estudio recuperado en la búsqueda bibliográfica se han identificado dos modelos de clips quirúrgicos empleados con este propósito. Uno de ellos, LigaClip®, está producido por la empresa Ethicon. Por su parte, el otro marcador se denomina SurgiClip™ y es producido por la empresa Covidien.

Breve descripción de la tecnología

El tratamiento y pronóstico en pacientes diagnosticados con cáncer de mama están estrechamente relacionados con el estado de los ganglios linfáticos de la axila. Como resultado, en pacientes con diagnóstico o sospecha de cáncer de mama es necesario realizar una evaluación del estado del ganglio. Para ello, siguiendo criterios clínicos y de imagen, en caso de sospecha de afectación ganglionar, se toma una muestra del ganglio sospechoso empleando la técnica de aspiración con aguja fina (FNA, del inglés *fine needle aspiration*) o punción con aguja gruesa (CNB, del inglés *core needle biopsy*). La evaluación de los marcadores cancerígenos del ganglio determinará el tratamiento a seguir. En el caso de que no exista sospecha de afectación ganglionar o punción negativa (cN0), el *gold standard* es la realización de la biopsia del ganglio centinela (BSGC). Sin embargo, en presencia de metástasis en el ganglio (cN+) se aplica quimioterapia neoadyuvante (QTNA) con el objetivo de producir una respuesta patológica completa, es decir, la eliminación de las células cancerosas del ganglio (14, 15). Actualmente, después de la aplicación del tratamiento existe un abanico de opciones diagnóstico/terapéuticas. La más empleada hasta el momento era la disección completa de los ganglios axilares. Sin embargo, varios estudios han puesto de manifiesto que los pacientes que presentan una respuesta patológica completa no obtienen un mayor beneficio con la disección axilar comparado con estrategias más conservadoras. Por ello, es necesario valorar el estado de la axila después de la QTNA para valorar el efecto del tratamiento y seleccionar los pacientes donde se ha producido una respuesta patológica completa (14-17).

Uno de los métodos que facilita la estadificación axilar después de la QTNA es la BSGC. Esta técnica consiste en la biopsia de el/los ganglios centinela. Actualmente, el estándar aplicado para la detección de estos ganglios consiste en la inyección de dos trazadores en el área de influencia del tumor. Generalmente uno es un tinte azul (azul de isosulfán o azul de metileno), mientras que otro es un coloide con un marcaje radioactivo como tecnecio (99mTc). Estos marcadores difunden a través del sistema linfático marcando los ganglios que drenan la linfa desde la zona del tumor (ganglios centinela) (15, 17). Inicialmente se postuló que la BSGC era suficiente para la estadificación axilar. Sin embargo, el elevado número de falsos negativos detectados en varios estudios clínicos (NSABP B-27, ACOSOG Z1071, GANEA 2, SENTINA y SN-FNAC) impulsó el desarrollo de una técnica complementaria, la biopsia del ganglio marcado con clip (BCLIP). Esta técnica emplea un marcador o clip para señalar el ganglio positivo detectado en la evaluación inicial del estado de los ganglios (antes de la aplicación de la QTNA). La presencia del marcador permite localizar y realizar una disección específica del ganglio marcado después de la quimioterapia. La biopsia de este ganglio en combinación con la biopsia de dos o más ganglios centinela se denomina disección axilar dirigida (DAD). El reducido porcentaje de falsos negativos de la DAD evita la disección completa de los ganglios axilares y sus comorbilidades asociadas en pacientes con respuesta patológica completa (14, 16, 17).

En la actualidad, la principal dificultad de la DAD reside en la localización del ganglio marcado o clip después de la QTNA. Esto es debido a que la aplicación de la quimioterapia provoca la migración del marcador e induce fibrosis del tejido y otros cambios morfológicos. En un 30% de los casos, el ganglio clip no coincide con el ganglio centinela, esto explica el elevado número de falsos

negativos encontrado en los estudios clínicos que evaluaron el uso de la BSGC como único método de estadiaje axilar. Por ello, el éxito en la localización del marcador y recuperación del ganglio clip es vital para reducir la tasa de falsos negativos (14, 16, 17).

Esta dificultad técnica trata de resolverse mediante el desarrollo de marcadores que permitan localizar con facilidad el ganglio clip. En este informe nos centraremos en los clips metálicos, habitualmente realizados en acero inoxidable o titanio. Estos pueden estar asociados a polímeros que favorecen su detección mediante ecografía, limitan su migración y pueden tener propiedades hemostáticas como hidrogeles, colágeno, PGA o PVA. Con respecto a localización de estos clips metálicos para la extracción del ganglio existen dos posibles estrategias: 1) El clip puede ser localizado en el momento de extracción del ganglio, en el quirófano, mediante un dispositivo de imagen como la ultrasonografía intraoperatoria; 2) La localización puede realizarse antes de la cirugía con una técnica que facilite su detección en el momento de la extracción. Dentro de estas técnicas de localización preoperatoria, la más empleada es el marcaje con arpón. Esta técnica consiste en visualizar el clip mediante una técnica de imagen e introducir un arpón metálico que quede adherido al ganglio, permitiendo que el cirujano lo localice en el momento de la extracción quirúrgica. Sin embargo, en la actualidad han ganado relevancia otras técnicas de localización que son también empleadas, en lugar de los clips metálicos, como marcadores antes de la QTNA. Entre estas técnicas podemos encontrar algunas más establecidas en la práctica clínica como el marcaje con carbón, las semillas de radioyodo o las semillas ferromagnéticas. Así mismo, existen otras alternativas más novedosas como marcadores de radiofrecuencia (RFID) y tecnología de radar e infrarrojos. El uso de estos métodos permite emplear un dispositivo de detección para rastrear la presencia del localizador durante la cirugía y recuperar así el ganglio marcado con el clip (14, 16, 17).

Pese a que queda fuera del objetivo de este informe, el uso de estas nuevas técnicas de localización como marcadores antes de la QTNA es postulado por algunos autores como una estrategia superior a los marcadores metálicos. La evidencia publicada en los próximos años permitirá discernir qué método presenta una mejor relación de coste/efectividad (18).

Población diana

Esta tecnología diagnóstica presenta grandes implicaciones terapéuticas para los pacientes de cáncer de mama con diagnóstico positivo de ganglios axilares y candidatos a recibir QTNA. La realización con éxito de la DAD permite evaluar el efecto de la QTNA en los ganglios afectados con un bajo porcentaje de falsos negativos. Por lo tanto, reduce el número de pacientes que son sometidos a una disección completa de los ganglios, técnica relacionada con efectos adversos como el linfedema, asociado a una reducción de la calidad de vida de este grupo de pacientes (14, 19).

Descripción de la patología a la que se aplica la tecnología

El cáncer debe su desarrollo a 6 procesos anómalos que caracterizan la célula tumoral: 1) Evasión de la apoptosis, 2) Capacidad ilimitada de división, 3) Angiogénesis aumentada, 4) Resistencia a señales de no crecimiento, 5) Inducción de señales de crecimiento propias y 6) Capacidad de metástasis. Esta combinación de procesos recibe el nombre de carcinogénesis y se desencadena por una combinación de factores genéticos y ambientales (20). Este proceso puede ocurrir en cualquier célula del organismo, dando lugar a los diferentes tipos de cáncer. Un factor genético destacable es la presencia de mutaciones en genes implicados en el desarrollo y reparación celular, ejemplo de ello son las mutaciones en los genes BCRA1 y 2 que presentan elevada penetrancia y explican un porcentaje significativo del cáncer de mama hereditario. Así mismo, las mutaciones en genes como TP53, CDH1, PTEN y STK11, entre otros, también están estrechamente relacionadas con el desarrollo del cáncer. Por su parte, los factores ambientales se agrupan en el llamado estilo de

vida occidental, caracterizado por una dieta no equilibrada, tabaquismo y poca actividad física. Así mismo, en el riesgo de padecer cáncer de mama también participan factores reproductivos como el descenso de la natalidad, el aumento de la edad a la que se tiene el primer hijo y las bajas tasas de lactancia materna (20, 21).

El cáncer de mama está formado por un grupo heterogéneo de tumores que inicialmente se clasificaron según criterios histológicos. Sin embargo, bajo este criterio se agrupaban con el mismo nombre tumores de naturaleza distinta, provocando diferencias en el éxito de los tratamientos y pronóstico del paciente. Fue a partir de los 2000 cuando se comenzó a emplear el perfil molecular del tumor para realizar una clasificación más precisa. Actualmente podemos diferenciar los siguientes tipos de cáncer de mama:

- **Cáncer de mama luminal:** Se caracteriza por una expresión positiva del receptor de estrógenos (RE). A su vez, puede dividirse en luminal tipo A o B dependiendo de los niveles del receptor de progesterona (RP) y genes asociados con la proliferación como Ki-67 (22-24).
- **Cáncer de mama con sobreexpresión de HER-2:** Se caracteriza por presentar una elevada expresión de HER-2 y genes de proliferación. Este tipo de cáncer se desarrolla rápido, pero es sensible a tratamientos dirigidos contra la proteína HER-2 (23).
- **Cáncer de mama triple negativo (CMTN):** Se caracteriza por no presentar expresión de RE, RP ni HER-2. Según el trabajo de Lehman *et al* empleando microarrays, podemos diferenciar varios subtipos de cáncer de mama triple negativo como: *basal-like 1*, *basal-like 2*, *mesenquimal* y *luminal androgen receptor* (22, 25, 26).

Área de especialización/abordaje

El manejo del paciente con cáncer de mama entra dentro de las funciones asociadas al área de oncología. Sin embargo, las pruebas de imagen para la detección de los ganglios sospechosos y los marcadores clip requieren de la participación del área de radiología. Así mismo, la recuperación y análisis de los ganglios también hace necesaria la implicación de las áreas de cirugía y anatomía patológica. Por lo tanto, esta tecnología precisa de un abordaje multidisciplinar que engloba varias áreas de especialización.

Dirección web de los documentos publicados

No se han recuperado documentos publicados por otras agencias de evaluación relacionados con los clips metálicos para el marcaje del ganglio.

Desarrollo y uso de la tecnología

Grado de desarrollo de la tecnología

Actualmente, la DAD es una tecnología en grado de difusión que comienza a citarse en algunas guías de práctica clínica como la realizada por la SEOM, donde se recomienda su uso con un grado de recomendación IIB (27). Esto es un reflejo de la notoriedad que ha ganado la DAD en los últimos años como alternativa para la estadiaje de los ganglios axilares. Su éxito depende de la utilización de marcadores que permitan una alta tasa de recuperación del ganglio marcado. Dentro de la gama de marcadores empleados, los metálicos que valoramos en este informe cuentan con los certificados necesarios para su distribución y están actualmente establecidos en el sistema sanitario como marcadores de tejido mamario. Sin embargo, varios de ellos ya son empleados como marcadores axilares por algunos grupos. Otros marcadores, actualmente en fase de investigación, es probable que agilicen la implantación de la DAD en los próximos años (16, 19).

Tipo y uso de la tecnología

La DAD tiene un uso diagnóstico que facilita el estadiaje de los pacientes después de la QTNA mediante un procedimiento menos invasivo y más conservador que el procedimiento actual. Esta tecnología permite evitar la disección completa de los ganglios axilares en los pacientes donde la QTNA produce una respuesta patológica completa (40/50% de los casos) (16, 17).

