



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D.

**EXPERIENCIA DE GANGLIO CENTINELA EN CANCER DE MAMA DEL
SERVICIO DE TUMORES MAMARIOS, UNIDAD DE ONCOLOGIA DEL
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO APARTIR MAYO 2002 A MAYO
2012.**

**TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
LA ESPECIALIDAD EN CIRUGÍA ONCOLÓGICA**

PRESENTA:

DRA. MARCELA NATALIA JUDITH PINEDA FORTIN

ASESOR DE TESIS: DR. HERNANDO MIRANDA HERNÁNDEZ



**HOSPITAL
GENERAL
de MÉXICO**

MÉXICO, D.F.

2012



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.

PRESENTA

DRA. MARCELA NATALIA JUDITH PINEDA FORTIN
MEDICO RESIDENTE DE CIRUGIA ONCOLOGICA

TUTORES DE TESIS

DR. HERNANDO MIRANDA HERNANDEZ

JEFE DEL SERVICIO DE TUMORES MAMARIOS

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

DR. ARTURO HERNANDEZ CUELLAR

JEFE DE ENSEÑANZA

UNIDAD DE ONCOLOGIA

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

A mis padres a quienes debo todo.

A Amada por inspirarnos a todos.

AGRADECIMIENTOS

A mis maestros por sus desinteresadas enseñanzas.

Al Dr. Meza por su invaluable ayuda.

A mis compañeros por su apoyo incondicional.

A Santiago por su fiel compañía.

Índice

Dedicatoria.....	II
Agradecimientos.....	III
Resumen.....	1
Marco Teórico.....	2
Antecedentes.....	2
Justificación.....	15
Objetivos.....	17
Metodología.....	18
Diseño.....	18
Criterios de Selección.....	18
Variables.....	19
Análisis Estadístico.....	21
Flujo grama.....	21
Resultados.....	23
Discusión.....	30
Conclusiones.....	32
Anexos.....	33
Bibliografía.....	43

Resumen Estructurado:

Objetivo. Describir la experiencia del Servicio de Tumores Mamarios de la Unidad de Oncología en la realización de Biopsia de Ganglio Centinela en Cáncer de Mama durante el periodo de mayo 2002 a mayo 2012. **Metodología.** El estudio es de tipo retrospectivo, transversal y descriptivo. El estudio se realizó en el Hospital general de México, en la Unidad de Oncología, se incluyeron los pacientes que se presentaron al servicio de tumores mamarios diagnosticados con cáncer de mama sin evidencia de metástasis ganglionares regionales a los cuales se les realizo biopsia de ganglio centinela de mayo 2002 a mayo 2012. **Resultados.** De enero de 2002 a mayo 2012 se registraron 25 operados de Biopsia por Ganglio Centinela con diagnóstico de cáncer de mama, de los que se excluyeron 2 pacientes debido a que no presentaban expediente completo. Se incluyeron en el estudio 23 pacientes. En cuanto a género 100% fueron del sexo femenino. El promedio de edad fue de 52 años de edad con un rango de 30 a 79 años de edad. Siendo la moda a los 57 años de edad. La etapa clínica I predomino con 11(47.8%) seguida de la etapa clínica IIa con 7(30.4%), etapa clínica IIb y O ambas con 1(4.3%). Tres (13%) pacientes no fueron clasificados por haber sido biopsiados fuera de la unidad. Todos los tumores fueron malignos. La estirpe histológica predominante fue Carcinoma Canalicular Infiltrante 11(47.8%), seguido de Canalicular In Situ 4(17.4%), Tubulo-lobulillar 3(13%), Mixto 3(13%) y por ultimo Lobulillar Infiltrante y medular amos con 1(4.3%). Para la realización de la Biopsia por Ganglio centinela se utilizo en 15(65.2%) el método de azul patente, en 7(30.4%) azul patente y radio coloide y 1(4.3%) radio coloide. El número de ganglios centinela en su mayoría fue 1(43.5%) seguido por 2(30.4%), luego 7(8.7%) y por ultimo 3,4,5 y 12(4.3%) cada uno. El resultado definitivo del Ganglio Centinela fue de 22(95.7%) Negativo y 1(4.3%) Positivo. Presentando 1(4.3%) falso positivo. Ningún falso negativo. El tiempo de seguimiento fue de un promedio de 39 meses con una moda de 12 meses. **Discusión.** Las características de edad, sexo e histopatológicas son similares a las de la literatura. Así como los métodos de mapeo linfático. El valor de falso negativo se encuentra dentro de los rangos internacionales. **Conclusiones.** Consideramos que nuestra población es reducida y se requiere reclutar mayor numero de casos para que tenga significancia estadística.

Palabras Clave: Cáncer de Mama Temprano, Ganglio Centinela, Estado Ganglionar

MARCO TEÓRICO

Antecedentes:

El estado de los ganglios linfáticos axilares es uno de los factores pronósticos más importantes en pacientes con cáncer de mama en etapa temprana. La examinación histológica de los ganglios linfáticos es el método más preciso para asesorar la diseminación de la enfermedad a estos ganglios. (1)

La disección linfática axilar (DLA) ha sido tradicionalmente un componente rutinario del manejo en cáncer de mama temprano. Los beneficios de la DLA incluyen su impacto en el control de la enfermedad, su valor pronóstico y su papel en la selección de tratamiento. Mas la disrupción anatómica causada por la DLA puede resultar en linfedema, injuria nerviosa y disfunción del hombro lo cual compromete la función y la calidad de vida. (2,3,4)

La DLA se mantiene como manejo para los pacientes que presentan ganglios axilares clínicamente palpables o ganglios metastásicos confirmados por biopsia por aspiración por aguja fina. Para los pacientes que presentan ganglios axilares clínicamente negativos

la biopsia de ganglio centinela (BGC) es un método de etapificación axilar con menos morbilidad que la DLA. (3,4)

La técnica de BGC se basa en la observación que las células tumorales que migran del tumor primario metastatizan a un o pocos ganglios linfáticos antes de dar metástasis a otros ganglios linfáticos. (2,5,6,7) La inyección de azul patente y/o coloide radiomarcado alrededor del área del tumor permiten la identificación del Ganglio Centinela en la mayoría de los pacientes, y su status predice certeramente el status de los ganglios linfáticos regionales restantes.(8,9,10)

En pacientes con cáncer de mama axila clínicamente negativa la BGC identifica los pacientes sin involucro de los ganglios linfáticos axilares, identificando quienes no tienen necesidad de cirugía más extensa. (1) Varios estudios han documentado que el riesgo de morbilidad del brazo, en particular linfedema, perdida sensorial, déficit en la abducción del hombro es significativamente menos en BGC que en la DLA.(2-8) Por ejemplo el riesgo de linfedema después de 12 meses postoperatorios en BGC es de 2% comparado con 13% disección linfática axilar en el estudio del American College of Surgeons Oncology Group.(11)

La mayoría de los Centros de Cáncer han adoptado BGC para asesorar el estado ganglionar axilar en pacientes con cáncer de mama axila clínicamente negativa.

La base de datos de la Red Nacional de Cáncer en Estados Unidos de Norte América reporta un aumento en el uso de BCG de 27 aun 66% en el periodo de 1998 al 2005. (12) Se han documentado cifras similares en Canadá e Inglaterra.(5,6)

La BGC se ha propuesto como una alternativa a la disección linfática axilar para establecer el estado de los ganglios axilares en pacientes con cáncer de mama temprano con axila negativa por las Guías Clínicas de la Sociedad Americana de Oncología Clínica

(ASCO)(7), y muchos otros.(8,9,10)

Se ha documentado consistentemente el GC en un 96% de los casos, con una capacidad de predecir el estado del resto de los ganglios regionales en un 95% en la mayoría de las series.(1,13) Los resultados de falsos negativos originalmente se

reportaron en un 5 al 10 por ciento, (sensibilidad de 90 al 95%) mas los cirujanos mas experimentados obtienen tasas mas bajas.(1,14) Varias series reportan tasas de recurrencia axilar después de BCG negativa en un 0 a 4.5%. (14-24)

Cáncer de Mama

El cáncer de mama es la neoplasia maligna más frecuente en el sexo femenino. Según cifras del Globocan en el mundo se presentaron para 2008 un total de 1,384, 155 representando el 22.9% del total de las neoplasias malignas en aquel año. En cuanto a la mortalidad se presentaron un total de 458,503 defunciones representando el 13.7% de las muertes por cáncer de las cuales el 70% ocurren en países en vías de desarrollo. El riesgo de enfermar es superior en las mujeres de países con nivel socioeconómico alto, pero el riesgo de morir es mayor entre las mujeres que habitan países pobres, debido a un menor acceso a los servicios de salud para la detección temprana, tratamiento y control (38, 39).

México no es la excepción siendo el cáncer de mama también la principal neoplasia maligna en mujeres incluso rebasando al Cáncer cervico-uterino en el año 2006 como la principal neoplasia. Según cifras del Globocan en el 2008 hubo un total de 13,939 casos representando el 21% de las neoplasias malignas. El número de defunciones fue de 5217 representando el 13.2% de las muertes por cáncer en mujeres (38, 39). Según cifras del INEGI del 2004 al 2007 el cáncer de mama fue el principal diagnóstico de egreso de pacientes hospitalizados por cáncer representando el 19% de los internamientos (40). Los estados del norte del país son los de mayor incidencia por 100,000 habitantes: Nuevo León (22.5), Chihuahua (19.9), Tamaulipas(19.9), Coahuila (19.7), Sonora (18.1), Baja California Sur (17.9), Baja California (16.2) y Sinaloa (15.8) (41).

Según datos del Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas (RHNM), en 2003 se presentaron 12 433 nuevos casos de cáncer de mama, 3 316 más que en el año anterior, la mayor parte en los grupos de 40 a 59 y de 70 años y mas, un patrón similar al encontrado en 2002.2 Ello significa que en 2003, las instituciones del Sistema Nacional de Salud diagnosticaron más de 50 casos de cáncer mamario en cada día laborable, la mayoría descubierta en etapas avanzadas (39).

En cuanto a la distribución por etapa clínica del cáncer de mama en los países desarrollados específicamente en EUA 60% de las pacientes con cáncer de mama se presentan en etapas tempranas o enfermedad localizada, presentándose IN SITU hasta en un 20-30%, 33% enfermedad loco regional (involucro de ganglios linfáticos) representando en conjunto un 93%, metastásico el 5% y desconocido 2%(44, 45, 46).

El porcentaje promedio de diagnóstico, de acuerdo con el estadio clínico en México, es el siguiente: estadios 0 y I, 7.4%; estadio II, 34.4%; estadios III y IV, 42.1%; no clasificable, 16.1% (39).

Diagnóstico

El diagnóstico de cáncer de mama se establece mediante clínica, métodos de imagen y biopsia de la lesión. Los métodos de imagen pueden ser tanto de tamizaje como diagnósticos de primera instancia. Mediante el empleo de mamografía de tamiz la mortalidad por cáncer de mama ha disminuido a un ritmo de 1.8% por año de 1998 al 2007 ya que permite el diagnóstico de la enfermedad en etapa temprana como ejemplo el de EUA con cifras de cáncer de mama in situ que ocupan del 25-30% del total de las neoplasias. Actualmente en países desarrollados los cánceres de mama se diagnostican mediante mamografía y únicamente 10% se realiza el diagnóstico mediante palpación. A pesar de su baja sensibilidad la mastografía ha logrado disminuir la mortalidad como se mencionó anteriormente y de acuerdo a la clasificación BI RADS cuando tenemos una clasificación BIRADS 4 la sensibilidad es del 30-40% sin embargo cuando es clase 5 la sensibilidad es del 80% esta sensibilidad es similar cuando se emplea la mastografía para establecer el diagnóstico en una lesión palpable. En cuanto al USG cuando se utiliza como complemento de la mastografía para caracterizar lesiones la sensibilidad reportada alcanza el 98% con valor predictivo negativo del 99%. Otro método de imagen en el arsenal diagnóstico es la resonancia magnética con sensibilidad del 88 al 100% y especificidad del 72%. Una vez realizado el diagnóstico por imagen se debe realizar biopsia ya sea con aguja fina, gruesa o incisional (45).

