Impacto del SPECT/CT en el mapeo del Ganglio Centinela en pacientes con cáncer de mama

Estudio retrospectivo realizado en el Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela, Uruguay, entre 2014-2023.

Metodología Científica II – 2023

Grupo 103

15/11/2023 / N° de registro: 8230956

Autores:

Bruno Escursell[1], Agustina Fernández[1], Patricio Fornos[1], Maritza Franasovic[1], Francisco Franzoni[1], Valentina Pilón[1], Prof. Director Dr. Omar Alonso[2], Prof. Adjunto Dr. Gerardo Dos Santos[2] , Asistente Dr. Cesar Ferreira[2], Asistente Dr. Enzo Silvera[2]

[1]Ciclo de Metodología Científica ll 2023 - Facultad de Medicina - Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

[2]Departamento de Medicina Nuclear e Imagenología Molecular del Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina - Universidad de la República.

ÍNDICE DE CONTENIDO

RESUMEN **3**
ABSTRACT **4**
INTRODUCCIÓN **5**
OBJETIVOS **13**
Objetivo general 13
Objetivos específicos 13
Tipo y diseño de estudio 13
Población 13
Recolección de Datos 14
Criterios de inclusión 14
RESULTADOS **16**
Comparación de número de ganglios detectados en Imagen Planar vs SPECT/CT 16
DISCUSIÓN **21**
Comparación de números de ganglios detectados en Imagen Planar vs SPECT/CT 21
Drenajes extra axilares 23
Coincidencias entre ganglios detectados con SPECT/CT y el número de ganglios extraídos durante la cirugía 24
Niveles axilares 25
CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS **25**
AGRADECIMIENTOS **26**
ANEXOS **27**
REFERENCIAS DE FIGURAS **28**
REFERENCIAS **28**

RESUMEN

La presencia de metástasis en ganglios axilares en el cáncer de mama es un factor de mal pronóstico de supervivencia a los 5 años. Por ello, es necesario contar con técnicas de imagen que guíen las conductas terapéuticas.

Objetivos: Comparar el número de ganglios detectados por SPECT/CT e imagen planar en pacientes con cáncer mamario clínicamente localizado. Evaluar la coincidencia entre número de ganglios detectados por SPECT/CT con el número de ganglios extraídos, exponiendo los resultados de anatomía patológica, y los niveles axilares y extra axilares.

Métodos: se incluyeron pacientes con diagnóstico de cáncer de mama y axila clínicamente negativa que se realizaron SPECT/CT en el Centro de Medicina Nuclear del Hospital de Clínicas, Montevideo, Uruguay entre los años 2014 y 2023.

Resultados: de los 61 pacientes con ambas técnicas, el SPECT/CT detectó 97 ganglios (media de 1,59 ± 1,31), mientras que la técnica planar detectó 90 ganglios (media 1,48 ± 1,32), p=0,004.

De 54 pacientes con resultados de anatomía patológica, 32 (59,3%) no coincidió el número de ganglios informados en el SPECT/CT con los extraídos en la cirugía, mientras que en 22 pacientes (40,7%) sí coincidieron.

Para los niveles axilares y sitios de drenaje extra axilar, en 769 pacientes y un total de 1203 ganglios informados en SPECT/CT, un 96,5% migró a la cadena axilar y en 27 pacientes se informó drenaje extra axilar que en orden de frecuencia fueron: mamaria interna (48,2%), intramamaria (29,6%) y supraclavicular (22,2%).

Conclusiones. El SPECT/CT presenta una mejor precisión diagnóstica en relación a la imagen planar para ganglios axilares como extraxilares. Esta técnica ayuda a detectar metástasis y colabora con la estadificación y planificación quirúrgica.

PALABRAS CLAVE:

SPECT/CT, imagen planar, ganglio centinela, cáncer de mama.

ABSTRACT

The presence of metastatic axillary lymph nodes in breast cancer is a poor prognostic factor of survival at 5 years. Because of this, it is necessary to have imaging techniques that guide therapeutic behaviors.

Purpose: compare the number of sentinel lymph nodes (SLN) detected by SPECT/CT to those identified in planar images. Moreover, we aimed to evaluate the coincidence between the number of SLN reported in SPECT/CT and the number of SLN extracted during surgery. We also documented the pathology of lymph nodes and SLN location (axillary and extra axillary).

Methods: patients with diagnosis of breast cancer with non-palpable axillary nodes who were studied with SPECT/CT at "Centro de Medicina Nuclear of Hospital de Clínicas, Montevideo, Uruguay," between 2014 and 2023.

Results: A total of 61 patients who were studied with both techniques, SPECT/CT detected 97 nodes (mean of 1,59 ± 1,31), whilst planar detected 90 nodes (mean 1,48 ± 1,32). Analysis showed that this difference was statistically significant (p=0,004).

54 patients underwent sentinel lymph node biopsy (SLNB) with anatomopathological analysis. In 32 of them (59,3%) there was no coincidence between the number of nodes detected in SPECT/CT and those extracted during surgery, while in 22 (40,7%) these numbers coincided.

Regarding axillary levels and extra axillary draining sites, in 769 patients and a total of 1203 lymph nodes informed by SPECT/CT, 96,5% migrated to the axillary chain and extra-axillary drainage was reported in 27, which in order of frequency were: internal mammary chain(48.2%), intramammary (29.6%) and supraclavicular (22.2%).

Conclusions: SPECT/CT shows a better diagnostic precision compared with planar images for axillary and extra axillary SLN. This technique is useful to detect malignancy and collaborate with the staging and surgical approach.

KEY WORDS:

SPECT/CT, planar image, sentinel lymph node, breast cancer.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama se encuentra primero en incidencia en todo el mundo con 2.2 millones de casos nuevos anuales y casi 700 mil muertes por esta causa, según datos extraídos del Globocan en 2020. [1]

Su curva de incidencia es bimodal con un primer pico de incidencia entre los 40 y 45 años y el segundo, que es el que alcanza niveles más elevados, entre los 60 y 65 años.[2] Aunque esta ha ido en aumento a nivel global, su mortalidad en países desarrollados se encuentra en descenso.[3]

En Uruguay los datos siguen la misma tendencia que a nivel mundial, con 2000 casos nuevos y aproximadamente 700 muertes cada año por cáncer de mama, por lo que diariamente 5 mujeres son diagnosticadas y 2 de ellas mueren por esta enfermedad. [4] Además, se estima que 1 de cada 8 mujeres desarrollará una neoplasia maligna de mama, lo cual nos habla de una problemática en salud a nivel nacional.[5]

Es una enfermedad multifactorial originada en las células epiteliales de los conductos o lóbulos del tejido glandular mamario. La génesis del mismo se encuentra en diferentes mutaciones genéticas que son heredadas a células hijas, donde éstas se dividen indefinidamente sin ningún estímulo que las detenga, haciéndose más numerosas hasta que forman un tumor de células neoplásicas que crece sin control y que puede terminar generando tumores secundarios tanto en proximidad como en órganos distantes. Se pueden distinguir varios tipos y subtipos dependiendo la célula afectada y el receptor que ésta contenga. En base a la migración de las mismas, podemos identificar el cáncer in situ que suele limitarse al conducto o al lóbulo y generalmente no causa síntomas y el de tipo invasivo, que es aquel capaz de invadir el tejido mamario circundante y propagarse hacia los ganglios linfáticos cercanos u otros órganos. Los de mayor frecuencia son el carcinoma in situ de las células ductales en donde la lesión se origina en las células que forman parte del conducto; el tumor lobulillar que se origina en las células del lobulillo y el adenocarcinoma invasivo. Otros tipos menos frecuentes son los angiosarcomas y los sarcomas.[6]

Uno de los factores pronósticos más importantes en el cáncer de mama es la presencia de metástasis en ganglios axilares, siendo este un factor de mal pronóstico de supervivencia a los 5 años.[2] Por ello, la estadificación ganglionar es crucial a la hora de planificar el tratamiento y pronóstico a largo plazo.

