



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA**

**CURSO DE ESPECIALIDAD EN MEDICINA NUCLEAR E IMAGINOLOGÍA  
MOLECULAR**

**UTILIDAD DEL GANGLIO CENTINELA EVALUADO  
MEDIANTE LINFOGAMMAGRAFÍA EN LA  
REESTADIFICACIÓN DE PACIENTES CON CÁNCER DE  
MAMA SOMETIDAS A TUMORECTOMÍA CON BORDES  
QUIRÚRGICOS POSITIVOS OPERADAS FUERA DEL  
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA.**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
ESPECIALISTA EN MEDICINA NUCLEAR E  
IMAGINOLOGÍA MOLECULAR**

**PRESENTA:**

**DRA. ANGÉLICA ESPERANZA ARELLANO ZÁRATE**

**DR. EDGAR VALENTÍN GÓMEZ ARGUMOSA  
DIRECTOR DE TESIS  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO**



**CIUDAD DE MÉXICO**

**2019**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

Utilidad del ganglio centinela evaluado mediante linfogammagrafía en la reestadificación de pacientes con cáncer de mama sometidas a tumorectomía con bordes quirúrgicos positivos operadas fuera del Instituto Nacional De Cancerología.

*La gloria de la medicina es que avanza constantemente, que siempre hay más que aprender.*

*William J. Mayo, MD*

Utilidad del ganglio centinela evaluado mediante linfogammagrafía en la reestadificación de pacientes con cáncer de mama sometidas a tumorectomía con bordes quirúrgicos positivos operadas fuera del Instituto Nacional De Cancerología.

## **AUTORIZACIÓN DE TESIS**

**Utilidad del ganglio centinela evaluado mediante linfogammagrafía en la reestadificación de pacientes con cáncer de mama sometidas a tumorectomía con bordes quirúrgicos positivos operadas fuera del Instituto Nacional De Cancerología.**

---

**Dr. Edgar Valentín Gómez Argumosa**  
**Presidente de Tesis**  
**Instituto Nacional de Cancerología**

---

**Dra. Sylvia Verónica Villavicencio Valencia**  
**Subdirectora de Educación Médica**  
**Instituto Nacional de Cancerología**

---

**Dra. Angélica Esperanza Arellano Zárate**  
**Médico Residente de tercer grado de Medicina Nuclear e**  
**Imaginología Molecular**  
**Autora**  
**Instituto Nacional de Cancerología**

Utilidad del ganglio centinela evaluado mediante linfogammagrafía en la reestadificación de pacientes con cáncer de mama sometidas a tumorectomía con bordes quirúrgicos positivos operadas fuera del Instituto Nacional De Cancerología.

## Agradecimientos

A mi esposo, por escucharme, apoyarme, cuidarme y no dejarme caer, aunque hubiera días que todo parecía gris, sin pies ni cabeza.

A mis papás, por siempre estar ahí dándome ánimos y creer en mi sin perder la fe.

A mis hermanos que son mis incondicionales.

Al Dr. Edgar Gómez, por ser mi maestro y el claro ejemplo de lo que aspiro a ser. Gracias por ser el gran ser humano que es.

A mis compañeros de generación Uvi Cancino y Miguel Murrieta, me ayudaron a crecer, a madurar y a aprender. Muchas gracias chicos.

A la Dra. Rocío y la Dra. Lucero, por ser mis R mayores, por enseñarme y no rendirse conmigo. Prometo no olvidar lo que aprendí.

A Daniela, Anakaren, Sergio, Margarita, Joel y Filiberto, estos últimos dos años no hubieran sido igual de divertidos sin ustedes.

A Paola Vallejo, por coincidir en el bello mundo de la medicina nuclear y encontrar en ti a una amiga invaluable.

A los técnico Elsa Valdés y Armando Jiménez por estar dispuestos a ayudarnos y a orientar a unos residentes desubicados.

A los enfermeros Gildardo Gámez y Omar Balgañón, por toda la ayuda recibida.

A Mariel y Ana Laura, que más que ser compañeras se volvieron amigas que hicieron que los días de PET fueran más divertidos sin importar el cansancio o la carga de trabajo.

A los técnicos Antonio Manzo, Sergio Peña, Oswaldo y Jesús por ser un excelente equipo de trabajo con quienes uno se puede sentir tranquilo de que las cosas siempre van a salir bien.

Al Dr. Eleazar Ignacio y el Dr. Oswaldo García por tener la paciencia de enseñarnos e interesarnos en la investigación.

A todo el personal del departamento de Medicina Nuclear por hacer de estos tres años un viaje espectacular.

Al Instituto Nacional de Cancerología por ser mi casa por tres años y a todos los pacientes que tuve el gusto de atender.

Utilidad del ganglio centinela evaluado mediante linfogammagrafía en la reestadificación de pacientes con cáncer de mama sometidas a tumorectomía con bordes quirúrgicos positivos operadas fuera del Instituto Nacional De Cancerología.

# Índice

<b>Introducción</b> .....	<b>8</b>
<i>Epidemiología</i> .....	8
<i>Factores de riesgo</i> .....	9
<i>Fisiopatología</i> .....	9
<i>Histología y subtipos moleculares del cáncer de mama</i> .....	11
<i>Cirugía de mama</i> .....	12
<i>Evolución del ganglio centinela</i> .....	13
<b>Metodología</b> .....	<b>18</b>
<i>Diseño del estudio</i> .....	18
<i>Planteamiento del problema</i> .....	18
<i>Justificación</i> .....	19
<i>Pregunta de investigación</i> .....	19
<i>Objetivos</i> .....	20
<i>Criterios de selección</i> .....	21
<i>Procedimiento</i> .....	22
<b>Análisis estadístico.</b> .....	<b>23</b>
<b>Discusión</b> .....	<b>28</b>
<b>Conclusión</b> .....	<b>29</b>
<b>Referencias</b> .....	<b>30</b>

Utilidad del ganglio centinela evaluado mediante linfogammagrafía en la reestadificación de pacientes con cáncer de mama sometidas a tumorectomía con bordes quirúrgicos positivos operadas fuera del Instituto Nacional De Cancerología.

