

GANGLIO CENTINELA EN CANCER DE MAMA: EXPERIENCIA 2000-2010 EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA DE COLOMBIA

Autores

Perry F¹, Figueredo CO^{1,3}, Ossa CA¹, Guzmán LH¹, Castillo JS².

1. Clínica de seno y tejidos blandos. Subdirección de Atención Médica. Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia.
2. Grupo de Investigaciones Clínicas. Subdirección de Investigaciones. Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia.
3. Residente Mastología. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá, Colombia.

Correspondencia:

Fernando Perry Perry.

Dirección correspondencia: Calle 1^a # 9-85

Teléfono: 3341111 Extensión: 5424

Fernandoperry49@etb.net.co

Financiación: Los recursos empleados en la realización del presente estudio provienen del Instituto Nacional de Cancerología, E.S.E. Los autores no declaran conflicto de interés alguno en la realización del presente trabajo.

RESUMEN

OBJETIVOS: El presente estudio describe las características clínicas y epidemiológicas de las pacientes con cáncer de mama a quienes se les aplicó la técnica del ganglio centinela en el servicio de seno y tejidos blandos del Instituto Nacional de Cancerología en 10 años de experiencia.

MÉTODOS: Serie de casos de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama temprano en estados 0 - IIB (T3N0M0), a quienes se les realizó la técnica de ganglio centinela de 2000 a 2010. Se excluyeron las pacientes con cáncer de mama cuya biopsia de ganglio centinela se realizó en otra institución y las pacientes sometidas a ganglio centinela post neoadyuvancia. A partir de registros de los servicios de patología, medicina nuclear y cirugía de seno y tejidos blandos del Instituto Nacional de Cancerología, se realizó la captura de datos, aplicando un cuestionario previamente elaborado.

RESULTADOS: 289 casos fueron incluidos, las técnicas usadas fueron: radio coloides (Tecnecio 99) en 256 casos (88.5 %), colorante en cinco (1.7%) y ambas técnicas en los 28 restantes (9.7%). El ganglio centinela se identificó en 283 de 289 casos, tasa de detección de 98.0%. En carcinoma invasor, el tamaño tumoral promedio fue 2.2 cm (DE 1.1). En promedio fueron resecados 1.5 ganglios (0.99 DE); de estos, 86 pacientes (29.4%), fueron metastásicos. De las pacientes con ganglio centinela metastásico, este ganglio fue el único ganglio con tumor en 84.7% de los casos. Se reportaron en total 24 casos de eventos adversos (8.3%), siendo el más frecuente la formación de seroma, seguido de infección. La media de seguimiento de las pacientes llevados a ganglio centinela fue de 647 días (DE 693 días), el porcentaje de pacientes libres de enfermedad al seguimiento 94.4% y la tasa de recidiva tumoral del 5.5% global y en la axila 0,34%.

CONCLUSIONES: En nuestra experiencia, la técnica de ganglio centinela es una técnica segura, que permite una estadificación adecuada de la axila. Las características tumorales del ganglio centinela en la población de estudio guardan similitud con las reportadas en la literatura mundial.

1. Es una técnica reproducible con altas tasas de detección y bajas tasas de complicaciones.
2. Además de lograr reproducibilidad de la técnica en parámetros internacionales, se logra evitar vaciamientos ganglionares innecesarios en pacientes con cáncer de mama en estados tempranos.

Palabras clave: Neoplasias de la mama, Biopsia del Ganglio Linfático Centinela, Disección ganglionar axilar

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama en Colombia constituye la primera causa de nuevos cánceres en mujeres y la segunda en mortalidad, con una incidencia anual de 6.655 casos y una tasa de mortalidad estandarizada por edad de 10 muertes por cada 100.000 mujeres al año (1,2). Se espera que para el año 2020 se presente un incremento en el número de casos cercano al 46 %, con 9.739 casos nuevos por año aproximadamente (1). Con el advenimiento de la tamización con mamografía y el amplio uso de la ecografía se ha logrado la identificación de tumores mamarios en estados tempranos, con lesiones identificables sin compromiso tumoral axilar. Según datos del Instituto Nacional de Cancerología en su anuario estadístico, el número de casos de cáncer de mama temprano (I-IIA) en 2002 fue 54 (8.9%) (3), 121 casos (18.9%) para el 2008 (4) y 108 casos (19.6%) en el 2009 (5). En algunos centros locales, la incidencia de cáncer de mama en etapas tempranas corresponde al 50.8% (3). La tendencia en el país es hacia el diagnóstico de tumores en estados más tempranos, pasando de un tratamiento radical original a un tratamiento más selectivo y específico (6).

