

11209



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACION 3 SUROESTE DEL D.F.  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI  
UMAE HOSPITAL DE ONCOLOGIA

"VALOR DE LA IMPRONTA TRANSOPERATORIA EN LA BIOPSIA DEL GANGLIO CENTINELA EN CANCER DE MAMA EN ESTADIOS O, I Y IIA"

**T E S I S**  
PARA OBTENER EL TITULO DE:  
ESPECIALIDAD EN CIRUGIA GENERAL  
**P R E S E N T A :**  
DR. FLORES DIAZ LUIS ALBERT

CORRESPONDENCIA:

DR. SINUHE BARROSO BRAVO  
JEFE DEL SERVICIO DE TUMORES DE MAMA  
HOSPITAL DE ONCOLOGIA CENTRO MEDICO NACIONAL  
SIGLO XXI



MEXICO, D. F.

2005

m 341652



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.

**“VALOR DE LA IMPRONTA TRANSOPERATORIA EN LA BIOPSIA DE GANGLIO CENTINELA EN CÁNCER DE MAMA EN ESTADIOS T0, T1 Y T2A”**

SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
U.N.A.M.

**ASESORES:**

*Dr Sinuhé Barroso Bravo*  
*Jefe del Servicio de Tumores de Mama*  
*Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI*

*Dr Jesús Arenas Osuna*  
*Jefe de Enseñanza*  
*Centro Médico Nacional La Raza*



CENTRO MEDICO NACIONAL  
HOSPITAL DE ONCOLOGIA  
ENSEÑANZA E INVESTIGACION

## **ÍNDICE**

Resumen.....	3
Antecedentes Científicos.....	6
Justificación.....	9
Planteamiento del Problema.....	10
Hipótesis.....	11
Objetivo.....	12
Materiales y Métodos.....	13
Procedimiento.....	14
Programa de trabajo.....	19
Diseño.....	20
Discusión.....	21
Conclusiones.....	23
Referencias.....	24

## **RESUMEN**

### **Antecedentes**

El cáncer de mama es la segunda causa de muerte por neoplasias malignas y por ello la importancia que ha tenido la detección del cáncer en estadios tempranos y el surgimiento del mapeo linfático con biopsia del ganglio centinela ML + BGC .

#### Ubicación

En el servicio de Tumores de Mama del Hospital de Oncología del CMN, del 1º de Marzo del 2002 al 30 de Abril del 2004.

#### Sujetos

Se incluyeron mujeres con cáncer de mama y ganglios clínicamente negativos (N0), sin tratamiento previo, sin biopsias previas. Todos los casos fueron sometidos a mapeo linfático se realizó linfadenectomía del ganglio(s) centinela con azul patente o técnica doble azul y sonda gamma.

#### Mediciones Especiales y Resultados

El o los ganglios centinelas fueron evaluados con impronta transoperatoria y el resultado positivo o negativo se tomó en cuenta para realizar la disección axilar. No se excluyó ningún caso.

Se revisaron 60 casos, con edad promedio de 51 años. El tamaño promedio del tumor primario fue de 1.9 cm, con etapas EC 0 : 9%, EC I :33%), EC IIA : 58%. El hallazgo del ganglio centinela fue del 100%.

Se disecaron 95 ganglios centinelas para un promedio de 1.6 por procedimiento. En el reporte de histopatológico definitivo resultaron 19 mujeres con ganglios positivos a metástasis (32%) y 41 mujeres con ganglios negativos a metástasis (68%)

Los resultados de impronta citológica transoperatoria correlacionados con el resultado histopatológico definitivo reportaron 1 caso falso positivo y 6 casos falsos negativos para dar a la impronta citológica transoperatoria sensibilidad del 68.4 %, especificidad del 97.5%, valor predictivo positivo del 92.8 % y valor predictivo negativo del 86.9 %. El ML y la LGC con estudio transoperatorio con impronta citológica permitió evitar la disección radical de axila en el 68% de los casos, con un costo menor de segundas cirugías en el 10% de los casos.

