

112402

REGISTRO No. 15HO02



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

HOSPITAL DE ONCOLOGÍA

SERVICIO DE TUMORES DE MAMA

FACULTAD DE MEDICINA

“ MAPEO LINFÁTICO EN CÁNCER DE MAMA ”

TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN:

CIRUGÍA ONCOLÓGICA

PRESENTA:

DR. OSCAR ARMANDO MELHADO ORELLANA

ASESOR:

DR. FRANCISCO GALLEGOS HERNÁNDEZ

MÉXICO, DISTRITO FEDERAL, 21 DE AGOSTO 2004



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**



DR. OSCAR ARMANDO MELHADO ORELLANA.
RESIDENTE CIRUGÍA ONCOLOGICA.



DR. FRANCISCO GALLEGOS HERNANDEZ
JEFE DE SERVICIO TUMORES CABEZA, CUELLO Y PIEL.




CENTRO MEDICO NACIONAL
HOSPITAL DE ONCOLOGIA
SEGURANZA E INVESTIGACION



DR. SERAFIN DELGADO GALLARDO.
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Oscar Armand Melhado Orellana
FECHA: 27-10-2004
FIRMA: 



SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. M.

Esta tesis está dedicada a mi esposa Valeria y a mis hijas Ximena y Dominique, ya que gracias a su amor, apoyo y gran sacrificio he podido lograr mis metas.

INDICE.

Resumen.	1
Antecedentes.	
Introducción.	2
Colorantes y radiofármacos.	8
Sitios de inyección.	13
Técnica quirúrgica.	17
Análisis histopatológico del ganglio centinela.	29
Experiencia en el Hospital de Oncología.	
Objetivos.	32
Material y Métodos.	33
Técnica	34
Histopatología	36
Resultados.	36
Conclusiones.	39
Bibliografía.	40

RESUMEN

Introducción.

La posibilidad de tener metástasis en ganglios axilares en tumores T1 y T2 de cáncer de mama varía entre 5-40%, eso traduce que realizaremos entre 60 y 95% de linfadenectomías axilares innecesarias, surgiendo el concepto de ganglio centinela, concepto que ha sido validado por diferentes estudios, comprobando que se puede realizar una etapificación axilar adecuada evitando la morbilidad de la disección axilar.

Objetivos.

El objetivo del estudio es conocer la tasa de éxito en encontrar el ganglio centinela con dos diferentes técnicas solo con colorante para linfografía azul patente V y la técnica combinada colorante más gamma probe. Saber si el ganglio centinela predice adecuadamente el estado ganglionar de toda la zona linfoprotectora y comprobar que el drenaje linfático de la mama es hacia un mismo ganglio centinela.

Materiales y Métodos.

Este es un estudio prospectivo que inicia en Junio 2000 y termina en Enero 2002 en el cual se incluye a todas las pacientes que se presentaron de manera consecutiva con las siguientes características, histología de carcinoma ductal, que se etapificaran T1-T2 N0, ó T3, N0-N1 con respuesta completa axilar posterior a la quimioterapia, formando dos grupos, a las que se realiza mapeo del ganglio centinela solo con colorante azul patente y a las que se realiza con técnica combinada colorante y gamma probe. Se excluyeron a las pacientes que tuvieron tratamiento previo en otra unidad y a las que no aceptaran el procedimiento.

Resultados.

El resultado final de la serie completa incluyó a 87 pacientes con la técnica de azul patente y a 22 pacientes con la técnica combinada azul más gamma probe, fueron todas con histología de cáncer ductal 3 pacientes cáncer in situ 3%, 11 pacientes con etapa I 12.6%, 56 pacientes con etapa II 64.4% y 17 pacientes con etapa III 19.5%. El tamaño tumoral medio fue de 4 cms. Se encontró por lo menos un ganglio centinela en 81 pacientes índice de éxito 93.1%, el examen transoperatorio fue negativo en 57 pacientes 70.3%, en 24 pacientes el ganglio fue positivo y de esos 24 en 16 (66%) el ganglio centinela era el único sitio de metástasis, la sensibilidad del examen transoperatorio fue de 85%, el valor predictivo negativo fue de 94.4% y el índice de falsos negativos fue del 14%. La técnica combinada colorante y gamma probe incluyó a 22 pacientes, en el cual la linfogammagrafía preoperatoria detectó por lo menos un ganglio centinela en todas las pacientes, 2 pacientes además de presentar drenaje axilar presentaron drenaje a la cadena mamaria interna, se identificó por lo menos un ganglio centinela en las 22 pacientes con una media de 2 ganglios, el índice de éxito en encontrar el ganglio con la técnica combinada fue del 100%, el ganglio centinela fue negativo en 16 pacientes (73%), ningún paciente con ganglio centinela negativo en el transoperatorio tuvo metástasis en otros ganglios de la axila, el índice de falsos negativos fue de 0, el valor predictivo negativo fue del 100% y la sensibilidad del transoperatorio fue del 100%.

Conclusiones.

Los resultados de nuestro estudio demuestran que la técnica combinada nos da mayor ventaja y mejores resultados que la técnica solo con colorante, nos permite comprobar que el drenaje linfático es hacia un mismo ganglio centinela inyectando periareolar o intratumoral. La técnica combinada nos permite identificar sitios de drenaje linfático extra axilar.

ANTECEDENTES.

I. INTRODUCCIÓN

El concepto de ganglio centinela inicia en 1969 por Cabañas ⁽¹⁾, argumentando que es el ganglio que drena la linfa de la región peneana, sin embargo es hasta 1977 en su trabajo de cáncer de pene que se denomina como ganglio centinela ⁽²⁾.

Hubo algunos trabajos Europeos previos a este en el cual la hipótesis era algo similar en pacientes con cáncer de paratiroides, sin embargo el término nunca se acuñó como ganglio centinela.

El concepto es retomado brillantemente por Morton ⁽³⁾ en 1992, en pacientes con melanoma cutáneo y en 1993 Krag ⁽⁴⁾ lo aplica a pacientes con cáncer de mama realizando linfocentellografía. Giuliano ⁽⁵⁾ en su trabajo que inicia en 1991 y reporta en 1994 y que es considerado como uno de los pioneros reportando pacientes con mapeo linfático del ganglio centinela usando colorante únicamente.

El mapeo del ganglio centinela se basa en dos principios Halstedianos el primero que menciona la existencia de un drenaje linfático predecible y ordenado en la glándula mamaria y el segundo la presencia de un ganglio linfático que funciona como filtro de las células tumorales.

El propósito de realizar la disección y estudio del ganglio centinela es el de evitar la morbilidad de la linfadenectomía axilar y el de indentificar a los pacientes que se benefician de una disección axilar, como ya se comento en el estudio NSABP 04 no hay aumento en la sobrevida ni en el control locoregional en pacientes con axila negativa. (6)

La morbilidad en una disección radical de axila varia entre 40 a 70% dependiendo que tan estrictos son los autores en la descripción de su morbilidad (7) en la cual pueden reportarse únicamente una disminución en la sensibilidad de la cara interna del tercio proximal del brazo o disminución de la movilidad de la articulación acromioclavicular, sin embargo esta reportado que hasta 40% de las pacientes sometidas a linfadenectomía axilar van a cursar con linfedema agudo de la extremidad superior y hasta un 10% cursara con linfedema crónico sin embargo con la validación de la disección de niveles I-II (8) de la axila el linfedema crónico baja a 5%, patología que sabemos es de muy difícil control.(9)

Se han aplicado diferentes conceptos para definir lo que es el ganglio centinela ¿el más cercano al tumor? ¿El que primero se observa en una linfangiografía? ¿El más radioactivo? Estas definiciones no son correctas, ya que pueden haber segundos y terceros relevos ganglionares que estén más cercanos al tumor y el primer relevo que seria el ganglio centinela estar más alejado, tal como se muestra en la figura 1.

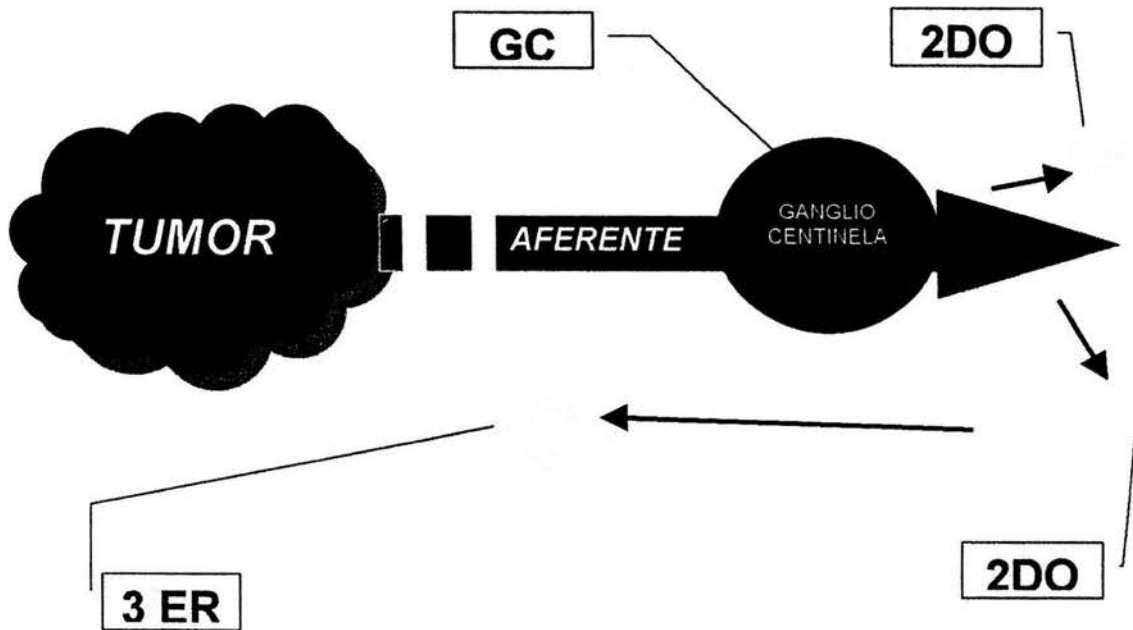


FIGURA 1

La figura 1 demuestra el concepto del ganglio centinela independiente de la cercanía de este al tumor.