Lugar o ámbito de aplicación de la tecnología

Esta técnica diagnóstica requiere la realización de pruebas de imagen y un procedimiento quirúrgico para la recuperación de los ganglios marcados. Así mismo, es necesario un análisis para la detección de marcadores tumorales que debe ser valorado por un oncólogo. Por lo tanto, esta tecnología se aplica en hospitales terciarios con servicio de oncología, radiología, cirugía y anatomía patológica.

Relación con tecnologías previas

La terapia neoadyuvante sistémica tradicionalmente se ha empleado para reducir el tamaño de los tumores inoperables y facilitar la cirugía. Sin embargo, en los últimos años el uso de esta terapia se ha extendido a tumores operables triple negativos y HER-2 positivos, donde puede lograr una respuesta patológica completa en mama y ganglio en un 40/50% de los casos. Antes de este cambio de paradigma, todos los pacientes con afectación axilar eran sometidos a una disección completa de los ganglios linfáticos, provocando comorbilidades como dolor, linfedema o entumecimiento del brazo. Con la aparición de esta nueva indicación en el uso de la quimioterapia neoadyuvante, surge la posibilidad de evitar la disección completa de los ganglios axilares en pacientes con respuesta patológica completa a la QTNA. En este nuevo contexto es necesaria una técnica diagnóstica que permita valorar el efecto de la QTNA sobre el tejido linfático (16, 17).

Con este objetivo han surgido estrategias quirúrgicas y de imagen poco invasivas. Entre las de imagen encontramos: ultrasonidos, PET(tomografía de emisión de positrones, del inglés *Positron emission tomography*)/TC(Tomografía Computarizada) y RM, que presentan una sensibilidad de 70%, 63% y 61% respectivamente, siendo demasiado baja para realizar un correcto estadiaje axilar (28). Por su parte, las técnicas quirúrgicas permiten obtener una biopsia del tejido sospechoso y, por tanto, su sensibilidad es mayor. Inicialmente, la técnica que se postuló como candidata para la

evaluación del tejido linfático fue la BSGC. Sin embargo, la elevada cantidad de falsos negativos de esta técnica llevó a desarrollar nuevas alternativas. Una de ellas fue la mejora de la BSGC empleando dos trazadores y extrayendo, al menos, tres ganglios, permitiendo así la reducción de la tasa de falsos negativos hasta el 4% como detallan algunos autores (28, 29). Otra alternativa desarrollada para reducir la tasa de falsos negativos fue la técnica de biopsia del ganglio clip (BCLIP). Esta se postuló como técnica complementaria a la BSGC y consiste en el marcaje del ganglio con metástasis para su recuperación después de la QTNA. La combinación de BCLIP y BSGC constituye la DAD, que por tanto es una técnica sustitutoria de la disección axilar en los pacientes con respuesta patológica completa a QTNA. En la actualidad, la principal dificultad de la DAD reside en la recuperación del ganglio marcado. Esto se debe a la migración del marcador y a cambios morfológicos provocados por la terapia neoadyuvante. Esta dificultad técnica trata de resolverse mediante una amplia gama de marcadores con diferentes propiedades y estrategias de detección (16, 17). Con el desarrollo de nuevos marcadores y técnicas de detección más precisas muchos autores contemplan la posibilidad de realizar la técnica BCLIP en solitario, con una tasa de falsos negativos similar a la DAD. Esto permitiría salvar más tejido y reducir aún más las comorbilidades en comparación con la DAD (29).

Tecnología alternativa en uso actual

En los últimos años el tratamiento axilar en pacientes con cáncer de mama ha sufrido una modificación gradual hacia alternativas más conservadoras gracias a los avances en tratamiento y diagnóstico. Esta desescalada comenzó en los 90 con el empleo de la BSGC en pacientes con axila negativa para marcadores tumorales. Posteriormente, gracias al cambio de paradigma en el uso de la QTNA este cambio se extendió a pacientes con respuesta patológica completa. El objetivo de estas alternativas terapéuticas/diagnósticas es reducir los efectos secundarios y mejorar las condiciones de vida de los pacientes reduciendo la cantidad de tejido afectado. Actualmente, para el tratamiento de cáncer de mama con afectación de los ganglios el *gold standard* es la disección completa de los ganglios axilares. Esta técnica consiste en la extracción del tejido linfático axilar y produce una considerable comorbilidad asociada a linfedema, problemas de movilidad, debilidad y parestesia (30).

El tejido linfático axilar se divide en tres niveles según la relación entre los ganglios linfáticos y el músculo pectoral menor. La cantidad de tejido a extraer es un compromiso entre mayor comorbilidad y la posibilidad de dejar tejido canceroso sin extraer. La disección habitual se realiza en los niveles I y II, donde suelen extraerse más de 10 ganglios, siendo el número de ganglios extraído inversamente proporcional al riesgo de recurrencia. Por su parte, la extracción de los ganglios del nivel III no se recomienda para el estadiaje axilar por producir elevada comorbilidad y estar asociada a una baja tasa de falsos negativos (0.2-3.1%) comparado con la evaluación del nivel I y II en solitario (31).

Por tanto, en pacientes con afectación en los ganglios y sometidos a QTNA hoy en día coexisten cuatro aproximaciones: 1) Disección axilar completa, la alternativa terapéutica clásica; 2) Biopsia selectiva del ganglio centinela empleando dos trazadores y extrayendo tres o más ganglios; 3) Disección axilar dirigida; 4) Biopsia selectiva del ganglio clip o marcado (16, 29). En las nuevas guías SEOM publicadas en 2023, se refiere que en pacientes con tumores cN+ y buena respuesta tras la QTNA, se podría omitir la linfadenectomía axilar si la evaluación de, al menos, 3 ganglios centinelas es negativa, o si la DAD es negativa (nivel de recomendación IIB) (27). En esta línea también se sitúa la *European Society of Medical Oncology* (ESMO), que recomienda la realización de la DAD junto con la BSGC empleando dos trazadores con un grado de recomendación IIB (17, 32). Con respecto al uso de la BCLIP en solitario, existen estudios que indican que su empleo junto a la BSGC reduce significativamente la tasa de falsos negativos, mientras que otros autores postulan que no existe diferencia significativa. De demostrarse que la BCLIP es segura en solitario, permitiría reducir el tejido linfático extraído y, por lo tanto, las comorbilidades asociadas al estadiaje axilar (29). Sin embargo, también existen autores que no recomiendan la BCLIP, ni en solitario ni como combinación a la BSGC (28).

Aportación de la nueva tecnología en relación a la tecnología en uso actual

La DAD permite evitar la disección de los ganglios axilares en los pacientes con respuesta patológica completa a la QTNA. En estos casos la técnica permite preservar mayor cantidad de tejido linfático y, por tanto, reducir la comorbilidad del paciente. Además, la BSGC y la recuperación del ganglio clip pueden realizarse en la misma intervención, por lo que la DAD no presenta mayor dificultad que la BSGC y permite reducir el número de falsos negativos de esta técnica (16).

Licencia, reintegro de gastos u otras autorizaciones

Becton Dickinson and Company (BD)

Los marcadores UltraCor™ Twirl™, UltraClip™ y UltraClip™ Dual Trigger cuentan con el marcado CE que permite su comercialización en Europa y con la aprobación de la FDA. Así mismo, los marcadores UltraCor™ Twirl™ y UltraClip™ Dual Trigger presentan la certificación ISO 13485:2016 (33-35).

Devicor Medical Products

El HydroMARK™ de la empresa Devicor Medical Products cuenta con el marcado CE y presenta aprobación de la FDA número K212158 para su uso como marcador en mama y ganglio (36).

Hologic

Dentro de la casa comercial Hologic, el marcador Tumark® presenta el marcado CE conforme a la normativa 93/42/ECC certificado por MEDCERT con número 7253GB410190814. Por su parte, SecurMark® y TriMark® presentan marcado CE número CE544674⁵.

BIP GmbH

El marcador O-Twist™ producido por la empresa BIP GmbH tiene aprobado el marcado CE (13).

Clips quirúrgicos

Con respecto a los clips quirúrgicos empleados como marcadores, el producto SurgiClip™ cuenta con marcado CE de clase IIb de acuerdo con la Directiva Europea de Productos Sanitarios 93/42/CEE (37). Para el producto LigaClip® el marcado CE no ha podido ser verificado.

⁵ Información aportada por la empresa Hologic.

Importancia sanitaria de la condición clínica o la población a la que aplica

Incidencia/prevalencia

El cáncer de mama suma el 36% de todos los pacientes oncológicos, siendo el segundo con más incidencia por detrás del cáncer colorrectal y el tipo de cáncer más frecuente en mujeres. Su incidencia no ha parado de crecer en las últimas décadas con un aumento aproximado del 3.1% anual a nivel mundial, pasando de 641 000 casos en 1980 a más de 1.6 millones de casos en 2010 y más de dos millones en 2021 (21, 38). Este incremento es especialmente acusado en los países más industrializados, donde se desarrollan la mitad de los casos mundiales debido al incremento en los factores de riesgo, entre los que destacan el envejecimiento de la población y el estilo de vida occidental. Con respecto a la situación en España, en 2021 se diagnosticaron 33 375 nuevos casos que se estima que lleguen a los 35 000 casos anuales en 2023 (20, 39, 40). Con respecto a la prevalencia total, en España se situó en 516 827 casos y la prevalencia a los 5 años en 144 233 casos. A nivel mundial, los casos ascienden a 7 790 717, representando un 17.7% del total de prevalencia de cáncer a 5 años (40).

Carga de la enfermedad

En el año 2020 se produjeron 685 000 muertes a nivel global derivadas del cáncer de mama, siendo el 6.9% del total de muertes. En España, el cáncer de mama provocó la muerte de 6614 personas en 2021, el 5.8% del total de muertes por cáncer. Dada la elevada incidencia citada anteriormente, el impacto en la mortalidad sería mayor sino fuera por el desarrollo de un diagnóstico temprano basado en el éxito del cribado por imagen empleando la mamografía. Esta técnica presenta un 75-95% de sensibilidad y 80-95% de especificidad, lo que permite diagnosticar en un estadio previo donde el éxito de tratamiento ronda el 70-80%. Los programas de cribado junto al desarrollo de nuevos tratamientos son los responsables de que la mortalidad del cáncer de mama siga contenida y con un perfil descendente durante los últimos 30 años (38, 41-43).

Requerimientos para usar la tecnología

Requerimiento de infraestructura y formación

La implantación de los marcadores metálicos generalmente se realiza de forma ecoguiada en los ganglios donde la presencia de marcadores tumorales ha sido confirmada mediante biopsia. Por lo tanto, en la aplicación del marcador es necesaria la presencia de un radiólogo y un dispositivo ultrasonográfico. Así mismo, es necesario que los ganglios hayan sido examinados por un patólogo experto en patología mamaria (16). Estos requerimientos son habituales en la práctica clínica, por lo que la implantación del marcador no requiere una infraestructura adicional.

Sin embargo, dependiendo de la técnica empleada para la localización del marcador esta tecnología puede presentar diferentes requerimientos. En el caso de la localización con arpón es necesario que el paciente acuda a una consulta previa a la cirugía donde se localiza el clip e inserta el arpón. Por otro lado, si se emplea ultrasonografía intraoperatoria el quirófano debe disponer de este dispositivo. En el caso de las semillas magnéticas, es necesaria una consulta preoperatoria para insertar las semillas en la posición del marcador. De forma similar, la tecnología de localización basada en radar e infrarrojos, así como la RFID precisan de una consulta preoperatoria y la compra de los dispositivos y sondas a las casas comerciales correspondientes. Por último, la tecnología de localización que se prevé podría tener un mayor impacto en la infraestructura y formación del personal son las semillas radioactivas. El uso de semillas de radioisótopos de yodo 125 (I^{125}) descrito por algunos grupos de investigación, requiere seguir unos protocolos para el manejo y almacenamiento del material radioactivo que precisan de infraestructuras específicas y personal especializado (16, 17).