## **Summary**

*The lymphatic mapping (LM) and sentinel lymph node biopsies in early breast cancer (SLNB) are based on the lymphatic drainage of breast glands always arrives to a first ganglionar. The patients with early breast cancer and clinically negative ganglia have 15 to 30% of metastasis hide in the lymphatic ganglia of the axils ipsilateral.*

*The objective of this study is to show the woman characteristics with early breast cancer and clinically negative ganglia that were submitted to LM and SLNB in order to select the positive cases for axilar dissection and the negative cases to avoid it.*

*It was a series of cases, which attended to the Breast Tumors Service of the Oncology Hospital of Medical Center, Social Security of the 1 of March of the 2002 to the 30 of April of the 2004. They were included women with early breast cancer and clinically negative ganglia (N0), without previous treatment and without previous biopsies. All the cases were submitted to lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsies with blue patent or blue double technique and gamma probe. The lymph nodes were evaluated with histopathology technique and the negative or positive result was taken into account to accomplish the axilar dissection. It was not excluded no case. They were revised 60 cases, with average age of 51 years. The average size was 1,9 cm, with stages EC 0: 9%, EC I: 33%, EC IIA: 58%. They were finding sentinel lymph nodes in 100% and were dissected 95 for an average of 1,6 for procedure. The histopathology was definitive in 19 women with metastasis (32%) and in 41 women with negative ganglia (68%). The results of histopathology transoperatoria were correlated with the histopathology report (1 false positive case and 6 false negative cases), sensibility of the 68,4%, and specificity of the 97,5%, positive predictive value of the 92,8% and negative predictive value of 86,9%. The LM and the SLNB permitted to avoid the radical axilar dissection in 68% of the cases and reduce the costs in 10% of the cases.*

## *Antecedentes Científicos*

El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente diagnosticada y la segunda causa de muerte por cáncer, por lo que se han implementado métodos diagnósticos y terapéuticos, siendo uno de los de mayor aceptación el Mapeo Linfático con Biopsia del Ganglio Centinela (ML + BGC).

El Ganglio Centinela (GC) descrito por el Dr. Cabañas en pacientes con cáncer de pene en 1977,<sup>1,2</sup> Morton en 1992 en melanoma cutáneo<sup>3</sup> y Krag en 1993 en cáncer de mama.<sup>4</sup>

Giuliano en 1994 reportó pacientes con marcaje linfático del GC utilizando colorante únicamente.<sup>5</sup> El GC tiene mayor experiencia en Melanoma Maligno.<sup>6</sup> En el ML + BGC hay dos principios Halstedianos, el primero menciona la existencia de un drenaje predecible y ordenado en la glándula mamaria y el segundo en la presencia de un ganglio que funciona como filtro de las células tumorales.<sup>6,7</sup>

El GC se define como “El primer ganglio o ganglios en los cuales el drenaje linfático y la metástasis del cáncer de mama ocurre”. El cual es usualmente en el grupo central del nivel I aunque también puede



ser encontrado en nivel II y III.<sup>8 9 10</sup>. El GC refleja el estado ganglionar regional en mas del 95% de los casos.<sup>11</sup>

El propósito del ML es evitar la morbilidad de la linfadenectomía axilar y el de identificar a los pacientes que se beneficiaran con una disección de axila en pacientes con cáncer de mama cN0.<sup>12</sup>

El riesgo en estadios tempranos de presentar ganglios linfáticos axilares positivos a metástasis es del 15-30% en la axila ipsilateral por lo cual el tratamiento estándar electivo es la disección radical de axila para la búsqueda de metástasis ocultas lo cual traduce que se efectúa un sobre tratamiento con cirugía no necesaria en un 70 a 85% de los pacientes quienes van a ser reportados con ganglios linfáticos negativos con el tratamiento electivo, siendo que el porcentaje de complicaciones de la disección radical varia de un 40 al 70%.<sup>13-14</sup> Los T1 y T2 tienen un 5 al 40% de posibilidades de obtener metástasis axilares.<sup>15</sup> Para la identificación del GC se requiere un proceso multidisciplinario que incluye al cirujano oncólogo, un medico nuclear y un patólogo con experiencia para su correcta precisión en el hallazgo.<sup>16</sup> Antes de abandonar la DRA y adoptar al GC se debe validar el método que consiste en realizar el ML BGC más el vaciamiento

axilar, la validación permitiría rebasar una curva de aprendizaje que al final definiría en el cirujano el hallazgo del ganglio centinela en más del 90% con falsos negativos menores del 5%, al médico nuclear el tamaño de la partícula del radioisótopo y el tiempo ideal de la linfocentellografía preoperatoria así como la identificación del drenaje extra-axilar y al patólogo el uso de la impronta transoperatoria para definir si el GC es positivo o negativo.<sup>18</sup>