Hay tumores que tienen más de un ganglio centinela con diferentes conductos linfáticos de drenaje a diferente velocidad de diseminación del colorante y/o radiofarmaco siendo los dos centinelas, si tomáramos únicamente el primero visible en la linfangiografía estaríamos subetapificando a los ganglios centinela de diseminación más lenta, tal como se muestra en la figura 2.

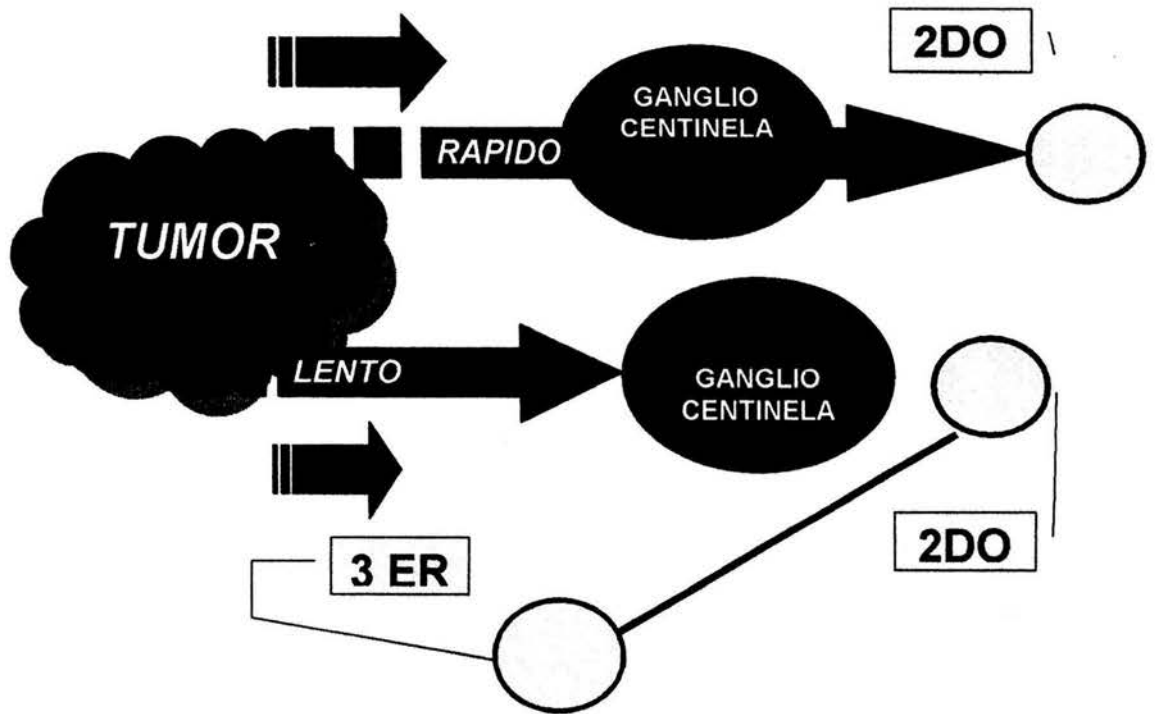


FIGURA 2.

Se demuestra la existencia de dos ganglios centinela con diferentes conductos aferentes.

Los ganglios que estén más cercanos a la gamma cámara van a ser más radioactivos, sin ser necesariamente estos los ganglios centinelas por lo que por aspectos técnicos en el uso de la gamma probe y la falta de experiencia del cirujano podrían confundir la ubicación e identificación del ganglio centinela.

Retomaremos el concepto de Morton en el que denominaremos ganglio centinela al primer ganglio linfático en la ruta de drenaje que recibe la linfa de la zona problema y este ganglio será predictor del estado de los demás ganglios de la zona linfoprotectora.

El porcentaje de metástasis axilares es directamente proporcional al tamaño tumoral por lo que se considera que tumores T1 y T2 cursaran con 5-40% de probabilidad de tener axila positiva ⁽¹⁰⁾, lo que traduce que en 60-95% de las pacientes se someterán a una disección axilar innecesaria y sin beneficio alguno.

Por el momento la disección axilar sigue siendo la mejor forma de etapificación en las pacientes con enfermedad localizada, sin embargo no puede ser considerada la única ya que entre 25 y 35% de las pacientes mueren con la enfermedad sistémica sin tener ganglios axilares metastásicos en el momento de la cirugía por ello la decisión de dar terapia adyuvante sistémica no depende exclusivamente de la presencia de ganglios metastásicos factores como el propio tamaño tumoral, el grado histológico y nuclear el estado de receptores y la invasión linfovascular van a identificar a los pacientes de alto riesgo para desarrollar enfermedad sistémica aunque tengan axila negativa la revisión de la EBCTCG ⁽¹¹⁾ que incluye 69 estudios y 36 mil pacientes encontró una mejoría en la supervivencia del 7% en pacientes sin ganglios metastásicos que reciben quimioterapia sistémica.

Por lo que la disección radical de axila ya no es necesaria para definir un tratamiento sistémico y el mapeo linfático se presenta como una adecuada alternativa para etapificar la axila y evidentemente con menor morbilidad.

II. COLORANTES Y RADIOFARMACOS.

Han sido estudiados diferentes colorantes y radiofarmacos para realizar el mapeo; desde principio de los noventas Wong y Morton ⁽¹²⁾ reportan diversos colorantes para linfografía como el azul de metileno, fluoresceína, cyalume, azul isosulfan y azul patente V. El azul de metileno, la fluoresceína y el cyalume difunden demasiado rápido produciendo un contraste insuficiente y gran difusión a los tejidos circundantes, el cyalume y la fluoresceína requieren de cuarto oscuro para su observación sin embargo por la gran difusión ya comentada hay fluorescencia excesiva en toda el área, complicando la identificación del ganglio.

Hay estudios recientes que han intentado retomar la técnica del azul de metileno y de la fluoresceína aparentemente con resultados alentadores, sin embargo necesitan más estudios para reproducir estos resultados.

Los japoneses reportan estudios en animales marcando el ganglio con verde indocianina y Lucci y cols ⁽¹³⁾ reportan tinciones con carbón que a las dosis utilizadas no afectan el estudio histopatológico del ganglio, faltan estudios en humanos para poder determinar su efectividad.

Por lo que mencionaremos los dos colorantes más utilizados, el azul patente V cuya concentración es al 2.5% que es el más usado en Europa y aquí en México, y el azul isosulfan (Lymphazurin) también conocido como azul vital el cual viene al 1% y es el colorante más usado en Estados Unidos.

No hay una cantidad de colorante establecida a inyectar, la cantidad utilizada en diferentes estudios parecería un poco subjetivo ya que reportan éxito en encontrar el ganglio centinela inyectando desde 0.5 hasta 16 cc variando de autor en autor incluso cuando se utiliza el mismo colorante, por lo que no hay una cantidad pre establecida o estándar que se pueda recomendar, la cantidad podría variar de acuerdo a la concentración del colorante a utilizar al 2.5% o al 1%, la cantidad utilizada en nuestro estudio fue de 3 cc. La cantidad de colorante utilizado en diferentes estudios es de acuerdo a la preferencia del cirujano.

Se reportan diferentes reacciones adversas con el uso del colorante⁽¹⁴⁾, los rangos varían entre 0.5% y 2.5% la sintomatología podría variar entre síntomas leves como eritema o urticaria, o manchas azules en la piel, hasta síntomas severos como edema pulmonar, hipotensión, colapso cardiovascular, el MD Anderson Cancer Center⁽¹⁵⁾ reporta 1.1% (7 de 639) de pacientes con reacción anafiláctica los cuales todos presentaron hipotensión severa, taquicardia, eritema, en cada caso los síntomas se presentaron 15 a 30 min. Después de la inyección de 5cc de colorante, todos habían tenido inyección de radiofarmaco 24 hrs. Previas. A todos se les trato de la manera acostumbrada y no hubo mortalidad en esta serie.

En cuanto a los radiofarmacos los coloides marcados con Tecnecio 99m en cualquiera de sus presentaciones son los más utilizados para marcar y realizar la biopsia del ganglio centinela. Hay controversias en cuanto al tamaño de la partícula radioactiva, si se utiliza filtro o no y del volumen a inyectar⁽¹⁶⁾, entre más pequeño el tamaño del coloide su difusión es más rápida y si es muy pequeño menos de 5 nm se extravasara del conducto linfático por capilaridad, si el radiofarmaco es muy grande más de 500 nm será más difícil su difusión.

De Cicco y Colbs. ⁽¹⁷⁾ Describen el uso de varios tamaños de partículas en la detección del ganglio centinela su grupo utilizó sulfuro de antimonio de menos de 50nm, coloide de albúmina de menos de 80nm y coloide de albúmina sin filtro entre 200 y 1000nm usaron inyección subdérmica y peritumoral variando los volúmenes inyectados y concluyeron que el mejor método fue el de inyección subdérmica de partículas grandes sin filtrar de entre 200 y 1000nm, un número significativamente menor de ganglios fue observado haciendo la búsqueda del ganglio más fácil, Klimberg ⁽¹⁸⁾ y Lineham ⁽¹⁹⁾ correlacionaron estos hallazgos usando sulfuro de coloide sin filtrar.

Se reporta que en los estudios que utilizan partículas grandes sin filtrar hay un menor porcentaje de ganglios en la cadena mamaria interna y claviculares encontrados. Cuando se utilizan partículas pequeñas Roumen ⁽²⁰⁾ (nanocoloide) Uren ⁽²¹⁾ (coloide de antimonio) Morita ⁽¹⁶⁾ (sulfuro de coloide) son consistentes en encontrar el ganglio centinela y en ganglios de drenaje extra axilar (mamaria interna y supraclaviculares) por lo que algunos autores comentan que el hallazgo de ganglios extra axilares estan en relación con el tamaño de la partícula.

En cuanto al volumen a utilizar Harlow y colbs. ⁽²²⁾ Evalúa la presencia de ganglios radioactivos extraaxilares los cuales no observo cuando menos de 3 cc fueron inyectados y aumentaron cuando aumento la cantidad del radiofarmaco inyectado, hasta 15% con 8 cc, hay que recordar que la inyección del radiofarmaco ya sea subdérmica periareolar o peritumoral tiene el inconveniente de ser dolorosa para el paciente.