## Lista de abreviaturas

<i>RE</i>	Receptores de estrógenos
<i>RP</i>	Receptores de progesterona
<i>HER-2</i>	Receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano
<i><sup>99m</sup>Tc</i>	Tecnecio 99 metaestable
<i>Nc</i>	Nanocoloide
<i>CDI</i>	Carcinoma ductal infiltrante
<i>CLI</i>	Carcinoma lobulillar infiltrante
<i>CDis</i>	Carcinoma ductal in situ
<i>CLis</i>	Carcinoma lobulillar in situ
<i>QT</i>	Quimioterapia
<i>RT</i>	Radioterapia
<i>HT</i>	Hormonoterapia
<i>GC</i>	Ganglio centinela
<i>DRA</i>	Dissección radical de axila

Utilidad del ganglio centinela evaluado mediante linfogammagrafía en la reestadificación de pacientes con cáncer de mama sometidas a tumorectomía con bordes quirúrgicos positivos operadas fuera del Instituto Nacional De Cancerología.

## Índice de gráficos y tablas

<i>Fig. 1. Gráfica de barras representando la incidencia y mortalidad en mujeres por cáncer de mama en México durante 2018</i>	7
<i>Tabla 1. Subtipos moleculares del cáncer de mama.</i>	10
<i>Tabla 2. Características de los pacientes</i>	24
<i>Fig. 2. Porcentaje de pacientes con ampliación de márgenes y mastectomía total</i>	24
<i>Fig. 3. Gráfico con porcentaje de pacientes con estadios clínicos IA, IIA y IIB previo a biopsia de ganglio centinela</i>	25
<i>Fig. 4. Gráfico que representa el porcentaje de ganglio centinelas positivos y negativos con la frecuencia del hallazgo de macrometástasis</i>	25

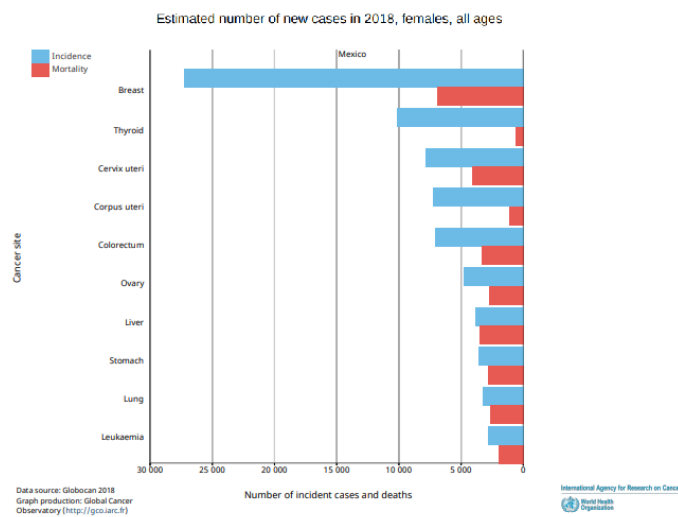


Utilidad del ganglio centinela evaluado mediante linfogammagrafía en la reestadificación de pacientes con cáncer de mama sometidas a tumorectomía con bordes quirúrgicos positivos operadas fuera del Instituto Nacional De Cancerología.

# Introducción

## Epidemiología

El cáncer de mama es el padecimiento oncológico que afecta con mayor frecuencia a la población femenina, el cual presentó durante 2018 una incidencia de 2,088 millones de casos, de acuerdo con Globocan 2018. La mortalidad por esta enfermedad ocupa el cuarto lugar entre las causas de muerte por padecimientos oncológicos, siendo mayor en los países desarrollados. En México, el cáncer de mama presenta una incidencia de 27, 283 casos y mortalidad de 6,884 casos, ocupando el primer lugar en ambas (*Fig. 1*)(1).



*Fig. 1. Gráfica de barras representando la incidencia y mortalidad en mujeres por cáncer de mama en México durante 2018 (Tomado de GLOBOCAN 2018).*

Utilidad del ganglio centinela evaluado mediante linfogammagrafía en la reestadificación de pacientes con cáncer de mama sometidas a tumorectomía con bordes quirúrgicos positivos operadas fuera del Instituto Nacional De Cancerología.

Según los datos del Programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER por sus siglas en inglés), al momento del diagnóstico, 6% de las pacientes tendrán metástasis con afectación ósea en el 65 a 70% de los casos(2,3). Una vez detectadas las metástasis óseas, la mediana de supervivencia es de 19 a 25 meses(3).

### *Factores de riesgo*

Dentro de los factores de riesgo descritos para el desarrollo de esta patología, se incluye edad, antecedentes familiares y personales de lesiones premalignas y malignas, tratamiento hormonal, edad a la menarca y a la menopausia, antecedente de tratamientos hormonales, dieta alta en grasas saturadas, tabaquismo y alteraciones genéticas(4).

### *Fisiopatología*

Existen muchos modelos de evolución del cáncer de mama. Uno de los mejor establecidos es el de Wellings y Jensen, que propone que el origen celular de la mayoría de los cánceres de mama ocurren en la unidad ducto lobulillar normal el cuál presenta una progresión continua a través de anormalidades celulares que se incrementan durante periodos largos de tiempo hasta el cáncer invasor(5).

También se ha propuesto la teoría lineal, es decir, existe una secuencia lineal de lesiones que puede ser reconocida morfológicamente. En ella, los tipos histológicos que se desvían ligeramente de la normalidad se considera que tienen una mayor probabilidad de supervivencia. Estos cambios se presentan desde la hiperplasia hasta el carcinoma metastásico lo que permite explicar el incremento de riesgo que

Utilidad del ganglio centinela evaluado mediante linfogammagrafía en la reestadificación de pacientes con cáncer de mama sometidas a tumorectomía con bordes quirúrgicos positivos operadas fuera del Instituto Nacional De Cancerología.

presentan las lesiones como hiperplasia ductal atípica y cáncer ductal in situ de desarrollar cáncer invasor(4).

Otra teoría es la teoría del caos o teoría no lineal, la cual está basada en un modelo matemático que explica el patrón de recaída bifásica del cáncer de mama. En ella se expone que, aunque varias metástasis que son sembradas por el tumor primario están relacionadas linealmente con el tamaño y la agresividad biológica del tumor, se sugiere que la aparición clínica de metástasis se desencadena o acelera sólo después de que el tumor primario se haya perturbado o eliminado(6).

También se ha observado que dentro de la génesis del cáncer de mama se ha identificado la intervención de macrófagos, los cuales son responsables del desarrollo de un ambiente microinflamatorio constante que propicia la aparición de hiperproliferación ductal secundaria. Este microambiente estimula diferentes patrones de metilación del ADN, promoviendo la angiogénesis, la inhibición de la apoptosis y la carcinogénesis de las células ductales. También se ha descubierto la participación de células madre cancerígenas, es decir células madre de la glándula mamaria que han perdido la capacidad de apoptosis mediante alteraciones a sus vías de señalización(4,7).