El manejo tradicional de la axila implicaba que ante la presencia de un tumor infiltrante, la realización de vaciamiento axilar formal de los tres niveles era la regla; en tumores menores de cinco centímetros, un porcentaje cercano al 40% tenía ganglios negativos; es decir 40 de cada 100 mujeres eran sometidas a vaciamientos axilares innecesarios, procedimiento que no ofrecía ventajas y por el contrario agregaba morbilidad a las pacientes como postoperatorios prolongados, linfedema del brazo, síndromes regionales dolorosos entre otros (7). Desde mediados de los años setenta, el conocimiento del drenaje de las células tumorales hacia los vasos y ganglios linfáticos propuesto por el Dr. Ramón Cabañas en su trabajo para la estadificación del cáncer de pene (8), surge el ganglio centinela como una opción diagnóstica selectiva de lesiones metastásicas ganglionares. Esta técnica tiene gran aceptación en la comunidad científica y es rápidamente trasladada a patologías como melanoma y cáncer de mama; permite una evaluación sobre el compromiso tumoral de la axila con

una sensibilidad superior al 90%, una alta especificidad de 96.8% y una tasa de falsos negativos de 4.3% (9).

La Sociedad Americana de Cirujanos de Mama estableció una tasa de identificación del 85%, con una proporción de falsos negativos menor o igual a 5%, como un estándar de buena práctica de la técnica. Establece como mínimo la realización de 20 biopsias de ganglio centinela por cirujano para considerar que se ha adquirido la experticia en el método. La recomendación es que se realice estos procedimientos incluyendo vaciamiento axilar. En esta serie personal el cirujano debe cumplir con las tasas de identificación y falsos negativos dentro de los parámetros mencionados inicialmente. Si logra cumplir estos parámetros está autorizado para utilizar la técnica de ganglio centinela (10).

La técnica del ganglio centinela incluye la marcación con medio de contraste, el cual puede ser un radio coloide (tecnecio 99) o un colorante (azul vital, azul de isosulfán). La utilización de las dos técnicas combinadas presenta el beneficio de la fácil identificación para el cirujano que se encuentra en curva de entrenamiento de la técnica; sin embargo algunos reportes hablan de un beneficio combinado que no supera el 3% (9). El azul vital utilizado para la marcación del ganglio centinela se ha asociado a reacción anafiláctica hasta en el 2.7% de las pacientes marcadas con el colorante (11).

Durante la evaluación intraoperatoria posterior a la realización del ganglio centinela, se puede realizar biopsia por congelación. La sensibilidad de la congelación es 76% (IC: 65-84%), una segunda opción es la citología por impronta, que cuenta con una sensibilidad de 62% (IC: 53-70%). Los vaciamientos linfáticos (linfadenectomías) por falsos positivos son muy infrecuentes pues la técnica tiene una sensibilidad de 99% (12).

En el Instituto Nacional de Cancerología E.S.E desde 1999 la técnica se ha convertido en el procedimiento estándar de las pacientes con cáncer de mama cuando está indicado. Este reporte presenta la información clínico-patológica

de los pacientes sometidos a esta técnica en más de una década de experiencia en la institución.

MÉTODOS

Estudio observacional retrospectivo tipo serie de casos, que incluyó todas las pacientes con cáncer de mama atendidas en el servicio de seno y tejidos blandos del Instituto Nacional de Cancerología E.S.E, entre enero de 2000 y diciembre de 2010. Pacientes mujeres con cáncer de mama en las cuales la biopsia de ganglio centinela se hubiera realizado en otra institución, pacientes sometidas a ganglio centinela posterior a tratamiento neoadyuvante y sujetos de investigación en los cuales no se pudiera recolectar de forma apropiada la información de la técnica y seguimiento fueron excluidas. Todas las pacientes fueron identificadas a partir de un censo del servicio. Se diseñó un formato de reporte de caso que incluía información demográfica, clínica e histopatológica de las pacientes. Se realizó un registro detallado en cada caso de la presencia de eventos adversos relacionados con la técnica. Dos revisores médicos entrenados extrajeron la información, usando como fuente primaria los registros médicos y quirúrgicos de atención y la información del laboratorio de patología.