En la siguiente tabla se clasifica a los radiofarmacos por el tamaño de la partícula.

Tamaño(nm)	Radiocoloide.
<4	99mTc Dextran
<4	99mTc Albúmina sérica humana.
1-15	198 Au Coloide
15-50	99m Tc Coloide de sulfuro antimonio.
80	99mTc Nanocoloide.
>50	99m Tc Coloide de sulfuro. *
200-1000	99m Tc micro coloide albúmina.
200-1000	99m Tc Coloide de sulfuro. **

* Dependiendo de la preparación y el filtro.

** Preparación convencional sin filtro.

Tabla 1.

El radiofarmaco ideal será aquel que sea estable para su almacenaje y en sangre, que difunda rápidamente por los canales linfáticos y que permanezca en el ganglio por un tiempo suficiente.

El radiofarmaco utilizado en Estados Unidos es el Sulfuro de Coloide Tc99m el cual tiene un tiempo de transito medio hacia el ganglio de 11 min. (1-60) y un tiempo medio en que se elimina del ganglio de 13.9+/- 12.7 horas. El nanocoloide Tc99m es el más utilizado en Europa y es el que se utiliza más frecuentemente en México el tiempo de transito medio hacia el ganglio es de 10 min. (1-65) y el tiempo medio en el que es eliminado del ganglio es de 7.5+/- 6.4 hrs, esto podrá variar de acuerdo a la preparación y si se utiliza filtro o no. (23)

La radioactividad que recibe el cirujano por el uso de materiales radioactivos se mantiene en rangos completamente (13) seguros ya que se calcula que la dosis total de cuerpo no debe de exceder los 5000 mrem anuales, se calcula que la radiación que recibe el cirujano durante un procedimiento de 3 horas en un paciente al que se le acaba de inyectar el radiofarmaco es de 1 mrem, si al paciente se le inyecta 6 horas antes la dosis se reduce a la mitad, Veronesi (24) encontró que la dosis absorbida por la mano del cirujano en 100 operaciones es de 450 mrem y que la dosis anual limite en la mano es de 50,000 mrem.

En resumen hay controversia a nivel mundial en cuanto al radiofarmaco a utilizar, al tamaño de la partícula, al volumen a inyectar y al sitio de inyección, dependerá de la experiencia y gusto del cirujano.

III. SITIO DE INYECCIÓN.

El sitio de inyección es un punto controversial en los diferentes estudios el cual puede ser intratumoral, peritumoral, periareolar o sub areolar, subdérmica, intradérmico, previo a comentar los diferentes resultados de estudios inyectando el colorante o radiofarmaco en diferentes localizaciones tenemos que hablar de la anatomía linfática de la mama en la cual tenemos que mencionar que tanto el parenquima mamario como la piel tienen al ectodermo como origen embriologico común y que su drenaje linfático confluye en un vasto plexo descrito por Sappey ⁽²⁵⁾ y que este plexo tendrá como fin común el mismo ganglio centinela, conclusiones que describieron también Oelsner ⁽²⁶⁾ y Rouviere ⁽²⁷⁾, esto ha sido corroborado en estudios más recientes por diferentes autores al encontrar el ganglio centinela "azul" y "caliente" cuando se inyectó el radiofarmaco y el colorante en diferentes localizaciones.

El estudio de los microlinfáticos de la piel ha demostrado que esta basta red linfática que inicia en los prelinfáticos capilares de la capa papilar los cuales se interconectan con capilares de la dermis y drenan en una extensa red de colectores subdérmicos, el flujo estimado de esta red es de 2.8 cm/min. ⁽²⁸⁾

Borgstein y colbs. ⁽²⁹⁾ Describen a la mama como una unidad biológica en la cual la piel y el parenquima mamario comparten el drenaje linfático hacia un mismo ganglio. Concepto que es compartido por varios autores.

Incluso cuando la inyección del colorante se realiza no periareolar, ni peritumoral sino en un cuadrante diferente al tumor como lo describe Nathanson y cols⁽³⁰⁾ en el cual inyectan radiofarmaco a 119 pacientes peritumoral y se inyecta colorante en el mismo cuadrante del tumor a 66 pacientes y en cuadrantes diferentes en 53 pacientes encontrando el ganglio centinela azul y caliente en 93.9% del primer grupo y en 92.5% del segundo grupo concluyendo que el drenaje linfático es similar en toda la mama.

Los diferentes resultados en los estudios cuando se inyecta peritumoral, intratumoral o periareolar ya sea subdérmico o intradérmico concuerdan en altos porcentajes en encontrar el ganglio centinela a nivel axilar generalmente índice de éxito arriba del 90%, sin embargo la diferencia será el porcentaje de ganglios extraaxilares cuando se inyecta peritumoral lo cual esta descrito en varios estudios.^(5,16,,18,19,20,22,24,29,31,32)

Gran preocupación se describe por algunos autores debido a la presencia de cicatrices extensas por cirugías previas ya sea diagnosticas o curativas especialmente cuando se localizan en el cuadrante superior externo, ya que esto podría alterar el drenaje linfático hacia la axila, lo cual ocurriría si estan seccionados los troncos principales de drenaje y el mismo sistema linfático buscaría vías alternas hacia un ganglio centinela alterno, por lo que en algunos pacientes la técnica solo con colorante inyectado periareolar o peritumoral no sería suficiente para detectar el ganglio centinela. Recomendándose así la técnica combinada colorante más radiofarmaco.

Alazraki y cols. ⁽³³⁾ En un reporte preliminar comparando diferentes sitios de inyección encuentran que no hay diferencia en el índice de éxito de encontrar el ganglio centinela en la axila sin embargo en el grupo que se inyectó peritumoral se encontró 26% de pacientes con drenaje a la cadena mamaria interna.

Klimberg y cols. ⁽¹⁸⁾ Reporta 68 pacientes en los cuales inyecta 99m Tc Coloide de sulfuro subareolar y de 2-5 cc de azul isosulfan peritumoral reportando 94.2% de éxito en encontrar el ganglio sin embargo no reporta porcentaje de ganglios extraaxilares.

Borgstein y cols. ⁽²⁹⁾ En un estudio de 220 mapeos en los cuales se inyecta radiofarmaco peritumoral a todos los pacientes y azul patente a dos grupos, peritumoral al grupo 1 y periareolar al grupo 2, en el grupo 1 el ganglio se detecto en 95% y en el grupo 2 96%, por lo que puede confirmar su concepto de la mama como unidad biológica al encontrar el ganglio centinela azul y caliente, sin embargo habrá que reconocer que aproximadamente un 12% de ganglios no hubieran podido ser encontrados si solo se hubiera utilizado la técnica con colorante y que se detecto drenaje a la cadena mamaria interna en aproximadamente 15% de las pacientes, concluyendo que la técnica combinada es la mejor opción inyectando el colorante periareolar y el radiofarmaco peritumoral.

Podríamos concluir entonces que el drenaje linfático es similar en la piel y en el parenquima mamario drenando hacia un mismo ganglio linfático; que la inyección periareolar y la peritumoral van a compartir un mismo índice de éxito en encontrar el ganglio centinela a nivel axilar sin depender de la localización tumor, no hay reportes que indiquen que el nivel axilar en el que se encuentre el ganglio centinela sea factor pronostico o que afecte la evolución del paciente, y que la inyección peritumoral va a llevar un mayor índice en encontrar ganglios centinela extra axilares (mamaria interna) los cuales se reportan entre 15-25%, que se encontraran lógicamente si se utiliza la técnica radioguiada.

La técnica preferida por los autores es la de colorante periareolar intradérmico y subareolar (azul patente V al 2.5%) y la de radiofarmaco (99m Tc nanocoloide) intratumoral. (34,35,36,37)

IV. TÉCNICA.

Las técnicas van a ser la de inyección de un colorante para linfografía, la de inyección de un radiofarmaco para localización radioguiada o una combinación de estas.

La técnica con colorante va a consistir en la inyección del colorante en el lugar preferido del cirujano (periareolar, subareolar, intradérmico, peritumoral, intratumoral) no hay un estándar o un consenso de cual es el mejor lugar como ya se describió previamente, la cantidad a inyectar parecería un poco subjetiva ya que los resultados de diferentes autores va a variar entre 0.5 y 6 cc, podría deberse a la diferente concentración del azul vital que es al 1% y la del azul patente V que es al 2.5%, sin embargo aun utilizando el mismo colorante varia de autor en autor la cantidad inyectada, reportando adecuado índice en encontrar el ganglio centinela y sin agregar morbilidad o efectos tóxicos al paciente, por lo que la cantidad utilizada no sería un punto a discutir.