Histopatología

Entre 1998 y 2003, la estirpe más frecuente durante todos los años fue el adenocarcinoma ductal infiltrante con 47,663 casos (74.7%), seguido del carcinoma lobulillar con 6,385 casos (10.0%), y neoplasia maligna (sin determinar tipo histopatológico) con 5,367 casos (8.4%). El resto de los tipos histopatológicos variaron en cada año, entre 6 y 8% (41).

Grado histológico

El carcinoma canalicular infiltrante y todas sus variantes, con excepción del carcinoma medular, deben ser graduados con el esquema de Scarff-Bloom-Richarson modificado, que se describe a continuación:

- Formación de túbulos:
 - Calificación de 1: 75% o más del tumor compuesto por túbulos.
 - Calificación de 2: 10% a 75% del tumor compuesto por túbulos.
 - Calificación de 3: < 10% del tumor compuesto por túbulos.

- Grado nuclear:
 - Calificación de 1: núcleo pequeño, uniforme, cromatina densa.
 - Calificación de 2: núcleo con moderada variación en tamaño y forma; puede observarse nucléolo prominente.

- Calificación de 3: núcleo con marcado incremento de tamaño, forma y contornos irregulares, dos o mas nucléolos prominentes, cromatina gruesa.
- Numero de mitosis:
 - Calificación de 1: < 10 mitosis en 10 campos consecutivos a gran aumento en el área de mayor actividad mitótica.
 - Calificación de 2: 10 a 20 mitosis en 10 campos consecutivos a gran aumento en el área de mayor actividad mitótica.
 - Calificación de 3: > 20 mitosis en 10 campos de gran aumento.

Se debe reportar por separado cada uno de los parámetros mencionados y el puntaje final para determinar el grado histológico, el cual será como sigue:

- Grado I: 3 a 5 puntos
- Grado II: 6 a 7 puntos
- Grado III: 8 a 9 puntos

En estudios recientes se ha demostrado que el carcinoma lobulillar, al igual que el ductal, debe evaluarse con la escala de Scarff-Bloom-Richardson (39).

Así mismo se deben determinar el estado de los receptores hormonales de estrógeno (ER), progesterona (PR) , Ki 67 y el HER 2 neu para establecer la clasificación molecular de la lesión como sigue (42):

Subtipo Molecular	Patrón de marcadores
Luminal A	ER (+) y/o PR (+), HER2(-) y Ki67 bajo (<14%)
Luminal B	ER (+) y/o PR (+), HER2(+) y Ki67 bajo (<14%) o ER (+) y/o PR (+), HER2(-) y Ki67 bajo (>14%)
HER 2	ER (-) y PR (-), HER2(+)
Basal Like	ER (-) y PR (-), HER2(-)

Etapificación

Una vez hecho el diagnóstico de cáncer de mama debemos etapificar a los pacientes empleando la clasificación TNM como sigue (43):

Tumor primario

Tumor	
TX	No se puede evaluar el tumor primario.
T0	No existe prueba de tumor primario.
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1:	El tumor mide ≤ 20 mm en su mayor dimensión.
T1mi	El tumor mide ≤ 1 mm en su mayor dimensión.
T1a	El tumor mide > 1 mm, pero ≤ 5 mm en su mayor dimensión
T1b	El tumor mide > 5 mm, pero ≤ 10 mm en su mayor dimensión.
T1c	El tumor mide > 10 mm, pero ≤ 20 mm en su mayor dimensión
T2	El tumor mide > 20 mm, pero ≤ 50 mm en su mayor dimensión
T3	El tumor mide > 50 mm en su mayor dimensión.
T4:	El tumor mide cualquier tamaño con extensión directa a la pared pectoral o la piel (ulceración o nódulos cutáneos).
T4a	Extensión a la pared torácica que no solo incluye adherencia o invasión a los músculos pectorales.
T4b	Ulceración de la piel o nódulos satélites ipsolaterales o edema (incluida la piel de naranja), la cual no satisface el criterio de carcinoma inflamatorio.
T4c	Ambos, T4a y T4b.
T4d	Carcinoma inflamatorio.

N Ganglios linfáticos regionales (clínico)

Ganglio	
NX	No se puede evaluar el ganglio linfático regional (p. ej., se extirpo previamente).
N0	Sin ganglios linfáticos regionales palpables.
N1	Metástasis palpables a uno o varios ganglios linfáticos homolaterales axilares móviles.
N2	Metástasis a ganglio(s) axilares homolaterales fijos entre si o a otras estructuras, o detectados clínicamente en la cadena mamaria interna homolateral en ausencia de metástasis axilares palpables.
N2a	Metástasis en ganglio(s) axilares fijos entre si o a otras estructuras.
N2b	Metástasis clínicamente aparentes en la cadena mamaria interna sin

	evidencia clínica de metástasis axilares.
N3	Metástasis a ganglio(s) linfáticos infraclaviculares homolaterales o a ganglios clínicamente aparentes de la cadena mamaria interna homolateral y en presencia de ganglio(s) axilares palpables o metástasis a ganglio(s) de la región supraclavicular homolateral con o sin ganglios.
N3a	Metástasis a ganglio(s) infraclavicular homolateral y ganglio(s) axilares
N3b	Metástasis a ganglio(s) de la mamaria interna y axilares homolaterales
N3c	Metástasis a ganglio(s) supraclaviculares homolaterales.

De acuerdo a patología de los ganglios resecados:

pNX	No se estudiaron los ganglios regionales.
pN0	Sin metástasis histopatológicas. Sin examen adicional para células tumorales aisladas. Células tumorales aisladas se define como células aisladas o pequeños nidos no mayores de 0.2 mm, generalmente detectados por métodos de inmunohistoquímica o moleculares pero verificados por hematoxilina y eosina. No necesariamente son evidencia de actividad maligna y pueden corresponder a proliferación o reacción estromal.
pN1	Metástasis en 1 a 3 ganglios axilares y/o ganglios mamaris internos con enfermedad microscópica detectada por biopsia de ganglios centinela pero que no son clínicamente aparentes.
pN1mi	Micro metástasis (mayor de 0.2 mm y no mayor de 2 mm).
pN1a	Metástasis en uno a tres ganglios axilares.
pN1b	Metástasis en ganglios mamaris internos con micro metástasis o macro metástasis detectada mediante biopsia de ganglio linfático centinela pero sin detección clínica.
pN1c	Metástasis en ganglios de cadena mamaria interna con enfermedad microscópica detectada por biopsia de ganglio centinela pero que no son clínicamente aparentes.
pN2	Metástasis en 4 a 9 ganglios axilares o en ganglios de cadena mamaria interna clínicamente aparentes en ausencia de metástasis a ganglios axilares.
pN2a	Metástasis en 4 a 9 ganglios axilares con al menos uno con diámetro mayor de 0.2 mm.
pN2b	Metástasis en ganglios de cadena mamaria interna clínicamente aparentes en ausencia de metástasis a ganglios axilares.
pN3	Metástasis en 10 o mas ganglios axilares o en ganglios infraclaviculares, o en ganglios de cadena mamaria interna junto con uno o mas ganglios axilares positivos; o en mas de tres ganglios axilares positivos sin

	adenopatías clínicas en ganglios de mamaria interna; o con ganglio supraclavicular positivo homolateral.
pN3a	Metástasis en 10 o mas ganglios axilares positivos con al menos una metástasis mayor de 2 mm, o bien metástasis a ganglios infraclaviculares. Metástasis a los ganglios infraclaviculares (ganglioaxilar de grado III).
pN3b	Metástasis en ganglios clínicamente evidentes en cadena mamaria interna en presencia de uno o mas ganglios axilares positivos; o en mas de tres ganglios axilares positivos con metástasis microscópica de ganglios de mamaria interna detectados por biopsia de ganglio centinela pero no evidentes clínicamente (clínicamente evidente significa encontrado al examen clínico o por métodos de imagen, sin incluir la linfoscintigrafía).
pN3c	Metástasis a ganglios supraclaviculares homolaterales.

Metástasis a distancia

MX	No evaluable.
M0	Sin metástasis a distancia.
M1	Con metástasis a distancia.

Etapa clínica

Etapa clínica	T	N	M
0	Tis	0	M0
IA	T1	0	M0
IB	T0, T1	N1mi	M0
IIA	T0,T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0,T1,T2	N2	M0
	T3	N1,N2	M0
IIIB	T4	N0,1,2	M0
IIIC	Cualquier T	N3	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

Ganglio Centinela

Desde que se describió la primera mastectomía radical por William S Halsted en los años 1890's la disección axilar ha sido considerada como el estándar de manejo para el tratamiento del cáncer de mama, a pesar de que la extensión de esta cirugía ha ido en detrimento la disección axilar se ha mantenido durante un siglo(47, 48, 49). El estado ganglionar continua considerándose como el principal factor pronóstico en el cáncer de mama y la disección axilar es el mejor medio que nos proporciona el status ganglionar en estas pacientes sin embargo este procedimiento no es inocuo y se observan complicaciones, hasta en un 80% de las pacientes sometidas a este procedimiento pudiendo ser tanto físicas (dolor, linfedema, limitación de la movilidad, pérdida de sensibilidad, fuerza, etc.) como psicológicas (distorsión de la imagen corporal) siendo estas complicaciones difíciles de manejar y afectan la calidad de vida del paciente (48, 49, 50).

El ganglio centinela ha cambiado la forma de evaluar y tratar el cáncer de mama ahora teniendo un punto de vista de mínima invasión lo que ha disminuido la morbilidad y mortalidad de los pacientes.

Historia

El uso del GC en cáncer de mama representa el tercer cambio en el paradigma del tratamiento del cáncer de mama comenzando de la 1) mastectomía radical a la mastectomía radical modificada (MRM), 2) de la MRM a la cirugía conservadora de mama (CCM) y 3) de CCM a ganglio centinela este último cambio muy atractivo debido a la reducción sustancial de la morbilidad (51).

La primera mención del sistema linfático data desde el siglo 5to a. de c. cuando hipocrates menciona los ganglios linfáticos en su tratado de las articulaciones. Sin embargo no fue sino hasta la década de los 40's cuando la función de los linfáticos fue descrita por Gilchrist y Zeidman mediante la inyección de partículas inanimadas o células tumorales en linfáticos de animales. Estos investigadores descubrieron la diseminación de células metastasicas se produce con un patrón reproducible, predecible y que los ganglios linfáticos proveen una barrera a la diseminación a distancia de estas células (49).

El mapeo de ganglios linfáticos se inicio hace 100 años por el cirujano L.R. Braithwaite después de la observación accidental durante una exploración abdominal por apendicitis donde pigmento a algunas glándulas peri-apendiculares y el trazo de este pigmento se dirigió directamente al duodeno y curvatura mayor del estomago cerca del píloro encontrando un patrón de drenaje no esperado. Posteriormente experimento en gatos utilizando colorante azul comprendiendo el drenaje linfático en estos animales y posteriormente en humanos. También determino las alteraciones del patrón de flujo ligando algunos vasos linfáticos observando el cambio en dichos patrones por lo que dedujo los ganglios linfáticos que drenan un sitio específico de un órgano son "glándulas centinelas" (51).

En la década de los 30's el Dr J.H. Gray mediante la inyección de thorotroast a tejidos humanos recién resecados pudo describir de manera detallada el drenaje linfático de estos tejidos y concluyo que los ganglios linfáticos locales serían el sitio más frecuente de asentamiento de metástasis en los distintos órganos. Durante esta misma década se emplearon diversos colorantes azules para la evaluación de la fisiológica linfática identificando que la inyección intradérmica de estos materiales desencadena su drenaje en los linfáticos. Este conocimiento después puesto a prueba en la piel del tórax en la década de los 90's por el Dr. Chip Cody demostró el drenaje a los ganglios linfáticos axilares (51, 52, 53).