La marcación del ganglio centinela se realizó el día anterior a la cirugía o el mismo día (por lo menos seis horas antes de la intervención quirúrgica), mediante la inyección de un trazador radioactivo (albumina marcada con TC 99m). La inyección del radio coloide se realizó peri areolar (0.5-1.0 mci) y se tomaron imágenes estáticas (linfogamagrafía) 30 - 60 minutos después, para garantizar la migración del radio coloide. En caso de no identificar migración a la axila ipsilateral se realizaba la aplicación de una segunda dosis de TC 99m. Durante el acto quirúrgico se empleó una gammasonda; el ganglio identificado se envió a congelación; luego de su evaluación intraoperatoria por el servicio de patología, se procedía a realizar vaciamiento axilar en los casos reportados como congelaciones positivas.

La información fue tabulada y verificada en una base de datos en formato Excel® y analizada empleando el programa Stata versión 11.0®. En el caso de

las variables cualitativas se emplearon medidas de frecuencia absoluta y relativa, en el caso de las variables cuantitativas se emplearon medidas de tendencia central y dispersión acorde con la distribución.

RESULTADOS

Entre los años 2000 - 2010 siguiendo los criterios de inclusión se encuentran 289 casos en esta serie. Las características de estas pacientes son las siguientes: carcinoma ductal *in situ* con alguna de las siguientes indicaciones para realizar la técnica de ganglio centinela: lesión de alto grado o tipo comedo, paciente que iba a ser llevada a mastectomía, masa palpable mayor de 3 cms, paciente con sospecha de micro invasión. Carcinomas infiltrantes con las siguientes características: estado clínico I-IIB, axila clínicamente negativa (T3N0M0).

La edad promedio de las pacientes fue 56.9 años (Rango 30-80 años). El régimen de aseguramiento de la población correspondía a contributivo en 182 de los casos (62.9%), subsidiado en 70 (24.2%), particular en 7 (2.4%) y vinculados 30 pacientes (10.3%). El 60.8% de la población presentaba sobrepeso u obesidad. Tabla 1.

Tabla 1. Características demográficas de la población

Característica	
Edad, años, promedio (DE)	56.9 (DE: 10.4)
Tipo de afiliación al sistema de salud	
Contributivo	62.9%
Subsidiado	24.2%
Vinculado	10.3%
Particular	2.4%
Índice de masa corporal, Kg/m ² . Promedio (DE)	26,4 (DE: 4.3)
IMC normal	39.2%
Sobrepeso	39.93%
Obesidad	20.86%

DE: Desviación estándar.

En la valoración clínica 260 pacientes (89.9%) no presentaban ganglios axilares palpables y 29 (10%) una adenopatía palpable de aspecto benigno o citología por aspiración con aguja fina negativa (ACAF), que no contraindicaba el ganglio centinela. En la clasificación por estados clínicos, se realizó ganglio centinela a 39 pacientes con tumores *In situ* (13.4%), 90 en estado I (31.1%), 132 en estado IIA (45.6%) y 28 en estado IIB (9.6%). El cuadrante supero externo fue la ubicación más frecuente para el tumor con 133 casos (47.3%), seguido del cuadrante ínfero externo y la región retro-areolar con 59 y 36 casos

respectivamente (21%, 12.8%), el cuadrante supero interno con 28 casos (9.9%) y el infero interno con 25 casos (9.8%). El tamaño tumoral promedio fue de 2.2 centímetros (DE 1.1cm). El 60.7% de los casos correspondió a tumores mayores de 2 centímetros.

Las características histopatológicas se describen en la tabla 2. Según el tipo histológico la mayoría correspondió a tumores ductales, representando el 94.4% de los casos, 241 tumores (83.3%) tuvieron grado histológico II/III según la Clasificación de Scarff-Bloom-Richardson al diagnóstico. La positividad para receptores estrógeno positivo fue del 83.5% y progesterona positivo fue del 73,5%.

Se realizó la prueba para la sobreexpresión del HER2 en 209 pacientes, la cual fue positiva en el 25.8% de los casos (inmunohistoquímica y FISH); esta prueba se reporta desde el año 2005 en el Instituto Nacional de Cancerología.

Tabla 2. Características histopatológicas del tumor primario.