Coste y precio unitario

Becton Dickinson and Company (BD)

Los marcadores UltraCor™ Twirl™, UltraClip™ y UltraClip™ Dual Trigger tienen un precio que oscila entre los 90-100€/IVA/unidad. El formato de distribución de estos productos es en cajas de 5 unidades⁶.

Devicor Medical Products

Con respecto al marcador HydroMARK™ no se ha obtenido un precio oficial por parte de la casa comercial. Sin embargo, se ha recuperado una referencia que indica un precio aproximado de 30\$ en 2021 (19.97€ estimados en 2023) (44).

Hologic

Dentro de la casa comercial Hologic, los marcadores Tumark®, SecurMark® y TriMark® tienen un coste aproximado de 98€/unidad⁷.

6 Información aportada por la empresa BD.

7 Información aportada por la empresa Hologic.

BIP GmbH

No se ha obtenido el coste del marcador O-Twist™ por parte de la empresa BIP GmbH, pero una publicación que compara diferentes tipos de marcadores le asigna un precio aproximado de 120\$/unidad en 2021 (79.89€ estimados en 2023) (44).

Clips quirúrgicos

Con respecto a los clips quirúrgicos no se ha recuperado información oficial de su coste.

Resultados

Evidencia localizada

A fecha de abril de 2023 se realizó una búsqueda sistemática basada en unos criterios establecidos previamente. En el anexo 1 se encuentra una tabla que contiene las bases de datos consultadas, la estrategia de búsqueda y los criterios empleados para incluir/excluir los estudios. La búsqueda recuperó 424 resultados de los que se seleccionaron 20 referencias entre las que se encontró una revisión sistemática. Todos los estudios presentaron información referente a la eficacia/efectividad o seguridad de la tecnología y ninguno realizó una evaluación económica.

La revisión sistemática publicada por Man *et al* (45) incluye 15 estudios publicados entre 2015 y 2019 que comprenden un total de 703 pacientes. De entre estas referencias, 4 estudios prospectivos y 2 retrospectivos fueron seleccionados por adaptarse a nuestros criterios de inclusión, un total de 235 pacientes (algunos estudios emplean más de un marcador por paciente). Entre estos estudios el clip metálico más empleado fue el HydroMark®, utilizado en 5 estudios. En dos de estos estudios se empleó en combinación con otros marcadores como el Tumark®. Por su parte, los clips quirúrgicos LigaClip® y SurgiClip™ únicamente fueron empleados en un estudio. Con respecto al método de recuperación del ganglio marcado, el arpón fue empleado en 5 trabajos y los ultrasonidos intraoperatorios en uno (Tabla 7).

En relación a los estudios primarios, la búsqueda recuperó 13 publicados entre 2020 y 2023. Dos de estos artículos fueron publicados en 2020, cinco en 2021, cinco en 2022 y por último uno en 2023. Entre estos estudios los marcadores más empleados fueron HydroMark® (6 estudios), seguido del Tumark® (4 estudios), el UltraCor™Twirl™ (3 estudios), UltraClip™ Dual Trigger (2 estudios) y UltraClip™ (2 estudios). Varios de estos estudios emplean diferentes marcadores y muestran los datos de forma agregada, lo que dificulta extraer conclusiones sobre los marcadores empleados. En cuanto al método de localización, el más empleado fue el arpón (5 estudios). En la tabla 7 se recogen las principales características de los estudios recuperados.

Tabla 7. Marcadores metálicos empleados en los estudios incluidos

Estudio	Marcador	Localización	n
Balasubramanian <i>et al</i> (46)	HydroMark®	Arpón	25 pacientes
Barry <i>et al</i> (47)	UltraCor™Twirl™	Semilla magnética	74 pacientes (78 clips)
Flores-Funes <i>et al</i> (48)	HydroMark®/ Tumark®	Arpón	23 pacientes
Flores-Funes <i>et al</i> (49)	Tumark®	Arpón	60 pacientes (74 clips)
Garcia-Novoa <i>et al</i> (50)	HydroMark®	Arpón	42 pacientes
Hartmann <i>et al</i> (51)	HydroMark®	Arpón	30 pacientes
Has Simsek <i>et al</i> (52)	UltraCor™Dual Trigger	Arpón/Semilla radiactiva	15 pacientes
Kim <i>et al</i> (53)	Clip quirúrgico	Arpón	20 pacientes (24 clips)
Kuemmel <i>et al</i> (54)	Tumark®/ O-Twist™	Arpón	423 pacientes
Laws <i>et al</i> (55)	HydroMark®	Semilla magnética/Radar e infrarrojos/ RFID	57 pacientes (58 clips)
Lim <i>et al</i> (56)	HydroMark®/ UltraCor™Twirl™/ UltraCor™Dual Trigger/ UltraClip™	SMART	14 pacientes (25 nodos)
Mariscal Martínez <i>et al</i> (57)	HydroMark®/ Tumark®/ UltraCor™Twirl™	Semilla magnética	29 pacientes (30 clips)

Estudio	Marcador	Localización	n
Miller <i>et al</i> (58)	No reportado	Semilla magnética	134 pacientes (136 clips)
Pinto <i>et al</i> (59)	HydroMark®	US intraoperatoria	37 pacientes
Pinto <i>et al</i> (60)	HydroMark®	Tinte de carbono	18 pacientes
Plecha <i>et al</i> (61)	HydroMark®	Arpón	91 Pacientes
Pulappadi <i>et al</i> (62)	UltraClip™	Arpón/US	27 pacientes
Siso <i>et al</i> (63)	HydroMark®	US intraoperatoria	46 pacientes
Weiss <i>et al</i> (64)	Tumark®	Semilla radiactiva	95 pacientes

Abreviaturas: **RFID**: *Radio frequency identification* (tecnología de identificación por radiofrecuencia); **SMART**: técnica de extracción de ganglios axilares con clip mediante marcas en la piel; **US**: ultrasonografía.
Fuente: elaboración propia con los datos extraídos de los estudios citados en la tabla.

Riesgos y seguridad

Con respecto a los riesgos y seguridad de esta tecnología, tres estudios recuperados en la búsqueda detallan los efectos adversos derivados del uso del clip. Por un lado, Laws *et al* (55) describe la presencia de seromas axilares en 7 pacientes e infección en 3 (n=57). A su vez, el equipo de Miller *et al* (58) describen tres pacientes con infecciones, uno de ellos con dolor (n=134). Por último, Flores-Funes *et al* (48) informan de la presencia de seromas en 4 pacientes (n=23). Así mismo, un paciente tuvo que ser reintervenido por la presencia de un hematoma.

Eficacia/efectividad

En la actualidad existe una amplia gama de clips para localizar los ganglios positivos para marcadores tumorales después de la QTNA. Así mismo, también existen diversas metodologías para realizar la extracción del ganglio marcado con el clip durante la cirugía. Debido a esta diversidad es difícil agrupar los resultados de los estudios y obtener conclusiones. Por ello, en el presente trabajo nos hemos centrado en los marcadores más empleados hasta la fecha, los marcadores metálicos con o sin polímero absorbente, diferenciando según el método empleado para su localización.

Debido a la heterogeneidad de la metodología, no todos los estudios incluidos recogen las mismas variables. Sin embargo, con el objetivo de determinar la eficacia/efectividad de esta tecnología empleando marcadores metálicos se han seleccionado las variables de resultado más comunes entre los artículos:

- Ratio de identificación del marcador
- Ratio de recuperación del ganglio marcado
- Tasa de falsos negativos

Ratio de identificación del marcador

La QTNA produce cambios fisiológicos que afectan al tejido del ganglio, dificultando la identificación del marcador. Por tanto, una de las principales variables de interés es la visualización del marcador después de la QTNA. La localización del clip puede realizarse con diversas técnicas de imagen como ultrasonografía, tomografía computerizada, rayos X o resonancia magnética. Esta variable fue recogida por 5 de los 6 artículos incluidos en la revisión de Man *et al* (45) y en 7 de los 13 estudios primarios recuperados. Dos de los estudios, Kuemmel *et al* (54) y Laws *et al* (55), emplean varios marcadores en cantidades similares y calculan el dato de identificación con datos agregados,

por lo que no se han tenido en cuenta en este apartado. A continuación se dividen los resultados recuperados según el marcador empleado en los diferentes estudios.

- HydroMark®

Un total de 6 estudios aportan datos sobre el ratio de identificación de este marcador. En 5 de ellos la detección es superior al 80%. Sin embargo, este dato tan elevado contrasta con una detección del 22% en otro de los estudios. En alguno de estos estudios se emplean otros marcadores, pero el HydroMark® es el mayoritario (Tabla 8). Ninguno de los trabajos especificó qué modelo de HydroMark® empleó.

Tabla 8. Ratio de identificación del marcador HydroMark®

Estudio	Tamaño de muestra	Ratio de identificación (%)	Modo de identificación
Balasubramanian <i>et al</i> (46)	25	25/25 (100)	US, RM
García-Novoa <i>et al</i> (50)	42	42/42 (100)	US
Hartmann <i>et al</i> (51)	30	25/30 (83.3)	US
Lim <i>et al</i> (56)	9	2/9 (22)	US
Mariscal Martínez <i>et al</i> (57)	28	28/28 (100)	US
Siso <i>et al</i> (63)	46	44/46 (95.6)	US

Abreviaturas: RM: imagen por resonancia magnética; US: ultrasonografía.
Fuente: Elaboración propia con los datos extraídos de los estudios citados en la tabla.

- Tumark®

El ratio de identificación de este marcador se describe en 3 estudios. Sin embargo, en uno de ellos se emplea una cantidad relevante de otros marcadores y el ratio de identificación se calcula de forma conjunta, por lo que no se ha tenido en cuenta. De los 2 estudios restantes, Flores-Funes *et al* (48) emplea únicamente el Tumark® y Mariscal Martínez *et al* (57) aporta los datos desagregados. Estos estudios muestran que este marcador es identificado en un gran porcentaje de casos (superior al 90%). Sin embargo, es necesario destacar que el artículo que describe los datos desagregados emplea únicamente un marcador Tumark® (Tabla 9).

Tabla 9. Ratio de identificación del marcador Tumark®

Estudio	Tamaño de muestra	Ratio de identificación (%)	Modo de identificación
Flores-Funes <i>et al</i> (48)	23	21/23 (91.3)	US
Mariscal Martínez <i>et al</i> (57)	1	1/1 (100)	US

Abreviaturas: US: ultrasonografía.
Fuente: Elaboración propia con los datos extraídos de los estudios citados en la tabla.

- UltraCor™Twirl™

El ratio de identificación para este clip se emplea en 2 estudios primarios recuperados por la búsqueda. El equipo de Lim *et al* (56) emplea 13 de estos marcadores y obtienen una identificación del 100%. Así mismo, el UltraCor™Twirl™ también se emplea en el trabajo de Mariscal Martínez *et al* (57), donde obtiene una ratio de identificación del 100%. Sin embargo, hay que destacar que en este estudio únicamente se emplea un marcador UltraCor™Twirl™ (Tabla 10).