Las glándulas mamarias están ubicadas en el sector superficial anterior del tórax. Si bien su drenaje linfático es multidireccional, el principal sitio hacia donde drenan es hacia los nodos linfáticos axilares, mientras que un porcentaje menor hacia otras vías como la mamaria interna y la supraclavicular.

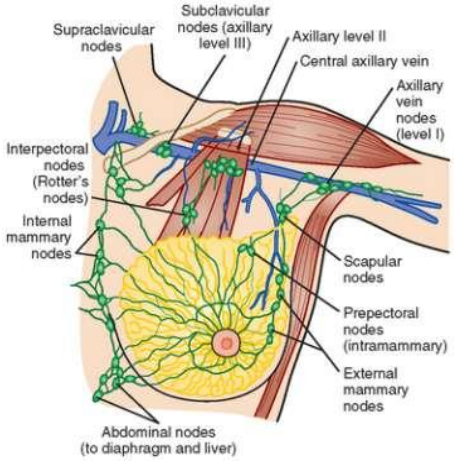


FIGURA 1: Esquema de drenaje linfático de la mama. Fuente: Breast anatomy [Internet]. Uclahealth.org. Disponible en: https://www.uclahealth.org/departments/radiology/education/breast-imaging-teaching-resources/screening-mammogram/breast-anatomy[7]

Los ganglios linfáticos axilares se ordenan en grupos siguiendo un patrón con dirección distal a proximal tomando como referencia el eje medio del cuerpo. Es así que tenemos un grupo central de aproximadamente 10 ganglios linfáticos, que se topografían inferior y medialmente al paquete vasculonervioso axilar; este grupo recibe los vasos linfáticos afluentes que provienen de los grupos ganglionares braquial, subescapular y pectoral y envía sus eferentes linfáticos hacia el grupo ganglionar apical que se topografía a nivel del vértice de la axila. Por otra parte, tenemos el grupo ganglionar pectoral también conocido como mamario externo, que está compuesto por 5-6 ganglios ordenados alrededor de los vasos torácicos laterales; este grupo recibe el mayor porcentaje del drenaje linfático mamario de la axila ipsilateral. Otros grupos axilares que reciben menor drenaje son el grupo de la vena axilar, grupo intermediario y subclavicular. [8]

Se considera ganglio centinela a aquel ganglio o ganglios que reciben drenaje linfático directamente de un tumor primario. [9]

Por otra parte, en base a la tasa de conteo de emisiones gamma podemos definir al ganglio centinela a aquel ganglio que tenga una radioactividad (cuentas/segundos) de 10 veces el background ex vivo o 3 veces mayor in vivo, además aquellos que tengan un 10% del conteo del ganglio de mayor actividad se consideran también ganglios centinelas y deben extirparse.

FIGURA 2: biopsia de ganglio centinela. Fuente: Terese Winslow LLC, medical and scientific

illustration [Internet]. Terese Winslow LLC, Medical and Scientific Illustration. Disponible en: https://www.teresewinslow.com/breast-related [9]

La detección de ganglio centinela está indicada en pacientes sin signos clínicos evidentes de ganglios positivos, ecografía y punción negativa, así como también en pacientes con indicación de mastectomía, pacientes con carcinoma ductal in situ en donde se plantee un tratamiento quirúrgico conservador con lesiones de más de 4 cm en imagen, carcinoma ductal in situ de alto grado o con comedonecrosis o con presentación imagenológica en forma de masa o de distorsión arquitectural. [10]

FIGURA 3: Sonda de detección gammagráfica: Equipo portátil utilizado en el intraoperatorio para la detección del ganglio centinela. Fuente: NYMBCG breast cancer symposium [Internet]. Kubtec.com. Disponible en: https://www.kubtec.com/post/nymbcg-breast-cancer-symposiumh-march-25-new-york-ny[11]

El estudio del ganglio centinela tiene implicancias terapéuticas, ya que mediante técnicas de imagen en el preoperatorio facilita su localización para una extracción más precisa por parte del

equipo de cirugía, disminuyendo el tiempo del procedimiento y evitando futuras reintervenciones. Dentro de estas herramientas de imagen, contamos con técnicas no nucleares como la ecografía axilar con biopsia ya sea por aspiración con aguja fina o aguja gruesa. Por otra parte, dentro de las técnicas de detección nucleares podemos contar con aquellas que se realizan previo al acto quirúrgico como la linfocentellografía y el SPECT/CT (single- photon emission computed tomography/computed tomography) así como aquellas que se realizan en el intraoperatorio como el uso de sondas de detección gammagráficas (PROBES) [12]

Por su parte, en el intraoperatorio, mediante el análisis anatomopatológico del ganglio ex vivo, en el caso de informar ausencia de células atípicas se evita el vaciamiento axilar; técnica que tiene elevada morbilidad y se asocia con complicaciones post quirúrgicas tales como: linfedema, linfocele, fibrosis linfática, injuria en la vasculatura y nervios de la región, o trombosis venosa axilar.

La medicina nuclear es una especialidad que tiene como principal utilidad el diagnóstico de diferentes enfermedades, incluido el mapeo de los ganglios centinelas en el cáncer de mama. Esto lo hace mediante la detección de anormalidades funcionales en estadios iniciales tanto por imagen o mediante el análisis de muestras biológicas, aun sin evidencia clínica de las mismas, lo que permite hacer diagnóstico precoz de diversas patologías. También puede ser empleada con fines terapéuticos en patologías de origen endócrino, tumoral, entre otras, y además tiene un rol en investigación. [13]

La linfocentellografía es el mapeo linfático con radiofármacos para la posterior obtención de imágenes. Los radiofármacos son agentes químicos de carácter radioactivo, administrados en trazas. Según el tipo de átomo radioactivo y la emisión radiactiva que éste presente, se utilizará con fines diagnósticos o terapéuticos. Para fines diagnósticos se usa la emisión en forma de radiación gamma (γ) o en positrones (β+) [14]

Su vía de administración dependerá del tipo de estudio, pudiendo ser: intravenosa, oral, intratecal, por inhalación, por instilación, entre otras. Para fines terapéuticos se realiza de forma intravenosa, intratecal e intracavitaria. Una vez que el radiofármaco es administrado y entra a la circulación, se unirá al sitio que se desea estudiar, en este caso el o los ganglios centinelas [15]

A esta técnica en donde se administra un radiofármaco para localizar los ganglios centinelas con metástasis, se la conoce como mapeo de ganglio centinela. Existen dos formas de administración

intersticial para el mapeo: la inyección profunda, que puede ser intratumoral o peritumoral y la inyección superficial que puede ser intradérmica, subdérmica, subareolar o periareolar.