## **JUSTIFICACIÓN**

La impronta transoperatoria del GC permitiría conocer que pacientes serían candidatas en el procedimiento quirúrgico inicial a la Disección Radical de Axila (DRA) el cual es el tratamiento estándar actual de tratamiento y con esto evitar la morbilidad de este procedimiento y en quienes podría evitarse y realizarse únicamente el ML + BGC sin el vaciamiento axilar, con el subsecuente beneficio en la disminución de la morbilidad del procedimiento y la disminución de los costos en segundas cirugías.

## ***PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA***

¿El valor diagnóstico de la Impronta transoperatoria evitaría las morbilidades presentadas por la DRA el cual es el tratamiento de elección actual en pacientes con Cáncer de Mama en estadios tempranos con ganglios clínicamente negativos cN0 sin repercutir en el control loco-regional ni en la supervivencia en general, al predecir que pacientes durante el acto quirúrgico deberían ser candidatas a completar en el mismo procedimiento la DRA o realizar la BGC?

## **HIPÓTESIS**

Si la impronta transoperatoria del Ganglio Centinela en cáncer de Mama con estadios tempranos y ganglios clínicamente negativos predice el estado ganglionar regional axilar ipsilateral entonces podría evitarse la Disección Radical de Axila y las morbilidades que está conlleva al realizar únicamente la BGC cuando la impronta reportará negativo a metástasis al GC o completar la DRA en los casos que se reporten positivos.

## **OBJETIVOS**

Generales: La impronta transoperatoria busca la predicción ganglionar axilar para evitar la disección axilar estándar en el Ganglio Centinela negativo así como el completar la Disección Radical de Axila en los que se reporte la impronta positiva para metástasis durante el procedimiento quirúrgico

Secundarios:

El número de casos por patólogo para alcanzar la precisión en la curva de aprendizaje del abordaje de la impronta transoperatoria

Detectar que factores influyen en los falsos negativos reportados en la Impronta transoperatoria con respecto a los estudios histopatológicos definitivos.

Determinar que porcentaje de GC reportados como negativos en la impronta transoperatoria, fueron reportados como positivos en el estudio definitivo.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **Ubicación**

El presente estudio se llevo a cabo en el servicio de Tumores de Mama del Hospital de Oncología del CMN SXXI del primero de marzo del 2002 al 30 de abril del 2004. Se incluyeron mujeres con Cáncer de Mama Tis, T1-T2 y ganglios clínicamente negativos.

A todas las pacientes se les realizó ML BGC y evaluados con impronta transoperatoria y posteriormente se determinó a que pacientes se les completaría la disección axilar de axila ipsilateral.

### ***PROCEDIMIENTOS***

Las primeras técnicas con isosulfan con azul patente en los E.U.A y el tecnecio combinado con albúmina y el azul patente en Europa.<sup>19</sup> La técnica intra dérmica puede incrementar y facilitar la identificación del ganglio centinela por la rica red linfática de la piel de la mama y la menor dispersión que se presenta si se aplica vía peritumoral<sup>20</sup>

El método actual mas aceptado por su alto índice de precisión en la identificación del ganglio centinela por arriba del 98% es la combinación de la linfogammagrafia y colorante azul patente .Con el uso de colorantes se han reportado diversas reacciones adversas entre un 0.5 y 15%.

### ***Linfogammagrafia***

La técnica con la linfocentellografia consiste en la inyección de 3mCi de nanocoloide marcado con Tc99 en un volumen de 2ml el día previo a la cirugía en el departamento de medicina nuclear, la aplicación se administra con una inyección intradérmica perilesional o alrededor la cicatriz quirúrgica del colide de Renio marcado con Tc 99 tomándose imágenes dinámicas y estáticas del flujo linfático hacia los ganglios cervicales en proyección anterior y lateral durante 10 minutos, a los 5 y 60 min. Se procede a identificar el sitio de él o los GC anotando el sitio donde migro y él número de GC. Estas áreas son marcadas en la piel con punta indeleble para facilitar la disección ganglionar en el quirófano.