Localización del primario n(%)	
Cuadrante supero externo	133(47,3%)
Cuadrante supero interno	28(9,9%)
Cuadrante infero externo	59(21%)
Cuadrante infero interno	25(8,9%)
Retroareolar	36(12.8%)
Histología n(%)	
Ductal/papilar	273(94.4%)
Lobular	8(2.8%)
Mucinoso	5(1.7%)
Medular	2(0.7%)
Tubular	1(0.4%)
Grado de diferenciación n(%)	
I	42(14.84%)
II	172(60.7%)
III	69(24.38%)
Sin dato	6 casos
Tamaño tumoral, cm, media (DE)	2.2 (DE: 1.1)
0	33(11.4%)
1	97(33.7%)
2	148(51.4%)
3	10(3.5%)
Multicentricidad	
SI	12.11%

Receptor de Estrógeno	
Positivo	234(83.5%)
Negativo	46(16.4%)
Receptor de Progesterona	
Positivo	206(73.5%)
Negativo	74(26.4%)
Estado HER2	
Positivo	54(25.8%)
Negativo	155(74.2%)

La Identificación del Ganglio Centinela se logró en el 98% de los pacientes. El promedio de ganglios centinelas resecados fue de 1.6 (DE 1.0), de los cuales fueron metastásicos el 29.4%. De los 289 pacientes del estudio, 85 casos presentaban ganglio centinela comprometido por metástasis, en 72 de estos casos se identificó un único ganglio representando el 84.7%, los 13 pacientes restantes presentaban más de un ganglio centinela comprometido. En los 289 casos se empleó radio-coloides (Tec 99) en el 88.5 %, solo colorante en 1.7% y en un 9.6% se emplearon ambas técnicas. No se ha reportado al seguimiento ningún evento adverso asociado al uso de Tecnecio 99 en los pacientes. El ganglio centinela en nuestro estudio fue el unico ganglio positivo en un 55% de los casos. Tabla 3.

Tabla 3. Características generales de la técnica empleada en la institución.

	n (%)
Técnica empleada	
TC99	256(88.6%)
Azul	5(1.7%)
Ambas	28(9.7%)
Tasa Detección	283(98.0%)
Número de ganglios centinelas	1.6 (DE: 1.0)
No. De centinelas positivos, n(%)	
1	72(24.9%)
2	9(3.1%)
3	2(0.69%)
4	1(0.3%)
7	1(0.3%)
Ganglio centinela positivo/vaciamiento axilar	54,9 (67)

Según el compromiso tumoral, el ganglio centinela fue clasificado en 53 casos de macro-metástasis (67%), 23 de micro-metástasis (29.1%) y 3 casos de células tumorales aisladas (3.8%).

La técnica intraoperatoria de Congelación del ganglio se realizó desde enero de 2007 en 106 de los casos (36.6%), los ganglios metastásicos por congelación fue 26.4%.

La totalidad de las 85 pacientes con ganglio centinela metastásico fue llevada a vaciamiento axilar. La distribución de positividad al vaciamiento y otras características de la técnica se describen en la tabla 4.

Tabla 4. Características histopatológicas del ganglio centinela.

Características	n(%)
Tipo de centinelas positivos	
Célula tumoral aislada	3(3.8%)
Micro metástasis	23(29.1%)
Macro metástasis	53(67%)
Sin información	6
Congelación	
Si	106(36.6%)
No	183(63.3%)

Se presentó un total de 24 eventos adversos (8.3%). La formación de seroma en 13 casos (4.5%), la infección de la axila en siete (2.4%) fueron los eventos más frecuentes. Tabla 5.

Tabla 5. Eventos adversos

Características	n(%)
Evento adverso	
Si	24(8.3%)
Seroma	13(4.5%)
Infección	7(2.4%)
Dehiscencia	1(0.3%)
Parestesias	3(1%)

Con una media de seguimiento de 647 días (DE 693 días), la supervivencia libre de enfermedad fue de 94.4% y una tasa de recidiva tumoral del 5.5% (16 pacientes). La recaída sistémica fue de 56,2%, loco-regional 37,5% de las cuales en axilar 6,25%, mama 31,2%. Tabla 6.

Tabla 6. Recaída de la enfermedad

Características	n(%)
Recidiva tumoral	
SI	16(5.5%)
NO	273(94.4%)
Tipo de recidiva	
Axilar	1(6.2%)
Mama	5(31.2%)
Regional	1(6,2%)
Sistémica	9(56.2%)

DISCUSIÓN

El Instituto Nacional de Cancerología desde el inicio de la implementación de la técnica de ganglio centinela toma como guía las recomendaciones y características operativas sugeridas por la literatura mundial (10).