En los 50's el Dr. Weinberg en UCLA comenzó a mapear ganglios linfáticos en pacientes con cáncer inyectando colorante azul en el estomago durante una cirugía por cáncer gástrico esto con el objetivo de detectar el los ganglios linfáticos primarios. La linfografía indirecta es el procedimiento mediante el cual se inyecta el colorante en el tejido y la linfografía directa es cuando se canula el vaso linfático y se instila directamente el colorante este último procedimiento fue descrito en los 60's y aunque difícil de aplicar en la clínica debido a la dificultad para la canulación de los frágiles vasos linfáticos gracias a ello se describió en pacientes con cáncer de testículo que un limitado número de ganglios linfáticos drenan el tumor e introdujo los términos de ganglio linfático primario al primer relevo ganglionar y a los demás ganglios linfáticos secundarios y en 1966 esta tecnología guio a la observación de que un ganglio centinela pequeño es el

primero en visualizarse antes de que se pigmenten los siguientes linfáticos secundarios laterales (51, 54).

En 1965 Dr. Halsell describió los resultados de su publicación acerca del drenaje linfático del seno. A pesar de que en 1951 Gould realizó la primera cirugía de ganglio centinela durante una parotidectomía (49). No fue hasta 1969 cuando Ramón Cabañas realizó la linfografía directa de 250 pacientes con cáncer entre ellos varios con cáncer de mama como parte de su tesis. En 1976 presentó su trabajo a la Sociedad de Cirugía Oncológica publicándose su trabajo un año después y así surgió el concepto moderno de cirugía del ganglio centinela 1) un ganglio linfático central de drenaje o ganglio centinela y la biopsia del ganglio centinela y 2) realización de una linfadenectomía selectiva basada en el estado del ganglio con lo anterior también propuso el estado de este ganglio con fines de clasificación de las neoplasias este último concepto también se introdujo 30 años después formalmente en la clasificación (51, 55).

No fue hasta el año de 1991 gracias a las investigaciones del Dr. Wong y Dr. Morton que comenzaron el empleo en la clínica de la realización de ganglio centinela en pacientes con melanoma que el concepto, investigación y aplicación de la cirugía del ganglio centinela. Gracias a este trabajo la cirugía del melanoma cambió de manera sustancial a partir de esa fecha (56).

A diferencia del melanoma la investigación y utilización de la cirugía radioguiada del ganglio centinela fue de mayor complejidad debido a las múltiples variables que se necesitaban evaluar como son la dosis del radiofármaco, tipo de fármaco, tamaño de la partícula empleada, tiempo de la inyección y el uso adecuado de la gamasonda. El concepto de ganglio centinela en la cirugía de cáncer de mama se introdujo hasta el año de 1994 por Giuliano et al en el John Wayne Cancer Institute donde lograron identificar el ganglio centinela hasta en un 95% con el uso de colorante azul y de manera simultánea Krag et al empleó la gama sonda con localización del ganglio centinela con radioisótopos en la universidad de Vermont y posteriormente en un estudio en colaboración con el National Cancer Institute (el estudio NSABP B-32) dictaron las reglas para la inyección de radio-coloide que aun se emplean (57, 58, 59).

Posteriormente surgió la pregunta sobre cual de las 2 técnicas para la localización de ganglio centinela era mejor, esta duda la resolvió el estudio de McMasters et al en el año 2000 comparándolas y usándolas de manera simultánea siendo esta última técnica la que fue superior con un mayor número de localización del ganglio y un menor número de falsos negativos (58). En el National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Trial B-32 comparó el uso de ganglio centinela Vs la Disección axilar en pacientes con cáncer de mama y axila negativa con resultados

de identificación de ganglio centinela en un 97% con falsos negativos de 9.8% y después de 8 años de seguimiento reportaron sobrevida libre de enfermedad y control regional sin diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos (61).

Posteriormente Veronesi et al compararon disección axilar Vs resección de ganglio centinela y disección axilar solo cuando el ganglio centinela era positivo para metástasis confirmando los resultados de NSABP B-32 encontrando el ganglio centinela en un 96.9% y falsos negativos de 8.8% además de observarse una menor morbilidad postoperatoria (25). El estudio ALMANAC evaluó la morbilidad postoperatoria del procedimiento de ganglio centinela contra la disección axilar estándar evidenciando menor morbilidad axilar y del hombro incluyendo dolor, disminución de la movilidad, pérdida de la sensibilidad y aumento en la calidad de vida (63).

Técnica:

El día anterior a la intervención se inyecta a la paciente el trazador intratumoral (0,3 ml) con un refuerzo cutáneo (0,1 ml), con una dosis total de 4 mCi o estaño precoloidal. El trazador utilizado es coloide de albúmina humana marcados con 99Tc-mibi. La inyección se guía por ecografía o por estereotaxia. Se practica una linfogammagrafía preoperatoria entre 2 y 4 h después de la inyección, para detectar los drenajes del tumor dentro y fuera de la axila, y se marca la situación de los ganglios en la piel de la paciente.

Al día siguiente, con la paciente ya anestesiada y cuando menos 10-15 minutos antes de la cirugía se inyecta el colorante azul (azul patente V sódico 2.5%) de manera subareolar en cuatro depósitos (0.5ml) con un total de 2 ml. El colorante se debe inyectar 10 a 15 min antes del inicio de la cirugía. El colorante conlleva un riesgo de 1% a 2% de inducir reacción anafiláctica; la pre medicación con hidrocortisona (100 mg), difenhidramina (50 mg) o famotidina (20 mg) disminuye este riesgo. Posteriormente con la asistencia de un especialista en medicina nuclear se practica la exéresis radioguiada del ganglio o ganglios centinelas (media, 1,3; mediana, 1) con una sonda gamma portátil (Navigator, USSC, Estados Unidos). La intervención se realiza entre 18 y 22 h después de practicada la inyección. Las incisiones pueden ser pequeñas y la disección ha de ser efectuada cuidadosamente para evitar lesionar las estructuras vasculares o nerviosas. Al rastrear, se considera indicativa de ganglio centinela una relación de cuentas de 10:1, como mínimo, respecto al tejido vecino(fondo). Generalmente, no dejamos drenajes en las heridas. Se estudia mediante cortes seriados longitudinales, cada 2 mm, evaluación citológica por aposición o impronta. En el medio los estudios reportan para la impronta una sensibilidad de 70% (73.6% para micro/macro metástasis, 82.3% para micro metástasis) y 100% de especificidad. En caso de positividad, se continúa la intervención con el vaciamiento axilar. De esta manera se intenta evitar el mayor número de reintervenciones posible. Si hay

ganglio centinela en la cadena de la mamaria interna, el estudio patológico de este ganglio se difiere, ya que su afección no hace variar el tratamiento quirúrgico.

El uso de la sonda intraoperatoria también es útil en la práctica de la tumorectomía mamaria para tratar de evitar los márgenes demasiado próximos y para la localización radioguiada de lesiones no palpables (el 41% del total de casos), técnica conocida como ROLL (*radio-guided occult lesion localization*) en la bibliografía internacional¹⁹, usando distintos tamaños de la molécula, en función de la rapidez en su migración.

De forma diferida, se practica un estudio histológico exhaustivo de los ganglios centinelas, añadiendo técnicas de inmunohistoquímica, para detectar metástasis no advertidas en el estudio peroperatorio. Se recomiendan diez cortes definitivos en parafina, seriados, con intervalo de 200 micras e IHQ (citoqueratinas AE1/AE3) en el corte # 5, solo en casos seleccionados o con carcinoma lobulillar. El informe histopatológico:

- Ganglio negativo a metástasis por HE e Inmunohistoquímica.
- Ganglio positivo con macro metástasis (metástasis > 2 mm).
- Ganglio positivo con micro metástasis de 0.2 mm, hasta 2 mm de dimensión mayor. (Consignar si fueron detectadas por H.E. o Inmunohistoquímica.)
- Ganglio positivo con células tumorales aisladas (células solas o pequeños nidos no mayores de 0.2mm). (Consignar si fueron detectadas por H.E. o Inmunohistoquímica)

En caso de metástasis axilar, se indica reintervención para practicar el vaciamiento axilar. En caso de micro metástasis axilar (lesión entre 0,2 y 2 mm), se propone a las pacientes entrar en el estudio comparativo entre linfadenectomía axilar completa y observación. En caso de lesiones menores de 0,2 mm, se considera las células tumorales aisladas (CTA) como ganglio negativo. Si el ganglio afectado es el de la cadena de la mamaria interna, se indica radioterapia. En cuanto a la radioprotección, la cantidad de radiación externa producida en una intervención de ganglio centinela está muy por debajo del límite legal para la población general, por lo que no se requiere ninguna medida especial ni dosímetros personales (39, 64, 65, 66).

Las indicaciones para la realización del ganglio centinela son (39):

- El mapeo linfático y la linfadenectomía del GC se podrá efectuar solo cuando el diagnóstico del cáncer mamario se haya confirmado por biopsia previa.

- El mapeo linfático y la linfadenectomía del GC están indicados en todos aquellos cánceres de mama que no tengan adenopatías axilares palpables y que sean:
 - Tumores invasores no > 5 cm (T:1-2 N:0 M:0).
 - No está contraindicado en tumores multicéntricos.
 - En pacientes tratados con quimioterapia u hormonoterapia neoadyuvante solo deberá efectuarse bajo estricto protocolo de investigación.

En todos los casos en que no se logre identificar el ganglio centinela con el mapeo linfático debe practicarse la disección de axila.

Las contraindicaciones (39):

- contraindicada la biopsia de ganglio centinela con colorante en pacientes embarazadas con cáncer de mama por el riesgo de reacción anafiláctica. Los estudios recientes con el uso de radionúclido no han demostrado riesgo para el feto, aunque son estudios limitados en número, por lo que se recomienda discutir el tema con la paciente.
- Es contraindicación relativa en pacientes con cirugía previa en la mama o axila que modifique el drenaje linfático o en quienes el tumor este ubicado cerca de la axila.

La tasa de recurrencia axilar después de un ganglio centinela negativo son tan bajas como del 0.2% a 0.9%, el número de ganglios centinela que se deben de resear es de 4 con identificación del ganglio centinela del 99% (68,69).

Planteamiento del Problema:

¿La biopsia del ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama será útil para la detección de metástasis regionales en pacientes con ganglios clínicamente y radiológicamente negativos?

Justificación:

El cáncer mamario es un problema mundial de salud. Es por mucho el cáncer más frecuente en mujeres, con un estimado de 1.38 millones de nuevos casos en el 2008 a nivel mundial, representando el 23% de todos los cánceres. Actualmente es el cáncer más común en países desarrollados así como en vías de desarrollo. El rango de mortalidad es de 6-19 por cada 100,000 pacientes debido a por la sobre vida favorable en los países desarrollados. Como resultado de esto el cáncer de mama se encuentra en el quinto lugar de mortalidad a nivel mundial, siendo la causa de muerte por cáncer más frecuente en mujeres de países en vías de desarrollo así como desarrollados. (25)

En cuanto a la magnitud actual del cáncer de mama en México, a partir de 2006 ocupa el primer lugar de mortalidad por un tumor maligno en la mujer, desplazando de ese sitio al cáncer cervicouterino y en el año 2009 el número de defunciones registradas fue de 4 964 con una tasa de mortalidad de 17.0 por 100 mil mujeres de 25 y más años, lo que representa un incremento de 30% en los últimos 20 años. (26, 27)

Al igual que en el resto del mundo, la tasa de mortalidad se eleva con la edad, de tal forma que éste es uno de los factores de riesgo más importantes para el desarrollo del cáncer de mama. La tasa de mortalidad específica para el año 2009 en el grupo de mujeres de 40 a 49 años de edad fue de 14.9 por 100 mil; en las de 50 a 59 años de edad fue de 29.1, en las personas de 60 a 69 de 37.0 y en las de 70 y más años de edad la mortalidad fue de 53.1 por 100 mil. (26, 27)

Respecto a la incidencia, según los últimos datos del Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas (RHNM), en 2003 se presentaron 12 433 nuevos casos de cáncer de mama, 3 316 más que en el año anterior, la mayor parte en los grupos de 40 a 59 y de 70 años y más, un patrón similar al encontrado en 2002. Ello significa que en 2003, las instituciones del Sistema Nacional de Salud diagnosticaron más de 50 casos de cáncer mamario en cada día laborable, la mayoría descubierta en etapas avanzadas. El porcentaje promedio de diagnósticos, de acuerdo con el estadio clínico, es el siguiente: estadios 0 y I, 7.4%; estadio II, 34.4%; estadios III y IV, 42.1%; no clasificable, 16.1%. (26, 27)

El Hospital General de México (HGM) es un centro hospitalario de tercer nivel y centro de referencia nacional de pacientes con cáncer de mama. En el servicio de tumores mamarios del HGM se desconoce la experiencia actual en lo que a ganglio centinela se refiere. El conocimiento de lo anterior mejorará la calidad de atención de los pacientes que requieran de este procedimiento. Siendo conveniente para la atención de los pacientes que se presentan en etapas clínicas tempranas. Ofreciendo a estos pacientes atención que proporcione una mejor calidad de vida.