El sulfuro de coloide Tc99 es el radio fármaco más utilizado en los E.U.A , el nanocoloide Tc 99 es el más utilizado en Europa.<sup>21</sup>



## Colorante con Azul

En el quirófano con el paciente bajo anestesia general se inyectan 2 cc de coloide azul patenteV (lab. Guerbet Aulnav sous bois France) con técnica de aplicación intradérmica subareolar distribuyendo el colorante en forma uniforme y dirigido hacia los cuadrantes externos de la mama donde se encuentra el tumor primario 10 a 20 min. antes de la cirugía y se procede a buscar el ganglio axilar sobre la línea axilar anterior tomando como referencia el borde externo del pectoral mayor en su tercio inferior identificándose los vasos linfáticos aferentes siguiendo su trayecto hasta localizar él o los GC en la región los cuales esta teñidos de azul

El azul patente V (25% en solución acuosa, contiene 0-6% de cloruro de sodio y 0.05% de fosfato de hidrógeno di sódico) y el azul isosulfan (linphazurin 1%) es el de mayor uso en E.U.A .<sup>22</sup>

## Cirugía

Una vez con el paciente anestesiado y habiendo aplicado el colorante azul se procede a realizar la incisión a nivel axilar disecándose los colgajos hacia la cadena linfática generalmente en los

niveles ganglionares I y II se localizan los vasos aferentes hasta localizar el o los ganglios centinelas así como la realización de cx radio guiada a través de la sonda gama (C-Trak MR) escindiéndose el o los ganglios centinelas detectados en 1 o las dos técnicas además de poderse valer de la palpación de alguna adenopatía sospechosa aun cuando no haya sido detectada por ninguna de las dos técnicas.

## **IMPRONTA TRANSOPERATORIA**

Una vez que los GC fueron recibidos en patología se seccionan a varios niveles siguiendo el eje mayor a intervalo de 2-3mm para hacer las improntas . Las laminillas restantes fueron fijadas en alcohol y teñidas en Hematoxilina y Eosina.<sup>23 24</sup>

Controversias concernientes a las “sub –micrometastasis” detectadas solamente por inmunohistoquímica y otros detalles del procedimiento.<sup>25</sup>

Se llevo a cabo una Conferencia del Consenso Internacional realizado en Filadelfia en abril del 2001 donde se concluyó que las biopsias del GC extra-axilar en la estadificación del cáncer de mama no han comprobado beneficio y si aumento de riesgo en el

procedimiento quirúrgico, aunque en algunos estudios sugieren que del 4-10% de los pacientes podrían tener involucro de los ganglios de la mamaria interna sin involucro de la axila.<sup>26</sup>

La detección de micro metástasis en el ganglio centinela menores de 2.0 mm no representan un efecto adverso pronostico.

## **PATOLOGÍA**

El colegio de Patólogos Americanos recomienda que el GC sea seccionado a 2 mm, con lo cual podrían identificar las metástasis ganglionares mayores de 2.0mm.<sup>27</sup>

La técnica con inmuno-histoquímica utilizando anticuerpos para citoqueratinas y la reacción de la cadena de polimerasa en el consenso actual no apoya la practica generalizada de esta técnica y solamente deberían ser analizados con el método de Hematoxilina y Eosina de forma rutinaria.<sup>28</sup>

Tabla 1. Correlación de la impronta transoperatoria y el reporte histopatológico definitivo

	H&E definitivo positivo	H&E Definitivo negativo	Total
<i>Impronta positiva</i>	13	1	14
<i>Impronta negativa</i>	6	40	46
<i>Total</i>	19	41	60

## **PROGRAMA DE TRABAJO**

Criterios de Inclusión:

- 1.- Pacientes femeninos con Ca de Mama con corroboración histológica
- 2.- Estadios Clínicos 0, I y II: T1-T2, N0, M0 de la clasificación AJCC.
- 3.- Tumores menores de 4 cm

Criterios de Exclusión

- 1.- Información incompleta en expediente clínico
- 2.- Que no hayan sido sometidas a Mapeo Linfático con Biopsia de Ganglio Centinela o Impronta transoperatoria
- 3.- Que no hayan recibido tratamiento previo con Quimioterapia, Radioterapia u Hormonoterapia.
- 4.- Sin cirugía previa en la mama con cicatriz mayor de 6 cm.

**ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA**

## **Diseño**

El presente es un estudio

- Transversal
- Se puede enmarcar en los estudios de diagnóstico (Evaluación de la seguridad de una prueba)

## Discusión

El cáncer de mama es la neoplasia maligna más frecuente en mujeres y la segunda causa de muerte por cáncer, por lo cual la detección temprana con el uso de la mastografía así como con la utilización en las últimas décadas del ML con BGC ha sido un método innovador que ha sido aceptado por la mayor parte de la literatura a nivel internacional aunque aun no se logra alcanzar un nivel de evidencia que permita considerarlo como estándar de tratamiento en pacientes con cáncer de mama en estadios tempranos con ganglios clínicamente negativos.

El concepto de realizar impronta transoperatoria ( IT ) ayuda a determinar una vez rebasada la curva del aprendizaje en la detección del GC la cual se logra al alcanzar una detección del GC de más del 90% con falsos negativos menores del 5%, que pacientes durante el transcurso del procedimiento quirúrgico del mapeo linfático se les

tendría que completar la DRA y en quienes solo bastaría la disección del GC por haberse reportado en la impronta como negativo lo cual predice el estado del resto del drenaje linfático.

Los GC reportados durante la IT como positivos obligaría a completar la DRA y en los reportados como negativos solo se realizaría la BGC con una precisión en el reporte de la IT confiable aunque en el reporte definitivo se pudieran dar reportes de falsos negativos, los cuales en el estudio se relacionaron con la presencia de micrometástasis en 5 de los 6 casos reportados las cuales no pueden ser valorables en el transoperatorio y únicamente fueron detectables en el reporte definitivo histopatológico.

Durante el estudio el hallazgo del GC fue del 100% se evito la DRA en 68% de los casos con un costo menor de segundas cirugías del 10%, una sensibilidad de la IT del 68.4% con especificidad del 97.5%, un valor predictivo positivo del 92.8% y valor predictivo negativo del 86.9%.



## CONCLUSIONES

1.- La utilidad de la Impronta Transoperatoria en el Mapeo Linfático con Biopsia del Ganglio Centinela aún se encuentra en la curva de aprendizaje para su validación como prueba que ayude a determinar a que pacientes durante el transoperatorio se debe completar la Disección Radical de Axila o a quienes solo se realizaría la Biopsia de Ganglio Centinela

2.- Los resultados obtenidos son compatibles con los reportados con la literatura mundial

3.- El porcentaje de Valor predictivos positivos del 92.8% y valores predictivos negativos del 86.9% con sensibilidad del 68.4% y especificidad del 97.5% dan un valor confiable a la prueba.

## REFERENCIAS

- <sup>1</sup> Cabañas RM Tesis: Valoración quirúrgica de la lindoadenografía. Asunción, Paraguay. Facultad de Ciencias Médicas. 1969.
- <sup>2</sup> Cabañas RM. An approach for the treatment of the penile carcinoma. *Cancer* 1977; 39:456-66.
- <sup>3</sup> 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
- <sup>4</sup> Krag DN, Weaver JC, Alex JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol* 1993; 2:335-339.
- <sup>5</sup> Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, et al. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 220:391, 1994.
- <sup>6</sup> Derossis AM, Fey J, Young H, Yeh SD, Heerdt AS, et al. A trend analysis of the relative value of blue dye and isotope localization in 2,000 consecutive cases of sentinel node biopsy for breast cancer. *J Am Coll Surg* 2001; 193(5): 473-478.
- <sup>6</sup> Hsueh EC, Hansen N, Giuliano AE. Intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymph node dissection in breast cancer. *CA Cancer J Clin* 2000; 50:579.
- <sup>7</sup> Burgnstein PS, Meijer S, Pipers RJ, Van Diest PJ, et al. Functional lymphatic anatomy for sentinel node biopsy in breast cancer. Echoes from the past periareolar blue method. *Ann Surg* 2000; 232: 81-89.
- <sup>8</sup> Schwartz GF, Giuliano AE, Veronesi U. Proceeding of the Consensus Conference on the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast, Abril 19-22, 2001, Philadelphia, Pennsylvania. *Cancer* 13, 2002; 2542-2553.