Posterior a la inyección del colorante esperamos mínimo 10 minutos con masaje leve y constante a la mama lo que aumenta el flujo linfático y la difusión del colorante, habrá que realizar una incisión a nivel axilar de entre 3 y 5 cms preferentemente, disecar gentilmente hasta encontrar el o los conductos linfáticos aferentes que estarán pintados de azul, teniendo gran cuidado en no seccionarlos ya que aparte que pintaría de azul gran parte del área a trabajar en la axila se

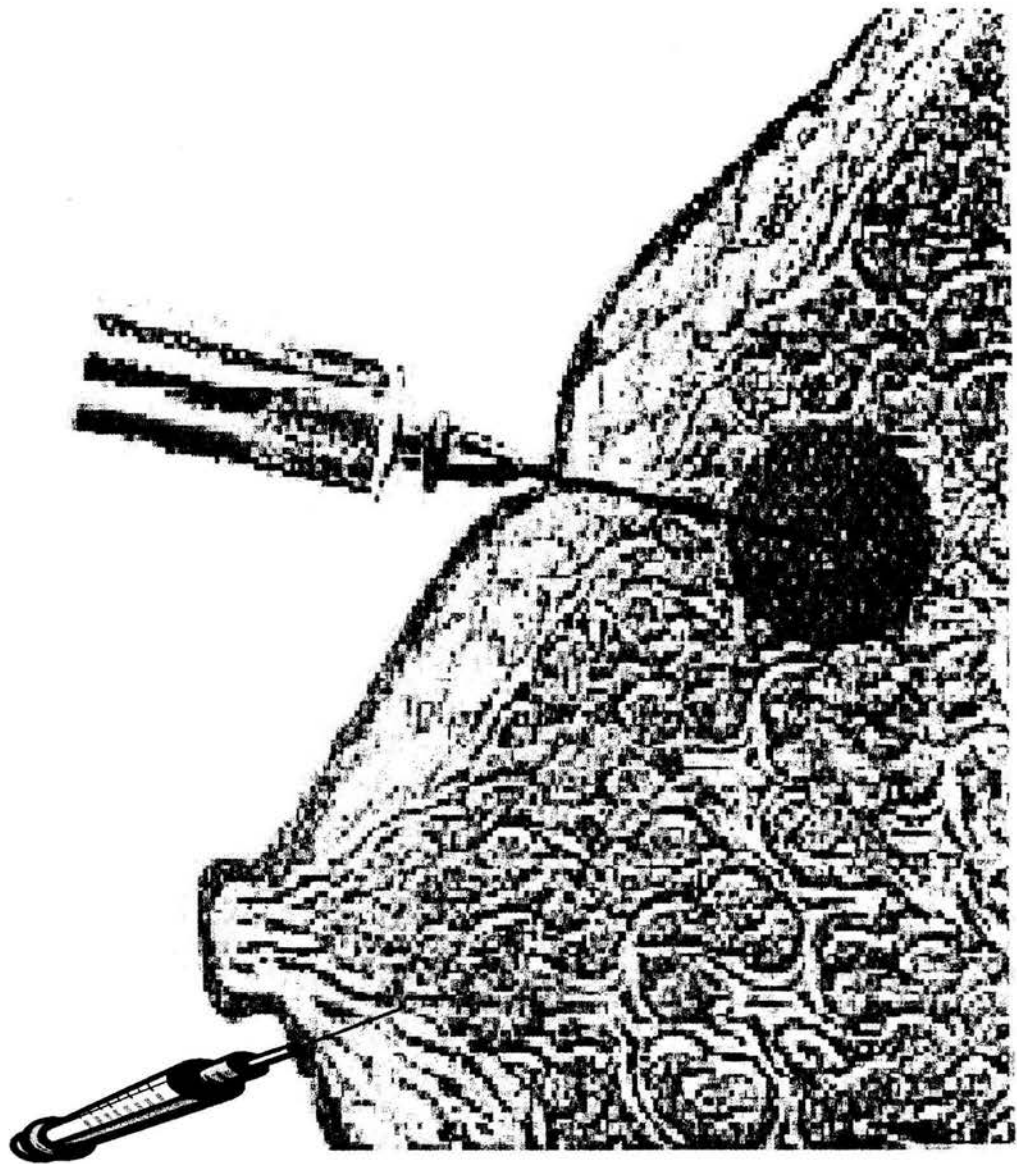


FIGURA 3.

El esquema demuestra la inyección del radiofarmaco intratumoral y la inyección del colorante periareolar.

suspendería el flujo de colorante hacia los demás ganglios centinela, haciendo la identificación de estos más difícil, se extraen los ganglios pintados de azul y habrá que corroborar que se tomaron todos los ganglios centinela.

Posterior a la extracción de él o los ganglios centinela se va a cerrar la incisión y se procederá a dar tratamiento al tumor primario.

La técnica con radiofarmaco va a realizarse en combinación con la técnica con colorante y va a incluir más personal, ya que se incluye al personal de medicina nuclear y más equipo especializado ya que se necesita una cámara gamma para realizar la linfocentellografía pre operatoria y se necesitara una sonda gamma para detección del ganglio intra operatorio.

La linfogammagrafía preoperatoria dependiendo del autor se puede realizar el mismo día o el día previo a la cirugía, dependiendo del tamaño de la partícula a utilizar hay reportes que la centellografía se ha realizado desde 6 horas hasta 36 horas antes de la cirugía, el procedimiento va a realizarse en el servicio de medicina nuclear utilizando la gammacámara y consiste en inyección del radiofarmaco en el lugar preferido por el autor, realizando linfogammagrafía dinámica y estática obteniendo imágenes inmediatamente posterior a la inyección, a la hora, dos horas, 4 horas y algunos autores toman una imagen tardía 8 horas posterior a la inyección del radiofarmaco, se identifican los ganglios centinela y se marcan en la piel, para que el cirujano pueda identificarlos fácilmente.

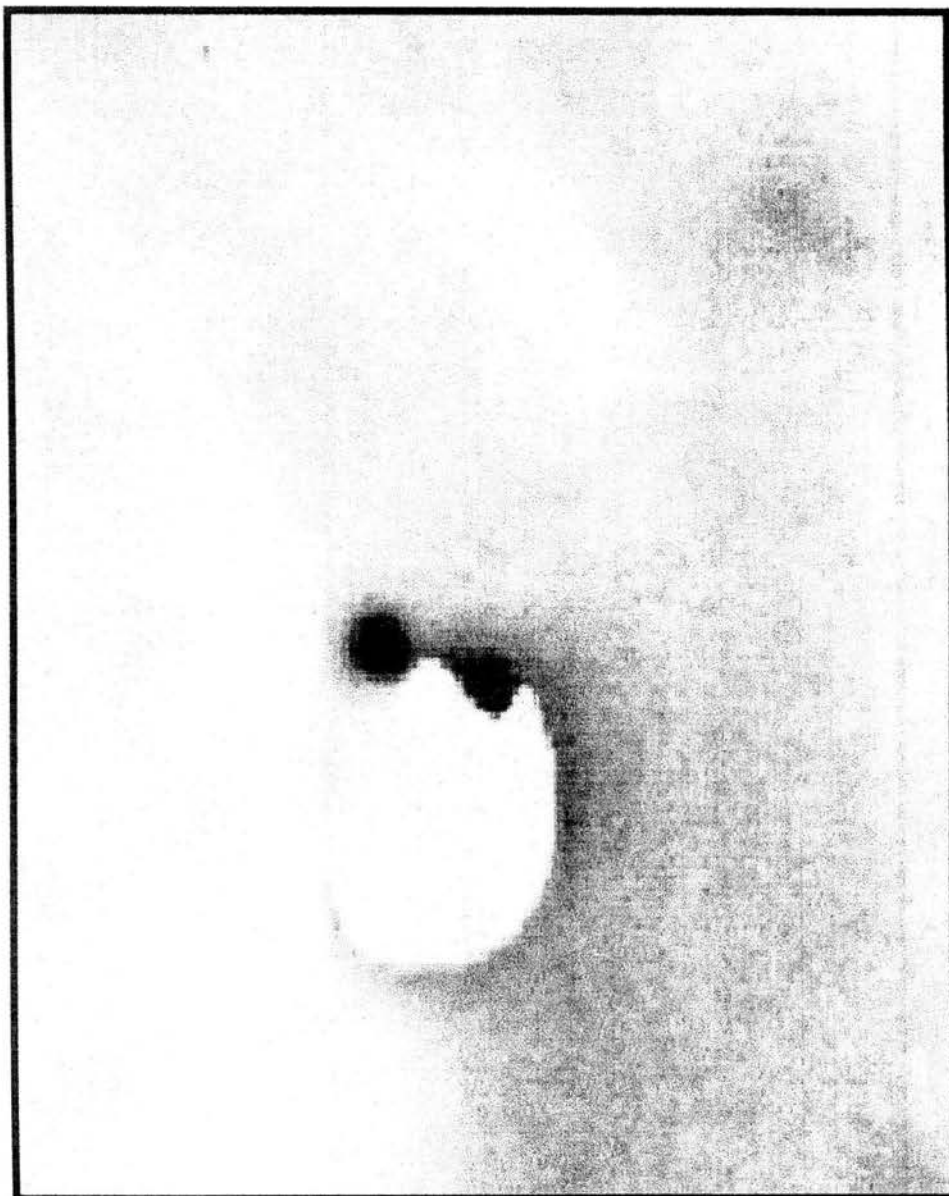


FIGURA 4.

La centellografía pre operatoria demuestra la existencia de dos ganglios centinela en la axila.