De forma normal, estas células pluripotenciales son capaces de dar origen a células basales o células lumbales, las cuales se ven involucradas en el desarrollo y maduración de las glándulas mamarias. Al producirse alteraciones genéticas, se activan mutaciones de diferentes proto – oncogenes que permiten la hiperactivación de vías de señalización, principalmente las mediadas por los RE y del HER – 2(7).

Utilidad del ganglio centinela evaluado mediante linfogammagrafía en la reestadificación de pacientes con cáncer de mama sometidas a tumorectomía con bordes quirúrgicos positivos operadas fuera del Instituto Nacional De Cancerología.

Para entender el comportamiento de estas mutaciones se han propuesto dos teorías. La primera postula que todos los subtipos tumorales comparten una misma célula madre, la cual adquiere mutaciones genéticas y epigenéticas que son responsables de la evolución de cada subtipo molecular. Por otro lado, la teoría estocástica propone que cada tumor se origina de un tipo celular diferente el cual va acumulando mutaciones aleatorias de forma gradual hasta transformarse en células tumorales(7).

### *Histología y subtipos moleculares del cáncer de mama*

Según la clasificación de tumores de mama de la OMS publicada en 2013 se pueden encontrar más de 30 tipos de tumores, sin embargo, el que se presenta hasta en 75.3% de los casos de cáncer de mama es el carcinoma ductal infiltrante, seguido del carcinoma lobulillar infiltrante en el 8% de los casos(8).

Adicionalmente a la clasificación histológica, se ha descrito una clasificación basada en subtipos moleculares que evalúan la presencia de RE, RP, HER2 y Ki 67. La combinación de estas características permite determinar la mejor opción terapéutica, predecir los sitios de metástasis, así como el riesgo de progresión de a enfermedad. Se dividen en cinco categorías (Tabla 1)(9).

	<b>Luminal A</b>	<b>Luminal B</b>	<b>Luminal HER-2</b>	<b>HER - 2 enriquecido</b>	<b>Triple negativo</b>
<i>RE</i>	Positivo	Positivo	Positivo	Negativo	Negativo
<i>RP</i>	≥ 20%	< 20%	Positivo / Negativo	Negativo	Negativo
<i>HER - 2</i>	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo	Negativo
<i>Ki67</i>	≤ 20%	> 20%	Cualquiera	Cualquiera	Cualquiera

Tabla 1. Subtipos moleculares del cáncer de mama (9).

Utilidad del ganglio centinela evaluado mediante linfogammagrafía en la reestadificación de pacientes con cáncer de mama sometidas a tumorectomía con bordes quirúrgicos positivos operadas fuera del Instituto Nacional De Cancerología.

## *Cirugía de mama*

A lo largo de la historia en el tratamiento del cáncer de mama, se han realizado diferentes abordajes quirúrgicos, pero es hasta 1894 con William Halsted que se realiza una mastectomía radical en la que se extrae el tumor que contiene la mama, los músculos pectorales subyacentes y el contenido axilar ipsilateral en bloque, proponiendo por primera vez que la diseminación del cáncer se daba a través de los ganglios linfáticos y no de los vasos sanguíneos(10).

A partir de 1949 inicia el desarrollo de las mastectomías super – radicales en las que se incluyen la resección del músculo pectoral menor, una esternotomía media y la exploración del mediastino y el cuello en un extenso abordaje toracocervical, incluyendo la resección de la clavícula y la primer costilla para poder hacer una resección en bloque de los ganglios cervicales y en forma separada la resección de las adenopatías de la cadena mamaria interna y de las adenopatías mediastinales(11).

Ese mismo año, DH Patey y WH Dyson proponen una versión modificada de la cirugía realizada por Halsted en la que se incluye la mama, el músculo pectoral menor y la disección de los 3 niveles ganglionares(11).

A pesar de que desde 1920 se intentó realizar cirugía conservadora de mama, los resultados no fueron los esperados. Es hasta 1980, con la utilización de la radioterapia adyuvante que se inician los mejores resultados con este abordaje. Es importante tomar en cuenta que de los factores importantes para poder lograr un buen resultado es la presencia de bordes quirúrgicos libres, el tamaño de la glándula mamaria y la relación tumor – mama(11). En caso de que se presenten bordes

Utilidad del ganglio centinela evaluado mediante linfogammagrafía en la reestadificación de pacientes con cáncer de mama sometidas a tumorectomía con bordes quirúrgicos positivos operadas fuera del Instituto Nacional De Cancerología.

quirúrgicos positivos, será necesario realizar una ampliación de márgenes, y en caso de que esto no sea posible, realizar una mastectomía(12).

### *Evolución del ganglio centinela*

La estadificación axilar es parte importante de la evaluación de pacientes con cáncer de mama, ya que esta es considerada factor pronóstico de la enfermedad. Inicialmente se realizaba mediante la disección radical de axila, sin embargo, la morbilidad elevada y los efectos secundarios de este procedimiento (linfedema, disfunción del hombro, dolor y parestesias entre otros), así como una baja tasa de metástasis axilares cuando clínicamente se presenta una axila negativa (entre el 20 y el 35%), han promovido el desuso de esta práctica(13,14).

Teniendo en cuenta lo anterior, y sabiendo que el ganglio centinela es el primer relevo ganglionar que drena la linfa de un órgano específico antes de ser drenado por otros ganglios, en 1994 se publicó el uso de biopsia de ganglio centinela en cáncer de mama marcado con colorante azul (azul de metileno, azul de isosulfán o azul patente) como alternativa a la disección radical de axila, extrapolando los resultados que se habían logrado con dicho procedimiento en pacientes con melanoma. Giuliano y colaboradores evaluaron los ganglios centinelas de 174 pacientes logrando detectarlo en 114 (65%), con una certeza diagnóstica de 95%. Con este trabajo es que se inician los grandes estudios prospectivos para evaluar la utilidad del ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama y axilas clínicamente negativas(13,15).