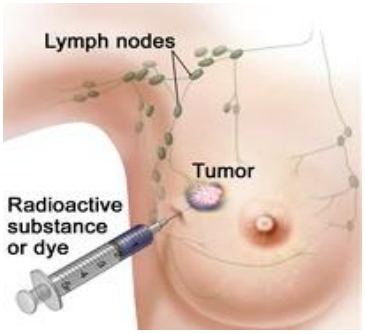


FIGURA 4: Inyección intratumoral del radiofármaco. Fuente: Terese Winslow LLC, medical and scientific illustration [Internet]. Terese Winslow LLC, Medical and Scientific Illustration. Disponible en: https://www.teresewinslow.com/breast-related [9]

Hasta el momento no se ha encontrado evidencia estadísticamente significativa que demuestre la superioridad de la inyección intratumoral sobre la periareolar, sin embargo, se debe tener en cuenta que tanto para la detección de ganglios centinelas axilares como extraaxiales se ha observado una mayor eficacia de la técnica en la administración intratumoral del radiotrazador.[16]

La administración superficial del mismo tiene numerosas ventajas, dentro de las cuales se destaca que es una técnica más simple, rápida y que capta mayor radiotrazador a nivel axilar. En el cáncer de mama lo más habitual es una inyección subcutánea, periareolar y el radiotrazador más comúnmente utilizado es el Tecnecio 99 metaestable (99mTc)[17]

Posteriormente, se obtendrá una imagen mediante una gammacámara, instrumento utilizado para captar la distribución de un isótopo emisor gamma (molécula que forma parte del radionucleido inyectado previamente al paciente). El mismo cuenta con un cabezal donde las distintas piezas que lo componen permiten detectar, transmitir y distribuir los electrones hacia un sistema de tubos fotomultiplicadores que gradúan el tamaño de la señal eléctrica producida. El circuito continúa por matrices codificadoras de posición de la radiación obtenida, y finalmente esta señal se integra, se ordena y se filtra para enviarse hacia un procesador de datos que incluye un hardware y un software para obtener una imagen planar (en dos dimensiones) [18]

Por otra parte, el uso de las técnicas de imágenes SPECT/CT (Tomografía por emisión de fotón único combinada con tomografía computarizada de baja dosis) brinda una imagen

tridimensional y más precisa, optimizando el mapeo de ganglio centinela, y por lo tanto su posterior resección quirúrgica.

El SPECT permite la detección de fotones producidos como consecuencia del decaimiento radiactivo del núcleo atómico en forma de radiación gamma a energías de entre 100 a 200 kEV de un radiotrazador previamente inyectado. Esta técnica híbrida permite obtener imágenes anatomofuncionales en un mismo estudio. Es así, que si se combina la tomografía computarizada (TC) que proporciona una reconstrucción tridimensional anatómica con el SPECT, es capaz de obtener imágenes con gran resolución espacial, lo cual es imposible de obtener tanto con la técnica planar como con el SPECT sin la TC. [19]

FIGURA 5 Y 6: SPECT/CT del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital de Clínicas. Fuente: imágenes tomadas en el servicio de medicina nuclear del Hospital de Clínicas. [20]

Es importante mencionar también que a la hora de interpretar una imagen planar, existe el riesgo de obtener imágenes poco precisas y sesgar la cuantificación de la extensión ganglionar, siendo la edad, el índice de masa corporal (IMC) y el grado histológico los factores que se han asociado a resultados falsos negativos, lo que supone un problema para el diagnóstico y la posterior extracción de los ganglios metastásicos en el acto quirúrgico.[21] Además, estudios demuestran que el SPECT/CT puede detectar hasta un 50% de ganglios no visualizados por gammagrafía convencional con una alta sensibilidad y especificidad[22]

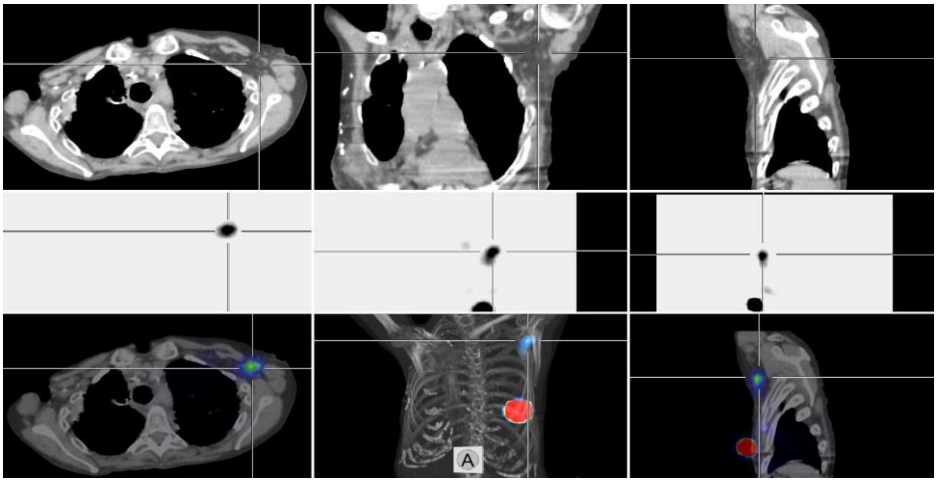


FIGURA 7: mapeo de ganglio centinela en paciente con cáncer de mama. La fila superior corresponde al componente tomográfico del SPECT/CT, la fila central a la linfocentellografía adquirida en modalidad SPECT y la fila inferior a las imágenes del SPECT/TC. Fuente: Imágenes obtenidas mediante SPECT/CT extraídas del centro de Medicina Nuclear del Hospital de Clínicas.[23]

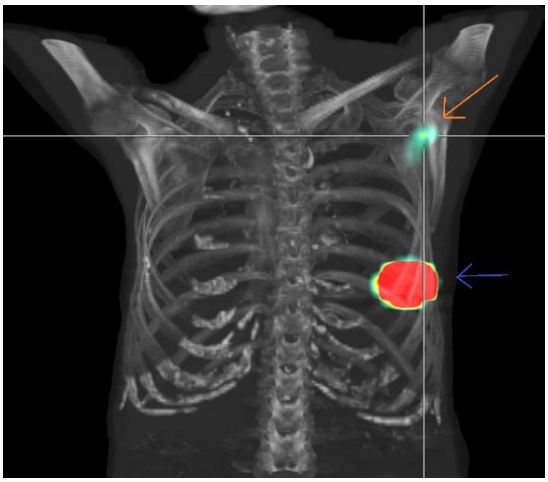


FIGURA 8: SPECT/TC de tórax. Con la flecha naranja se indica el ganglio centinela, mientras que con la flecha azul se indica el sitio de punción. Fuente: Imágenes obtenidas mediante SPECT/CT extraídas del centro de Medicina Nuclear del Hospital de Clínicas.[23]

Acerca de las técnicas nucleares para la detección de los ganglios centinelas en el intraoperatorio, como se mencionó anteriormente, es posible la identificación de los mismos por el uso de sondas detección gammagráficas (PROBES). Esto le permite al cirujano la realización de una cirugía radioguiada para la extirpación del o los ganglios con mayor tasa de conteo. Dentro de este procedimiento tenemos dos técnicas.