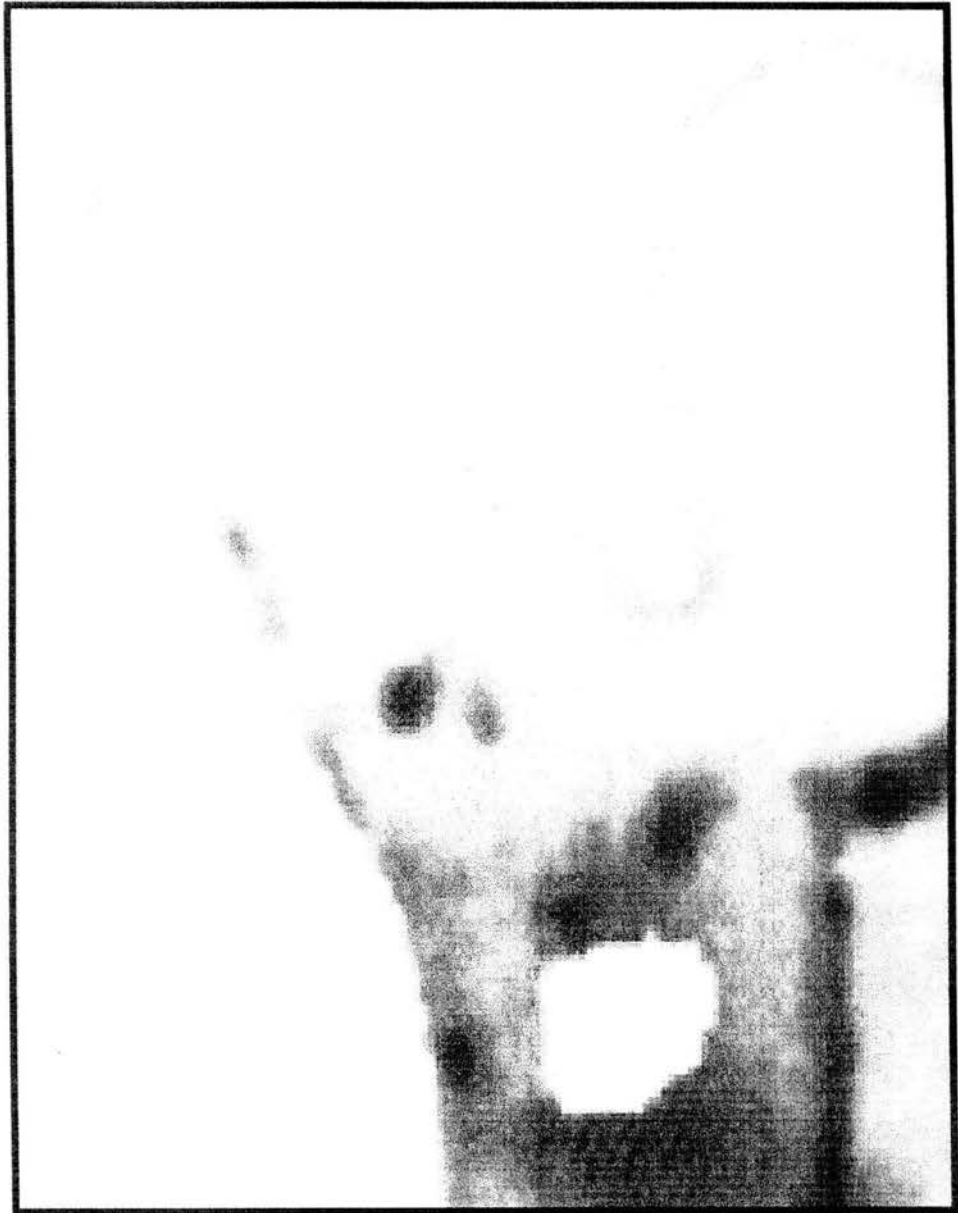


FIGURA 5.

En la figura se demuestra más de un ganglio centinela, uno axilar y otros en el parenquima mamario.

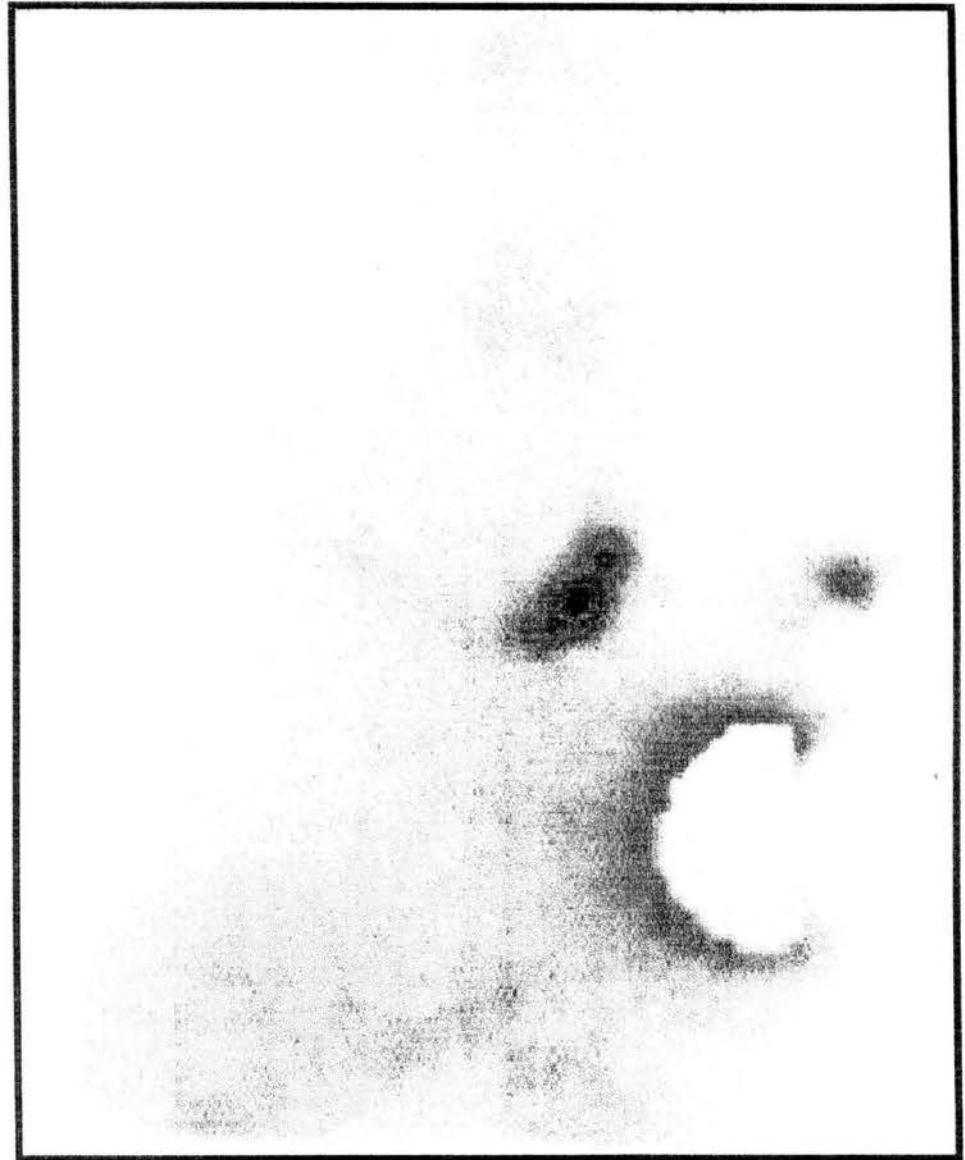


FIGURA 6.

La centellografía muestra que el ganglio centinela se encuentra extra axilar, en la cadena mamaria interna.

La sonda gamma debe de llevar el colimador que es el dispositivo que aísla la radioactividad proveniente del tumor, evitando así la "contaminación" radioactiva de este y las falsas mediciones.

En el área marcada en la piel como punto de captación o punto caliente se realizara la medición pre incisional, posteriormente se incidirá en la piel y la búsqueda del ganglio tiene que ser visual y radioguiada hacemos énfasis nuevamente en no lesionar el conducto linfático aferente, disecamos hasta llegar al ganglio.

Al llegar al ganglio realizamos nuestra medición in vivo, la cual será mayor que la medición pre incisional debido a la cercanía de la sonda con el área radioactiva, previo a extraer la pieza se coloca la sonda gamma sobre el ganglio realizamos la cuenta de 10 segundos y movilizamos la sonda a un sitio adyacente no caliente y tomamos la actividad de fondo, la actividad in vivo tendrá que ser por lo menos 10 veces mayor que la actividad de fondo, lo cual va a corroborar que se trate del ganglio centinela independientemente que el ganglio este pintado de azul o no.

Posterior a tener nuestras mediciones descritas procedemos a extraer el ganglio y es aquí cuando tomamos la medición ex vivo, tal como de demuestra en la figura 7, colocando el ganglio sobre la punta de la sonda alejado del área radioactiva, esta medición corrobora que se trate del ganglio y no de otro punto caliente en la axila.

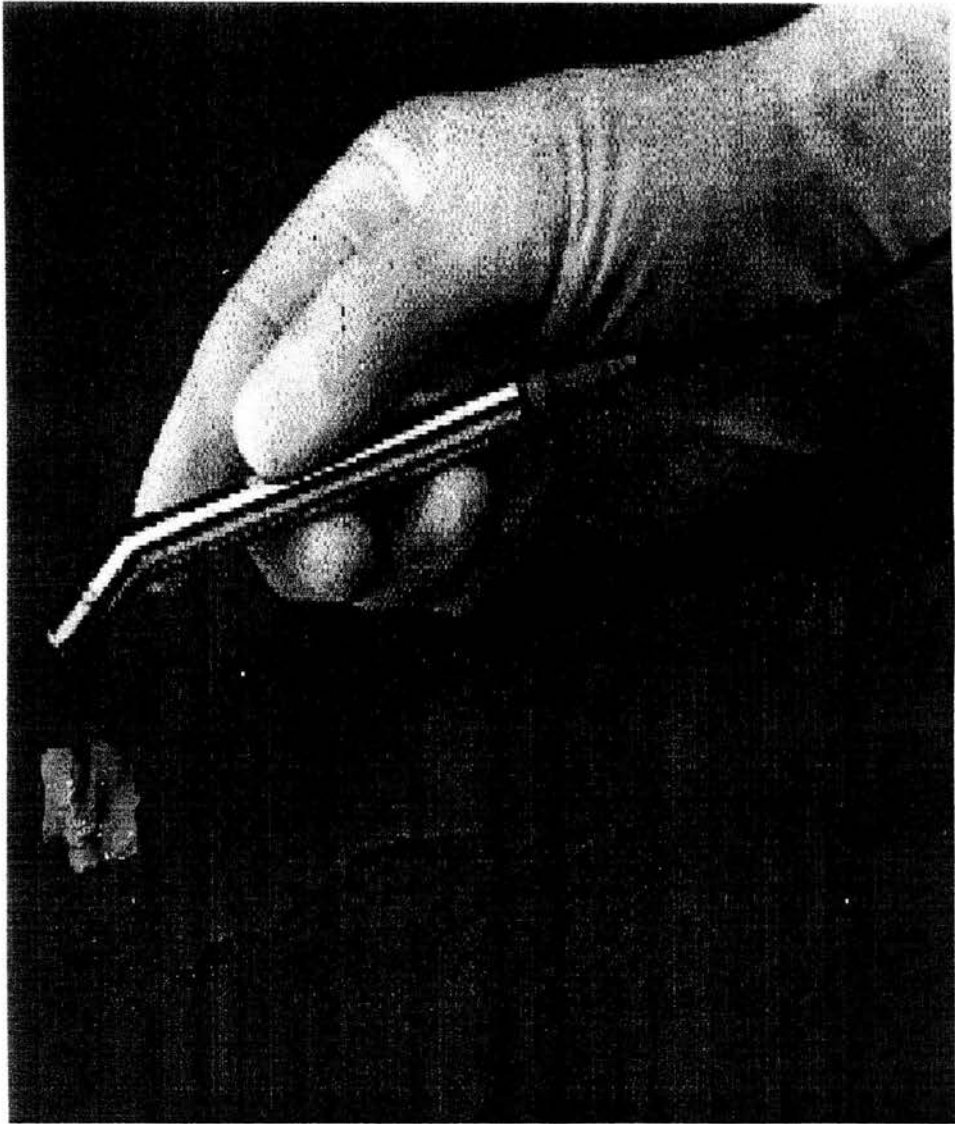


FIGURA 7.