Hipótesis:

La realización de biopsia de ganglio linfático centinela, en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama sin datos clínicos ni radiológicos de metástasis ganglionares regionales resulta ser eficaz para conocer el estado histopatológico de la enfermedad regional.

Objetivos:

Objetivo General

Describir la experiencia del Servicio de Tumores Mamarios de la Unidad de Oncología en la realización de Biopsia de Ganglio Centinela en Cáncer de Mama durante el periodo de mayo 2002 a mayo 2012.

Objetivos Específicos

Determinar la distribución por edad y sexo de los pacientes sometidos a Biopsia de Ganglio Centinela.

Identificar la distribución de las principales características histopatológicas de la neoplasia resecada como etapa clínica, tipo histológico, grado histológico (Scarff-Bloom-Richardson).

Evaluar la concordancia del reporte histopatológico transoperatorio con el reporte definitivo de la Biopsia del Ganglio Centinela.

Determinar la clasificación molecular a través de Inmunohistoquímica de la neoplasia resecada.

Identificar el tiempo quirúrgico requerido para la realización de la Biopsia del Ganglio Centinela.

Identificar frecuencia de realización de disección ganglionar axilar posterior a la Biopsia de Ganglio Centinela.

Determinar cuantos ganglios metastásicos se encontraron en la disección ganglionar axilar realizada a los pacientes con ganglio centinela positivo.

Describir las complicaciones que se presentan en los pacientes tratados con Biopsia de Ganglio Centinela.

Metodología

Tipo y diseño del estudio

El estudio es de tipo retrospectivo, transversal y descriptivo.

Población y tamaño de la muestra

El estudio se realizó en el Hospital general de México, en la Unidad de Oncología, se incluyeron los pacientes que se presentaron al servicio de tumores mamarios diagnosticados con cáncer de mama sin evidencia de metástasis ganglionares regionales a los cuales se les realizó biopsia de ganglio centinela de mayo 2002 a mayo 2012.

Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

Criterios de inclusión:

Diagnostico histopatológico de cáncer de mama.
Sin evidencia clínica de metástasis ganglionares.
Sin evidencia radiológica de metástasis ganglionares.
Sin evidencia de metástasis sistémicas.
Pacientes con expediente completo.

Criterios de exclusión:

Pacientes embarazadas.
Sin diagnóstico histopatológico de cáncer de mama.
Con evidencia clínica de metástasis ganglionares.
Con evidencia radiológica de metástasis ganglionares.
Con evidencia de metástasis sistémicas.

Criterios de eliminación:

Pacientes que fueron tratadas en otra unidad hospitalaria.
Pacientes que rehusaron el procedimiento.
Pacientes a los que no se realizó la biopsia de ganglio centinela.

Definición de las variables a evaluar y forma de medirlas

Variable Independiente:

Paciente con diagnóstico de cáncer de mama sin evidencia clínica ni radiológica de metástasis a ganglios linfáticos regionales.

Variable Dependiente:

Biopsia de ganglio centinela.

Variables intervinientes:

Concordancia del reporte histopatológico transoperatorio con el reporte definitivo de la Biopsia del Ganglio Centinela.

Tiempo quirúrgico requerido para la realización de la Biopsia del Ganglio Centinela.

Complicaciones que se presentan en los pacientes tratados con Biopsia de Ganglio Centinela.

Variable	Definición Conceptual
Paciente con diagnóstico de cáncer de mama sin evidencia clínica ni radiológica de metástasis a ganglios linfáticos regionales.	Paciente el cual conste de estudio histopatológico documentando el diagnóstico de cáncer de mama, que al examen físico no presente manifestaciones clínicas de metástasis ganglionares regionales y que en la mastografía no presente imágenes de metástasis ganglionares regionales.
Biopsia de ganglio centinela.	Biopsia del ganglio que recibe en primer lugar la linfa de la mama afectada, su estado histológico predice el estado histológico de los demás ganglios linfáticos
Concordancia del reporte histopatológico transoperatorio con el reporte definitivo de la Biopsia del Ganglio Centinela.	Congruencia en el resultado del reporte histopatológico transoperatorio y el reporte histopatológico definitivo del ganglio que recibe en primer lugar la linfa de la mama afectada.
Tiempo quirúrgico requerido para la realización de la Biopsia del Ganglio Centinela.	Tiempo que transcurre a partir del tercer tiempo quirúrgico o diéresis hasta concluir el quinto tiempo quirúrgico o síntesis.
Complicaciones que se presentan en los pacientes tratados con Biopsia de Ganglio Centinela.	Repercusiones producidas por el acto de la realización de la biopsia de ganglio centinela como ser: linfedema, injuria nerviosa y disfunción del hombro.

Variable	Definición Operacional
Paciente con diagnóstico de cáncer de mama sin evidencia clínica ni radiológica de metástasis a ganglios linfáticos regionales.	TNM Classification of Malignant Tumours Seventh Edition. Etapa Clínica 0, Etapa Clínica IA o Etapa Clínica IIA por T2N0M0.
Biopsia de ganglio centinela.	Tratamiento quirúrgico de la axila. Consenso Nacional sobre Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Mamario. Cuarta Revisión. Colima, México. Enero 2011.
Concordancia del reporte histopatológico transoperatorio con el reporte definitivo de la Biopsia del Ganglio Centinela.	Recomendaciones para el reporte histopatológico del ganglio centinela. Consenso Nacional sobre Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Mamario. Cuarta Revisión. Colima, México. Enero 2011.
Tiempo quirúrgico requerido para la realización de la Biopsia del Ganglio Centinela.	Reloj.
Complicaciones que se presentan en los pacientes tratados con Biopsia de Ganglio Centinela.	Rehabilitación física para la paciente con cáncer mamario. Consenso Nacional sobre Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Mamario. Cuarta Revisión. Colima, México. Enero 2011.

Procedimiento

Se aplicó un cuestionario como el instrumento de recolección de datos la fuente, siendo esta el expediente de la Unidad de Oncología del Hospital General de México. Anexo 1.

Cronograma de actividades

PUNTO	MARZO 2012	ABRIL- MAYO 2012	JUNIO- JULIO 2012
Revisión Bibliográfica	x		
Protocolo de Investigación		x	
Captación de expedientes			x
Captación de la información			x
Vaciado de la información			x
Procesado de la información			x
Análisis de los resultados			x
Conclusiones			x
Entrega de Tesis			x

Análisis estadístico

Los datos se organizaron a través de medidas de tendencia central (media y porcentaje). Se realizara el análisis estadístico de acuerdo al programa SPSS20. Con el propósito de realizar una descripción y analizar las variables descritas para demostrar la hipótesis establecida.

Aspectos éticos y de bioseguridad

Se encuentra dentro de las normas de la declaración de Helsinki modificada en Tokio 1974; La Ley general de salud, y los capítulos de investigación de la UNAM.

Los pacientes no serán sometidos a ningún riesgo debido a que se trata de un estudio retrospectivo, transversal y descriptivo.

Relevancia y expectativas

Las áreas de aplicación de resultados inicia a nivel institucional. En la Unidad de Oncología, Servicio de Tumores Mamaros. El conocimiento producido por dicha investigación nos brindara el conocimiento de si estamos trabajando al mismo nivel que las demás instituciones nacionales e internacionales. Información que

nos apoyara para identificar las oportunidades de mejoría en el área de cáncer mamario en etapas tempranas.

Se tiene a su vez la expectativa de realizar la publicación de dicho resultado en congresos nacionales y publicaciones periódicas nacionales e internacionales.

Recursos disponibles

El recurso humano para la Revisión Bibliográfica, Protocolo de Investigación, Captación de expedientes, Captación de la información, Vaciado de la información, Procesado de la información, Análisis de los resultados y Conclusiones será el investigador asociado. El investigador responsable será quien supervise las actividades del investigador asociado.

Los materiales y recursos financieros serán provistos por el investigador asociado.

Recursos a solicitar

No se solicitara ningún recurso.

Resultados

De enero de 2002 a mayo 2012 se registraron 25 operados de Biopsia por Ganglio Centinela con diagnóstico de cáncer de mama, de los que se excluyeron 2 pacientes debido a que no presentaban expediente completo. Se incluyeron en el estudio 23 pacientes. En cuanto a género 100% fueron del sexo femenino. El promedio de edad fue de 52 años de edad con un rango de 30 a 79 años de edad. Siendo la moda a los 57 años de edad.

Cuadro 1. Distribución por Género de Pacientes Sometidos a Biopsia por Ganglio Centinela en el Servicio de Tumores Mamarios en la Unidad de Oncología HGM.

Sexo	Frecuencia	Porcentaje
Femenino	23	100.0

Fuente: Expediente clínico de la Unidad de Oncología.

Cuadro 2. Distribución por Edad de Pacientes Sometidos a Biopsia por Ganglio Centinela en el Servicio de Tumores Mamarios en la Unidad de Oncología HGM.

Edad (años)	Frecuencia	Porcentaje
< 30	1	4.5
31-50	9	39
51-70	12	52
>70	1	4.5
Total	23	100.0

Fuente: Expediente clínico de la Unidad de Oncología.

La etapa clínica I predominó con 11(47.8%) seguida de la etapa clínica IIa con 7(30.4%), etapa clínica IIb y O ambas con 1(4.3%). Tres (13%) pacientes no fueron clasificados por haber sido biopsiados fuera de la unidad.

Cuadro 3. Distribución por Etapa Clínica de Pacientes Sometidos a Biopsia por Ganglio Centinela en el Servicio de Tumores Mamaros en la Unidad de Oncología HGM.

	Frecuencia	Porcentaje
0	1	4.3
I	11	47.8
IIa	7	30.4
IIb	1	4.3
No Clasificable	3	13.0
Total	23	100.0

Fuente: Expediente clínico de la Unidad de Oncología.

Todos los tumores fueron malignos. La estirpe histológica predominante fue Carcinoma Canalicular Infiltrante 11(47.8%), seguido de Canalicular In Situ 4(17.4%), Tubulo-lobulillar 3(13%), Mixto 3(13%) y por ultimo Lobulillar Infiltrante y medular amos con 1(4.3%).

Cuadro 4. Distribución por Estirpe Histológica del Tumor Primario de Pacientes Sometidos a Biopsia por Ganglio Centinela en el Servicio de Tumores Mamaros en la Unidad de Oncología HGM.

Tipo Histológico	Frecuencia	Porcentaje
Ca Canalicular Infiltrante	11	47.8
Ca Lobulillar Infiltrante	1	4.3
Ca canalicular In Situ	4	17.4
Ca Medular	1	4.3
Ca Tubulo-lobulillar	3	13.0
Mixtos	3	13.0
Total	23	100.0

Fuente: Expediente clínico de la Unidad de Oncología.