La técnica ROLL por sus siglas en inglés (Radioguided Occult lesion localization) es un procedimiento en el que se inyecta el radiotrazador de forma intratumoral para luego ser detectado en el intraoperatorio por una sonda gammadetectora. Está indicado principalmente en pacientes con indicación de tratamiento quirúrgico que presenten lesiones no palpables menores a 2 centímetros. Cuenta con la ventaja de facilitar la cirugía conservadora logrando mejores resultados estéticos.

Por otra parte, el método SNOLL (Sentinel node and occult lesion localization) corresponde a la técnica ROLL anteriormente descrita, a lo que se le agrega la búsqueda de ganglio centinela aprovechando la inyección del trazador, siendo actualmente la técnica más empleada. [24]

Para finalizar, en el Consenso Uruguayo sobre el manejo de la axila en cáncer de mama de la Sociedad Uruguaya de mastología llevado a cabo en el 2022 [10]

Se plantean alternativas a las técnicas utilizadas como el vaciamiento axilar o linfadenectomía, dentro de las cuales se destaca la biopsia del ganglio centinela ya que se ha observado una similitud en la tasa de supervivencia y tiempo libre de enfermedad.
Es por esto que vale la pena destacar que la detección del ganglio centinela mediante imágenes SPECT/TC permiten tener aproximación más exacta sobre la ubicación de los mismos y por lo tanto contribuye a la elección de un abordaje menos invasivo por parte del equipo de cirugía, disminuyendo las complicaciones y la morbilidad.

OBJETIVOS

Objetivo general

Demostrar la utilidad clínica del SPECT/CT frente al uso de técnicas de imagen planar en el mapeo de ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama del Hospital de Clínicas en el periodo setiembre 2014 - mayo 2023, valorando diferentes características de la enfermedad tomadas como variables de interés.

Objetivos específicos

- Comparar el número de ganglios encontrados en el SPECT/CT en relación a los encontrados en la técnica de imagen planar.

- Relacionar los hallazgos del SPECT/CT con el número de ganglios extraídos en la cirugía, y evidenciar los resultados de anatomía patológica en el estudio de ganglios *ex vivo.*

- Comparar los casos con sitios de drenaje axilar y otros sitios atípicos.

- Identificar el número de ganglios localizados en cada nivel axilar detectados por medio de SPECT/CT.

METODOLOGÍA

Tipo y diseño de estudio

Transversal, descriptivo y observacional con recolección de datos retrospectivos.

Población

Todos los pacientes con cáncer de mama a los cuales se les realizó el mapeo de ganglio centinela en la Unidad Académica de Medicina Nuclear e Imagenología Molecular del Hospital de Clínicas en el periodo 2014 - 2023, N= 769.

Variables

- Edad
- Número de ganglios identificados en cada técnica.
- Número de ganglios identificados en el acto quirúrgico.

- Ganglios positivos informados por anatomía patológica.
- Drenajes hacia sectores atípicos.
- Nivel axilar en donde se encontraban los ganglios centinela
- Intervenidos con mastectomía.
- Neoadyuvancia previa
- Arponaje

Recolección de Datos

Revisión de historias clínicas en la población referida previamente.

Los datos fueron brindados por el servicio de Medicina Nuclear del Hospital de Clínicas, en formato excel, donde se contaba con un total de 769 pacientes, de los cuales se preservó el anonimato de la identidad. Todos los pacientes incluidos en este estudio, firmaron el consentimiento informado del Hospital de Clínicas previo a realizarse el estudio imagenológico. La base de datos incluía edad, sexo, servicio asistencial, fecha del estudio, actividad inyectada, sitio de inyección, lateralidad, número de inyecciones, número de ganglios detectados en imagen planar y SPECT/CT, nivel axilar, total de ganglios extraídos en el acto quirúrgico, estudio anatomopatológico de los ganglios, drenaje extra axilar, sitio de drenaje extra axilar.

Para hacer uso de los mismos, se obtuvo el aval por parte del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital de Clínicas. Se realizó el protocolo de investigación el cual fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital de Clínicas “Dr. Manuel Quintela”.

Criterios de inclusión

- Confirmación anatomopatológica del cáncer de mama.
- Pacientes que se hayan realizado estudio SPECT/CT en Hospital de Clínicas.
- Pacientes que hayan dado su consentimiento.
- Intervalo de tiempo: setiembre 2014 - mayo 2023

Criterios de exclusión

- Ganglios clínicamente positivos.
- Sexo masculino: contamos con un solo paciente de sexo masculino en la base de datos.

Análisis estadístico

Para analizar el primer objetivo específico se determinará la relación entre el número de ganglios encontrados en imagen planar y en SPECT/CT, mediante test T de Student para datos pareados en gráfico con cola a la derecha, utilizando un intervalo de confianza del 95% y un alfa= 0,05. Esta comparación será representada por un gráfico box-plot.

Para abordar el segundo objetivo específico se evaluará la relación y coincidencia/no coincidencia entre el número de ganglios hallados en la técnica SPECT/CT con el número de ganglios extraídos para cada paciente. Los resultados se expresarán en porcentajes, y se expondrán en un gráfico de torta.
De estos ganglios extraídos, se describirán en resultados, cuántos fueron positivos para malignidad y cuántos negativos, a modo de reflejar la importancia del complemento de ambos servicios en la extracción selectiva y efectiva de los ganglios linfáticos comprometidos.

Para el tercer objetivo se describirán los resultados de drenajes tanto axilar como extra axilares o atípicos y se presentarán estos últimos en porcentajes mediante un gráfico de torta.

En cuanto al cuarto objetivo, se detallarán los diferentes niveles axilares con el número de ganglios correspondiente mediante un gráfico de barras.

El análisis estadístico de los datos se realizó en la plataforma JASP. [25]

Procesamiento de datos

Se utilizó la base de datos de Excel, la cual se modificó, agregando las siguientes variables: se subdividió ordenando los niveles axilares de izquierda y derecha en seis columnas, y por otra parte se agregaron los datos de intervenciones previas a la realización de imágenes planar o SPECT/CT, en 3 columnas: mastectomía, neoadyuvancia y arponaje.

Teniendo en cuenta que no todos los pacientes tenían los datos de las variables a analizar, se filtraron y ordenaron los datos de los pacientes en los cuales se encontraba toda la información necesaria para realizar el análisis de los objetivos planteados.

Para el objetivo general, se depuró aquellos pacientes que tenían imagen planar e imagen por SPECT/CT, y se utilizó un N= 61 pacientes por lo explicado anteriormente.

Por cuestiones de tiempo y de logística, el análisis de los resultados de anatomía patológica solo incluyó los pacientes del hospital de clínicas (N=54), para lo cual se realizó la revisión de historias clínicas en el Departamento de Archivos Médicos del hospital. Para obtener esta información, se solicitó un aval al director del servicio de Medicina Nuclear para enviar a dirección de archivos médicos.