Tabla 10. Ratio de identificación del marcador UltraCor™Twirl™

Estudio	Tamaño de muestra	Ratio de identificación (%)	Modo de identificación
Lim <i>et al</i> (56)	13	13/13 (100)	US
Mariscal Martínez <i>et al</i> (57)	1	1/1 (100)	US

Abreviaturas: US: ultrasonografía.
Fuente: Elaboración propia con los datos extraídos de los estudios citados en la tabla.

- UltraCor™Dual Trigger

El equipo de Lim *et al* (56) desarrolla un estudio empleando varios marcadores, donde se realiza un análisis desagregado por el tipo de marcador. Los autores obtienen una detección mediante US del 100% para el UltraCor™Dual Trigger. Sin embargo, las conclusiones obtenidas por este estudio tienen un alcance limitado al emplear únicamente 2 marcadores de este tipo.

- UltraClip™

Dos de los estudios primarios recuperados por la búsqueda emplean este marcador. Uno de ellos es el estudio de Lim *et al* (56) mencionado anteriormente, donde se muestra una detección del 0% empleando un marcador. Por el contrario, el estudio de Pulappadi *et al* (58) consigue detectar el 96.3% de los casos (Tabla 11).

Tabla 11. Ratio de identificación del marcador UltraClip™

Estudio	Tamaño de muestra	Ratio de identificación (%)	Modo de identificación
Lim <i>et al</i> (56)	1	0/1 (0)	US
Pulappadi <i>et al</i> (58)	27	26/27 (96.3)	US

Abreviaturas: US: ultrasonografía.
Fuente: Elaboración propia con los datos extraídos de los estudios citados en la tabla.

- Otros marcadores

Además de los marcadores descritos anteriormente, el equipo de Kim *et al* (53) emplea clips quirúrgicos de tipo metálico que no están especializados en el marcaje de ganglios, sino que se emplean de forma rutinaria en los servicios de cirugía. Los autores realizan un marcaje de 24 nodos linfáticos empleando clips quirúrgicos LigaClip® o SurgiClip™ y logrando una identificación del 100% mediante la técnica de fluoroscopia. Así mismo, otro marcador recuperado en la búsqueda fue el O-Twist™, empleado por Kuemmel *et al* (54) en 51 pacientes. Sin embargo, la identificación descrita en este estudio (81%) se obtiene agregando datos de otros marcadores, lo que no permite obtener conclusiones sobre el O-Twist™.

Ratio de recuperación del ganglio marcado

Una vez finalizado el tratamiento con QTNA se procede a la extracción de los ganglios marcados para comprobar si ha habido una respuesta patológica completa. Dado el pequeño tamaño del clip, es necesario contar con técnicas que ayuden a la localización del ganglio durante la cirugía. Entre los estudios recuperados se han encontrado técnicas de localización como: marcaje con arpón, US intraoperatoria, semillas magnéticas, semillas radioactivas, técnica de extracción de ganglios axilares con clip mediante marcas en la piel (SMART), tecnología radar e infrarrojos y RFID. Estas técnicas influyen en el éxito de recuperación del ganglio marcado, que es importante para garantizar el éxito de la DAD y evitar la disección axilar completa. Esta variable fue recogida por 6 trabajos incluidos en la revisión de Man *et al* (45) y en 13 estudios primarios recuperados por la búsqueda.

Así mismo, en estos apartados se recoge también el ratio de localización, que hace referencia a la correcta señalización del nodo marcado. A continuación se dividen los resultados recuperados según el método de localización empleado.

- Marcaje con arpón

Esta técnica es la más frecuente entre la bibliografía recuperada. Se empleó en 10 de los estudios seleccionados para este informe, 5 de ellos incluidos en la revisión de Man *et al* (45). El objetivo de este método es, mediante técnicas de imagen, visualizar el clip y emplear un arpón para señalarlo. Posteriormente, durante la cirugía para recuperar el ganglio marcado, el cirujano emplea el arpón como guía (16).

Con respecto al éxito en la señalización (ratio de localización), dos estudios no aportan información sobre este dato. Entre los 8 restantes la mayor parte indican una localización de más del 96% de los clips. Por otro lado, el uso del arpón durante la cirugía de extracción del ganglio ha demostrado una recuperación del ganglio superior al 90% en 7 de los estudios recuperados. Es necesario resaltar que uno de los estudios, Has Simsek *et al* (52), únicamente presenta un n=3 porque es un estudio que emplea varios métodos de localización y describe los resultados de forma desagregada. Así mismo, en el estudio de Pulappadi *et al* (62) en tres nodos donde no se pudo realizar la localización por arpón se emplearon US (n=27) (Tabla 12).

Tabla 12. Ratio de localización y recuperación mediante arpón

Estudio	Ratio de localización (%)	Ratio de recuperación (%)
Balasubramanian <i>et al</i> (46)	25/25 (100)	23/25 (92)
Flores-Funes <i>et al</i> (48)	23/23 (91.3)*	22/23 (95.7)
Flores-Funes <i>et al</i> (49)	58/60 (96.7)	59/60 (98.3)
García-Novoa <i>et al</i> (50)	42/42 (100)	42/42 (100)
Hartmann <i>et al</i> (51)	24/30 (80)	17/24 (70.8)
Has Simsek <i>et al</i> (52)	3/3 (100)	3/3 (100)
Kim <i>et al</i> (53)	24/24 (100)	23/24 (95.8)
Kuemmel <i>et al</i> (54)	No reportado	329/423 (77.7)
Plecha <i>et al</i> (61)	No reportado	65/67 (97)
Pulappadi <i>et al</i> (62)	26/27 (96.3)	24/27 (88.8)†

Fuente: Elaboración propia con los datos extraídos de los estudios citados en la tabla.
 *Los autores informan de dificultades en la colocación del arpón en dos pacientes.
 †En tres casos se empleó US intraoperatoria por problemas con el arpón. Abreviatura: US: ultrasonografía

- Semillas magnéticas

Este método de localización emplea pequeñas partículas de óxido de hierro con propiedades paramagnéticas que permiten su detección mediante un dispositivo que genera un campo magnético alternante. Dicho dispositivo emite un sonido según la distancia a la que se encuentre la semilla, permitiendo así una localización intraoperatoria. Las propiedades superparamagnéticas de estas semillas no decaen con el tiempo, por lo que es posible detectarlas meses después de su implantación (16). Esta propiedad ha facilitado que estas semillas se empleen como alternativa a los clips metálicos para el marcaje del ganglio sospechoso antes de la QTNA, ahorrándose el paso del marcaje preoperatorio. Sin embargo, en este trabajo únicamente valoramos los estudios que emplean esta estrategia para señalar el ganglio que contiene el clip de forma preoperatoria y así facilitar su extracción posterior.

En la búsqueda se han localizado cuatro estudios que emplean este método para localizar el clip metálico. Todos emplean la semilla magnética Magseeds®, de la casa comercial Endomagnetics Ltd que es distribuida en España por Sysmex España S.L. y que cuenta con marcado CE y aprobación de la FDA para su uso en tejidos blandos. Esta semilla se detecta de forma intraoperatoria con el dispositivo Sentimag®, también con marcado CE y aprobado por la FDA (65). Con respecto al éxito de la localización, este dato se recoge en dos estudios que describen una localización en el 100% de los casos. Por otro lado, el éxito de la recuperación del ganglio se sitúa por encima del 70% en los 4 estudios recuperados (Tabla 13).

Tabla 13. Ratio de localización y recuperación mediante semillas magnéticas

Estudio	Ratio de localización (%)	Ratio de recuperación (%)
Barry <i>et al</i> (47)	No reportado	57/78 (73)
Mariscal Martínez <i>et al</i> (57)	30/30 (100)	30/30 (100)
Miller <i>et al</i> (58)	No reportado	(94.1)*
Laws <i>et al</i> (55)	12/12 (100)	9/12 (75)

Fuente: Elaboración propia con los datos extraídos de los estudios citados en la tabla.
 *La recuperación de los marcadores fue menor (80.1%) con respecto a la recuperación del ganglio (94.1%), los autores explican esta diferencia debido a la migración del marcador fuera del ganglio.

- Ultrasonografía intraoperatoria

Como se ha detallado anteriormente, en la localización mediante arpón se emplea la US para realizar la colocación del mismo, que hará de guía durante la cirugía de extracción del ganglio. Sin embargo, en los quirófanos que cuentan con dispositivos de ultrasonografía intraoperatoria se puede realizar directamente la localización del clip metálico y la extracción del ganglio sin necesidad de un marcaje preoperatorio con arpón u otro mecanismo (16).

En la búsqueda llevada a cabo para este informe se han recuperado dos estudios que emplean esta metodología (Tabla 14). Con respecto al éxito de la localización, este solo se describe en un estudio donde alcanza el 95.6%. Así mismo, la recuperación del ganglio marcado en los dos estudios incluidos en esta categoría también se sitúa por encima del 95%.

Tabla 14. Ratio de localización y recuperación mediante US intraoperatoria

Estudio	Ratio de localización (%)	Ratio de recuperación (%)
Siso <i>et al</i> (63)	No aplica*	44/46 (95.6)
Pinto <i>et al</i> (59)	No aplica*	36/37 (97.3)

Fuente: Elaboración propia con los datos extraídos de los estudios citados en la tabla.
 *El ratio de localización no aplica con este método porque la localización se realiza durante la cirugía sin marcar el ganglio clip con un dispositivo de localización.

- Semillas radioactivas

Del mismo modo que las semillas magnéticas, las radioactivas pueden emplearse como método de marcaje antes de la QTNA o como método de localización del clip metálico. En este informe, centrado en marcadores metálicos, únicamente se han incluido los estudios que insertan las semillas radioactivas de forma preoperatoria para guiar la recuperación del ganglio marcado durante la cirugía. Estas semillas contienen I¹²⁵ encerrado en una cápsula de titanio de pequeño tamaño y presentan un nivel de radioactividad entre 0.01 y 0.3 milicurios (mCi). El nivel de radioactividad de estas semillas es considerado seguro y permite su detección a largo plazo. Esta se realiza empleando una sonda gammagráfica, durante la cirugía de extracción de los ganglios marcados. Los principales inconvenientes de este método son los requisitos necesarios para trabajar con elementos

radioactivos como los protocolos de gestión de residuos radioactivos, la necesidad de contar con personal especializado, etc. (16, 17).

La búsqueda ha recuperado dos estudios que cumplen los criterios de inclusión de este informe, ambos publicados en 2022. Por un lado, el equipo de Has Simsek *et al* (52) emplea este método de marcaje en un subgrupo de 12 pacientes en los que se logra un 100% de localización y ganglios recuperados. Por otro lado, Weiss *et al* (64) logran recuperar el ganglio marcado en el 82.1% de los casos gracias a las semillas radioactivas (Tabla 15).

Tabla 15. Ratio de localización y recuperación mediante semillas radioactivas

Estudio	Ratio de localización (%)	Ratio de recuperación (%)
Has Simsek <i>et al</i> (52)	12/12 (100)	12/12 (100)
Weiss <i>et al</i> (64)	No reportado	78/95 (82.1)

Fuente: Elaboración propia con los datos extraídos de los estudios citados en la tabla.