- <sup>9</sup> Gallegos Hernández JF, Melhado Orellana A. Como efectuar el mapeo linfático en el cáncer de mama. Técnica, indicaciones y controversias. *Cir Ciruj* 2002;70:86-92.
- <sup>10</sup> Gallegos Hernández JF y Chávez García M. Utilidad del mapeo linfático con inyección subareolar de colorante azul patente en la estadificación del cáncer de mama. *Rev Invest Clin* 2003; 55:407-411.
- <sup>11</sup> Muller MG, Borgenstein PJ, Pijpers R y cols. Reliability of the sentinel node procedure in melanoma patients: analysis of failure after long term follow up. *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 461-468.
- <sup>12</sup> Veronesi U, Galimberti V, Zurrada S, Veronesi D y cols. Sentinel lymph node biopsy as an indicator for axillary dissection in early breast cancer. *Eur J Cancer* 2001; 37: 454-458.
- <sup>13</sup> Ivens D, Hoe AL, Podd TJ, Hamilton CR, Taylor I y cols. Assessment of morbidity from complete axillary dissection. *Br J Cancer* 1992; 66: 136.
- <sup>14</sup> Bland KI, Scott-Conner CE, Menck H, y cols. Axillary dissection in breast-conserving surgery for stage I and II breast cancer: a national cancer database study of patterns of omission and implications for survival. *J Am Coll Surg* 1999; 18: 149-156.
- <sup>15</sup> Estourgie SH, Nieweg OE, Valdes Olmos RA y cols. Lymphatic drainage patterns from the breast. *Ann Surg* 2004; 239-2.
- <sup>16</sup> Uren RF, Hownan-Giles R, and Renwick SB. Lymphatic mapping of the breast: locating the sentinel lymph nodes. *World J Surg* 2001; 25: 789-793.
- <sup>16</sup> Ross MI. Sentinel node dissection in early-stage breast cancer: ongoing prospective randomized trials in the USA. *Ann Surg Oncol* 2001; (9 suppl): 77S-81S,
- <sup>17</sup> Krag DN, Julian TB, Harlow SP, Weaver DL, Ashikaga T, Bryant J y cols NSABP-32: Phase III, randomized trial comparing axillary resection with sentinel lymph node dissection: A description of the trial. *Ann Surg Oncol* 2004; 11(3): 208S-210S.
- <sup>18</sup> Motomura K, Komoike Y, Nagumo S, y cols. Sentinel node biopsy to avoid axillary lymph node dissection in breast cancer. *Breat Cancer* 2002; 9(4): 337-43.
- <sup>19</sup> De Gicco C, Cremonesi M, Luimi A, et al. Lymphoscintigraphy and radioguided biopsy of the sentinel axillary node in breast cancer. *J Nucl Med* 1998; 39: 2080-2084.

- <sup>20</sup> Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, et al. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994; 220: 391-401.
- <sup>21</sup> Marioni G, Erba P, Villa G, et al. Lymphoscintigraphic and intraoperative detection of the sentinel lymph node in breast cancer patients: the nuclear medicine perspective. *J Sur Oncol* 2004; 85(3): 112-122.
- <sup>22</sup> Krag D. Minimal invasive staging for breast cancer: Clinical experience with sentinel lymph node biopsy. *Sem Oncol* 2001; 28(3): 221-228.
- <sup>23</sup> Turner RR, Giuliano AE, Hoon DS, et al. Pathologic examination of sentinel lymph node for breast carcinoma. *World J Surg* 2001; 25: 798-805.
- <sup>24</sup> Schijven MP, Bingerot AJ, Rutten HJ, et al. Comparison of morbidity between axillary lymph node dissection and sentinel node biopsy. *E.J.S.O.* 2003; 29: 341-350.
- <sup>25</sup> Weaver Donald L. Sentinel lymph nodes and breast carcinoma. Which micrometastases are clinically significant?. *The American journal of surgery pathology*; 27(6):842-845.
- <sup>26</sup> Benamor M, Nos C, Freneaux P, et al. Impact of the internal mammary sentinel node imaging in breast cancer. *Clinical Nuclear Medicine*; 28: 375-378.
- <sup>27</sup> Kolias J, Grill PG, Chatterton B, Raymond W et al. Sentinel node biopsy in breast cancer: recommendations for surgeon, pathologists, nuclear physicians and radiologist in Australia and New Zealand *Australian and Zealand* 2000; 70(2): 132-36.
- <sup>28</sup> Mullenix PS, Carter PL, Martín MJ, Steel SR, et al. Predictive value intraoperative touch preparation analysis of sentinel lymph nodes for axillary metastases in breast cancer. *Am J Surg* 2003; 185(5): 420-424.