Con la implementación de estudios de detección temprana hay un notable aumento en la incidencia de cáncer de mama en estado *in situ* y temprano por lo cual se ha estandarizado esta técnica para la valoración axilar de este grupo de pacientes.

Al igual que en centros internacionales de manejo del cáncer de mama, en nuestra institución hay un aumento notorio en realizar cada vez más la técnica de ganglio centinela a medida que se obtiene mayor experiencia y se diagnostica cáncer en estado temprano, con un caso en el año 2000 y 60 casos en el 2010.

En este estudio observacional retrospectivo tipo serie de casos, la media de edad de las pacientes fue de 57 años que se encuentra dentro del rango del grupo de mayor incidencia de cáncer de mama en Colombia (5); en su mayoría pertenecientes al régimen contributivo seguido por el régimen subsidiado.

En cuanto al peso de las pacientes según el IMC la mayoría de estas se encontraban en sobrepeso y obesidad. La localización del tumor concuerda con el reporte de la literatura mundial donde la mayor incidencia fue en el cuadrante superior externo. Independiente de la localización y el IMC la tasa de identificación del GC fue alta (98%), que es semejante a reportes como el de Krag (97%) (8); lo que indica que ninguno de estos dos factores influye en la localización del ganglio.

La media del tamaño tumoral en nuestra serie fue de 2,2 cm, lo que contrasta con publicaciones internacionales como el estudio de MILAN, el estudio Z0011 con tumores menores o iguales a 2 cm, el NSABP B-32 en pacientes Canadienses y Norteamericanas donde el 83,7% presentaban tamaño tumoral menor o igual a 2 cm (8) y los estudios en pacientes suramericanos como el de Corrao F y col (13) donde el promedio del tamaño tumoral fue de 1.2 cm y el de Ferancisco Von Stechert y col (14) donde el 76,5% fue menor de 2 cm. Otros estudios con mayor tamaño tumoral son el GIVOM y ALMANAC con tumores mayor de 3 cm (15).

Esto denota que hay un criterio un poco diferente en nuestra serie donde se aceptan mayores tamaños tumorales. De todas maneras esto no influyó en sensibilidad y especificidad de la técnica y debe destacarse que a pesar del mayor tamaño tumoral en nuestra serie se encuentra un porcentaje alto de axilas negativas.

El tipo histológico de la gran mayoría de los tumores fue ductal infiltrante que coincide con lo reportado en la literatura mundial. En nuestra serie las tasas de positividad de los receptores hormonales (RE: 83,5% - RP: 73,5%) fue mayor comparada con el 50 a 80% de RE positivos y el 40% de positividad para los dos receptores (16, 17).

En el 2% de los casos no se identifico ganglio centinela motivo por el cual se realizo vaciamiento ganglionar axilar; el promedio de ganglios centinelas resecaados fue de 1,6, menor que el promedio del estudio de Krag y col. que fue de 2,9; 1,86 en el estudio de Corrao F y col. y mayor que en el estudio de Francisco Von y col. de 1,2 (13, 14).

Las tasas de ganglios linfaticos metastasicos diferentes al centinela en nuestra serie fue del 45% que es menor al 77,7 % de la serie de Corrao F y similar al 48,3% en el meta análisis presentado por Kim y Giuliano en 2006 (18).

El ganglio centinela en nuestro estudio fue el único ganglio positivo en un 55% de los casos, menor que el reportado por Krag y col. sobre el 61,4%. Por lo tanto en nuestra seria se realizó 67 vaciamientos axilares en los cuales el único ganglio positivo era el centinela.

El ganglio centinela fue metastasico en el 29,4% de nuestra seria, tasa similar al reporte del meta analisis de Kell MR que fue del 27,6% (15).

La técnica de identificación del ganglio centinela utilizada en la gran mayoría de los pacientes fue el Tc 99, a la fecha no hay reporte de ningún evento adverso con este radiomarcador.

Las características patologicas del ganglio centinela fueron macrometástasis en el 67%, micrometástasis 29%, celulas tumorales aisladas 3,8% tasas mayores al estudio de Corrao F y col (13).

La tasa de eventos adversos tempranos en nuestro estudio fue 8.3%, siendo el mas frecuente el seroma en un 54,1%, y en segundo lugar la infeccion, datos similares al reportado por Kell MR. (15).