- Otros métodos

Existen otros métodos de localización que han sido recuperados en la búsqueda. Uno de ellos es la técnica SMART, descrita por el equipo de Lim *et al* (56). Este método consiste en la detección preoperatoria del clip mediante ultrasonidos y en la realización de marcas en la piel para guiar al cirujano en la extracción. En este método los autores indican una tasa de recuperación del ganglio del 84%. Pese a que en este informe se ha separado del resto de estudios con US por tener una metodología parcialmente diferente, los autores recomiendan emplear US intraoperatoria para confirmar la localización del clip con la marca de la piel. Por lo tanto, podría incluirse como una variedad de metodología aplicada a la US intraoperatoria.

Otro de los métodos localizado por la búsqueda fue el tinte de carbono, Pinto *et al* (60). Este método, realizado de forma preoperatoria, consiste en emplear ultrasonidos para localizar el ganglio con el clip y marcarlo empleando un tinte de carbono. De esta forma el cirujano puede emplearlo como guía durante la cirugía. Los autores del trabajo logran una recuperación del ganglio en el 83.3% de los casos.

En los últimos años ha cobrado especial relevancia la localización por radar e infrarrojos. En el mercado está disponible el dispositivo SAVI SCOUT, producido por Merit Medical Inc, que cuenta con el aprobado de la FDA para su uso en tejidos blandos (axila) desde 2018. Esta tecnología consiste en el uso de un dispositivo que emite señales radar y en infrarrojo para localizar un reflector implantable (17). El trabajo de Laws *et al* (55) recuperado en la búsqueda emplea esta metodología en un subgrupo de 1 paciente en el que se logra realizar la extracción del ganglio marcado.

Por último, en el estudio de Laws *et al* (55) también se emplea la RFID en un subgrupo de 43 pacientes. En este subgrupo se consigue una recuperación exitosa en el 90.7% de pacientes. La tecnología consiste en un sistema que identifica una señal de radiofrecuencia emitida por el dispositivo implantable y que permite asignarle un número de identificación único. El dispositivo LOCALizer™ de la empresa Hologic® emplea esta tecnología y cuenta con la aprobación de la FDA (17,66).

Tasa de falsos negativos

La tasa de falsos negativos de la DAD es una variable que nos permite evaluar si la implantación de esta técnica con el uso de marcadores metálicos puede reducir la proporción de disecciones axilares completas innecesarias. Para evaluar esta variable, los estudios realizan la DAD y, a continuación,

la disección axilar completa. De esta forma se evalúa el número de pacientes que mostraron una respuesta patológica completa en la DAD, pero que en la disección axilar presentaron marcadores tumorales.

El porcentaje de falsos negativos se determina en 3 estudios recuperados en la búsqueda. Por un lado, el estudio Kuemmel *et al* (54), describe un porcentaje de falsos negativos de 4.3% (2/46 pacientes). Por otro lado, el trabajo de Flores-Funes *et al* (49) mostró un porcentaje de falsos negativos de 8.7% en una muestra de 60 pacientes. Así mismo, el estudio de Mariscal Martínez *et al* (57), describe un porcentaje de falsos negativos de 5.9% (1/17 pacientes). En todos estos estudios el porcentaje de falsos negativos es menor del 10%, valor que se estableció como límite superior para determinar si la DAD es una técnica viable para la estadificación axilar (14) (Tabla 16).

Tabla 16: Tasa de falsos negativos

Estudio	Falsos negativos (%)
Kuemmel <i>et al</i> (54)	2/46 (4.3)
Flores-Funes <i>et al</i> (49)	(8.7)
Mariscal Martínez <i>et al</i> (57)	1/17 (5.9)

Fuente: Elaboración propia con los datos extraídos de los estudios citados en la tabla.

Evaluación económica

No se han encontrado estudios que valoren el uso de los marcadores metálicos con y sin polímero desde el punto de vista económico.

Impactos

Impacto en salud

El aumento de la incidencia y prevalencia del cáncer de mama en los países industrializados hace preveer que, en los próximos años, un mayor número de pacientes se verá sometido a una disección axilar completa para controlar la metástasis del tejido linfático axilar. En este contexto, la aparición de la DAD y el uso de clips (metálicos y no metálicos) que permitan marcar los ganglios linfáticos, aportan una solución para redefinir los protocolos de estadiaje axilar y reducir el número de pacientes sometidos a una disección completa. Pese a que la DAD todavía no es una técnica del todo establecida y que presenta una gran diversidad en cuanto a marcadores y métodos de localización, los estudios en marcha ayudarán a establecer esta técnica en el sistema sanitario y perfilar qué metodología de marcaje y localización presenta una mejor relación riesgo-beneficio.

Impacto ético, social, legal, político y cultural de la implantación de la tecnología

No se esperan consecuencias éticas, sociales, legales, políticas o culturales por la inclusión de esta tecnología.

Impacto económico de la tecnología

El uso de los marcadores metálicos permite localizar los ganglios que presentan marcadores tumorales y evaluar la respuesta patológica después de la QTNA. Por lo tanto, permite evitar la disección axilar completa en los pacientes donde se haya producido una respuesta patológica completa. Dado que la disección axilar presenta efectos secundarios incapacitantes como dolor y linfedema, al evitar este procedimiento se estima que podría reducir el consumo de fármacos y la consulta a especialistas. Sin embargo, la falta de estudios económicos y la variabilidad de los métodos de localización hace difícil precisar el impacto económico de esta tecnología en el sistema sanitario.

Difusión e introducción esperada de la tecnología

El uso de clips metálicos para reconocer los ganglios linfáticos después de la QTNA es una tecnología cercana a la implantación e incluso establecida en muchos sistemas sanitarios (18). Así mismo, debido al elevado número de estudios publicados y en marcha se prevé que esta tecnología tenga una difusión rápida. Sin embargo, recientemente han surgido marcadores alternativos a los clips metálicos que podrían llegar a sustituirlos si demuestran una mejor relación de coste-efectividad. Estos nuevos candidatos a marcadores son métodos que se emplean también para ayudar a la localización de los clips metálicos como las semillas magnéticas, las radioactivas o la tecnología de infrarrojos y radar. La principal ventaja de estos marcadores con respecto a los clips metálicos es que no precisan un marcaje preoperatorio y que los dispositivos de detección son pequeños y manejables. En los próximos años será publicada nueva evidencia que nos ayudará a definir la mejor forma de aplicar la DAD.

Recomendaciones e investigación en curso

Investigación en curso

La búsqueda bibliográfica realizada en abril de 2023 ha recuperado un total de 10 estudios en marcha en las bases de datos de ensayos clínicos. Los datos referentes a la búsqueda se pueden consultar en anexos. Entre los estudios recuperados, encontramos 8 con un solo brazo, un estudio que describe el manejo axilar en dos cohortes de pacientes y un ensayo clínico aleatorizado (ECA) que compara marcador metálico contra semilla magnética. Con respecto a la fecha de finalización de estos estudios, uno no la indica, mientras que dos están pendientes de publicar con fecha de finalización en 2021 y 2022. Así mismo, 4 ensayos tienen planeado acabar en 2023 y uno en 2024. Por último, se prevé la finalización de dos estudios en 2025, entre los que se encuentra el estudio aleatorizado. Por lo tanto, en los próximos años se aportará nueva evidencia sobre el uso de marcadores para señalar los cN+. Entre los estudios mencionados tiene especial relevancia el estudio aleatorizado, que ayudará a perfilar con mayor exactitud el método óptimo para el marcaje axilar (Tabla 17).

Tabla 17. Estudios en marcha

Número de identificador	Características
NCT04865549	<p>Título: Sentinel Node After Neoadjuvancy In Node-Positive Breast Cancer: SANA Multicentric Study</p> <p>Diseño: Estudio de un solo brazo</p> <p>Objetivo: Determinar el papel de la DAD.</p> <p>Intervención: DAD, y linfadenectomía.</p> <p>Control: Sin grupo control.</p> <p>Variables primarias: Tasa de detección de la DAD para los ganglios con marcadores tumorales.</p> <p>Variables secundarias: Tasa de detección y falsos negativos de la BSGC; Concordancia entre el ganglio marcado y los ganglios centinela; Uso de US antes y después de la QTNA para evaluar la respuesta al tratamiento; Respuesta al tratamiento según el perfil biológico del tumor; Respuesta al tratamiento según el tipo de tratamiento empleado; Factores de riesgo que influyen la tasa de detección y falsos negativos; Falsos negativos de la técnica según el perfil biológico del tumor.</p> <p>N estimada: 90</p> <p>Fecha de inicio: 1 de junio de 2016</p> <p>Fecha de finalización: 1 de enero de 2021</p> <p>Organización/Patrocinador: Hospital Clinic de Barcelona</p> <p>País: España</p> <p>URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04865549</p>
NCT04482803	<p>Título: Feasibility Study of Targeted Biopsy of Carbon Nanoparticles Labelled Axillary Node After Neoadjuvant Systemic Therapy for Clinically Assessed Positive Axillary Lymph Node (cN+) Breast Cancer.</p> <p>Diseño: Estudio de un solo brazo.</p> <p>Objetivo: Evaluar la viabilidad de las nanopartículas de carbono para el marcaje de los ganglios linfáticos positivos para marcadores tumorales y determinar si esta técnica puede evaluar el estado de los ganglios después de la QTNA.</p> <p>Intervención: Marcaje con nanopartículas de carbono.</p> <p>Control: Sin grupo control.</p> <p>Variables primarias: Evaluar el uso de las nanopartículas para determinar la posición del ganglio.</p> <p>Variables secundarias: Concordancia de los resultados entre la biopsia de aguja fina realizada antes de la cirugía y el análisis del ganglio una vez extraído.</p> <p>N estimada: 100.</p> <p>Fecha de inicio: 24 de septiembre de 2020.</p> <p>Fecha de finalización: 30 de julio de 2023.</p> <p>Organización/Patrocinador: The First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University.</p> <p>País: China.</p> <p>URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04482803</p>