Al 100% de los pacientes se les realizo estudio transoperatorio de los ganglios centinela. Siendo reportados 21(91.3%) negativos y 2(8.7%) positivos.

Cuadro 5. Distribución por Estudio Transoperatorio del Ganglio Centinela de Pacientes Sometidos a Biopsia por Ganglio Centinela en el Servicio de Tumores Mamarios en la Unidad de Oncología HGM.

Estudio Transoperatorio	Frecuencia	Porcentaje
Negativo	21	91.3
Positivo	2	8.7
Total	23	100.0

Fuente: Expediente clínico de la Unidad de Oncología.

Para la realización de la Biopsia por Ganglio centinela se utilizo en 15(65.2%) el método de azul patente, en 7(30.4%) azul patente y radio coloide y 1(4.3%) radio coloide.

Cuadro 6. Distribución por Método del Ganglio Centinela de Pacientes Sometidos a Biopsia por Ganglio Centinela en el Servicio de Tumores Mamarios en la Unidad de Oncología HGM.

Método de Ganglio Centinela	Frecuencia	Porcentaje
Azul patente	15	65.2
Radiocoloide	1	4.3
Ambos	7	30.4
Total	23	100.0

Fuente: Expediente clínico de la Unidad de Oncología.

El número de ganglios centinela en su mayoría fue 1(43.5%) seguido por 2(30.4%), luego 7(8.7%) y por ultimo 3,4,5 y 12(4.3%) cada uno.

Cuadro 7. Distribución por Número de Ganglio Centinela de Pacientes Sometidos a Biopsia por Ganglio Centinela en el Servicio de Tumores Mamaros en la Unidad de Oncología HGM.

Número de Ganglios Centinela	Frecuencia	Porcentaje
1	10	43.5
2	7	30.4
3	1	4.3
4	1	4.3
5	1	4.3
7	2	8.7
12	1	4.3
Total	23	100.0

Fuente: Expediente clínico de la Unidad de Oncología.

El resultado definitivo del Ganglio Centinela fue de 22(95.7%) Negativo y 1(4.3%) Positivo. Presentando 1(4.3%) falso positivo. Ningún falso negativo.

Cuadro 8. Distribución por Resultado Definitivo del Ganglio Centinela de Pacientes Sometidos a Biopsia por Ganglio Centinela en el Servicio de Tumores Mamaros en la Unidad de Oncología HGM.

Resultado Definitivo de Ganglio Centinela	Frecuencia	Porcentaje
Negativo	22	95.7
Positivo	1	4.3
Total	23	100.0

Fuente: Expediente clínico de la Unidad de Oncología.

La clasificación molecular más frecuente fue Luminal A 15(65.2%), Luminal B 4(17.4%) por último Her2 y Triple Negativo ambas con 2(8.7%).

Cuadro 9. Distribución por Clasificación Molecular del Tumor Primario de Pacientes Sometidos a Biopsia por Ganglio Centinela en el Servicio de Tumores Mamaros en la Unidad de Oncología HGM.

Clasificación Molecular	Frecuencia	Porcentaje
Luminal A	15	65.2
Luminal B	4	17.4
Her2	2	8.7
Triple Negativo	2	8.7
Total	23	100.0

Fuente: Expediente clínico de la Unidad de Oncología.

El grado de diferenciación del tumor primario más frecuente fue Grado Intermedio 17(73.9%), alto grado 5(21.8%) y bajo grado 1(4.3%).

Cuadro 10. Distribución por Grado de Diferenciación del Tumor Primario de Pacientes Sometidos a Biopsia por Ganglio Centinela en el Servicio de Tumores Mamaros en la Unidad de Oncología HGM.

Grado de Diferenciación	Frecuencia	Porcentaje
Bajo Grado	1	4.3
Grado Intermedio	17	73.9
Alto Grado	5	21.8
Total	23	100.0

Fuente: Expediente clínico de la Unidad de Oncología.

A 15 (65.2%) no se realizó disección axilar a 8(34.8%) se le realizó disección axilar.

Cuadro 11. Distribución por Realización de Disección Axilar de Pacientes Sometidos a Biopsia por Ganglio Centinela en el Servicio de Tumores Mamarios en la Unidad de Oncología HGM.

Disección Axilar	Frecuencia	Porcentaje
No	15	65.2
Si	8	34.8
Total	23	100.0

Fuente: Expediente clínico de la Unidad de Oncología.

De los cuales 1(12.5%) presentaron resultado Positivo.

Cuadro 12. Distribución por Resultado de Disección Axilar de Pacientes Sometidos a Biopsia por Ganglio Centinela en el Servicio de Tumores Mamarios en la Unidad de Oncología HGM.

Resultado de Disección Axilar	Frecuencia	Porcentaje
Negativo	7	87.5
Positivo	1	12.5
Total	8	100.0

Fuente: Expediente clínico de la Unidad de Oncología.

Se presentó 1(4.3%) complicación.

Cuadro 13. Distribución por Complicaciones de Pacientes Sometidos a Biopsia por Ganglio Centinela en el Servicio de Tumores Mamarios en la Unidad de Oncología HGM.

Complicaciones	Frecuencia	Porcentaje
No	22	95.7
Si	1	4.3
Total	23	100.0

Fuente: Expediente clínico de la Unidad de Oncología.

No se presentó ninguna recurrencia.

Cuadro 14. Distribución por Recurrencia de Pacientes Sometidos a Biopsia por Ganglio Centinela en el Servicio de Tumores Mamarios en la Unidad de Oncología HGM.

Recurrencia	Frecuencia	Porcentaje
no	23	100.0

Fuente: Expediente clínico de la Unidad de Oncología.

El tiempo de seguimiento fue de un promedio de 39 meses con una moda de 12 meses.

Cuadro 15. Distribución por Tiempo de seguimiento de Pacientes Sometidos a Biopsia por Ganglio Centinela en el Servicio de Tumores Mamarios en la Unidad de Oncología HGM.

Tiempo Seguimiento (meses)	Frecuencia	Porcentaje
2	1	4.3
12	11	47.8
24	1	4.3
36	2	8.7
48	2	8.7
72	1	4.3
84	2	8.7
96	1	4.3
108	1	4.3
144	1	4.3
Total	23	100.0

Fuente: Expediente clínico de la Unidad de Oncología.

Discusión

La biopsia por ganglio centinela en cáncer de mama es un procedimiento que se realiza con poca frecuencia en el Hospital General de México dado a que a este centro de referencia asisten pacientes en su gran mayoría con etapas clínicas avanzadas. En relación al género la literatura se refiere a pacientes del género femenino. (28, 29, 31)

En nuestra serie hubo un promedio de edad de 52 años y en otras series reportadas internacionales 61 años (28, 29, 31) y nacionales de 51 años de edad (30).

La Etapa Clínica más frecuente en nuestro estudio fue la I con 47.8% encontrando en segundo lugar Etapa Clínica IIa (30.4%). Similarmente la literatura nacional reporta EC IIa más frecuentemente con un 35% seguido de ECI 33% de los casos. (30).

En relación al tipo histológico el más frecuente de nuestro estudio fue Carcinoma Canalicular Infiltrante en un 47.8% seguido de Carcinoma Canalicular In Situ en un 17.4% en tercer lugar túbulo Lobulillar y mixto con 13% cada uno. A su vez se encuentra documentado en la literatura internacional en primer lugar Carcinoma Lobulillar Infiltrante con un 60% seguido de Carcinoma Lobulillar con en 12% y los carcinomas mixtos en un 11%.(28, 29, 31)

El método de mapeo linfático más frecuentemente utilizado en nuestra institución fue Azul Patente 65.2% seguido de Azul Patente en conjunto con Radiocoloide en un 30.4% y por ultimo Radiocoloide únicamente en un 4.3%. Mientras que en la literatura internacional se utilizo Azul Patente en conjunto con Radiocoloide en un 85% de las veces seguido de Radiocoloide únicamente en un 19% y por último Azul Patente como única modalidad en un 3.4% (28,29,31). La literatura nacional menciona la utilización de ambos Azul Patente y Radiocoloide en un 72% de los pacientes así como únicamente Azul Patente en un 28% de los pacientes.(30)

El estudio transoperatorio de nuestro estudio reportó 21(91.3%) de los ganglios negativos seguido de 2(8.7%) positivos. Con estudio patológico definitivo reportando 22(95.7%) negativo y 1(4.3%) positivo. Resultando esto en falso positivo de 1(4.3%) y ningún falso negativo. Concordando con la literatura internacional que reporta 0% de falsos negativos. (28, 29, 31) Mas un meta análisis reporta que se puede presentar falsos negativos desde 0-12%. (32, 33, 34) En la literatura nacional encontramos un 1.6% de falsos negativos. (35) Así como un 10% de falsos negativos en otra serie nacional (30).

El número de ganglios cosechados variaron desde 1 hasta 12. Presentando 1(43.5%) seguido de 2(30.4%). Presentando un promedio de 2.7 ganglios y una moda de 1 ganglio. La literatura internacional reporta 1 ganglio representando el54% de los casos. Seguido de 2 ganglios con el 30% con un rango de 1-7 ganglios por procedimiento (28, 29, 31). Siendo documentado en México un

promedio de 1.6 ganglios por procedimiento (30). Así como en otra serie de 2 ganglios por procedimiento con un rango de 1-5 ganglios. (35)

Se realizó disección axilar a 8 pacientes representando el 34.8%. De los cuales 7 presentaron un reporte negativo 87.5%. Y uno reporte positivo siendo este paciente el que se reportó positivo su estudio transoperatorio. La literatura internacional documenta un 16% de disecciones concomitantes (28,29, 31).

En nuestro estudio no hubo recurrencias. La literatura internacional reporta recurrencias iguales a aquellos quienes se les practica disección axilar con ganglios negativos. (36, 37)

Se presentó un promedio de 39 meses de seguimiento en nuestro estudio. Y en la literatura internacional 6 meses (2, 3, 4).

Conclusiones

1. La biopsia por ganglio centinela en el cáncer de mama es un procedimiento poco común en el Hospital General de México, consideramos que es debido a que los pacientes se presentan en etapas clínicas avanzadas en su gran mayoría.
2. La experiencia de la Unidad de oncología documentada en este estudio presenta características similares al compararla con la literatura nacional e internacional.
3. Consideramos que nuestra población es reducida y se requiere reclutar mayor número de casos para que tenga significancia estadística.