Para los sitios de drenajes atípicos (mamaria interna, intramamaria y supraclavicular) contamos con un N= 27 pacientes.

RESULTADOS

Comparación de número de ganglios detectados en Imagen Planar vs SPECT/CT

En 769 (N=769) pacientes de sexo femenino diagnosticadas con cáncer de mama incluidas en este estudio, solamente a 61 de ellas se les realizaron ambas técnicas. De un total de 187 ganglios encontrados en ambas técnicas, la Imagen planar detectó 90 ganglios (48,1%), con una media de 1,48 ± 1,32, mientras que el SPECT CT detectó 97 (51,9%) con una media de 1,59 ± 1,31 (P=0,004). Estos resultados confirman la hipótesis alternativa (N° Ganglios SPECT CT > N° Ganglios Imagen Planar) con un nivel de significancia muy alto.

De los 61 pacientes, en 54 (88,5%) de ellos coincide el número de ganglios detectados en ambas técnicas. Mientras que los 7 (11,5%) restantes no coinciden, teniendo una diferencia de 1 ganglio más detectado por SPECT/CT.

	NÚMERO DE GANGLIOS EN IMAGENES PLANARES	NÚMERO DE GANGLIOS SPECT CT
Media	1.475	1.590
Desviación Típica	1.324	1.309

TABLA 1: media y desviación típica de ganglios centinelas detectados con técnica de imagen planar y SPECT/CT respectivamente.

					IC del 95% para Diferencia de Medias			
t	gl	p	Diferencia de Medias	Diferencia del Error Típico	Inferior	Superior	D de Cohen	ET D de Cohen
−2.789	60	0.004	−0.115	0.041	-∞	−0.046	−0.357	0.032

TABLA 2: IC del 95% y valor p para diferencia de medias de ganglios detectados en SPECT/CT e imágenes planares.

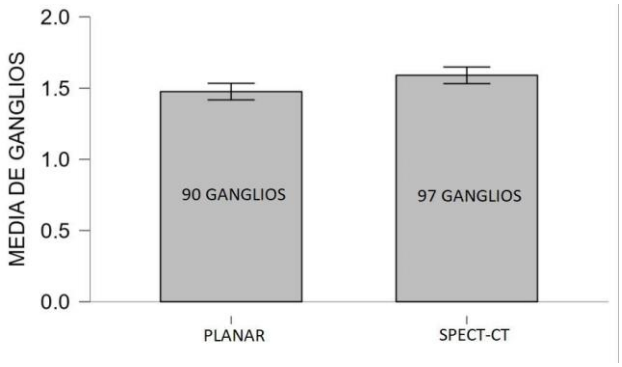


GRÁFICO 1: Medias de ganglios detectados en imagen planar y en SPECT/TC.

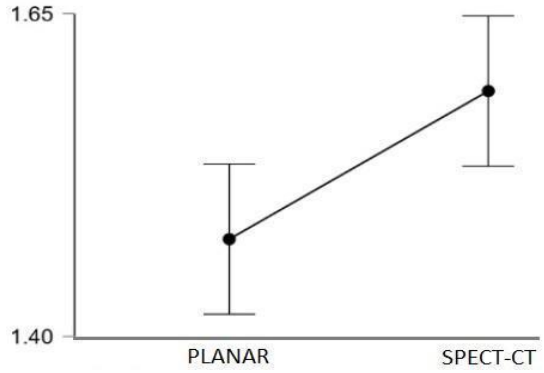


GRÁFICO 2: Medias de ganglios detectados en imagen planar y en SPECT/CT.

Coincidencias entre ganglios detectados con SPECT/CT y el número de ganglios extraídos durante la cirugía

De un total de 769 pacientes incluidos en este estudio, contamos con datos de anatomía patológica solamente de 54 de ellos, de los cuales todos son pacientes del Hospital de Clínicas. Los resultados de esta comparación se expresan como coincidencia o no coincidencia. En un 40,7% (22 pacientes) el número de ganglios detectados por SPECT/CT coinciden con la cantidad de ganglios extraídos. En un 59,3% (32 pacientes) el número de ganglios detectados por SPECT/CT no coincide con la cantidad de ganglios extraídos en la cirugía.

Extraídos	N° GANGLIOS SPECT CT	Coincide	No coincide
102	54	22	32

TABLA 3: Coincidencias entre los ganglios detectados por el SPECT/TC previo al acto quirúrgico y los extraídos en el mismo.

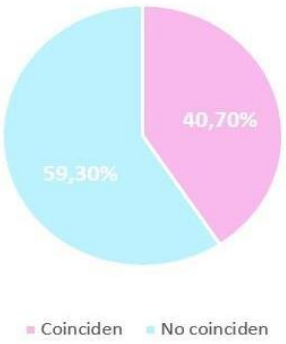


GRÁFICO 3: Coincidencias entre los ganglios detectados por el SPECT/TC previo al acto quirúrgico y los extraídos en el mismo en porcentaje.

Resultados Anatomía patológica

Para estos 54 pacientes, el 100% de los ganglios analizados corresponden a 102, de los cuales 25,50% (26 ganglios) fueron positivos para malignidad, mientras que 74,5% (76 ganglios) fueron negativos para malignidad.

GRÁFICO 4: resultados anatomo patológicos del total de ganglios extraídos en el acto quirúrgico.

Drenajes extra axilares

De los 769 pacientes en los que se obtuvo el drenaje linfático mamario, un 96,5% (742) presentó diseminación por vía linfática drenando hacia la cadena axilar, mientras que un 3,5% (27) hacia sitios extra-axilares, de los cuales, 1,69% pertenece a la cadena mamaria interna, 1,04% a la intramamaria y 0,78% a la supraclavicular. Del total de casos de drenaje extra axilar, el 48,2% (13) hacia la cadena mamaria interna, 29,6% hacia la cadena intramamaria(8) y un 22,2% (6) hacia la región supraclavicular.

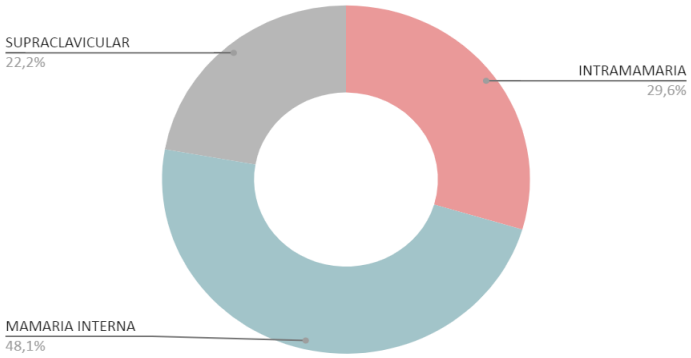


GRÁFICO 5: diseminación linfática extra axilar observada en nuestro grupo de pacientes.