Número de identificador	Características
NCT05236387	<p>Título: A Single-Center, Open-Label Study Evaluating the Ability of 99mTc-Tilmanocept to Identify Clipped Nodes in Breast Cancer Patients Undergoing Neoadjuvant Chemotherapy and Sentinel Lymph Node Dissection.</p> <p>Diseño: Estudio de un solo brazo.</p> <p>Objetivo: Evaluar la capacidad del 99mTc-TM para identificar el ganglio clip.</p> <p>Intervención: Inyección de 99mTc-TM.</p> <p>Control: Sin grupo control.</p> <p>Variabes primarias: Porcentaje de ganglios clip detectados con 99mTc-TM.</p> <p>Variabes secundarias: Evaluación del dolor en la inyección de 99mTc-TM, Concordancia entre ganglios clip y centinela; Concordancia entre los nodos hot/blue y la señal de la sonda de detección gamma.</p> <p>N estimada: 92</p> <p>Fecha de inicio: 1 de marzo de 2022</p> <p>Fecha de finalización: 2 de febrero de 2024</p> <p>Organización/Patrocinador: Johns Hopkins University; Cardinal Health</p> <p>País: EE.UU.</p> <p>URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05236387</p>
NCT04744506	<p>Título: Targeted Resection of Axillary Metastatic Lymph Nodes Guided by Tissue Marker Clip After Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer: a Multicenter, Prospective and Self-controlled Study.</p> <p>Diseño: Estudio de un solo brazo.</p> <p>Objetivo: Evaluar la viabilidad de la DAD.</p> <p>Intervención: DAD empleando un clip y trazador de azul de metileno.</p> <p>Control: Sin grupo control.</p> <p>Variabes primarias: Tasa de falsos negativos de la DAD.</p> <p>Variabes secundarias: Sin variables secundarias.</p> <p>N estimada: 332</p> <p>Fecha de inicio: 15 de noviembre de 2020</p> <p>Fecha de finalización: 15 de julio de 2025</p> <p>Organización/Patrocinador: Second Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University</p> <p>País: China</p> <p>URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04744506</p>
NCT05625698	<p>Título: Axillary Lymph Node Identification Before Neoadjuvant Chemotherapy Using MagTrace (Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles, SPIO) and Magseed, in Clinically Node Negative and Node Positive Patients: a Feasibility Study.</p> <p>Diseño: Estudio prospectivo con dos cohortes.</p> <p>Objetivo: Viabilidad del marcaje de los ganglios con o sin metástasis empleando marcadores magnéticos.</p> <p>Intervención: Cohorte 1: pacientes sin metástasis en el ganglio emplean MagTrace para BSGC. Cohorte 2: pacientes con afectación axilar emplean MagTrace para para BSGC y Magseed para el marcaje del ganglio positivo.</p> <p>Control: Sin grupo control</p> <p>Variabes primarias: Ratio de detección del ganglio centinela con MagTrace comparado con radioisótopo; Ratio de detección del ganglio marcado con Magseed.</p> <p>Variabes secundarias: Concordancia entre ganglios centinela marcados con radioisótopo y MagTrace; Concordancia entre ganglios centinela y ganglios no centinela; Incidencia de efectos adversos.</p> <p>N estimada: 80.</p> <p>Fecha de inicio: 1 de octubre de 2021</p> <p>Fecha de finalización: 1 de julio de 2023</p> <p>Organización/Patrocinador: Sahlgrenska University Hospital</p> <p>País: Suecia</p> <p>URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05625698</p>

Número de identificador	Características
NCT03630913	<p>Título: Sentinel Lymph Node After Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Carcinoma</p> <p>Diseño: Estudio de un solo brazo</p> <p>Objetivo: Evaluar la combinación de: análisis del ganglio marcado con clip metálico, del ganglio centinela y de los parámetro biológicos del tumor para predecir el estado de la axila.</p> <p>Intervención: Realización de la DAD.</p> <p>Control: Sin grupo control.</p> <p>Variables primarias: Tasa de falsos negativos.</p> <p>Variables secundarias: Tasa de identificación del ganglio marcado; Tasa de recuperación del ganglio clip; Tasa de complicaciones en el marcaje del ganglio.</p> <p>N estimada: 385</p> <p>Fecha de inicio: 8 de enero de 2019</p> <p>Fecha de finalización: octubre de 2023</p> <p>Procedencia centros: ICO - Site ANGERS; Institut Bergonié; CHU Brest; Centre Jean Perrin; Centre Georges Francoise Leclerc; Oscar Lambret; Centre Léon Bérard; Institut Paoli Calmettes; Institut de Cancérologie de Montpellier; APHP - Pitié Salpêtrière; Hôpital St JOSEPH; Anne-Sophie Georges BATS; Centre Jean Godinot; Céline RENAUDEAU; CURIE; CHP St GREGOIRE; IUCT-O; Institut de Cancérologie de Lorraine</p> <p>Organización/Patrocinador: Institut Cancerologie de l'Ouest; Direction Générale de l'Offre de Soins</p> <p>País: France</p> <p>URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03630913</p>
NCT04986306	<p>Título: The Validation of Sentinel Lymph Node Biopsy After Neo-adjuvant Chemotherapy in Breast Cancer Patients in National Cheng Kung University Hospital (NCKUH)</p> <p>Diseño: Estudio de un solo brazo.</p> <p>Objetivo: Viabilidad de la DAD.</p> <p>Intervención: Marcaje con un clip en el ganglio positivo, biopsia selectiva de ganglios centinela y disección axilar.</p> <p>Control: Sin grupo control.</p> <p>Variables primarias: Valorar el impacto de la evaluación del clip marcado.</p> <p>Variables secundarias: Correlación de la respuesta patológica observada entre el ganglio clip y el ganglio centinela.</p> <p>N estimada: 30</p> <p>Fecha de inicio: 20 de mayo de 2021</p> <p>Fecha de finalización: diciembre de 2022</p> <p>Organización/Patrocinador: National Cheng-Kung University Hospital</p> <p>País: Taiwan</p> <p>URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04986306</p>
NCT04671511	<p>Título: Sentinel Node Biopsy and Targeted Axillary Dissection in Node-Positive Breast Cancer Patients With Clinically Negative Axilla</p> <p>Diseño: Estudio de un solo brazo.</p> <p>Objetivo: Evaluar los posibles beneficios de la DAD localizando el clip con semilla radioactiva.</p> <p>Intervención: DAD con localización del clip mediante semilla radioactiva y BSGC empleando dos trazadores.</p> <p>Control: Sin grupo control.</p> <p>Variables primarias: Comparación entre DAD y BSGC, valorando tasa de falsos negativos y tasa de fallo de la técnica.</p> <p>Variables secundarias: Ratio de identificación en pacientes donde se evalúan tres o más nodos localizados mediante semilla radioactiva para la BSGC, comparado con DAD; Tasa de falsos negativos de la DAD; Tasa de fallo de la técnica DAD; Tasa de falsos negativos empleando semilla radioactiva; Tasa de fallo de la técnica de localización de la semilla radiactiva, Tasa de falsos negativos del BSGC; Tasa de fallo de la técnica de BSGC.</p> <p>N estimada: 98.</p> <p>Fecha de inicio: 30 de marzo de 2021.</p> <p>Fecha de finalización: febrero de 2023.</p> <p>Procedencia centros: Centre hospitalier de l'Université de Montréal; Jewish General Hospital.</p> <p>Organización/Patrocinador: Jewish General Hospital; Quebec Breast Cancer Foundation.</p> <p>País: Canadá.</p> <p>URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04671511</p>

Número de identificador	Características
jRCTs042210020	<p>Título: Study on the safety and usefulness of targeted axillary dissection using the Hydromark and Guiding Marker System after Neo-Adjuvant chemotherapy for breast cancer patients.</p> <p>Diseño: Estudio de un solo brazo.</p> <p>Objetivo: Evaluación de la viabilidad de la DAD empleando el clip Hydromark y el Guiding Marker System.</p> <p>Intervención: DAD empleando clip metálico Hydromark y la localización con el Guiding Marker System.</p> <p>Control: Sin grupo control.</p> <p>Variables primarias: Ratio de éxito de la DAD; incidencia de efectos adversos asociados al marcador Hydromark; Incidencia de efectos adversos por el sistema de guiado.</p> <p>Variables secundarias: Presencia de metástasis en ganglios marcados y no marcados (falsos negativos de DAD); Correlación entre el ganglio clip y el centinela; Número de ganglios obtenidos; Tasa de identificación del ganglio centinela.</p> <p>N estimada: 30</p> <p>Fecha de inicio: 17 de mayo de 2021.</p> <p>Fecha de finalización: No especificado.</p> <p>Organización/Patrocinador: Aichi Cancer Center Hospital.</p> <p>País: Japón.</p> <p>URL: https://jrcr.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs042210020</p>
NCT05173415	<p>Título: MALLORCA - Trial (Surgical MARKer Localisation OR Clip and Wire Application for Targeted Axillary Dissection in Node Positive Breast Cancer Patients) A Prospective, Randomized Multi-centre Trial.</p> <p>Diseño: Aleatorizado.</p> <p>Objetivo: Comparación de marcador magnético y metálico en la DAD.</p> <p>Intervención: Ganglio clip marcado con la semilla magnética Sirius Pintution.</p> <p>Control: Grupo con ganglio clip marcado con Hydromark.</p> <p>Variables primarias: Comparar manejo clínico, eficacia, seguridad y suficiencia de los métodos de marcaje.</p> <p>Variables secundarias: Tasa de fallo en la localización del marcador; Incidencia de complicaciones; Efectos adversos; Satisfacción del cirujano con los marcadores.</p> <p>N estimada: 40.</p> <p>Fecha de inicio: julio de 2023.</p> <p>Fecha de finalización: enero de 2025.</p> <p>Procedencia centros: Brustzentrum Kantonsspital Baden; Brustzentrum Bern Biel; Brustzentrum Ostschweiz; Brust-Zentrum Zürich AG.</p> <p>Organización/Patrocinador: Constanze Elfgen.</p> <p>País: Suiza.</p> <p>URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05173415</p>
<p>Abreviaturas: BSGC: Biopsia selectiva de ganglio centinela; cN+: ganglio positivo; DAD: Disección axilar dirigida; QTNA: Quimioterapia neoadyuvante; US: Ultrasonidos. Fuente: Elaboración propia con datos de los estudios recuperados en la búsqueda bibliográfica.</p>	

Guías y directrices

En una búsqueda entre las principales guías de práctica clínica con impacto en nuestro sistema sanitario, se ha detectado que las guías de la SEOM y la ESMO, publicadas en 2023 y 2019 respectivamente, contemplan el uso de la DAD para pacientes con respuesta patológica completa a QTNA. Con respecto a la guía de la SEOM, se puede evitar la disección axilar completa en pacientes con tumores cN+ y buena respuesta tras la QTNA, siempre que se detecten ganglios negativos mediante la biopsia de ganglio centinela (evaluando al menos tres ganglios), o en la DAD (nivel de recomendación IIB) (27). Por el contrario, si los ganglios son positivos después de la QTNA la guía recomienda la disección axilar completa (nivel de recomendación IA). En la misma línea, en la guía de la ESMO, recomiendan la realización de la DAD (grado de recomendación IIB) si la BSGC emplea dos trazadores y recupera 3 o más ganglios (32).

Puntos clave

- El cáncer de mama es uno de los tipos de cáncer con mayor incidencia en nuestro país. En los últimos años, el desarrollo de nuevos tratamientos ha permitido reducir la mortalidad e incrementar la prevalencia de esta enfermedad.
- En la actualidad, una de las técnicas empleadas en el manejo axilar es la disección axilar completa, una técnica quirúrgica que elimina los ganglios de la axila y se asocia con linfedema, dolor y entumecimiento. Dada la elevada incidencia y prevalencia del cáncer de mama, es necesario desarrollar estrategias para reducir la comorbilidad de estos pacientes.
- Una de las técnicas que permite una estadificación axilar más conservadora y con menos comorbilidad es la disección axilar dirigida. Esta técnica es una combinación de la biopsia selectiva del ganglio centinela y la biopsia del ganglio marcado. Consiste en emplear un marcador en el ganglio positivo para localizarlo y extraerlo después de la quimioterapia, en el mismo procedimiento se extraen los ganglios centinela.
- Este procedimiento permite evitar la disección axilar completa en los pacientes donde el ganglio inicialmente positivo para marcadores tumorales se vuelve negativo después de la quimioterapia neoadyuvante, lo que sucede aproximadamente en la mitad de los pacientes con CMTN o cáncer de mama HER-2 positivo.
- En el mercado existen diversos tipos de marcadores que pueden ser empleados para señalar el ganglio positivo. Los más usados son los marcadores metálicos, inicialmente empleados para tejido mamario y que, en los últimos años, han comenzado a emplearse en ganglio.
- El cuerpo de evidencia recuperado está compuesto por numerosos estudios de un solo brazo que muestran un porcentaje de identificación del marcador superior al 80% en la mayoría de los casos. Sin embargo, varios de estos estudios unifican los resultados obtenidos con varios marcadores, dificultando así extraer conclusiones. Entre los marcadores metálicos las marcas HydroMark® y Tumark® son las más empleadas.
- Los marcadores metálicos son localizados con diversas estrategias en el momento de la recuperación del ganglio durante la cirugía. Entre ellas, la más empleada es el marcaje con arpón, que presentan gran variabilidad en el porcentaje de ganglios recuperados durante la cirugía, entre el 70.8% y el 100% dependiendo del estudio.
- Otras técnicas de localización como las semillas magnéticas, radioisótopos, tecnología radar y radiofrecuencias han adquirido relevancia en los últimos años, llegando a perfilarse como posibles marcadores en sustitución de los metálicos. La gran cantidad de estudios en marcha ayudará a perfilar mejor el uso de estos marcadores en comparación con los marcadores metálicos.
- El uso de la disección axilar dirigida con marcador metálico muestra una tasa de falsos negativos por debajo del 10% en los estudios recuperados por la búsqueda bibliográfica. Este valor ha sido empleado por varios autores como el límite por debajo del cual puede evitarse el uso de la disección axilar completa.
- En los estudios recuperados no se ha detallado que el empleo del marcador metálico produzca efectos adversos más allá de los propios generados por la intervención y la extracción del ganglio.