Se demuestra la medición ex vivo del ganglio centinela.

Si en la gammagrafía previa se identificaron otros ganglios habrá que repetir el proceso con cada uno de los ganglios y cuando terminamos de revisar los puntos calientes identificados en la centellografía habrá que pasar la sonda en la axila corroborando que no existan puntos radioactivos restantes y visualmente puntos azules no radioactivos.

Deberá de tomarse como ganglio centinela a todo aquel ganglio que sea azul y radioactivo, azul aunque no sea radioactivo y radioactivo aunque no sea azul.

Los resultados ^(16,18,19,24,29,31,37,38,39) demuestran que la técnica combinada es la más efectiva, elevando el índice de éxito en encontrar el ganglio centinela y disminuyendo la tasa de falsos negativos, la técnica solo con azul es muy efectiva para encontrar el ganglio a nivel axilar sin embargo tiene la considerable desventaja de no poder detectar vías alternas de diseminación o sitios de drenaje extra axilar, la realización de la técnica radioguiada nos va a detectar 10-15% de ganglios que sean radioactivos y no azules y la técnica solo con colorante va a detectar 1-3% de ganglios que sean azules y no radioactivos, habrá que recordar que diferentes artículos reportan hasta 30% de ganglios extra axilares, por lo que podemos concluir al igual que la mayoría de autores que la técnica combinada sería la mejor opción para el mapeo del ganglio centinela en cáncer de mama.

Hay que recordar que el éxito en encontrar el ganglio centinela va relacionado directamente a la experiencia del cirujano, como ya se ha comentado en diferentes publicaciones ^(39,40,41) existe una curva de aprendizaje como en todos los procedimientos, Morton y cols. ⁽⁴²⁾ Mencionan que cada cirujano tiene que rebasar su curva de aprendizaje, y los resultados difieren que entre 20 y 30 procedimientos son el mínimo para rebasar el 95% de éxito en encontrar el ganglio centinela.

La técnica radioguiada ofrece el beneficio de detectar sitios de drenaje extraaxilar especialmente la cadena mamaria interna, por lo tanto nos tenemos que preguntar ¿Tiene beneficio realizar biopsia de la cadena mamaria interna?, drenaje a la cadena mamaria interna esta reportado que puede ocurrir hasta un 30% en combinación con drenaje axilar y hasta 12% en ausencia de drenaje axilar. La tabla 2 nos muestra la incidencia de metástasis a la cadena mamaria interna en relación con el estado axilar.

Autor.	Pacientes.	Axila y CMI %	Solo CMI. %	Total CMI. %
Bucalossi 1971	1213	17.9	4.1	22.0
Donegan 1977	113	19.4	2.6	22.0
Veronesi 1981	342	16.0	4.3	20.3
Veronesi 1983	1085	--	--	18.5
Cody 1995	195	13.8	11.2	25.0

CMI: Cadena Mamaria Interna.

Tabla 2.

Incidencia de metástasis a la cadena mamaria interna en relación con el estado axilar.

Veronesi y cols. ⁽⁴³⁾ Evalúan a 1085 pacientes y encuentra que el pronóstico a 10 años disminuye a 37% cuando la mama interna y la axila son positivas, mientras que el pronóstico es menos grave cuando o la axila o la mama interna son positivas (59% y 62%) respectivamente.

El mismo grupo Veronesi y Valagussa ⁽⁴⁴⁾ randomizan a 737 pacientes a realizar mastectomía tipo Halsted y a mastectomía tipo Halsted más disección de la cadena mama interna concluyendo que la supervivencia fue de 60% vs 57% y que no hay utilidad de realizar disección de la cadena mama interna.

Estos resultados fueron similares a los obtenidos por Lacour y cols. En un estudio multicéntrico con 1453 pacientes en seguimiento a 10 años.

Desde la década de los ochenta ^(43,44,45) se concluye que no hay beneficio en dar tratamiento a la cadena mama interna, sin embargo con el advenimiento de la centellografía pre operatoria y la técnica radioguiada ofrece la posibilidad de poder biopsiar esos sitios de drenaje extraaxilar con morbilidad aceptable y los autores que apoyan esto refieren que nos da el beneficio de etapificar al paciente más adecuadamente, por lo que surgen diferentes estudios corroborando la factibilidad de realizar biopsia de la cadena mama interna cuando la centellografía marca a este sitio y con ayuda de la técnica radioguiada.

Van der Ent y cols. ⁽⁴⁶⁾ Con 256 pacientes encuentran 25.3% de drenaje a la cadena mamaria interna, la biopsia de la cadena mamaria interna fue exitosa en 63% de los pacientes, demostrando metástasis en 26.8% de estos pacientes y en 7.3% hubo metástasis a la mamaria interna sin haber metástasis axilar, solo se reporta como complicación 3 lesiones pleurales que se repararon sin ningún problema. Estos resultados con corroborados por diferentes autores.

El mismo grupo de Veronessi a finales del 2001 publica un artículo en el que describe la técnica de biopsia del ganglio centinela en la cadena mamaria interna con gamma probe y refieren que en sus estudios iniciales no hubo resultados que apoyaran la disección ampliada ya que no se podía identificar a los pacientes que se vieran beneficiados por el procedimiento sin embargo con la aceptación de gamma probe y ganglio centinela consideran que si hay que biopsiar los ganglios de la cadena mamaria interna y que la morbimortalidad del procedimiento es baja.

Consideramos que no hay suficiente información para afirmar que hay que realizar biopsia del ganglio centinela como procedimiento estandar cuando marca la cadena mamaria interna, se necesitan estudios prospectivos y randomizados para evaluar esto, sin embargo la información actual ^(22,46,47,) podría orientarnos a que si hay un beneficio y una mejor etapificación al realizar biopsia de la cadena mamaria interna sin embargo esto es controversial.

V. ANÁLISIS HISTOPATOLÓGICO DEL GANGLIO.

Mucho se ha hablado de cual será la mejor técnica para estudiar el ganglio centinela, sin embargo iniciaremos diciendo que no hay por el momento un común acuerdo de cual es esa técnica ideal de estudio tanto en tinciones como en número de cortes.

Papel importante es el de la micrometástasis cuyo significado clínico todavía es desconocido, el concepto inicial de micrometástasis fue el de metástasis que no fueran detectadas por las tinciones convencionales, sin embargo este concepto fue ambiguo y se retomó denominándose micrometástasis a las metástasis de 2 mm o menos. Vamos a exponer diferentes puntos de vista entre los que destacan el número de cortes al ganglio y el uso o no de la inmunohistoquímica.

El Colegio Americano de patólogos recomienda un mínimo de 3 cortes a un ganglio de 1 cm de diámetro, sin embargo la pregunta ¿se maneja igual un ganglio centinela a un ganglio no centinela? No tenemos respuesta hay diferentes autores que recomiendan más cortes, el Grupo Italiano de Veronesi recomienda un total de 30 a 60 cortes por ganglio con lo que ha podido disminuir el índice de falsos negativos de 32.1% cuando solo realizaba 3 cortes a 5.5% con los cortes ya mencionados, reportando que su técnica puede llevarse a cabo en 40-50 minutos, sin embargo diferentes grupos de patólogos refieren que esta técnica es poco práctica ya que necesita entre 10 y 15 patólogos para el proceso de un solo ganglio, además no se toma como variable la experiencia del patólogo que podría pesar más que el número de cortes en sí.

Muchos autores refieren que el índice de falsos negativos va en relación al tamaño tumoral como lo comenta Weiser y cols. En sus estudios en Memorial Sloan Kettering Cancer Center de Nueva York en donde concluye que la sensibilidad de los cortes por congelación va a ir en relación con el tamaño tumoral y el volumen de enfermedad metastásica en el ganglio centinela, confirmando que la sensibilidad de tinciones convencionales va a ser de 92% para macrometástasis y de 17% para micrometástasis por lo que en tumores T1a y algunos T1b la posibilidad de falla con tinciones convencionales es alta y que la mayoría van a ser detectadas solo por inmunohistoquímica. El índice de falsos negativos va a disminuir en tanto más grande sea el tumor.

Analizaremos otro punto de vista el grupo de patólogos de la Universidad de Louisville Breast Cancer Study Group, Wong, Chao y cols. ⁽⁴⁸⁾ El cual es un estudio prospectivo multiinstitucional el cual incluye a 226 cirujanos y a 1981 pacientes las cuales se realizó mapeo linfático del ganglio centinela e independientemente del resultado disección de niveles I y II de axila dividiéndose en dos grupos de similares características, el primero al cual se realiza tinciones convencionales e inmunohistoquímica desde el inicio 973 pacientes (49%) en los cuales hubo concordancia de ambas tinciones en 94%, el otro grupo al cual se realizó inicialmente tinciones con hematoxilina y eosina y a los que resultaron negativos (869 pacientes) se tiñeron con inmunohistoquímica se encontró que 58 pacientes (6.7%) fueron positivos, de estos 58 pacientes 6 (10.3%) tuvieron metástasis a ganglios no centinela en la axila.

Ellos concluyen refiriendo que estas técnicas van a sobre etapificar a muchos pacientes y que ya que no sabemos cual es por el momento la utilidad o el significado clínico de las metástasis, recomiendan no hacer decisiones terapéuticas en base a resultados de inmunohistoquímica por lo tanto ya que no se puede normar una conducta ellos no realizan inmunohistoquímica a sus pacientes.

Hay diversos estudios que reportan conservación de la axila incluso cuando el ganglio centinela fue H & E negativo e inmunohistoquímicamente positivo habiéndolas dejado en observación y por el momento sin recurrencia, sin embargo todos estos estudios carecen de un seguimiento adecuado.