9. Inmuno histoquímica

Receptores	Positivo	Negativo	Dudoso
Receptores Hormonales Estrogenos			
Receptores Hormonales Progesterona			
HER2/ neu			
Ki67			

10. Disección ganglionar axilar

Si : _____

No : _____

11. Numero de ganglios metastásicos en la disección ganglionar axilar: _____

12. Complicaciones

- Infecciones de las heridas
- Seromas
- Hematomas
- Plexopatía braquial
- Disminución de la movilidad del brazo
- Insensibilidad axilar
- Linfedema

13. Recurrencia Regional

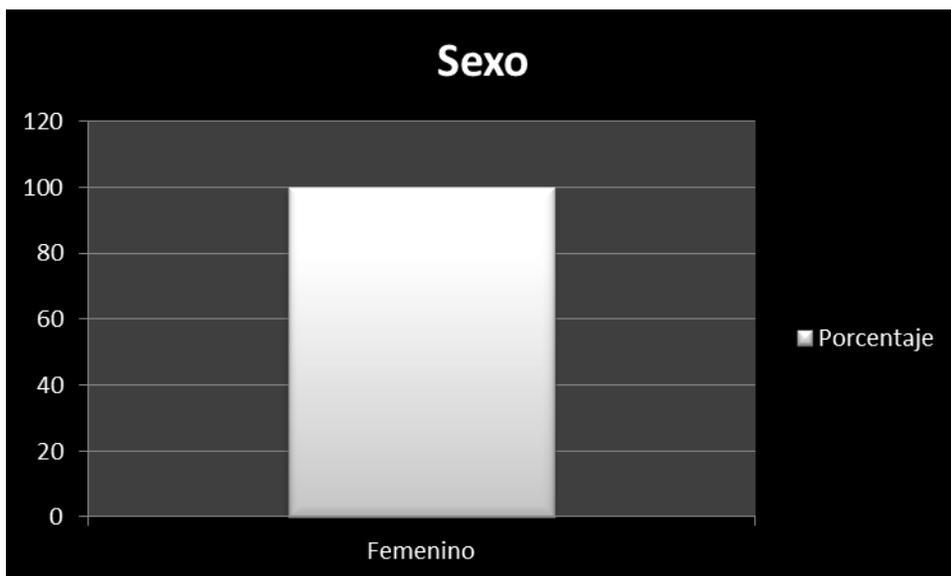
Si: _____

No: _____

14. Meses de seguimiento : _____

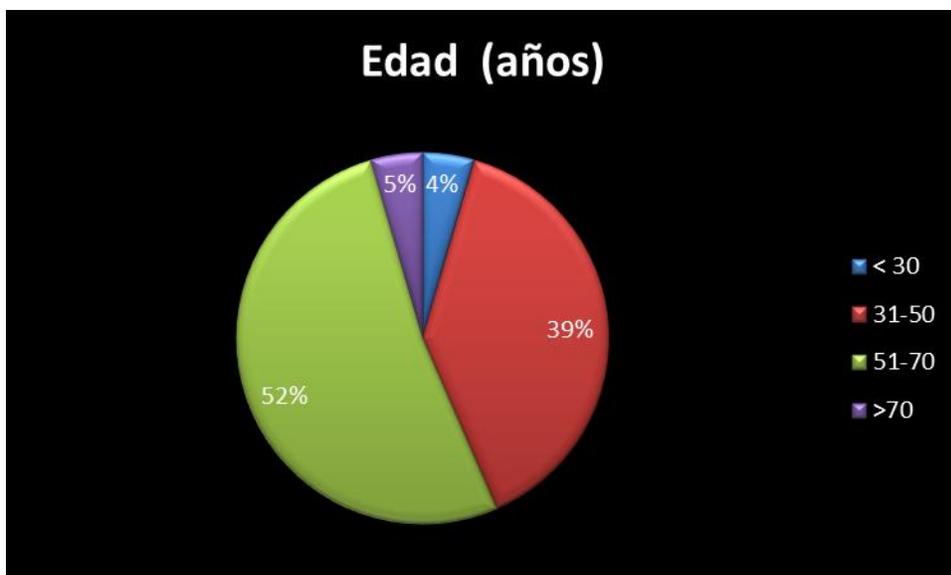
Anexo 2

Gráfico 1. Distribución por Género de Pacientes Sometidos a Biopsia por Ganglio Centinela en el Servicio de Tumores Mamaros en la Unidad de Oncología HGM.



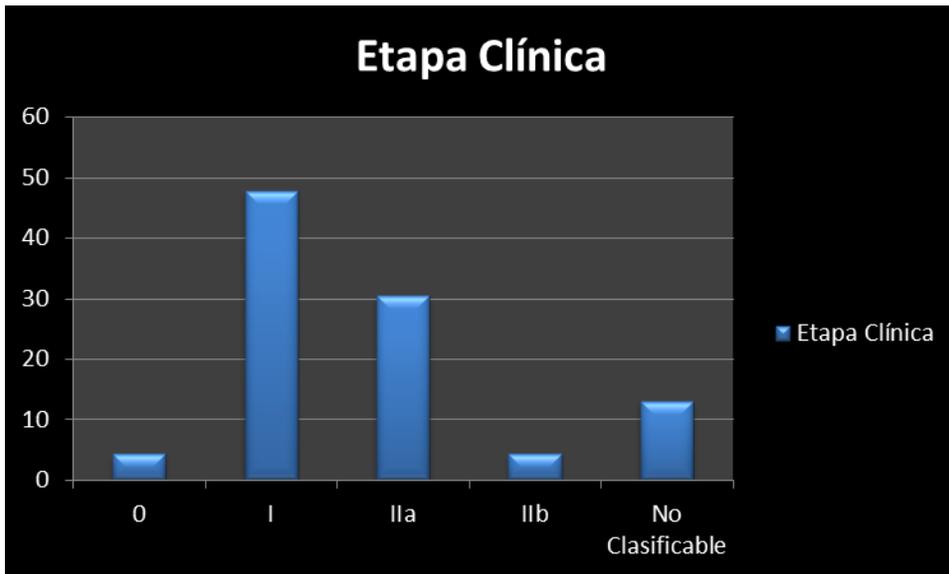
Fuente: Expediente clínico de la Unidad de Oncología.

Gráfico 2. Distribución por Edad de Pacientes Sometidos a Biopsia por Ganglio Centinela en el Servicio de Tumores Mamaros en la Unidad de Oncología HGM.



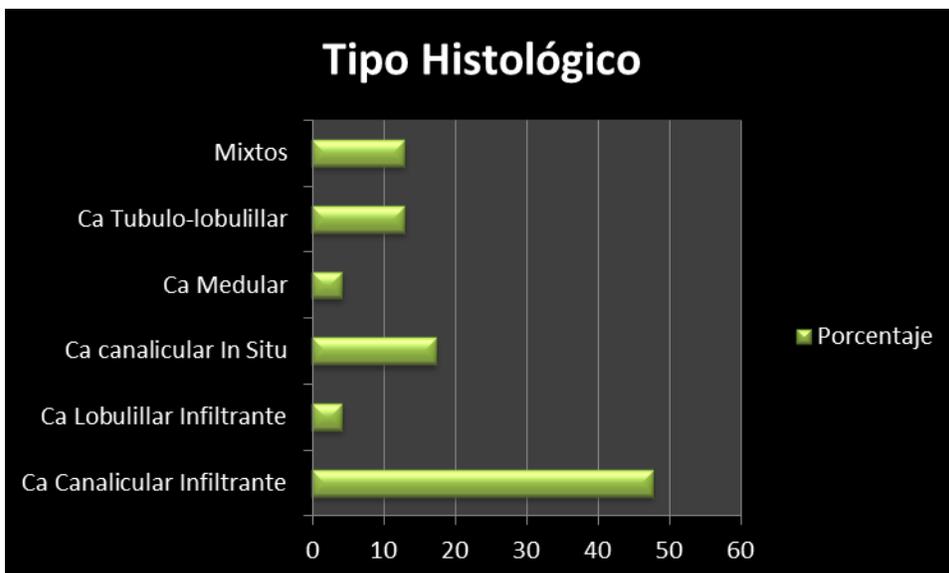
Fuente: Expediente clínico de la Unidad de Oncología.

Gráfico 3. Distribución por Etapa Clínica de Pacientes Sometidos a Biopsia por Ganglio Centinela en el Servicio de Tumores Mamarios en la Unidad de Oncología HGM.



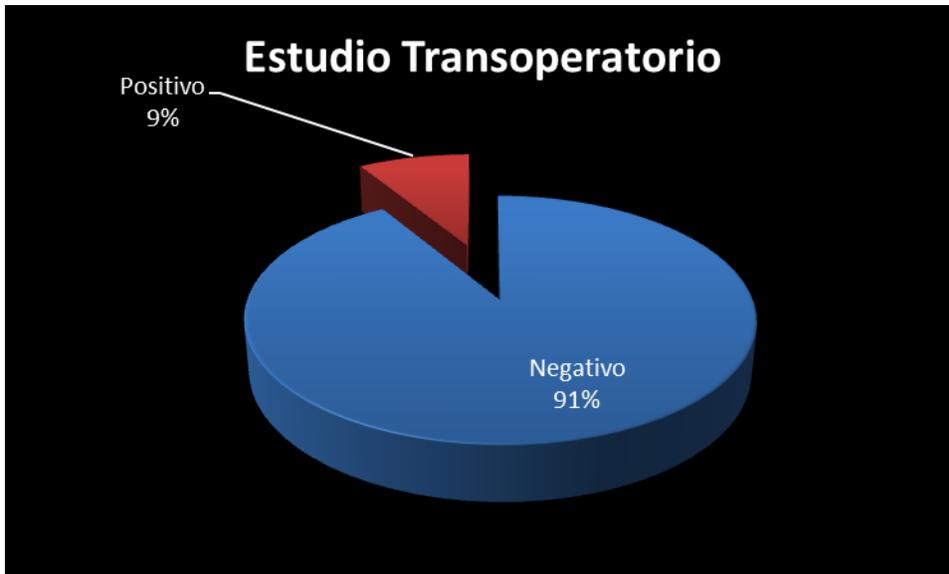
Fuente: Expediente clínico de la Unidad de Oncología.

Gráfico 4. Distribución por Estirpe Histológica del Tumor Primario de Pacientes Sometidos a Biopsia por Ganglio Centinela en el Servicio de Tumores Mamarios en la Unidad de Oncología HGM.



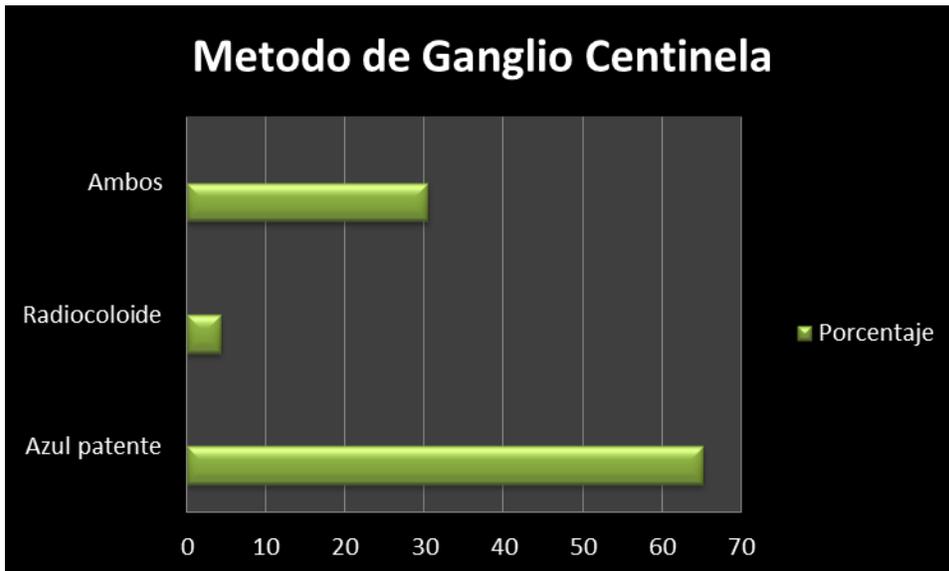
Fuente: Expediente clínico de la Unidad de Oncología.

Gráfico 5. Distribución por Estudio Transoperatorio del Ganglio Centinela de Pacientes Sometidos a Biopsia por Ganglio Centinela en el Servicio de Tumores Mamaros en la Unidad de Oncología HGM.



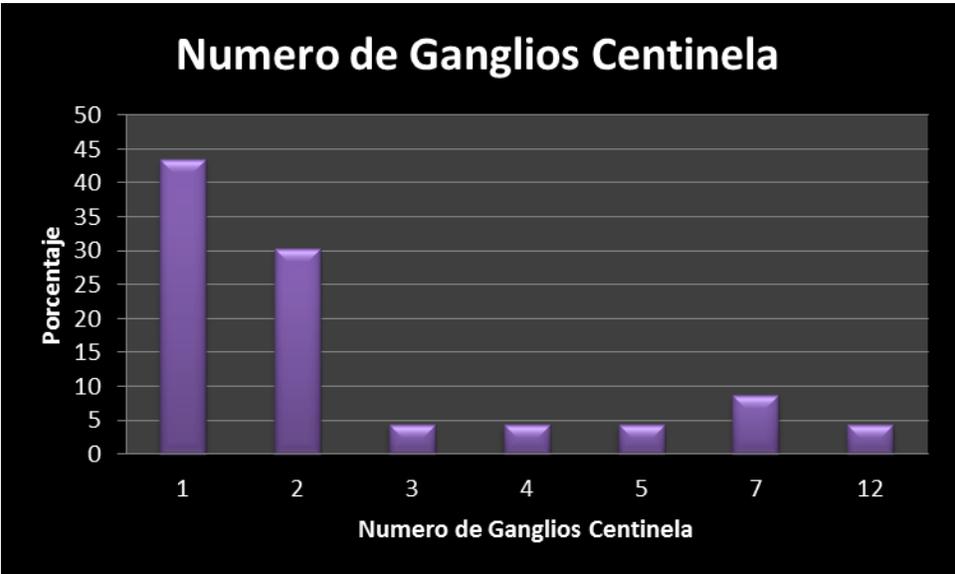
Fuente: Expediente clínico de la Unidad de Oncología.