El 5,54% de las pacientes presentó recidiva de la efermedad siendo la recaida sistematica la mas frecuente, la reciada axilar correspondio a un 0.32% (un paciente). Esta tasa de recaida es la esperada despues del procedimiento quirurgico y es comparable con la literatura mundial tomando como referencia los trabajos de Veronesi y col. 0,9% (19), Van Der Ploeg IM. 0,3% (20) y el 0,5% en el de Francisco Von Stecher y col (14).

Se concluye de este estudio que la técnica del ganglio centinela para la estadificación axilar es fiable (refleja con seguridad el estado tumoral axilar), con bajas tasas de complicaciones; su uso evita vaciamientos ganglionares innecesarios en pacientes con cáncer de mama en estados tempranos.

REFERENCIAS

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. GLOBOCAN 2008, Cancer incidence and mortality worldwide: IARC. Cancer Base No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr>.
2. Pardo C, Cendales R. Incidencia estimada y mortalidad por cáncer en Colombia, 2002-2006. Instituto Nacional de Cancerología, E.S.E. Bogotá, 2010.
3. Robledo J, Caicedo J, De antonio R. Analisis de sobrevida de una Cohorte de 1328 pacientes con carcinoma de seno. Rev Col Cirugia 2005 Jan 1;20(1):12-8.
4. Anuario estadistico 2008. Anuario Estadistico Instituto Nacional de Cancerologia. 2008 ed. Bogotá, Colombia: Ministerio de la Proteccion Social; 2010. p. 46.
5. Anuario estadistico 2009. Anuario Estadistico Instituto Nacional de Cancerologia. 2009 ed. Bogotá, Colombia: Ministerio de la Proteccion Social; 2011. p. 48.
6. Cady B, Stone MD, Schuler JG, Thakur R, Wanner MA, Lavin PT. The new era in breast cancer: Invasion, size and nodal involvement dramatically decreasing as a result of mammographic screening. Arch Surg 1996 Mar;131(3):301-8.

7. Schijven MP, Vingerhoets AJ, Rutten HJ, Nieuwenhuijzen GA, Roumen RM, van Bussel ME, et al. Comparison of morbidity between axillary lymph node dissection and sentinel node biopsy. *Eur J Surg Oncol* 2003 May;29(4):341-50.
8. David N Krag, Stewart J Anderson, Thomas B Julian, Ann M Brown. 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* 2010; 11: 927–33.
9. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrada S, Galimberti V, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 2003 Aug 7; 349(6): 546-53
10. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, Benson AB, III, Bodurka DC, Burstein HJ, et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005 Oct;20;23(30):7703-20.
11. Scherer K, Studer W, Figueiredo V, Bircher AJ. Anaphylaxis to isosulfan blue and cross-reactivity to patent blue V: case report and review of the nomenclature of vital blue dyes. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006 Mar;96(3):497-500.
12. Tew K, Irwig L, Matthews A, Crowe P, Macaskill P. Meta-analysis of sentinel node imprint cytology in breast cancer. *Br J Surg* 2005 Sep;92(9):1068-80.
13. Corrao F, Lorusso C, Orti R, Guixa H. Ganglio centinela en cáncer de mama. Experiencia de 11 años del servicio de ginecología del HIBA. *Rev. Argent. Mastol*; 29(102):33-42, abr. 2010.

14. Francisco Von Stecher, Gabriel Crimi, Fernando Paesani, Andres Paparato. Experiencia en el estudio del ganglio centinela en cáncer de mama en CEMIC. Rev. Argent. Mastol 2010; 29(105): 276 – 285.
15. Kell MR, Burke JP, Barry M, Morrow M. Outcome of axillary staging in early breast cancer: a meta-analysis. Breast Cancer Res Treat. 2010; 120. 441 – 447.
16. Traish AM, Newton AW, et al. Estrogen receptor functional status in human breast cancer. Siang Mol Pathol 1995; 4(3): 220-8.
17. Osborne CK: Steroid hormone receptors in breast cancer management, Breast Cancer Res Treat 51:221, 1998.
18. Kim T, Giuliano A et al. Lymphatic mapping and sentinel lymph node sampling in early stage breast cancer: a meta-analysis. Cancer Jan 1;106(1):4-16.
19. Veronesi U et al. Axillary metastases in breast cancer patients with negative sentinel node: a follow up of 3548 patients. Eur J Cancer May;45(8):1381-1388.
20. Van der Ploeg IM. Axillary recurrence after a tumor negative sentinel node biopsy in breast cancer patients: a systematic review and metaanalysis. Eur J Surg Oncol 2008 dec;34(12):1277-1284.

Instituto Nacional de Cancerología



INC002284