Aunque hay diversas opiniones y resultados hay algo en que concluyen todos los autores y es que se necesitan estudios prospectivos y randomizados para poder saber cual es el significado clínico de las micrometástasis y que no podemos normar una conducta terapéutica solo en base a resultados de inmunohistoquímica, para satisfacción de todos, estos estudios ya se están llevando a cabo por lo menos tres estudios prospectivos, randomizados con adecuado número de pacientes y seguimiento NSABP 32 y ACOSOG Z0011 (American College of Surgeon Oncology Group), EORTC (AMAROS) los cuales intentaran responder la pregunta de cual es el significado clínico de las micrometástasis y cual es el mejor proceso y manejo del ganglio centinela, el problema es que estos resultados estarán disponibles dentro de 2 a 3 años aproximadamente, mientras tanto la controversia continuara, teniendo diferentes tendencias de manejo.

EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL DE ONCOLOGIA Y DESARROLLO DEL ESTUDIO.

OBJETIVOS.

El objetivo del estudio es conocer la tasa de éxito para la identificación del ganglio centinela en cáncer de mama con dos técnicas diferentes, la técnica con colorante azul patente y la técnica con colorante azul patente y gamma probe.

Saber si el ganglio centinela predice el estado histopatológico del resto de ganglios de la zona linfoportadora.

Comprobar que el drenaje linfático de la mama es a un mismo ganglio centinela.

MATERIALES Y MÉTODOS.

Este es un estudio prospectivo realizado en el Servicio de Tumores de mama del Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI de la Ciudad de México en un periodo de Junio 2000 a Enero 2002, en el cual se realizo de manera consecutiva mapeo y disección del ganglio centinela a todas las pacientes con Cáncer de mama que por motivo de desarrollo del estudio se dividieron en tres grupos, todas con histología ductal, cáncer in situ, etapa temprana (T1-T2, N0) y a un subgrupo de pacientes con axila positiva (T3, N1) que posterior a la quimioterapia neoadyuvante presentaron axila negativa, a todas las pacientes se realizo examen transoperatorio del ganglio centinela e independientemente del resultado del transoperatorio se realizó disección de los tres niveles axilares, el tumor primario se trato a preferencia del cirujano cuadrantectomía o mastectomía radical modificada, la confirmación histologica se realizó mediante biopsia incisional.

Los criterios de inclusión fueron histología ductal, Cáncer in situ, T1,T2 N0, ó pacientes con T3 N0,N1 que posterior a la quimioterapia neoadyuvante presentaran axila negativa, consentimiento de la paciente.

Los criterios de exclusión fueron pacientes que hubieran sido tratadas inicialmente en otra unidad, que no aceptaran el procedimiento.

Se obtuvo índice* de éxito en encontrar el ganglio centinela, la tasa de falsos negativos, el valor predictivo negativo y la sensibilidad del examen transoperatorio.

TÉCNICA.

La técnica con colorante utilizamos azul patente V 2.5% (Laboratorio Guerbet, Aulnay y Sous Bois, France) inyectamos 3 cc periareolar en los radios de las 3,6,9 y 12 horas de manera subareolar y subdérmica, posteriormente damos masaje a la mama durante 10 minutos lo cual ha probado incrementar el flujo linfático, realizamos incisión en la región axilar disecamos el tejido graso hasta encontrar el conducto linfático aferente teñido de azul el cual seguimos hasta encontrar el ganglio también teñido de azul, se diseca, se extrae y se envía a examen transoperatorio se corrobora que no haya ningun otro ganglio centinela, posteriormente se da tratamiento al tumor primario a preferencia del cirujano mastectomia o cirugía conservadora e independiente- mente del resultado del transoperatorio se realiza la disección axilar de los tres niveles de manera acostumbrada.

La técnica combinada colorante y radiofarmaco inicia un día previo a la cirugía en el Servicio de Medicina Nuclear con el paciente en la gamma camera inyectamos 3 mC de nanocoloide (Nanocoll TM) diluidos en 1 cc de solución fisiológica, lo inyectamos intratumoral y se realiza linfogammagrafía con imagenes dinámicas y estáticas de manera inmediata, a la hora, 2 horas y 4 horas posteriores, se marca con tinta china en la piel los ganglios que captaron el radiofarmaco y considerados centinela.

El día de la cirugía iniciamos el procedimiento con la técnica de colorante previamente descrita, previo a la incisión axilar vamos a tomar con la sonda gamma la actividad radioactiva inicial preincisional sobre las marcas de la tinta china corroborando que son las zonas con mayor número cuentas radioactivas, incidimos en la piel y mediante identificación visual del conducto aferente teñido de azul y guiandonos con la sonda gamma vamos a identificar el ganglio centinela que puede ser azul y caliente, solo azul y no caliente o solo caliente y no azul, antes de extraerlo vamos a tomar medición radioactiva sobre el ganglio para estar seguros que es el ganglio centinela, extraemos el ganglio y se coloca sobre la sonda gamma tomando nuestra tercera medición radioactiva corroborando nuevamente que lo que se extrajo si es el ganglio centinela, se pasa la sonda gamma sobre la axila para estar seguros que no hay otros ganglios centinela, de haberlos se identifican y se extraen, posterior a la disección de los ganglios centinela procedimos a dar tratamiento del tumor primario y disección radical de la axila (niveles I, II y III).

Todos los ganglios centinela encontrados fueron azules y calientes. Todos los procedimientos se realizaron por el mismo cirujano.

HISTOPATOLOGÍA.

Se estudiaron de manera transoperatoria todos los ganglios centinela con técnica de citología por impronta, realizando por lo menos 4 cortes al ganglio cuando su tamaño mínimo fue de 1 cm posteriormente se estudiaron en forma definitiva con tinciones convencionales con Hematoxilina y Eosina, no se realizó inmunohistoquímica.

RESULTADOS.

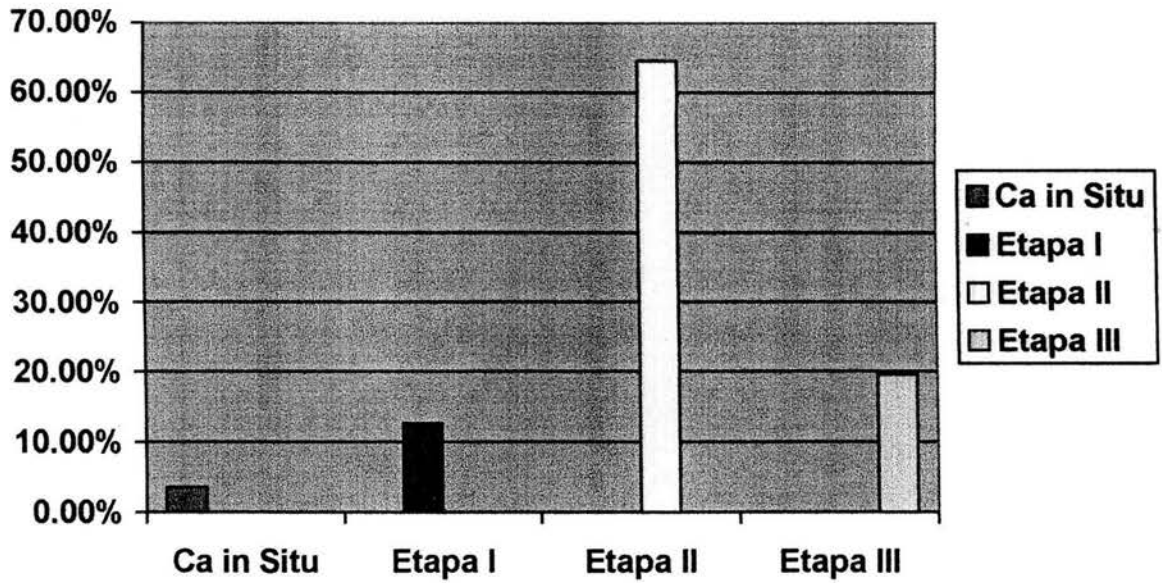
Los resultados se dividen en tres partes, el reporte inicial en la primera mitad de nuestro estudio incluyó a 62 pacientes en las cuales sólo se utilizó la técnica con colorante azul patente en las cuales identificamos el ganglio en 58 pacientes, índice de éxito de 93.5%, el estudio transoperatorio demostró metástasis en 18 de las 58 pacientes, en 40 (68.9%) se reportó sin tumor, sin embargo hubo una paciente con ganglio centinela negativo que presentó metástasis a otros ganglios (falso negativo), la sensibilidad del estudio transoperatorio fue de 92.8% y el valor predictivo negativo de 97.5%, de las 18 pacientes con reporte positivo en 6 el ganglio centinela fue el único ganglio con metástasis.

La segunda parte de nuestro estudio incluyo a las 22 pacientes que se utilizó la técnica combinada colorante y linfadenectomia radioguiada (gamma probe) en el cual la linfogammagrafía preoperatoria detecto por lo menos un ganglio centinela en todas las pacientes, 2 pacientes además de presentar drenaje axilar presentaron drenaje a la cadena mamaria interna, se identifico por lo menos un ganglio centinela en las 22 pacientes con una media de 2 ganglios, el índice de éxito en encontrar el ganglio con la técnica combinada fue del 100%, el ganglio centinela fue negativo en 16 pacientes (73%), ningún paciente con ganglio centinela negativo en el transoperatorio tuvo metástasis en otros ganglios de la axila, el índice de falsos negativos fue de 0, el valor predictivo negativo fue del 100% y la sensibilidad del transoperatorio fue del 100%.