Sin embargo, en 1993, Krag y colaboradores ya habían demostrado la utilidad del marcaje del ganglio centinela en 22 pacientes con 0.4 mCi de <sup>99m</sup>Tc – Sulfuro

Utilidad del ganglio centinela evaluado mediante linfogammagrafía en la reestadificación de pacientes con cáncer de mama sometidas a tumorectomía con bordes quirúrgicos positivos operadas fuera del Instituto Nacional De Cancerología.

coloidal en 0.5 ml de solución salina con administración peritumoral. Durante el evento quirúrgico y previo a la disección axilar, se realizó el rastreo con gammasonda determinando el ganglio centinela como aquel punto con mayor concentración de actividad detectado por el incremento de la señal sonora en comparación con el tejido de fondo. Solo en 18 pacientes se logró la detección del ganglio centinela bajo el criterio descrito, evaluándose 62 ganglios radiactivos y 170 no radiactivos. De estos, el 52% y el 12% se reportaron como ganglios positivos respectivamente, concluyendo que el marcaje con  $^{99m}\text{Tc}$  – sulfuro coloidal con la posterior detección con gammasonda es un método viable para la detección del ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama(16).

Para 1996, Albertini y colaboradores fueron los primeros en utilizar el doble marcaje (colorante azul y  $^{99m}\text{Tc}$  – Sulfuro coloidal) como método para la búsqueda del ganglio centinela en 62 pacientes con cáncer de mama invasivo demostrando que ambas técnicas son complementarias mejorando su tasas de detección(17).

La sensibilidad de la radiolocalización del ganglio centinela varía del 94 al 97%, pero si se realiza en conjunto con colorante azul esta puede llegar al 99%(18).

Adicionalmente a la técnica descrita previamente, se ha utilizado la administración subdérmica del radiotrazador, utilizando coloides marcados con  $^{99m}\text{Tc}$  con partículas en rango de 100 a 200 nm que facilitan la migración linfática. Durante el procedimiento quirúrgico se puede determinar la ubicación del ganglio centinela, ya que este presenta mayor tasa de conteo al o con el fondo, en relación 10:1(18).

Uno de los estudios fundamentales es el NSABP B-32, en el cual se busca establecer si la resección del ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama

Utilidad del ganglio centinela evaluado mediante linfogammagrafía en la reestadificación de pacientes con cáncer de mama sometidas a tumorectomía con bordes quirúrgicos positivos operadas fuera del Instituto Nacional De Cancerología.

logra la misma supervivencia y control regional que la disección radical de axila, pero con menos efectos secundarios. Se incluyeron 5611 mujeres que fueron aleatorizadas a dos grupos, en el grupo uno se realizó ganglio centinela y disección radical de axila, en el segundo grupo se realizó ganglio centinela completando la disección radical de axila únicamente cuando el ganglio centinela fue positivo, concluyendo que la supervivencia general, la supervivencia libre de enfermedad y el control regional fueron estadísticamente equivalentes entre los grupos. Es decir, cuando el ganglio centinela es negativo, la resección del ganglio centinela sola sin disección axilar adicional es una terapia adecuada, segura y eficaz para pacientes con cáncer de mama con ganglios linfáticos clínicamente negativos(19).

Otro de los estudios importantes en este campo es el ACOSOG Z0011 (Alliance) en el que se estudiaron 856 pacientes con cáncer de mama T1 o T2 N0 M0 llevadas a cirugía conservadora de mama con márgenes negativos y con ganglio centinela positivo. Se aleatorizaron en 2 grupos, con disección radical de axila complementaria y sin disección radical de axila, ambos brazos sin terapia complementaria específica a región axilar que en el 95% de las pacientes consistió en quimioterapia adyuvante, la mayoría basada en antraciclinas y taxanos, así como hormonoterapia en aquellas pacientes con receptores hormonales positivos. El objetivo primario fue evaluar la supervivencia general, sin embargo, el control locorregional fue otro de los objetivos evaluados que se consideraron relevantes. Durante el seguimiento se presentaron 29 recurrencias locorregionales, 2% en el brazo de disección de ganglio centinela y 4% en el grupo de la disección radical de axila. Se concluyó que la disección de ganglio centinela en pacientes con uno o dos ganglios positivos por micrometástasis o células tumorales aisladas es estadificadora y terapéutica, siendo posible omitir la disección radical de axila(20). En 2017 se publicó una actualización a los 10 años de seguimiento de estas pacientes evaluando la no inferioridad de la disección de ganglio centinela frente a la disección radical de axila, encontrando que ambas tienen una supervivencia



Utilidad del ganglio centinela evaluado mediante linfogammagrafía en la reestadificación de pacientes con cáncer de mama sometidas a tumorectomía con bordes quirúrgicos positivos operadas fuera del Instituto Nacional De Cancerología.

general similar (86.3% vs 83.6% respectivamente) concluyendo que la disección radical de axila complementaria no es necesaria como rutina en estos casos(21).

Para estandarizar el proceso de radiomarcaje del ganglio centinela, se han establecido directrices contenidas en las guías europeas y americanas de medicina nuclear. En ellas se establece que se podrán utilizar como radiofármacos el  $^{99m}\text{Tc}$  – Sulfuro coloidal (350 – 5000 nm),  $^{99m}\text{Tc}$  – nanocoloide de renio (50 – 200 nm) o  $^{99m}\text{Tc}$  – trisulfuro de antimonio (3 – 30 nm) entre otros, con dosis de 3.7 a 370 MBq (0.1 – 10 mCi) diluidos en 0.05 – 0.5 ml de solución salina dependiendo del momento en el que se realizará el procedimiento quirúrgico, esto permite la retención de aproximadamente el 1% de la dosis administrada en el ganglio a las 15 horas(18,22).

Para la administración del radiofármaco se pueden realizar 5 técnicas diferentes que consisten en inyección peritumoral, subdérmica, periareolar, intradérmica o subareolar, sin que la técnica afecte directamente el resultado del marcate, incluso pudiendo realizar combinación de éstas(23). La principal ventaja de las inyecciones superficiales es que son fáciles de realizar, sin embargo, éstas son más dolorosas que la inyección peritumoral(22).

La adquisición de imágenes estáticas en proyecciones anterior, lateral y oblicua anterior a 45° se debe realizar a los 15 y 30 minutos, a la hora y a las dos horas dependiendo de la visualización del ganglio centinela, y preferentemente con la paciente colocada en la posición en la que se realizará la cirugía. Durante la adquisición se debe de realizar el marcate del contorno con una fuente de  $^{99m}\text{Tc}$ , adicionalmente se puede realizar una marca superficial en la piel con un pequeño punto de tinta indeleble(22).

Utilidad del ganglio centinela evaluado mediante linfogammagrafía en la reestadificación de pacientes con cáncer de mama sometidas a tumorectomía con bordes quirúrgicos positivos operadas fuera del Instituto Nacional De Cancerología.