Niveles axilares769 pacientes se realizaron SPECT/CT, en las cuales fueron detectados 1203 ganglios. De éstos, 1167 se localizaban en la cadena axilar. Con respecto a ésta última, 893 (76,5%) corresponden al nivel I, 232 (19,9%) al nivel II y 42 (3,6%) al nivel III. Evaluando la lateralidad, 607 ganglios fueron detectados en la axila izquierda, donde 465 (76,6%) corresponden al nivel I, 121 (19,9%) al nivel II y 21 (3,5%) al nivel III. En el caso de la axila derecha, de un total de 560 ganglios detectados, 428 (76,4%) se encontraron en el nivel I, 111 (19,8%)en el nivel II y 21 (3,8%)en el nivel III.

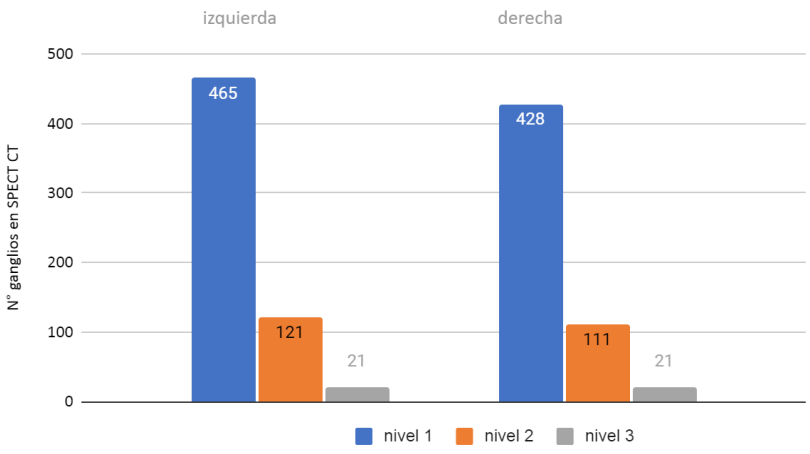


GRÁFICO 6: lateralidad y nivel axilar de la diseminación linfática detectados por SPECT/CT.

Variables que podrían interferir con SPECT/CT

En cuanto a la presencia de elementos que puedan interferir en la detección de ganglios en la técnica de SPECT/CT (mastectomía previa, terapia neoadyuvante, arponaje) observamos que estas variables no modificaron la relación entre el número de ganglios presentes en SPECT/CT y los analizados por el equipo de anatomía patológica.

DISCUSIÓN

Comparación de números de ganglios detectados en Imagen Planar vs SPECT/CT

En el estudio de detección y mapeo de ganglio centinela se pretende topografiar de forma precisa aquellos ganglios metastásicos comprometidos con el fin de extirparlos y evitar que la diseminación tumoral progrese. A su vez, en conjunto con la extracción del tumor y el tratamiento oncológico, se pretende la cura del cáncer de mama. Como se ha explicado anteriormente, existen distintas herramientas que permiten el mapeo de estos ganglios desde el punto de vista anatómico y funcional, algunos con mejor precisión que otros. Numerosos autores plantean una mayor eficacia a la hora de detectar estos ganglios de forma más precisa desde un punto de vista no solo anatómico sino también funcional con el advenimiento del SPECT/CT. Por esto es necesario poner en evidencia este planteo, por lo cual varios autores han comparado la utilidad del SPECT/CT frente a la técnica de imagen planar, comparando el número de ganglios encontrados usando ambas técnicas para un mismo paciente.

Estudio	**N° G (imagen planar)**	**N° G (SPECT /CT)**	**Media imagen Planar**	**Media SPECT/ CT**	**N (total de pacientes)**	**Valor P**	**Referencias**
Israel.Lymphoscintigraphic sentinel node identification in patients with breast cancer: the role of SPECT-CT	329	361	2,1 ± 1,7	2,2 ± 1,8	157	(*1)	(26)
Polonia. Utility of single-photon emission tomography/computed tomography for sentinel lymph node localization in breast cancer patients	114	119	-	-	153	(*2)	(27)
Pakistan. The Usefulness of SPECT/CT in Sentinel Node	80	115	-	-	134	0,01	(28)

Mapping of Early Stage Breast Cancer Patients Showing Negative or Equivocal Findings on Planar Scintigraphy							
Italia. Il valore aggiunto della SPECT/CT rispetto all'imaging planare nel migliorare la ricerca del linfonodo sentinella in pazienti con carcinoma mammario	83	96	1,14±0,54	1,32±0,66	70	0,07	[29]
Polonia. Comparison of planar and SPECT-CT imaging in the detection of sentinel lymph nodes in breast cancer	93	114	-	-	62	(*3)	[30]
Uruguay. Impacto del SPECT/CT en el mapeo del Ganglio Centinela en pacientes con cáncer de mama.	90	97	1,48 ± 1,32	1,59 ± 1,31	61	0,004	

*1 No se cuentan con datos estadísticos que confirmen desde un punto de vista metodológico, el grado de significancia de los resultados del estudio.
*2 Resultados estadísticamente significativos mediante análisis de Wilcoxon.
*3 No se cuentan con datos estadísticos que confirmen desde un punto de vista metodológico, el grado de significancia de los resultados del estudio.

Si bien el N con el que se realizaron estos estudios es muy diverso entre todos los trabajos, permite evidenciar con un nivel de significancia adecuado, la superioridad diagnóstica del número de ganglios detectados por SPECT/CT, mejorando la efectividad quirúrgica en la resección de estos ganglios en casos más complejos.

En nuestro estudio hemos realizado la comparación de ganglios detectados por ambas técnicas (imagen planar y SPECT/CT). La técnica de imagen planar presentó una media de 1,48 ± 1,32, mientras que SPECT/CT presentó una media de 1,59 ± 1,31, con una diferencia de medias de 0,11 entre ambas técnicas. Por lo tanto, con un valor P= 0,004 podemos concluir que al igual a lo demostrado por los autores mencionados, el SPECT/CT presenta una mejor precisión diagnóstica en comparación con la técnica de imagen planar.

Drenajes extra axilares

Según Estourgie et al. [31] en un estudio realizado en 678 pacientes con cáncer de mama y axila clínicamente negativa, describieron los porcentajes de drenaje tanto axilar como extra axilar de la mama, obteniendo un 95,3% hacia la cadena axilar y el resto hacia drenajes extra axilares. Realizando una comparación del estudio de Estourgie et al. con los datos obtenidos en nuestro trabajo, los valores fueron similares (95,3% y 96,5% respectivamente), teniendo en cuenta que el N de pacientes fue además muy similar (N=678 y N=769)

Si bien podemos ver que la mayor parte del drenaje es hacia la cadena axilar [30], sigue existiendo una cantidad no despreciable de casos que presentan un drenaje hacia sectores atípicos de la mama, por lo que se observa en ambos estudios que el más frecuente es hacia la cadena mamaria interna.