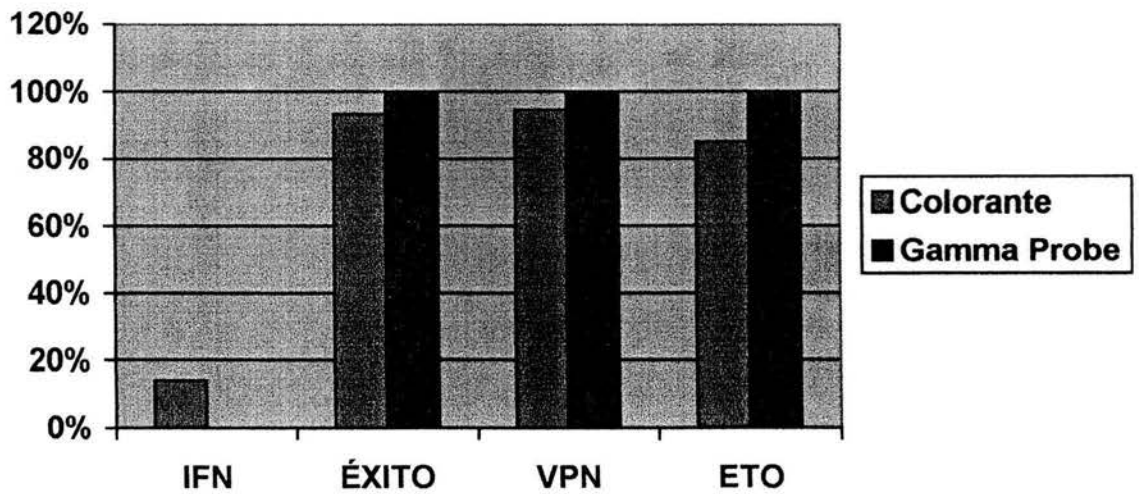
El resultado final de la serie completa incluyó a 87 pacientes con la técnica de azul patente y a 22 pacientes con la técnica combinada azul más gamma probe, fueron todas con histología de cáncer ductal 3 pacientes cáncer in situ 3%, 11 pacientes con etapa I 12.6%, 56 pacientes con etapa II 64.4% y 17 pacientes con etapa III 19.5%.

El tamaño tumoral medio fue de 4 cms.

Se encontró por lo menos un ganglio centinela en 81 pacientes índice de éxito 93.1%, el examen transoperatorio fue negativo en 57 pacientes 70.3%, en 24 pacientes el ganglio fue positivo y de esos 24 en 16 (66%) el ganglio centinela era el único sitio de metástasis, la sensibilidad del examen transoperatorio fue de 85%, el valor predictivo negativo fue de 94.4% y el índice de falsos negativos fue del 14%.



Gráfica de pacientes por etapa.



Comparación técnica colorante y gamma probe.

CONCLUSIONES.

La técnica de mapeo linfático del ganglio centinela en cáncer de mama solo con azul patente V inyectado periareolar, subareolar y subdérmico nos permitió identificar al ganglio centinela en 93.1%, con una sensibilidad del 85%, valor predictivo negativo del 94.4% y un índice de falsos negativos de 14%

La técnica combinada azul patente y gamma probe nos permitió identificar el ganglio centinela en todos los casos con un índice de éxito del 100%, con valor predictivo negativo del 100%, sensibilidad del transoperatorio del 100% y con un índice de falsos negativos de 0.

El estudio nos permite comprobar que el drenaje linfático es hacia un mismo ganglio inyectando periareolar o intratumoral.

La técnica de mapeo combinada colorante y gamma probe ofrece mejores resultados y nos da más ventajas que la técnica con azul patente únicamente.

La técnica combinada nos permite identificar sitios de drenaje linfático extra axilar.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Cabañas RM. Tesis: Valoración quirúrgica de la linfadenografía. Asunción, Paraguay. Facultad de Ciencias Médicas. 1969.
2. Cabañas RM. An approach for the treatment of the penile carcinoma. *Cancer* 1977;39:456-66.
3. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992; 127:392-99.
4. Krag DN, Weaver JC, Alex JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg onc* 1993; 2:335-339.
5. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, et al: Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 220:391,1994.
6. Fisher B, Monague E, Redmond C, Barton B, Borland D, Fisher ER, Bauer M, Wolmark N, Wickerman L, Deutsch M, Margolese R, Foster R. Ten year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. *N Engl J Med* 1985; 312:674.
7. Roses et al. Complications of level I and II axillary dissection in the treatment of carcinoma of the breast. *Ann Surg* 230(2):194-201. 1999.
8. Siegel BM, Mayzel KA, Love SM. Level I and II axillary dissection in the treatment of early stage breast cancer. An analysis of 259 consecutive patients. *Arch Surg* 1990; 125:1144-7.
9. Kissin MW, Quercy de la Roevere G, Easton D, Westbury G. Risk of lymphoedema following the treatment of breast cancer. *Br J Surg* 1986; 73: 580-584.
10. Rosen PP, Groshens S et al: a long term follow up study of survival in stage I and II breast carcinoma. *J Clin Oncol* (7) 1989.
11. Early Breast Cancer Trialist Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet* 1998; 352: 930-42.
12. Wong JH, Cagle LA, Morton DL: Lymphatic drainage of skin to a sentinel lymph node in a feline model. *Ann Surg* 214:637, 1991.
13. Lucci A., Turner RR, Morton DL. Carbon dye as an adjunct to isosulfan blue dye for sentinel node dissection. *Surgery* 126,48-53.1999.

14. Lyew et al systemic anaphylaxis associated with intrammary isosulfan blue dye injection for sentinel node detection. *Anesthesiology* 93:1145-46, Oct 2000.
15. Albo D, Wayne JD, Hunt KK, et al. Anaphylactic reactions to isosulfan blue dye during sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Am J Surg* 182:393-8.2001 .
16. Morita et al. Principles and controversies in lymphoscintigraphy with emphasis on breast cancer. *Sur Clin North Am* 80; 6, Dic 2002.
17. De Cicco C, Cremonesi M, Chinol M et al. Optimization of axillary lymphoscintigraphy to detect the sentinel node in breast cancer. *Tumori* 83: 539-41,1997.
18. Klimberg VS, Rubio IT, Henry R et al. Subareolar vrs peritumoral injection for localization of the sentinel lymph node. *Ann Surg* 229(6) 860-4, 1999.
19. Lineham DC, Hill ADK, Akhurst T et al. Intradermal radiocolloid and intraparenchymal blue dye injection optimize sentinel node identification in breater patients. *Ann Surg Oncol* 6(5): 450-454, 1999.
20. Roumen RMH, Geuskens LM, Valkenburg JGH: In search of the true sentinel node by different injection techniques in breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol* 25(4):347-51, 1999.
21. Uren RF, Howmangiles RB, Thompson JF et al: Mammary lymphoscintigraphy in breast cancer. *J Nucl Med* 36(10):1775-80.1995.
22. Harlow S, krag D, Weaver D, et al: Extra axillary sentinel lymph nodes in breast cancer. *Breast cancer* 6(2): 159-65, 1999.
23. Munz DL. The Sentinel lymph node concept in oncology. *International forum of Nuclear Medicine*.Berlin. Ed. Zuckschwerdt 2001.
24. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V et al: Sentinel node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer: results in a large series. *J Natl Cancer Inst* 91(4): 373-78, 1999.
25. Sappey Ph-C. *Traite d'Anatomie Descriptive* 2^a ed Paris 1888.
26. Oelsner. *Anatomische Untersuchungen die limphwege der brustmit Bezug auf de Ausbreitung des mamma carcinoms*. *Arch F Klin Chir* 1901, 64:134-58.
27. Rouviere H. *Anatomie des lymphatiques de l'homme*. Paris, Masson, 1932.
28. Tanis PJ, Nieweg OE, Valdez Olmos RA, Kroon BBR. Anatomy and physiology of lymphatic drainage of the breast from the perspective of sentinel node biopsy *J Am Coll Surg* 192: 399-409.2001.
29. Borgstein , Meijers et al *Functional Lymphatic anatomy for sentinel node biopsy in breast cancer echoes from the past and the periareolar blue method*. *Ann Surg* 232:81-89. 2000.
30. Nathanson, Wacha et al *Pathways of lymphatic drainage from the breast*. *Ann Surg Oncol* Dic 2001, (8) 10, 837-243

31. Krag DN, Weaver JC et al The sentinel node in breast cancer. A multicenter validation study. *N Engl J Med* 339:941. 1998
32. Wong JH Sentinel Lymphadenectomy in breast cancer. *Surg Clin North Am* 80(6) Dic 2000.
33. Alazraki NP, Styblo T, Grant SF, et al Sentinel node staging of early breast cancer using lymphoscintigraphy and the intraoperative gamma detecting probe. *Sem Nucl Med*;30 56-64, 2000.
34. Gallegos JF, Melhado OA, Chavez MA, Periareolar blue dye injection for lymphatic mapping in breast cancer. Abstract. *Ann Surg Oncology* 9(1) S62, Supp. Enero 2002.
35. Gallegos JF, Melhado OA. Cómo efectuar el mapeo linfático en cáncer de mama. Técnica, Indicaciones y controversias. *Cirugía y Cirujanos* 70 (2):86-92 Marzo-Abril 2002.
36. Gallegos JF, Melhado OA y cols. Periareolar and intratumoral blue dye nanocolloid injection for lymphatic mapping in breast cancer. Abstract. *Eur J Surg* 28(3) Abril 2002.
37. Gallegos JF, Melhado OA y cols. Linfadenectomía radioguiada del ganglio centinela en cáncer de mama. *Cirugía y Cirujanos* 70(5) Sept.-Oct 2002.
38. Nieweg OE, Jansen L, Olmos RAV et al Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Eur J Nucl Med* 26 (Suppl) 11-16, 1999.
39. Hill AK, Tran KN, Akhurst et al Lessons learned from 500 cases of lymphatic mapping for breast cancer. *Ann Surg*; 528, 1999.
40. Cox CE, Bass SS, Boulaward D et al Implementation of new surgical technology: Outcome measures for lymphatic mapping of breast carcinoma. *Ann Surg Oncol* 6:553, 1999.
41. Tafra Lorraine The learning curve and sentinel node biopsy. *Am J Surg* 182: 347-350, 2001.
42. Morton DL: Commentary: Intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy: Community standard of care of clinical investigation? *Cancer J*; 328. 1997.
43. Veronesi U, Cascinelli N, risk of internal mammary lymph node metastasis and its relevance on prognosis in breast cancer patients. *Ann Surg* 198:681-684 1983.
44. Veronesi D, Valagussa et al Inefficacy of internal mammary nodes dissection in breast cancer surgery. *Cancer* 47: 170-175, 1981.
45. Donegan et al Influence of untreated internal mammary metastasis upon the course of mammary cancer. *Cancer* 39: 533-538, 1977.
46. Van der Ent et al Halsted revisited internal mammary sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Ann Surg* 234(1) 77 Jul 2001.
47. Cody H III, Urban J: Internal mammary node status: A major prognosticator in node negative breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2:32-37 1995.
48. Wong SL, Chao C et al The use of cytoqueratin staining in sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Am J Surg* 182: 330-334 2001.