A pesar de estas directrices y de la correcta realización del marcaje, se ha reportado que en promedio se puede presentar hasta 8.4% de falsos negativos en ganglios centinelas que pueden encontrarse asociados a un tamaño de tumor primario > 2 cm, HER2 positivo, invasión linfovascular, resultados positivos de los estudios preoperatorios de imagen de axila, la ubicación del tumor en el cuadrante superior externo de la mama y  $\leq 2$  ganglios disecados(24).

Utilidad del ganglio centinela evaluado mediante linfogammagrafía en la reestadificación de pacientes con cáncer de mama sometidas a tumorectomía con bordes quirúrgicos positivos operadas fuera del Instituto Nacional De Cancerología.

## *Metodología*

### *Diseño del estudio*

Estudio observacional, transversal, retrospectivo que comprende del 1 de febrero de 2016 al 28 de febrero de 2017 en el que se evaluaron 38 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama admitidas al Instituto Nacional de Cancerología posterior a la realización de tumorectomía fuera del nosocomio con presencia de bordes quirúrgicos positivos que ameritaron cirugía complementaria, ya fuera ampliación de márgenes o mastectomía total, así como ganglio centinela para su correcta estadificación.

### *Planteamiento del problema*

La tumorectomía incompleta en pacientes con cáncer de mama sin adecuada estadificación axilar condiciona una estadificación inadecuada de los pacientes, por lo que la cirugía complementaria y, sobre todo, la biopsia de ganglio centinela son esenciales para realizar una planeación terapéutica adecuada que permita obtener la mejor respuesta posible, además de evitar la realización de disecciones radicales de axila que confieren mayor morbilidad y complicaciones secundarias. Por lo anterior es importante conocer la utilidad del ganglio centinela evaluado mediante linfogammagrafía para determinar si es un procedimiento útil en este tipo de pacientes.

Utilidad del ganglio centinela evaluado mediante linfogammagrafía en la reestadificación de pacientes con cáncer de mama sometidas a tumorectomía con bordes quirúrgicos positivos operadas fuera del Instituto Nacional De Cancerología.

## *Justificación*

La determinación del estado ganglionar mediante la biopsia del ganglio centinela ha permitido determinar el estado de la enfermedad ganglionar axilar en pacientes con cáncer de mama, logrando disminuir la frecuencia de disecciones radicales de axila con los mismos resultados de supervivencia global y periodo libre de recurrencia axilar; así mismo, ha disminuido la incidencia de efectos secundarios mejorando la calidad de vida de las pacientes.

La evaluación mediante linfogammagrafía ha permitido mejorar las tasas de detección del ganglio centinela, aún en pacientes que ya han sido sometidas a eventos quirúrgicos previos, lo que reditúa en una mejor estadificación de enfermedad axilar.

## *Pregunta de investigación*

¿La localización del ganglio centinela mediante linfogammagrafía influye en la decisión para la disección radical de axila, teniendo un impacto sobre la reestadificación y el manejo terapéutico de las pacientes?

Utilidad del ganglio centinela evaluado mediante linfogammagrafía en la reestadificación de pacientes con cáncer de mama sometidas a tumorectomía con bordes quirúrgicos positivos operadas fuera del Instituto Nacional De Cancerología.

## Objetivos

### Objetivo general

- Conocer la utilidad del ganglio centinela evaluado mediante linfogammagrafía en pacientes con cáncer de mama y antecedente de tumorectomía incompleta realizada fuera del Instituto Nacional de Cancerología, a las que posteriormente se les realiza cirugía complementaria (ampliación de márgenes quirúrgicos o mastectomía total).

### Objetivos específicos

- Establecer el impacto del resultado del estudio histopatológico del ganglio centinela para determinar la realización de disección radical de axila.
- Señalar la correlación entre la reestadificación y el antecedente de tumorectomía incompleta.
- Precisar el porcentaje de cambios en el tratamiento quirúrgico en pacientes con ganglio centinela positivo dependiendo de la presencia de micro o macrometástasis.

Utilidad del ganglio centinela evaluado mediante linfogammagrafía en la reestadificación de pacientes con cáncer de mama sometidas a tumorectomía con bordes quirúrgicos positivos operadas fuera del Instituto Nacional De Cancerología.

## Criterios de selección

### Criterios de inclusión

- Pacientes femeninos mayores de 18 años.
- Sin antecedentes personales de cáncer de mama.
- Diagnóstico primario de cáncer de mama unilateral.
- Antecedente de tumorectomía con bordes quirúrgicos positivos realizada fuera del Instituto Nacional de Cancerología.
- Sin antecedentes de quimioterapia, hormonoterapia o radioterapia.
- Se realizaron manejo quirúrgico complementario (ampliación de márgenes o mastectomía total) y ganglio centinela mediante linfogammagrafía en el Instituto Nacional de Cancerología.
- Contar con reporte de linfogammagrafía realizada en el servicio de medicina nuclear.
- El estudio histopatológico se debe de reportar el estado de receptores hormonales, HER – 2 y Ki 67 del tumor resecado y el estado ganglionar (positivo o negativo, con o sin macrometástasis).
- Posterior al evento quirúrgico, se debe contar con seguimiento a un año.

### Criterios de exclusión

- Pacientes masculinos.
- Pacientes menores de 18 años.
- Diagnóstico previo de cáncer de mama.
- Cáncer de mama primario bilateral.
- Antecedente de quimioterapia, radioterapia u hormonoterapia.
- Reporte histopatológico sin estado de receptores hormonales, HER – 2 y/o Ki 67.

Utilidad del ganglio centinela evaluado mediante linfogammagrafía en la reestadificación de pacientes con cáncer de mama sometidas a tumorectomía con bordes quirúrgicos positivos operadas fuera del Instituto Nacional De Cancerología.

- Pacientes con seguimiento menor a un año

## Procedimiento

Se efectuó la revisión de expedientes para establecer el impacto del resultado del estudio histopatológico del ganglio centinela para determinar la realización de disección radical de axila, así como de la terapia utilizada. Se evaluó el seguimiento de estas pacientes por un año.

Se incluyeron 38 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama con tumorectomía fuera del Instituto Nacional de Cancerología con reporte de bordes quirúrgicos positivos, sin embargo, se excluyeron 3 pacientes de las cuales 2 presentaron cáncer de mama bilateral y una perdió seguimiento previo a la cirugía.