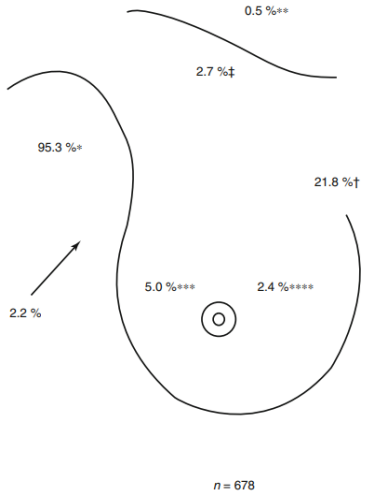


FIGURA 9: Drenajes linfáticos en el cáncer de mama. Fuente: (Herrmann, K., Nieweg, O. E., & Povoski, S. P. (Eds.). (2016). Radioguided Surgery. doi:10.1007/978-3-319-26051-8). Drainage patterns of the breast identified by scintigraphy, showing overall lymphatic drainage (n = 678). *axillary; † internal mammary; ‡infraclavicular; **supraclavicular; ***lateral intramammary region; ****medial intramammary region; → interpectoral. [30]

Coincidencias entre ganglios detectados con SPECT/CT y el número de ganglios extraídos durante la cirugía

De los 54 pacientes del hospital de Clínicas, a las cuales se les realizó SPECT/CT, se busca ver si hay una relación entre el número de ganglios detectados por la técnica y los extraídos en el acto quirúrgico, siendo posteriormente estudiados por anatomía patológica.
Al analizar los resultados obtenidos se observó que en un 59,3% (32 pacientes) no coincidieron el número de ganglios detectados por SPECT/CT con los ganglios extraídos en el acto quirúrgico, mientras que en un 40,7% (22 pacientes) éstos sí coincidieron.
Para valorar estos resultados se deben considerar las siguientes variables:

1- El tiempo de migración de la sustancia inyectada: depende del tiempo desde la inyección hasta el momento de la cirugía, generalmente se realiza 24 horas antes de la intervención quirúrgica. Si sobrepasa este tiempo, la migración será más extensa e incluso hay casos donde se realiza una segunda inyección, y por lo tanto en la cirugía se extraerán todos aquellos ganglios marcados y detectados.

2- La edad del paciente (>60 años): a mayor edad menor tiempo de migración, por lo tanto, pueden haber mayor tasa de falsos negativos en SPECT/CT y que luego sí se visualicen en el acto quirúrgico.

3- Características ganglionares: bajo la experiencia del cirujano, puede identificar ganglios sospechosos por su tamaño y aspecto macroscópico y extraerlos para ser estudiados.

Por todo esto, estas variables exceden a la capacidad de la técnica SPECT/CT y pueden explicar el alto porcentaje de discordancia entre número de ganglios visualizados por el estudio y el número de ganglios extraídos en la cirugía y analizados por anatomía patológica.

Con respecto a los resultados de anatomía patológica para estos 54 pacientes, de los 102 ganglios analizados, 26 ganglios (25,50%) fueron positivos para malignidad, mientras que 76 ganglios (74,5%) fueron negativos para malignidad.
Los resultados de positividad y negatividad para malignidad informados en nuestro estudio se correlacionan con los obtenidos por Mai Tomiguchi et. al.[32], donde de 381 pacientes con cáncer de mama y axila clínicamente negativa, 298 pacientes (78,2%) dieron negativos para malignidad y 83 pacientes (21,7%) dieron positivos para malignidad.

En otro estudio realizado por S V Kanaev et. al.[33] que incluyó 57 pacientes, obtuvieron como resultado que en 20 (35%) se detectó positividad para malignidad, mientras que en 37 pacientes (65%) el resultado fue negativo.

De esta forma, se destaca la importancia de la estadificación ganglionar para evitar vaciamientos axilares innecesarios y por lo tanto, mayor morbilidad postquirúrgica y evitar reintervenciones en las pacientes.

Niveles axilares

En nuestro estudio, para las 769 pacientes estudiadas con SPECT/CT, se detectaron 1203 ganglios, de los cuales 1167 se localizaban en la cadena axilar. Con respecto a ésta, 893 (76,5%) correspondieron al nivel I, 232 (19,9%) al nivel II y 42 (3,6%) al nivel III.

Estos resultados son similares a los reportados por Uren et al.[34] donde en un estudio que incluyó 737 pacientes con cáncer de mama en estadío precoz, detectaron 837 ganglios en la cadena axilar, y dentro de ésta, 746 (89,1%) se ubicaban en el nivel I, manteniéndose así como el primer sitio de drenaje axilar, seguido por el nivel II, donde se localizaron 77 ganglios (9,2%) y por último el nivel III donde se detectaron 14 ganglios (1,67%).

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

En conclusión, el SPECT/CT muestra ser una técnica útil en el mapeo del ganglio centinela, tanto por una mayor cantidad de ganglios identificados con respecto a las imágenes planares, como también por su precisión en la localización anatómica de los mismos.

Ante resultados anatomopatológicos negativos para malignidad para aquellos ganglios detectados por SPECT/CT, es posible evitar vaciamientos ganglionares innecesarios con toda la morbilidad que esto conlleva. Las diferencias en el número de ganglios detectados por el SPECT/CT y los extraídos en el acto quirúrgico pueden ser atribuidas a otras variables, no estando vinculadas a esta técnica de imagen.

SPECT/CT resulta una herramienta vital para identificar de forma precisa la migración hacia sitios de drenajes atípicos, los cuales en nuestro estudio fueron resultados considerables. Además, mapea los ganglios en los distintos niveles axilares, siendo esto imposible de realizar con la técnica de imágenes planares.

Por todo lo anteriormente mencionado, el SPECT/CT aporta información fundamental para una completa estadificación de la enfermedad en las pacientes, y así guiar a una terapéutica individualizada y más eficiente.