Bibliografía

1. BD, Bard. BARD® Breast Tissue Markers [Internet]. 2018 [consultado 17 mar 2023]. Disponible en: https://www.bd.com/assets/documents/PDH/BDPI_Biopsy-Markers_BPV-MARK-0416-0017-3_PFX_Ordering%20Chart.pdf
2. Bard. Unparalleled Choice of Breast Tissue Markers: Bard; 2016 [consultado 05 jul 2022]. Disponible en: https://formacion-senologia.sespm.es/wp-content/uploads/2020/11/MARKERS-BROCHURE-BPV-MARK-0416-0014_Bard-Marker-Brochure_7_8_16_r1-Folder_BPV-MARK-0416-0014_Bard-Marker-Brochure_7_8_16_r1.pdf
3. BD. Breast Tissue Markers [Internet]. Becton, Dickinson and Company; 2021 [consultado 02 jun 2023]. Disponible en: <https://www.congresodelamama.org/wp-content/uploads/2021/10/BD-29895-Breast-Tissue-Markers-family-Brochure.pdf>
4. BD. BD Breast Tissue Markers [Internet]. Becton, Dickinson and Company; 2022 [consultado 17 mar 2023]. Disponible en: <https://www.bd.com/content/dam/bdcom-assets/en/en-us/documents/products/brochures/pi/BD-31123v1-Marker-Ordering-Chart.pdf>
5. Mammotome. Mammotome Markers [Internet]. Cincinnati (OH): Devicor Medical Products; 2021 [consultado 05 jul 2022]. Disponible en: https://en-gb.mammotome.com/wp-content/uploads/2021/05/mmt-marker-compatibility-overview_emea_en.pdf
6. Hologic. Tumark® Professional X, Q, Vision and Flex for ATEC® Biopsy Site Markers [Internet]. Marlborough (MA): Hologic; 2018 [consultado 05 jul 2022]. Disponible en: [https://www.hologic.com/sites/default/files/2020_11/Tumark%20US%20Brochure%20\(1\).pdf](https://www.hologic.com/sites/default/files/2020_11/Tumark%20US%20Brochure%20(1).pdf)
7. Hologic. Biopsy Site Marking Solutions [Internet]. Marlborough (MA): Hologic; 2016 [consultado 05 jul 2022]. Disponible en: https://www.hologic.com/sites/default/files/2017/Products/Breast%20%26%20Skeletal%20Health/Breast%20biopsy%20markers/PDFs/SS-00087%20BiopsyMarker_DataBrochureRev003_30Mar2017_FINAL.pdf
8. Hologic. Marker Compatibility for Ultrasound Breast Biopsy [Internet]. Marlborough (MA): Hologic; 2020 [consultado 05 jul 2022]. Disponible en: https://www.hologic.com/sites/default/files/2020_11/US%20Marker%20Compatibility%20MISC-01696%20REV007%202020.pdf
9. Hologic. Marker Compatibility for Stereotactic Breast Biopsy [Internet]. Marlborough (MA): Hologic; 2020 [consultado 05 jul 2022]. Disponible en: https://www.hologic.com/sites/default/files/2020_11/STX%20Marker%20Compatibility%20MISC-01695%20REV010%202020.pdf
10. Hologic. Marker Compatibility for MRI Breast Biopsy [Internet]. Marlborough (MA): Hologic; 2020 [consultado 05 jul 2022]. Disponible en: <https://www.hologic.com/sites/default/files/MRI-Marker-Compatibility-MISC-01697-REV003-2020.pdf>
11. Hologic. Ultrasound-guided breast biopsy with Hologic [Internet]. Marlborough (MA): Hologic; 2020 [consultado 06 jul 2022]. Disponible en: https://www.hologic.com/sites/default/files/2020_11/PB-00102rev005_UltrasoundBrochure_v9.pdf
12. BIP. BIP O-Twist-Marker Türkenfeld: BIP [consultado 24 may 2023]. Disponible en: <https://www.bipmedical.com/en/produkt.php?id=14>

13. BIP. BIP O-Twist-Marker Marking Clip [Internet]. Türkenfeld: BIP Biomed. Instrumente & Produkte GmbH; 2022 [consultado 8 jun 2023]. Disponible en: https://www.bipmedical.com/media/shop/IFU_OTM_R03.pdf
14. Kanesalingam K, Sriram N, Heilat G, Ng EE, Meybodi F, Elder E, *et al.* Targeted axillary dissection after neoadjuvant systemic therapy in patients with node-positive breast cancer. *ANZ J Surg.* 2020;90(3):332-8. PubMed PMID: 31845501.
15. Giammarile F, Vidal-Sicart S, Paez D, Pellet O, Enrique EL, Mikhail-Lette M, *et al.* Sentinel Lymph Node Methods in Breast Cancer. *Semin Nucl Med.* 2022;52(5):551-60. PubMed PMID: 35241267.
16. Flores-Funes D, Aguilar-Jiménez J, Martínez-Gálvez M, Ibáñez-Ibáñez MJ, Carrasco-González L, Gil-Izquierdo JI, *et al.* The problem of axillary staging in breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. Role of targeted axillary dissection and types of lymph node markers. *Cirugía Española (English Edition).* 2020;98(9):510-5.
17. Murthy V, Young J, Tokumar Y, Quinn M, Edge SB, Takabe K. Options to Determine Pathological Response of Axillary Lymph Node Metastasis after Neoadjuvant Chemotherapy in Advanced Breast Cancer. *Cancers (Basel).* 2021;13(16). PubMed PMID: 34439321.
18. Banys-Paluchowski M, Gasparri ML, de Boniface J, Gentilini O, Stickeler E, Hartmann S, *et al.* Surgical Management of the Axilla in Clinically Node-Positive Breast Cancer Patients Converting to Clinical Node Negativity through Neoadjuvant Chemotherapy: Current Status, Knowledge Gaps, and Rationale for the EUBREAST-03 AXSANA Study. *Cancers (Basel).* 2021;13(7). PubMed PMID: 33805367.
19. Ayala de la Pena F, Andres R, Garcia-Saenz JA, Manso L, Margeli M, Dalmau E, *et al.* SEOM clinical guidelines in early stage breast cancer (2018). *Clin Transl Oncol.* 2019;21(1):18-30. PubMed PMID: 30443868.
20. Lukasiewicz S, Czezelewski M, Forma A, Baj J, Sitarz R, Stanislawek A. Breast Cancer-Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies-An Updated Review. *Cancers (Basel).* 2021;13(17). PubMed PMID: 34503097.
21. Smolarz B, Nowak AZ, Romanowicz H. Breast Cancer-Epidemiology, Classification, Pathogenesis and Treatment (Review of Literature). *Cancers (Basel).* 2022;14(10). PubMed PMID: 35626173.
22. Alcaide Lucena M, Rodríguez González CJ, de Reyes Lartategui S, Gallart Aragón R, Sánchez Barrón MT, García Rubio J, *et al.* Molecular classification of breast cancer. Treatment and prognosis implications. *Cirugía Andaluza.* 2021;32(2):155-9.
23. Feng Y, Spezia M, Huang S, Yuan C, Zeng Z, Zhang L, *et al.* Breast cancer development and progression: Risk factors, cancer stem cells, signaling pathways, genomics, and molecular pathogenesis. *Genes Dis.* 2018;5(2):77-106. PubMed PMID: 30258937.
24. Gao JJ, Swain SM. Luminal A Breast Cancer and Molecular Assays: A Review. *Oncologist.* 2018;23(5):556-65. PubMed PMID: 29472313.
25. Yin L, Duan JJ, Bian XW, Yu SC. Triple-negative breast cancer molecular subtyping and treatment progress. *Breast Cancer Res.* 2020;22(1):61. PubMed PMID: 32517735.

26. Lehmann BD, Jovanovic B, Chen X, Estrada MV, Johnson KN, Shyr Y, *et al.* Refinement of Triple-Negative Breast Cancer Molecular Subtypes: Implications for Neoadjuvant Chemotherapy Selection. *PLoS One*. 2016;11(6):e0157368. PubMed PMID: 27310713.
27. Ayala de la Pena F, Antolin Novoa S, Gavila Gregori J, Gonzalez Cortijo L, Henao Carrasco F, Martinez Martinez MT, *et al.* SEOM-GEICAM-SOLTI clinical guidelines for early-stage breast cancer (2022). *Clin Transl Oncol*. 2023;25(9):2647-64. PubMed PMID: 37326826.
28. El-Tamer M, Kovacs T. Management of the axilla in T1-2N1 breast cancer. *NPJ Breast Cancer*. 2022;8(1):69. PubMed PMID: 35637226.
29. Swarnkar PK, Tayeh S, Michell MJ, Mokbel K. The Evolving Role of Marked Lymph Node Biopsy (MLNB) and Targeted Axillary Dissection (TAD) after Neoadjuvant Chemotherapy (NACT) for Node-Positive Breast Cancer: Systematic Review and Pooled Analysis. *Cancers (Basel)*. 2021;13(7). PubMed PMID: 33810544.
30. Magnoni F, Galimberti V, Corso G, Intra M, Sacchini V, Veronesi P. Axillary surgery in breast cancer: An updated historical perspective. *Semin Oncol*. 2020;47(6):341-52. PubMed PMID: 33131896.
31. Margenthaler J. Technique of axillary lymph node dissection Amsterdam: UpToDate; 2022 [actualizado 01 jul 2022; consultado 27 mar 2023]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/technique-of-axillary-lymph-node-dissection#>
32. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, *et al.* Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up dagger. *Ann Oncol*. 2019;30(8):1194-220. PubMed PMID: 31161190.
33. Ficha técnica del producto UltraCord Twirl [Internet]. Chile: MedTec; [consultado 21 jun 2023]. Disponible en: https://www.medtec.cl/images/productos/ultracor_twirl.pdf
34. Ficha técnica del producto UltraClip Dual Trigger [Internet]. Chile: MedTec; [consultado 21 jun 2023]. Disponible en: https://www.medtec.cl/images/productos/4964_PAUTA-FICHA-TECNICA-REG-050-ULTRACLIP-DUAL-TRIGGER.pdf
35. Summary of safety and effectiveness [Internet]. INRAD; 2000 [consultado 21 jun 2023]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf/K993785.pdf
36. US Food & Drug Administration. Re: K212158 [Internet]. U.S Food & Drug Administration; 2022 [consultado 21 jun 2023]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf21/K212158.pdf
37. Medtronic. Premium Surgiclip™ III [Internet]. Medtronic; 2018 [consultado 02 jun 2023]. Disponible en: <https://asiapac.medtronic.com/content/dam/covidien/library/emea/es/product/hand-instruments-and-ligation/17-weu-premium-surgiclip-iii-tech-sheet-es-1517077.pdf>
38. Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J, Gnant M, Houssami N, Poortmans P, *et al.* Breast cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):66. PubMed PMID: 31548545.
39. GEICAM. El cáncer de mama en España: situación actual [Internet]. GEICAM; 2021 [consultado 22 jul 2022]. Disponible en: <https://www.geicam.org/sala-de-prensa/el-cancer-de-mama-en-espana#:~:text=En%20cuanto%20a%20la%20tasa,de%201%20de%20cada%208.>