Se realizó la revisión de expedientes para constatar que:

1. El marcaje del ganglio centinela se realizó en el departamento de Medicina Nuclear entre 1 y 4 horas previas al horario designado para la cirugía. Se administraron 3 mCi de  $^{99m}\text{Tc}$  – nanocoloide de Renio aforado a 0.4 ml con solución salina con 4 sitios de punción periareolar de la mama afectada.
2. Se adquirieron imágenes estáticas en proyecciones anterior y lateral con delineado del contorno corporal utilizando una fuente de 0.5 mCi de  $^{99m}\text{TcO}_4$  con la paciente colocada en decúbito supino y ambos brazos extendidos a la altura de los hombros.
3. Una vez localizado el ganglio centinela, se procedió a colocar una marca dérmica con tinta indeleble.

Utilidad del ganglio centinela evaluado mediante linfogammagrafía en la reestadificación de pacientes con cáncer de mama sometidas a tumorectomía con bordes quirúrgicos positivos operadas fuera del Instituto Nacional De Cancerología.

4. Durante el acto quirúrgico, se realizó el rastreo de la región axilar con gammasonda para determinar la ubicación del ganglio centinela definido como aquel punto con mayor concentración de actividad en comparación con el tejido de fondo.
5. Se realizó la revisión de laminillas del producto de tumorectomía realizado fuera del Instituto Nacional de Cancerología, así como el estudio histopatológico del producto de la cirugía complementaria y de la disección del ganglio centinela.
6. Se dio tratamiento específico al paciente basado en los hallazgos histopatológicos, con el posterior seguimiento en consulta externa durante un año.

Al finalizar la recolección de datos, estos se vaciaron en un formato para su análisis y clasificación basada en cirugía complementara realizada, hallazgos de la disección del ganglio centinela, el subtipo molecular, Ki 67, tratamiento recibido y evolución durante un año. Posteriormente se realizó el análisis estadístico de los datos.

## **Análisis estadístico.**

El formato para el análisis de datos con la obtención de frecuencias y porcentajes se realizó en el programa Excel.



Utilidad del ganglio centinela evaluado mediante linfogammagrafía en la reestadificación de pacientes con cáncer de mama sometidas a tumorectomía con bordes quirúrgicos positivos operadas fuera del Instituto Nacional De Cancerología.

## Resultados

Un total de 35 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión y fueron reclutados para el presente estudio. Las características se describen en la *Tabla 2*.

Todos los pacientes son del género femenino con un rango de edad de 26 a 77 años (mediana 47 años; media 46.59 años) con antecedente de tumorectomía incompleta fuera del Instituto Nacional de Cancerología.

Una vez evaluados los pacientes por parte del servicio de ginecología, a 20 de ellos (57.14%) se les realizó ampliación de márgenes, mientras que en 15 casos (42.86%) se realizó mastectomía simple (*Fig.2*). En el 100% de los eventos se realizó linfogammagrafía con  $^{99m}\text{Tc}$  – nanocoloide de Renio.

	Ampliación de márgenes	Mastectomía simple
<i>No. de pacientes</i>	20	15
<i>Edad promedio</i>	52.95	44.4
<i>Linfogammagrafía con <math>^{99m}\text{Tc}</math> – nc de Renio</i>	20	15
<i>EC al diagnóstico</i>		
EC IA	8	5
ECIIA	12	6
ECIIB	0	4
<i>Subtipo molecular</i>		
Luminal A	12	10
Luminal B	3	0
Luminal HER – 2	1	1
Sobreexpresión de HER - 2	0	1

Utilidad del ganglio centinela evaluado mediante linfogammagrafía en la reestadificación de pacientes con cáncer de mama sometidas a tumorectomía con bordes quirúrgicos positivos operadas fuera del Instituto Nacional De Cancerología.

Triple negativo	4	3
<i>RHP del ganglio centinela</i>		
Ganglios positivos	7	4
Ganglios negativos	13	11
Macrometástasis	7	4
<i>EC posterior al evento quirúrgico</i>		
IA	6	5
IIA	8	6
IIB	5	2
IIIA	1	2
<i>Sobrevida a 1 año</i>	20	15
<i>Sin evidencia de actividad tumoral</i>	20	15

Tabla 2. Características de los pacientes

Al análisis de los cambios de estadificación clínica, de forma inicial se presentaron 13 casos con EC IA (37.14%), 18 casos con EC IIA (51.42%) y 4 casos (11.43%), estos último solo en el grupo de mastectomía simple (Fig.3).

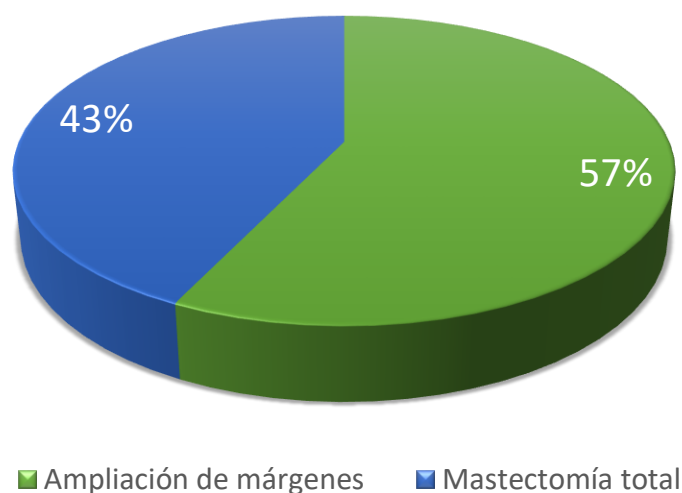


Fig. 2. Porcentaje de pacientes con ampliación de márgenes y mastectomía total.

Utilidad del ganglio centinela evaluado mediante linfogammagrafía en la reestadificación de pacientes con cáncer de mama sometidas a tumorectomía con bordes quirúrgicos positivos operadas fuera del Instituto Nacional De Cancerología.

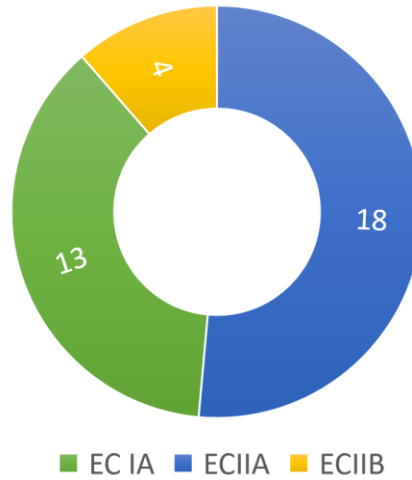


Fig. 3. Gráfico con porcentaje de pacientes con estadios clínicos IA, IIA y IIB previo a biopsia de ganglio centinela.