Gráfico 6. Distribución por Método del Ganglio Centinela de Pacientes Sometidos a Biopsia por Ganglio Centinela en el Servicio de Tumores Mamaros en la Unidad de Oncología HGM.



Fuente: Expediente clínico de la Unidad de Oncología.

Gráfico 7. Distribución por Número de Ganglio Centinela de Pacientes Sometidos a Biopsia por Ganglio Centinela en el Servicio de Tumores Mamarios en la Unidad de Oncología HGM.



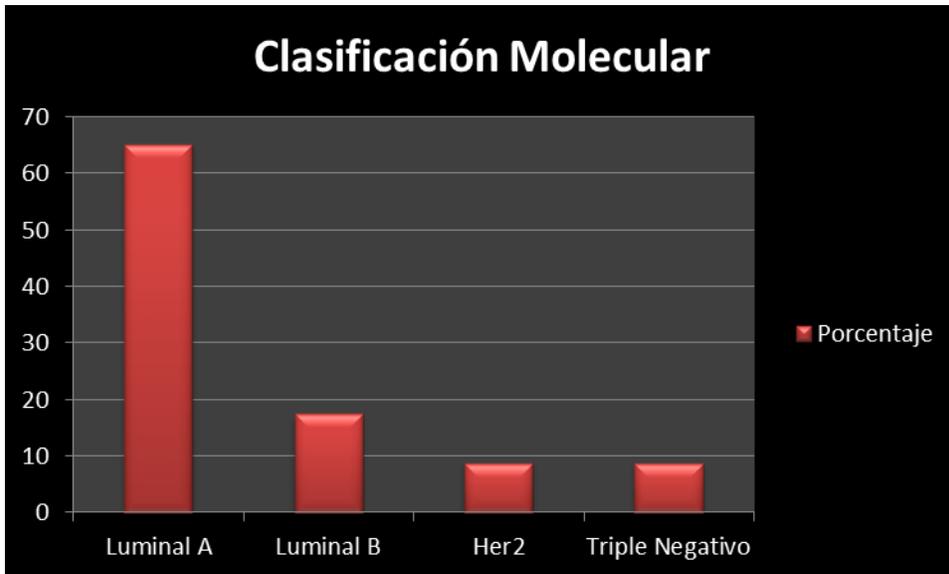
Fuente: Expediente clínico de la Unidad de Oncología.

Gráfico 8. Distribución por Resultado Definitivo del Ganglio Centinela de Pacientes Sometidos a Biopsia por Ganglio Centinela en el Servicio de Tumores Mamarios en la Unidad de Oncología HGM.



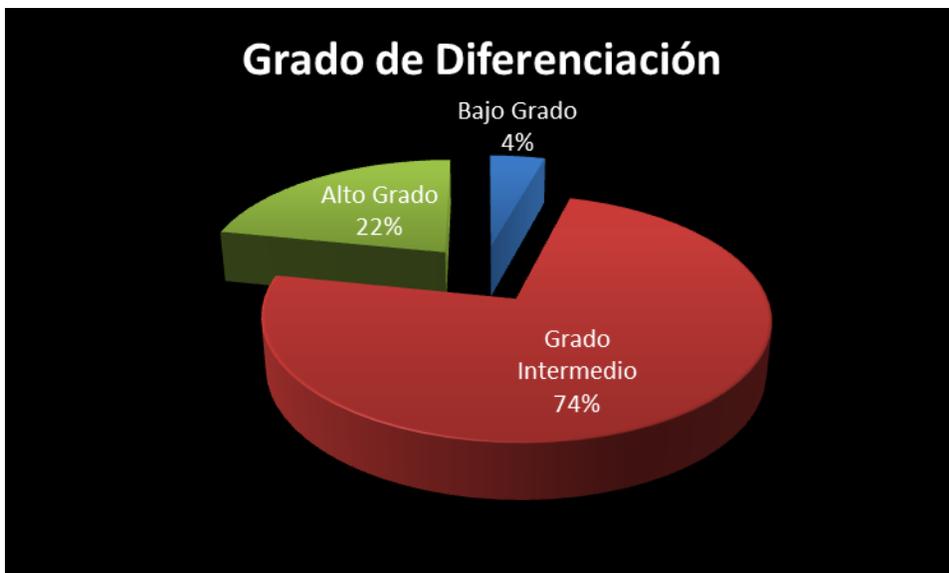
Fuente: Expediente clínico de la Unidad de Oncología.

Gráfico 9. Distribución por Clasificación Molecular del Tumor Primario de Pacientes Sometidos a Biopsia por Ganglio Centinela en el Servicio de Tumores Mamarios en la Unidad de Oncología HGM.



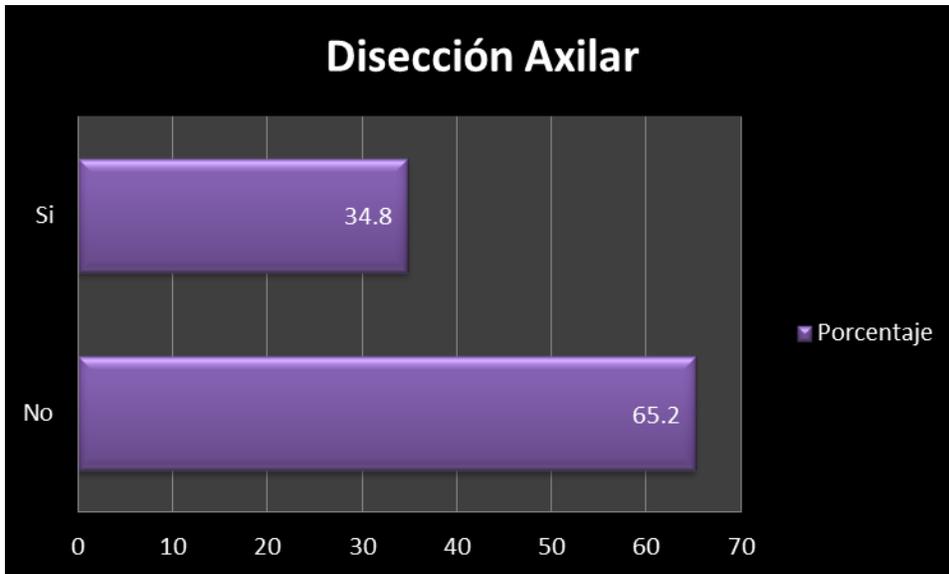
Fuente: Expediente clínico de la Unidad de Oncología.

Gráfico 10. Distribución por Grado de Diferenciación del Tumor Primario de Pacientes Sometidos a Biopsia por Ganglio Centinela en el Servicio de Tumores Mamarios en la Unidad de Oncología HGM.



Fuente: Expediente clínico de la Unidad de Oncología.

Gráfico 11. Distribución por Realización de Disección Axilar de Pacientes Sometidos a Biopsia por Ganglio Centinela en el Servicio de Tumores Mamaros en la Unidad de Oncología HGM.



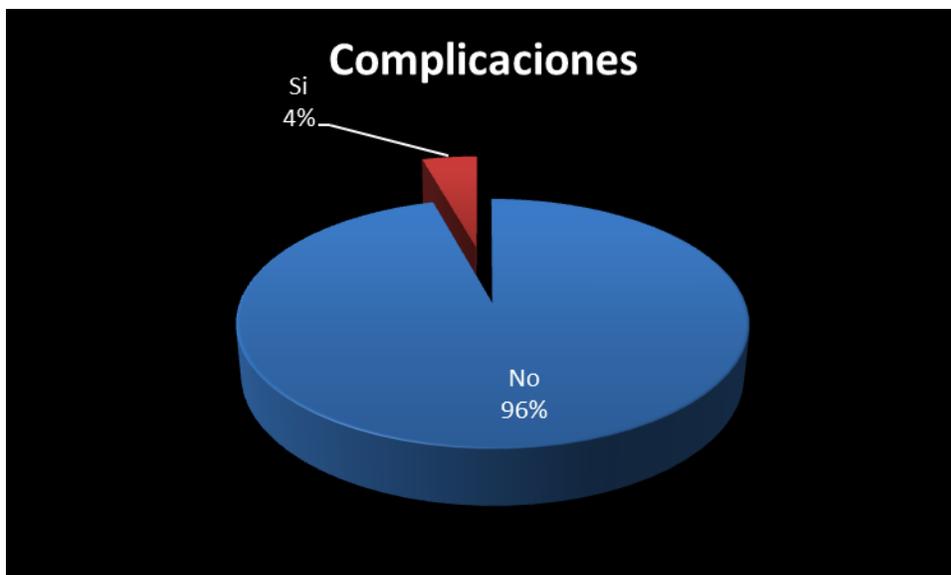
Fuente: Expediente clínico de la Unidad de Oncología.

Gráfico 12. Distribución por Resultado de Disección Axilar de Pacientes Sometidos a Biopsia por Ganglio Centinela en el Servicio de Tumores Mamaros en la Unidad de Oncología HGM.



Fuente: Expediente clínico de la Unidad de Oncología.

Gráfico 13. Distribución por Complicaciones de Pacientes Sometidos a Biopsia por Ganglio Centinela en el Servicio de Tumores Mamarios en la Unidad de Oncología HGM.



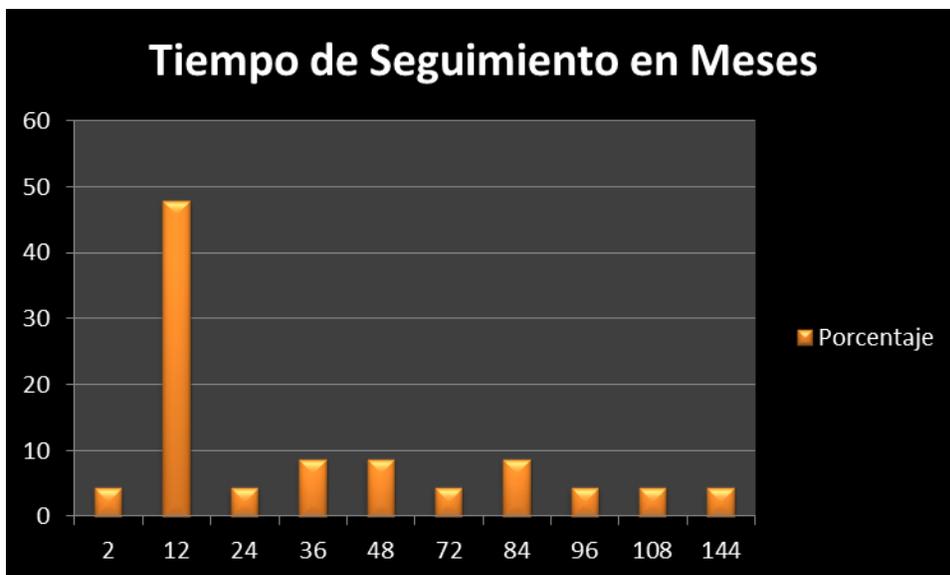
Fuente: Expediente clínico de la Unidad de Oncología.

Gráfico 14. Distribución por Recurrencia de Pacientes Sometidos a Biopsia por Ganglio Centinela en el Servicio de Tumores Mamarios en la Unidad de Oncología HGM.