40. SEOM. Las cifras del cáncer en España 2023. Madrid: SEOM, 2023. Disponible en: https://www.seom.org/images/Las_cifras_del_Cancer_en_Espana_2023.pdf
41. Wojtyla C, Bertuccio P, Wojtyla A, La Vecchia C. European trends in breast cancer mortality, 1980-2017 and predictions to 2025. *Eur J Cancer*. 2021;152:4-17. PubMed PMID: 34062485.
42. WHO. Breast Cancer [Internet]. Geneva: WHO; 2021 [consultado 22 jul 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer#:~:text=In%202020%2C%20there%20were%202.3,the%20world's%20most%20prevalent%20cancer.>
43. SEOM. Las cifras del cáncer en España 2021. Madrid: SEOM, 2021. Disponible en: https://seom.org/images/Cifras_del_cancer_en_Espana_2021.pdf
44. Guergan S, Hoopmann U, Roehm C, Boer B, Fugunt R, Helms G, *et al*. Evaluation of sonographic detectability of different markers within an in vitro simulation model of the axilla. *Arch Gynecol Obstet*. 2021;304(3):839-48. PubMed PMID: 34142225.
45. Man V, Kwong A. Different strategies in marking axillary lymph nodes in breast cancer patients undergoing neoadjuvant medical treatment: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat*. 2021;186(3):607-15. PubMed PMID: 2010540378.
46. Balasubramanian R, Morgan C, Shaari E, Kovacs T, Pinder SE, Hamed H, *et al*. Wire guided localisation for targeted axillary node dissection is accurate in axillary staging in node positive breast cancer following neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Surg Oncol*. 2020;46(6):1028-33. PubMed PMID: 31879050.
47. Barry PA, Harborough K, Sinnott V, Heeney A, St John ER, Gagliardi T, *et al*. Clinical utility of axillary nodal markers in breast cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2023;01:01. PubMed PMID: 36764880.
48. Flores-Funes D, Aguilar-Jimenez J, Martinez-Galvez M, Ibanez-Ibanez MJ, Carrasco-Gonzalez L, Gil-Izquierdo JI, *et al*. Validation of the targeted axillary dissection technique in the axillary staging of breast cancer after neoadjuvant therapy: Preliminary results. *Surg Oncol*. 2019;30:52-7. PubMed PMID: 31500785.
49. Flores-Funes D, Aguilar-Jimenez J, Martinez-Galvez M, Ibanez-Ibanez MJ, Carrasco-Gonzalez L, Gil-Izquierdo JI, *et al*. Feasibility and validation of the targeted axillary dissection technique in the axillary staging of breast cancer after neoadjuvant therapy: Definitive results. *Surg Oncol*. 2021;38:101636. PubMed PMID: 34303211.
50. Garcia-Novoa A, Acea-Nebriil B, Diaz Carballada C, Bouzon Alejandro A, Conde C, Cereijo Garea C, *et al*. Combining Wire Localization of Clipped Nodes with Sentinel Lymph Node Biopsy After Neoadjuvant Chemotherapy in Node-Positive Breast Cancer: Preliminary Results from a Prospective Study. *Ann Surg Oncol*. 2021;28(2):958-67. PubMed PMID: 2005697034.
51. Hartmann S, Reimer T, Gerber B, Stubert J, Stengel B, Stachs A. Wire localization of clip-marked axillary lymph nodes in breast cancer patients treated with primary systemic therapy. *Eur J Surg Oncol*. 2018;44(9):1307-11. PubMed PMID: 29935839.
52. Has Simsek D, Emiroglu S, Yilmaz R, Bayram A, Isik EG, Tukenmez M, *et al*. SPECT/CT Lymphoscintigraphy Guidance Simplifies and Improves Targeted Axillary Dissection of the Clipped Nodes After Neoadjuvant Chemotherapy in Initially Node-Positive Breast Cancer. *Clin Nucl Med*. 2022;47(11):e682-e8. PubMed PMID: 35835147.

53. Kim EY, Byon WS, Lee KH, Yun JS, Park YL, Park CH, *et al.* Feasibility of Preoperative Axillary Lymph Node Marking with a Clip in Breast Cancer Patients Before Neoadjuvant Chemotherapy: A Preliminary Study. *World J Surg.* 2018;42(2):582-9. PubMed PMID: 28808843.
54. Kuemmel S, Heil J, Rueland A, Seiberling C, Harrach H, Schindowski D, *et al.* A Prospective, Multicenter Registry Study to Evaluate the Clinical Feasibility of Targeted Axillary Dissection (TAD) in Node-positive Breast Cancer Patients. *Ann Surg.* 2022;276(5):e553-e62. PubMed PMID: 33156057.
55. Laws A, Dillon K, Kelly BN, Kantor O, Hughes KS, Gadd MA, *et al.* Node-Positive Patients Treated with Neoadjuvant Chemotherapy Can Be Spared Axillary Lymph Node Dissection with Wireless Non-Radioactive Localizers. *Ann Surg Oncol.* 2020;27(12):4819-27. PubMed PMID: 2005737273.
56. Lim GH, Teo SY, Gudi M, Ng RP, Pang J, Tan YS, *et al.* Initial results of a novel technique of clipped node localization in breast cancer patients postneoadjuvant chemotherapy: Skin Mark clipped Axillary nodes Removal Technique (SMART trial). *Cancer Medicine.* 2020;9(6):1978-85. PubMed PMID: 31970894.
57. Mariscal Martinez A, Vives Rosello I, Salazar Gomez A, Catanese A, Perez Molina M, Sola Suarez M, *et al.* Advantages of preoperative localization and surgical resection of metastatic axillary lymph nodes using magnetic seeds after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Surg Oncol.* 2021;36:28-33. PubMed PMID: 2010228941.
58. Miller ME, Patil N, Li P, Freyvogel M, Greenwalt I, Rock L, *et al.* Hospital System Adoption of Magnetic Seeds for Wireless Breast and Lymph Node Localization. *Ann Surg Oncol.* 2021;28(6):3223-9. PubMed PMID: 33170457.
59. Pinto CS, Peleteiro B, Pinto CA, Osorio F, Costa S, Magalhaes A, *et al.* Initial experience with targeted axillary dissection after neoadjuvant therapy in breast cancer patients. *Breast Cancer.* 2022;29(4):709-19. PubMed PMID: 2015355727.
60. Pinto D, Batista E, Gouveia P, Mavioso C, Anacleto J, Ribeiro J, *et al.* Targeted Axillary Dissection after Chemotherapy: Feasibility Study with Clip and Carbon Dye Tattoo - Neotarget Trial. *Breast Care.* 2022;17(2):166-71. PubMed PMID: 35707179.
61. Plecha D, Bai S, Patterson H, Thompson C, Shenk R. Improving the Accuracy of Axillary Lymph Node Surgery in Breast Cancer with Ultrasound-Guided Wire Localization of Biopsy Proven Metastatic Lymph Nodes. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(13):4241-6. PubMed PMID: 25814365.
62. Pulappadi VP, Paul S, Hari S, Dhamija E, Manchanda S, Kataria K, *et al.* Axillary ultrasonography combined with pre-operative wire localisation of clipped node in nodal restaging after neoadjuvant chemotherapy in node positive breast cancer patients: a pilot study. *Br J Radiol.* 2021;94(1127):20210788. PubMed PMID: 34491822.
63. Siso C, de Torres J, Esgueva-Colmenarejo A, Espinosa-Bravo M, Rus N, Cordoba O, *et al.* Intraoperative Ultrasound-Guided Excision of Axillary Clip in Patients with Node-Positive Breast Cancer Treated with Neoadjuvant Therapy (ILINA Trial): A New Tool to Guide the Excision of the Clipped Node After Neoadjuvant Treatment. *Ann Surg Oncol.* 2018;25(3):784-91. PubMed PMID: 619498676.
64. Weiss A, King C, Grossmith S, Portnow L, Raza S, Nakhlis F, *et al.* How often does retrieval of a clipped lymph node change adjuvant therapy recommendations? A prospective consecutive patient cohort. *Cancer Research Conference.* 2020;81(4 SUPPL). PubMed PMID: 634705830.

65. Sysmex. Localización magnética de lesiones y ganglios linfáticos Sentimag®-Magseed® Sant Just Desvern: Sysmex; [consultado 23 may 2023]. Disponible en: <https://www.congresodela-mama.org/wp-content/uploads/2021/05/1-Magseed.pdf>
66. Hologic. Breast Surgery Portfolio [Internet]. Marlborough (MA): Hologic; 2021 [consultado 24 may 2023]. Disponible en: <https://hologicbreastsurgery.com/en/portfolio/localizer-wire-free-guidance-system/>

Anexos

Anexo 1. Resumen metodología empleada

Diseño	Revisión sistemática
Estrategia de búsqueda bibliográfica	<p>Fecha: marzo 2023</p> <p>Bases de datos generales: Medline (Ovid), Embase (Ovid), Cochrane Library (Wiley), Web of Science Core Collection (Clarivate Analytics), Prospero (University of York)</p> <p>Bases de datos de ensayos clínicos en marcha: Clinicaltrials.gov, ICTRP</p> <p>Principales términos empleados:</p> <p>Sentinel Lymph Node Biopsy, Sentinel Lymph Node, Axillar*, "lymph node", breast; biopsy, biopsies, management, dissect*; UltraCor, UltraClip, SenoMark, StarchMark, HydroMark, MammoMark, Tumark, SecurMark, TriMark, CeleroMark</p>
Selección de estudios (criterios de inclusión/exclusión)	<p>Diseño de estudio y tipo de publicación:</p> <p>Inclusión</p> <p>Revisiones sistemáticas/metanálisis, ECAs, estudios observacionales (cohortes) y estudios no aleatorizados con grupo de comparación.</p> <p>Exclusión</p> <p>Casos únicos de estudio, revisiones narrativas y estudios post hoc.</p> <p>Tipo de intervención:</p> <p>Inclusión</p> <p>DAD con marcador metálico.</p> <p>Exclusión</p> <p>Otra técnica diferente de DAD, marcador distinto de clip metálico.</p> <p>Tamaño muestral: Sin limitación.</p> <p>Población: Pacientes candidatos a recibir QTNA con ganglios positivos para marcadores tumorales.</p> <p>Medidas de resultado:</p> <p>Eficacia</p> <p>Ratio de identificación del marcador, ratio de recuperación del ganglio marcado, tasa de falsos negativos.</p> <p>Seguridad</p> <p>Efectos adversos.</p> <p>Idioma: Inglés y castellano</p>