En el reporte histopatológico se encontraron 13 ganglios centinelas positivos de axila (37.14%), de los cuales el 100% presentó macrometástasis (Fig. 4). Con este resultado se presentó la sobreestadificación de 11 pacientes (31.43%), de los cuales 7 pacientes (63.64%) pertenecen al grupo de ampliación de márgenes y 4 de los pacientes (36.36%) al grupo de mastectomía simple. Los 2 casos restantes de sobreestadificación se debieron al tamaño tumoral.

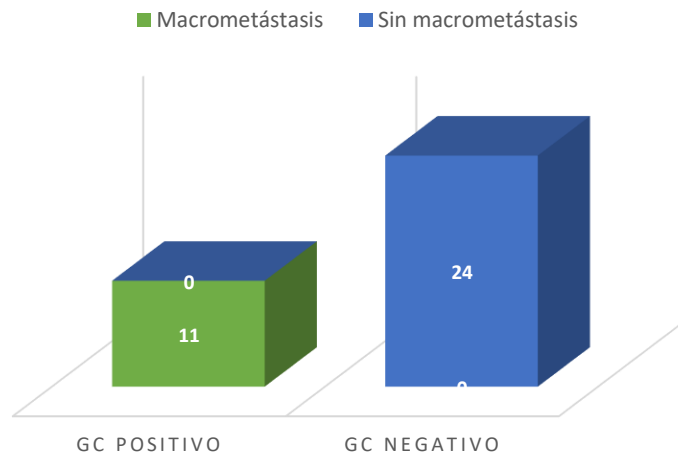


Fig.4. Gráfico que representa el porcentaje de ganglio centinelas positivos y negativos con la frecuencia del hallazgo de macrometástasis.

Utilidad del ganglio centinela evaluado mediante linfogammagrafía en la reestadificación de pacientes con cáncer de mama sometidas a tumorectomía con bordes quirúrgicos positivos operadas fuera del Instituto Nacional De Cancerología.

Con base en los hallazgos patológicos se inició tratamiento de quimioterapia, hormonoterapia o radioterapia a consideración de los médicos tratantes.

Utilidad del ganglio centinela evaluado mediante linfogammagrafía en la reestadificación de pacientes con cáncer de mama sometidas a tumorectomía con bordes quirúrgicos positivos operadas fuera del Instituto Nacional De Cancerología.

## Discusión

Este estudio fue diseñado para evaluar el impacto del ganglio centinela evaluado mediante linfogammagrafía en la decisión de realizar disección radical complementaria de axila en pacientes con tumorectomía incompleta realizada fuera del Instituto Nacional de Cancerología.

Se pudo constatar que la linfogammagrafía es un procedimiento útil que permite estadificar el estado ganglionar axilar en pacientes con cáncer de mama con manejo quirúrgico previo, lo que ha permitido disminuir el número de disecciones radicales de axila y los consecuentes efectos secundarios.

Sin embargo, los estudios con los que se ha fundamentado el uso del ganglio centinela para determinar si la paciente amerita o no disección radical de axila complementaria únicamente contemplan cirugías sin bordes quirúrgicos positivos de primera intención. A pesar de ello, se han extrapolado los resultados del NSABP B - 32 y el ACOSOG Z0011, planteando que todo aquel paciente que presenta más de 2 ganglios centinelas positivos y / o macrometástasis deberá ser sometido a disección radical de axila mas la terapia posterior complementaria.

No obstante, podemos observar en esta cohorte de pacientes que solo en el 36.36% de los casos se realizó una disección radical de axila complementaria a pesar de que la identificación de macrometástasis en el examen histopatológico condiciono la sobre estadificación del 85% de los casos, a pesar de lo cual las pacientes continuó vivas y sin evidencia clínica de actividad tumoral aun año de seguimiento.

Utilidad del ganglio centinela evaluado mediante linfogammagrafía en la reestadificación de pacientes con cáncer de mama sometidas a tumorectomía con bordes quirúrgicos positivos operadas fuera del Instituto Nacional De Cancerología.

Son pocos los estudios que evalúan la utilidad del radiomarcaje del ganglio centinela en pacientes con manejo quirúrgico previo que requieren cirugía complementaria, uno de los cuales propone que las pacientes a las que se les realiza una cirugía para ampliación de márgenes por antecedente de cirugía conservadora tienen mayor riesgo de presentar lecho quirúrgico positivo, lo que incrementa el riesgo de una mayor número de cirugías para poder alcanzar una adecuada resección tumoral(25). Adicionalmente es importante recordar que la escisión de 3 ganglios centinelas radioactivos o más presenta mejor tasa de detección de metástasis en ganglios axilares de hasta 99.6% (26).

## Conclusión

El ganglio centinela evaluado mediante linfogammagrafía en pacientes con cáncer de mama y antecedente de tumorectomía incompleta por presencia de bordes quirúrgicos positivos realizada fuera del Instituto Nacional de Cancerología permite evaluar de forma correcta el estado de enfermedad ganglionar, no obstante es importante evaluar la progresión de las pacientes con macrometástasis sin disección radical de axila para determinar si presentan la misma evolución de aquellas pacientes a las que si se les realizó.

Utilidad del ganglio centinela evaluado mediante linfogammagrafía en la reestadificación de pacientes con cáncer de mama sometidas a tumorectomía con bordes quirúrgicos positivos operadas fuera del Instituto Nacional De Cancerología.