Fuente: Expediente clínico de la Unidad de Oncología.

Gráfico 15. Distribución por Tiempo de seguimiento de Pacientes Sometidos a Biopsia por Ganglio Centinela en el Servicio de Tumores Mamarios en la Unidad de Oncología HGM.



Fuente: Expediente clínico de la Unidad de Oncología.

BIBLIOGRAFIA

1. Mabry H, Giuliano AE. Sentinel node mapping for breast cancer: progress to date and prospects for the future. *Surg Oncol Clin N Am* 2007; 16:55.
2. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98:599.
3. Fleissig A, Fallowfield LJ, Langridge CI, et al. Post-operative arm morbidity and quality of life. Results of the ALMANAC randomised trial comparing sentinel node biopsy with standard axillary treatment in the management of patients with early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 95:279.
4. Latosinsky S, Dabbs K, Moffat F, Evidence-Based Reviews in Surgery Group. Canadian Association of General Surgeons and American College of Surgeons Evidence-Based Reviews in Surgery. 27. Quality-of-life outcomes with sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in patients with operable breast cancer. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. *Can J Surg* 2008; 51:483.
5. Quan ML, Hodgson N, Lovrics P, et al. National adoption of sentinel node biopsy for breast cancer: lessons learned from the Canadian experience. *Breast J* 2008; 14:421.
6. Heneghan HM, Prichard RS, Devaney A, et al. Evolution of breast cancer management in Ireland: a decade of change. *BMC Surg* 2009; 9:15.
7. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:7703.
8. Schwartz GF, Giuliano AE, Veronesi U, Consensus Conference Committee. Proceedings of the consensus conference on the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast, April 19-22, 2001, Philadelphia, Pennsylvania. *Cancer* 2002; 94:2542.
9. Cantin J, Scarth H, Levine M, et al. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 13. Sentinel lymph node biopsy. *CMAJ* 2001; 165:166.
10. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines. Available at: www.nccn.org (Accessed on May 15, 2012).

11. Lucci A, McCall LM, Beitsch PD, et al. Surgical complications associated with sentinel lymph node dissection (SLND) plus axillary lymph node dissection compared with SLND alone in the American College of Surgeons Oncology Group Trial Z0011. *J Clin Oncol* 2007; 25:3657.
12. Chen AY, Halpern MT, Schrag NM, et al. Disparities and trends in sentinel lymph node biopsy among early-stage breast cancer patients (1998-2005). *J Natl Cancer Inst* 2008; 100:462.
13. Straver ME, Meijnen P, van Tienhoven G, et al . Sentinel node identification rate and nodal involvement in the EORTC 10981-22023 AMAROS trial. *Ann Surg Oncol* 2010; 17:1854.
14. Veronesi U, Viale G, Paganelli G, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: ten-year results of a randomized controlled study. *Ann Surg* 2010; 251:595.
15. Naik AM, Fey J, Gemignani M, et al. The risk of axillary relapse after sentinel lymph node biopsy for breast cancer is comparable with that of axillary lymph node dissection: a follow-up study of 4008 procedures. *Ann Surg* 2004; 240:462.
16. Swenson KK, Mahipal A, Nissen MJ, et al. Axillary disease recurrence after sentinel lymph node dissection for breast carcinoma. *Cancer* 2005; 104:1834.
17. Giuliano AE, Haigh PI, Brennan MB, et al. Prospective observational study of sentinel lymphadenectomy without further axillary dissection in patients with sentinel node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18:2553.
18. Roumen RM, Kuijt GP, Liem IH, van Beek MW. Treatment of 100 patients with sentinel node-negative breast cancer without further axillary dissection. *Br J Surg* 2001; 88:1639.
19. Schrenk P, Hatzl-Griesenhofer M, Shamiyeh A, Waynad W. Follow-up of sentinel node negative breast cancer patients without axillary lymph node dissection. *J Surg Oncol* 2001; 77:165.
20. Blanchard DK, Donohue JH, Reynolds C, Grant CS. Relapse and morbidity in patients undergoing sentinel lymph node biopsy alone or with axillary dissection for breast cancer. *Arch Surg* 2003; 138:482.
21. Chung MA, Steinhoff MM, Cady B. Clinical axillary recurrence in breast cancer patients after a negative sentinel node biopsy. *Am J Surg* 2002; 184:310.
22. Reitsamer R, Peintinger F, Prokop E, et al. Sentinel lymph node biopsy alone without axillary lymph node dissection--follow up of sentinel lymph node negative breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol* 2003; 29:221.

23. Badgwell BD, Povoski SP, Abdessalam SF, et al. Patterns of recurrence after sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2003; 10:376.
24. Andersson Y, de Boniface J, Jönsson PE, et al. Axillary recurrence rate 5 years after negative sentinel node biopsy for breast cancer. *Br J Surg* 2012; 99:226.
25. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C and Parkin DM. GLOBOCAN 2008 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Accesible en: <http://globocan.iarc.fr>, consultado 21/06/2012.
26. Consenso Nacional sobre Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Mamario. Cuarta Revisión. Colima, México. Enero 2011. [Internet] Accesible en: www.consensocancermamario.com, consultado 21/06/2012.
27. Cabrera-Gaytán DA, De La Rosa-Montaña BM, Kuri-Morales PA. Cáncer de mama en México: perfil epidemiológico a partir de los sistemas de información y vigilancia epidemiológica, 1998-2006. *GAMO* 2008; 7:161.
28. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 2003;349:546–53.
29. Veronesi U, Galimberti V, Mariani L, et al. Sentinel node biopsy in breast cancer: early results in 953 patients with negative sentinel node biopsy and no axillary dissection. *Eur J Cancer* 2005;41:231–37.
30. Barroso-Bravo S, Zarco-Espinoza G, Alvarado-Cabrero I et al. Mapeo Linfático y linfadenectomía para evitar la disección axilar en mujeres con cáncer temprano de mama. *Cir Ciruj* 2005; 437-441.
31. Jasper Gill, MBBS, BSc, MRCS, Richard Lovegrove, MBBS, MD, MRCS, Katrien Naessens, BA, BM, BCh, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer: An Analysis of the Maximum Number of Nodes Requiring Excision. *The Breast Journal*, Volume 17 Number 1, 2011 3–8.
32. Breslin TM, Cohen L, Sahin A, et al. Sentinel lymph node biopsy is accurate after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:3480–86.
33. Julian TB, Patel N, Dusi D, et al. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Am J Surg* 2001;182:407–10.

34. Haid A, Tausch C, Lang A, et al. Is sentinel lymph node biopsy reliable and indicated after preoperative chemotherapy in patients with invasive breast carcinoma? *Cancer* 2001;92:1080–84.
35. Gallegos-Hernández J, Chávez-García M, Nájera I, et al. Mapeo linfático y biopsia del ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama. *Gac Méd Méx* Vol.139 No. 3, 2003; 205-208.
36. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 2003;349:546–53.
37. Naik AM, Fey J, Gemignani M, et al. The risk of axillary relapse after sentinel lymph node biopsy for breast cancer is comparable with that of axillary lymph node dissection. A follow-up study of 4008 procedures. *Ann Surg* 2004;240:462–71.
38. World Health Organization. <http://globocan.iarc.fr/>
39. Cardenas SJ, Erazo VA, Maafs E, Pointevin A. Consenso Nacional sobre Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Mamario. Cuarta Revisión. *GAMO* 2011; 10 (SUPL. 5): 3-58.
40. INEGI. Hombres y mujeres en México 2010.
41. Cabrera-Gaytán DA, De La Rosa-Montaña BM, Kuri-Morales PA. Cáncer de mama en México: perfil epidemiológico a partir de los sistemas de información y vigilancia epidemiológica, 1998-2006. *GAMO* 2008; 7(5): 161-168.
42. Schnitt SJ. Classification and prognosis of invasive breast cancer: from morphology to molecular taxonomy. *Modern Patol* 2010; 23:s60-s64.
43. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind Ch. TNM classification of malignant tumours. Wiley-blackwell. 7a ed 2010.
44. National Cancer Institute. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>
45. Abeloff MD, Armitage JO, Niederhuber JE, et al. Abeloff's clinical oncology. Churchill-Livingstone, 4a ed 2008.
46. GREENBERG S, STOPECK A, RUGO HS. Systemic treatment of early breast cancer a biological perspective. *Journ of Surg Onc* 2011;103:619–626
47. Takei H, Kurosumi M, Yoshida T et al. Current trends of sentinel lymph node biopsy for breast cancer. A surgeon perspective. *Breast cancer* 2007; 14:362-70

48. Basso SMM, Lumachi F. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Breast cancer* 2011; 23(3): 81-7.
49. D'Angelo-Donovan DD, Dickson-Witmer D, Petrelli NJ. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: a history and current clinical recommendations. *Surg Oncol* 2012; xxx:1-5.
50. Lumanchi F, Norberto L, Zanella S, et al. Axillary nodes sampling in conjunction with sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer. a prospective preliminary study. *Anticancer Res* 2011; 31:693-8
51. Sato K, Shigenaga R, Ueda S, et al. Sentinel Lymph node biopsy for breast cancer. *J Surg Oncol* 2007; 96:322-9.
52. Hudack S, McMaster P. The lymphatic participation in human cutaneous phenomena: study of the minute lymphatics of the living skin. *J Exper Med* 1933; 57: 751-772.
53. Linehan DC, Hill AD, Akhurst T, et al. Intradermal radiocolloid and intraparenchymal blue dye injection optimize sentinel node identification in breast cancer patients. *Ann Surg Oncol* 1999;6:450-4.
54. Sayeg ES, Brooks T, Sacher E, et al. Lymphangiography of the retroperitoneal lymph nodes through the inguinal route. *J Urol* 1966;95: 102-7.
55. Cabañas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977;39:456-66.
56. Morton DL, Wen DR, Wong JH, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992; 127:392-399.
57. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994;220:391-8.
58. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol* 1993;2:335-340.
59. Krag DN, Harlow S, Weaver D, Ashikaga T. Radiolabeled sentinel node biopsy: collaborative trial with the national cancer institute. *World J Surg* 2001;25:823-8.
60. McMasters KM, Tuttle TM, Carlson DJ, Brown CM, et al. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: a suitable alternative to routine axillary dissection in multi-institutional practice when optimal technique is used. *J Clin Oncol* 2000;18(13):2560-6.

- 61.Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, et al. Sentinel lymph node biopsy resection compared with conventional axillary lymph node dissection in clinically node negative patients with breast cancer: overall survival finding from NSABP-32 randomized phase III trial. *Lancet Oncol* 2010;11:927-33.
- 62.Veronesi U, Giovanni P, Viale G, et al. A randomized comparison of sentinel node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 2003;349:546-53.
- 63.Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC trial. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(9):599-608.
- 64.Ferreira P, Baia R, Antonio A, et al. Sentinel lymph node biopsy: technique validation at the Setubal medical centre, Portugal. *E cancer* 2009; 3:1-10.
- 65.Culell P, Solernou L, Fraile M, et al. Técnica del ganglio centinela en la cirugía del cancer de mama en un hospital sin servicio de medicina nuclear. *Cir Esp*2007; 81(3):126-9.
- 66.Perez-Sanchez VM, Vela-Chavez TA, Villarreal-Colin P, et al. Intraoperative touch imprint cytology of sentinel lymph nodes in breast cancer: experience at a tertiary care center in Mexico. *J Med Oncol* 2010;27(2):233-6.
- 67.Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized trial. *JAMA* 2011;305(6):569-75.
- 68.Toussaint A, Nogaret JM, Veys I, et al. axillary recurrence rate in breast cancer patients with negative sentinel lymph node biopsy or containing micrometastases and without further lymphadenectomy: a monocentric review of 8 years and 481 cases. *The Breast J* 2011;17(4):337-42.
- 69.Gill J, Lovegroove R, Naessens K, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: an analysis of the maximum number of nodes requiring excision. *The Breast J* 2010; 17(1):3-8.