## Referencias

1. Age standardized (World) incidence rates, breast, all ages [Internet]. 2018 [cited 2019 Jan 29]. Available from: <http://gco.iarc.fr/today>
2. National Cancer Institute. Bethesda M. Female Breast Cancer - Cancer Stat Facts [Internet]. SEER Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer. 2018 [cited 2019 Jan 29]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>
3. Macedo F, Ladeira K, Pinho F, Saraiva N, Bonito N, Pinto L, et al. Bone Metastases: An Overview. *Oncol Rev* [Internet]. 2017 Mar 3 [cited 2019 Jan 29];11(1):321. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28584570>
4. Sun Y-S, Zhao Z, Yang Z-N, Xu F, Lu H-J, Zhu Z-Y, et al. Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. *Int J Biol Sci* [Internet]. 2017 [cited 2019 Jan 29];13(11):1387–97. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29209143>
5. Allred DC, Wu Y, Mao S, Nagtegaal ID, Lee S, Perou CM, et al. 370 Cancer Research. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2008 [cited 2019 Feb 24];14(2). Available from: [www.aacrjournals.org](http://www.aacrjournals.org)
6. Baum M. Modern concepts of the natural history of breast cancer: A guide to the design and publication of trials of the treatment of breast cancer. *Eur J Cancer* [Internet]. 2013 Jan 1 [cited 2019 Feb 24];49(1):60–4. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959804912005667>
7. Feng Y, Spezia M, Huang S, Yuan C, Zeng Z, Zhang L, et al. Breast cancer development and progression: Risk factors, cancer stem cells, signaling pathways, genomics, and molecular pathogenesis. *Genes Dis* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2019 Jan 29];5(2):77–106. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352304218300680>
8. Lakhani SR, International Agency for Research on Cancer., World Health Organization. WHO classification of tumours of the breast [Internet]. [cited 2019 Feb 24]. 240 p. Available from: <http://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Iarc-Classification-Of-Tumours/WHO-Classification-Of-Tumours-Of-The-Breast-2012>
9. Fragomeni SM, Sciallis A, Jeruss JS. Molecular subtypes and local-regional control of breast cancer. [cited 2019 Feb 24]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5715810/pdf/nihms899872.pdf>
10. SAKORAFAS GH, SAFIOLEAS M. Breast cancer surgery: an historical narrative. Part II. 18th and 19th centuries. *Eur J Cancer Care (Engl)* [Internet]. 2010 Jan 1 [cited 2019 Feb 24];19(1):6–29. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2354.2008.01060.x>
11. SAKORAFAS GH, SAFIOLEAS M. Breast cancer surgery: an historical narrative. Part III. From the sunset of the 19th to the dawn of the 21st century. *Eur J Cancer Care (Engl)* [Internet]. 2010 Mar 1 [cited 2019 Feb 24];19(2):145–66. Available from:

Utilidad del ganglio centinela evaluado mediante linfogammagrafía en la reestadificación de pacientes con cáncer de mama sometidas a tumorectomía con bordes quirúrgicos positivos operadas fuera del Instituto Nacional De Cancerología.

<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2354.2008.01061.x>

12. Waljee JF, Hu ES, Newman LA, Alderman AK. Predictors of Re-excision among Women Undergoing Breast-Conserving Surgery for Cancer. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2008 May 8 [cited 2019 Feb 24];15(5):1297–303. Available from: <http://www.springerlink.com/index/10.1245/s10434-007-9777-x>
13. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* [Internet]. 1994 Sep [cited 2019 Feb 20];220(3):391-8; discussion 398-401. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8092905>
14. Black DM, Mittendorf EA. Landmark Trials Affecting the Surgical Management of Invasive Breast Cancer. *Surg Clin North Am* [Internet]. 2013 Apr 1 [cited 2019 Feb 20];93(2):501–18. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0039610912002605?via%3Dihub>
15. Zahoor S, Haji A, Battoo A, Qurieshi M, Mir W, Shah M. Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer: A Clinical Review and Update. *J Breast Cancer* [Internet]. 2017 Sep [cited 2019 Feb 20];20(3):217–27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28970846>
16. 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* [Internet]. 1993 Dec 1 [cited 2019 Feb 24];2(6):335–40. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960740493900646?via%3Dihub>
17. Albertini JJ, Lyman GH, Cox C, Yeatman T, Balducci L, Ku N, et al. Lymphatic Mapping and Sentinel Node Biopsy in the Patient With Breast Cancer. *JAMA J Am Med Assoc* [Internet]. 1996 Dec 11 [cited 2019 Feb 24];276(22):1818. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.1996.03540220042028>
18. Mariani G, Moresco L, Viale G, Villa G, Bagnasco M, Canavese G, et al. Radioguided sentinel lymph node biopsy in breast cancer surgery. *J Nucl Med* [Internet]. 2001 Aug 1 [cited 2019 Feb 24];42(8):1198–215. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11483681>
19. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Costantino JP, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2010 Oct [cited 2019 Feb 20];11(10):927–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20863759>
20. Giuliano AE, Ballman K, McCall L, Beitsch P, Whitworth PW, Blumencranz P, et al. Locoregional Recurrence After Sentinel Lymph Node Dissection With or Without Axillary Dissection in Patients With Sentinel Lymph Node Metastases: Long-term Follow-up From the American College of Surgeons Oncology Group (Alliance) ACOSOG Z0011 Randomized Trial. *Ann Surg* [Internet]. 2016 Sep [cited 2019 Feb 20];264(3):413–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27513155>
21. Giuliano AE, Ballman K V, McCall L, Beitsch PD, Brennan MB, Kelemen PR, et al. Effect of



Utilidad del ganglio centinela evaluado mediante linfogammagrafía en la reestadificación de pacientes con cáncer de mama sometidas a tumorectomía con bordes quirúrgicos positivos operadas fuera del Instituto Nacional De Cancerología.

- Axillary Dissection vs No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial. *JAMA* [Internet]. 2017 [cited 2019 Feb 20];318(10):918–26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28898379>
22. Giammarile F, Alazraki N, Aarsvold JN, Audisio RA, Glass E, Grant SF, et al. The EANM and SNMMI practice guideline for lymphoscintigraphy and sentinel node localization in breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. [cited 2019 Feb 24]; Available from: [https://eanm.org/publications/guidelines/2013\\_published\\_EANM-SNMMI\\_GL\\_Breast\\_Scintigraphy.pdf](https://eanm.org/publications/guidelines/2013_published_EANM-SNMMI_GL_Breast_Scintigraphy.pdf)
  23. Noguchi M, Inokuchi M, Zen Y. Complement of peritumoral and subareolar injection in breast cancer sentinel lymph node biopsy. *J Surg Oncol* [Internet]. 2009 Aug 1 [cited 2019 Feb 24];100(2):100–5. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/jso.21308>
  24. Lee SA, Lee HM, Lee HW, Yang BS, Park JT, Ahn SG, et al. Risk Factors for a False-Negative Result of Sentinel Node Biopsy in Patients with Clinically Node-Negative Breast Cancer. *Cancer Res Treat* [Internet]. 2018 Jul [cited 2019 Feb 24];50(3):625–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28759990>
  25. Mullenix PS, Cuadrado DG, Steele SR, Martin MJ, See CS, Beitler AL, et al. Secondary operations are frequently required to complete the surgical phase of therapy in the era of breast conservation and sentinel lymph node biopsy. *Am J Surg* [Internet]. 2004 May 1 [cited 2019 Feb 28];187(5):643–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15135683>
  26. Duncan M, Cech A, Wechter D, Moonka R. Criteria for establishing the adequacy of a sentinel lymphadenectomy. *Am J Surg* [Internet]. 2004 May 1 [cited 2019 Feb 28];187(5):639–42; discussion 642. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15135682>