AGRADECIMIENTOS

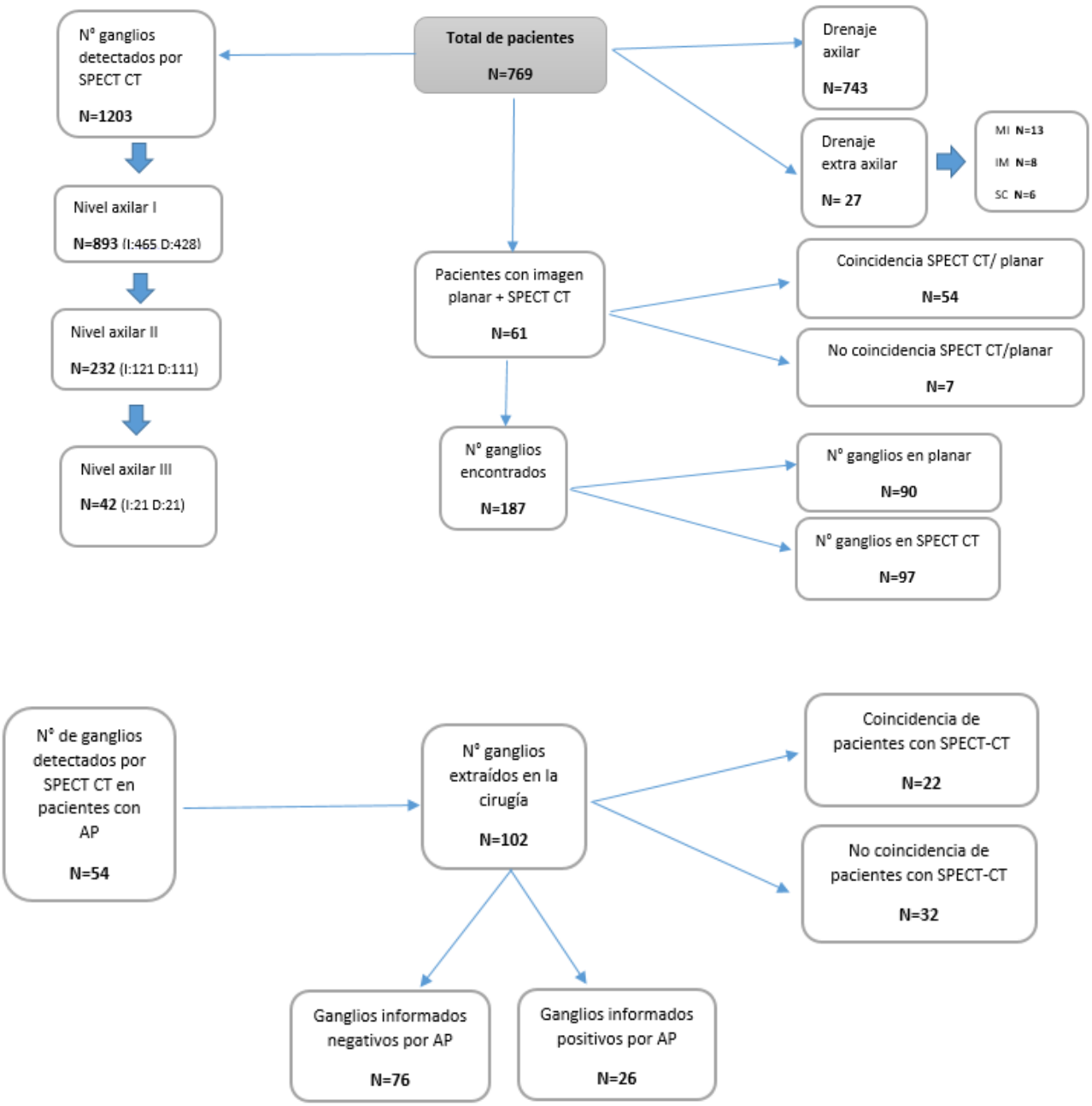
Agradecemos al servicio de Medicina Nuclear, quienes nos facilitaron la base de datos para realizar este estudio, siendo nuestros guías en el desarrollo de la investigación.

También deseamos expresar nuestro agradecimiento al departamento de Archivos Médicos, por otorgarnos el permiso de acceder y revisar las Historias Clínicas, lo que nos permitió obtener los datos relevantes de anatomía patológica.

Expresamos nuestro agradecimiento al departamento de Metodología Científica, por su colaboración ajustando nuestro procedimiento estadístico metodológico y extendemos nuestra gratitud a la profesora Silvina Bartesaghi por su dedicación y disposición en la coordinación y planificación del desarrollo de nuestra investigación.

Finalmente, Agradecemos a la Facultad de Medicina y al Hospital de Clínicas “Dr. Manuel Quintela”, por brindarnos la oportunidad y la responsabilidad de llevar a cabo esta investigación.

ANEXOS



Anexo 1: Esquema detallado con el N según cada uno de los objetivos planteados.

REFERENCIAS DE FIGURAS

7. Breast anatomy [Internet]. Uclahealth.org. Disponible en: https://www.uclahealth.org/departments/radiology/education/breast-imaging-teaching-resources/screening-mammogram/breast-anatomy

9. Terese Winslow LLC, medical and scientific illustration [Internet]. Terese Winslow LLC, Medical and Scientific Illustration. Disponible en: https://www.teresewinslow.com/breast-related

11. NYMBCG breast cancer symposium [Internet]. Kubtec.com. Disponible en: https://www.kubtec.com/post/nymbcg-breast-cancer-symposiumh-march-25-new-york-ny.

20. SPECT/CT del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital de Clínicas. Fuente: imágenes tomadas en el servicio de medicina nuclear del Hospital de Clínicas. 2023.

23. Imágenes obtenidas mediante SPECT/CT extraídas del centro de Medicina Nuclear del Hospital de Clínicas. 2023.

30. (Herrmann, K., Nieweg, O. E., & Povoski, S. P. (Eds.). (2016). Radioguided Surgery. doi:10.1007/978-3-319-26051-8) Drainage patterns of the breast identified by scintigraphy, showing overall lymphatic drainage (n = 678). *axillary; † internal mammary; ‡infraclavicular; **supraclavicular; ***lateral intramammary region; ****medial intramammary region; → interpectoral.

REFERENCIAS

1. (World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. Breast. Source: Globocan 2020 [Internet]. 2020.

2. Domínguez Cunchillos F, Ballester Sapiña JB, de Castro Parga G. Guías clínicas de la Asociación Española de Cirujanos. Cirugía de la mama. 2da edición, 2017).

3. Jomar RT, Velasco NS, Mendes GLQ, Guimarães RM, Fonseca VA de O, Meira KC. Fatores associados ao tempo para submissão ao primeiro tratamento do câncer de mama. Ciênc saúde coletiva [Internet]. 2023Jul;28(7):2155–64. Disponible en:: https://doi.org/10.1590/1413-81232023287.14982022.

4. Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer. Resumen Estadístico - MAMA 2015-2019 [Internet]. 2023 may.

5. Sciuto P. CANCER DE MAMA [Internet]. 2018. Disponible en: https://www.quirurgicab.hc.edu.uy/images/C%C3%A1ncer_de_mama_CQFM.pdf

6. Organización Mundial de la Salud. Cáncer de mama [Internet]. 2021. Disponible en: ttps://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer.

7. Breast anatomy [Internet]. Uclahealth.org. [citado el 7 de noviembre de 2023]. Disponible en: https://www.uclahealth.org/departments/radiology/education/breast-imaging-

teaching-resources/screening-mammogram/breast-anatomy.

8. Coordinador: Dr. Juan Cossa. Autores: Dra. Santamaria, Dr. Fernando Lavista. Semiología de Mama Clínica-imagenológica. Facultad de medicina: Oficina del libro- fefmur; 2019.

9. Terese Winslow LLC, medical and scientific illustration [Internet]. Terese Winslow LLC, Medical and Scientific Illustration. Disponible en: https://www.teresewinslow.com/breast-related.

10. Gualco DG, Cristiani A, Santander G, Terzieff V, Febles G, Lavista F, et al. Gualco DG, Cristiani A, Santander G, Terzieff V, Febles G, Lavista F, et al. Consenso Uruguayo Sobre Manejo de la Axila en Cáncer de Mama. [Internet]. 2022. Disponible en: https://www.sum.org.uy/consenso_axila_definitivo.pdf

11. NYMBCG breast cancer symposium [Internet]. Kubtec.com. Disponible en: https://www.kubtec.com/post/nymbcg-breast-cancer-symposium-march-25-new-york-ny.

12. Consenso de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria (SESPM) sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) y el manejo axilar en el cáncer de mama (2022).

13. Sonia Neubauer, G. (2013). Medicina nuclear e imágenes moleculares. Revista Médica Clínica Las Condes, 24(1), 157–168. doi:10.1016/s0716-8640(13)70141-x.

14. Pereira Esquirós María Pía. Desarrollo y evaluación de potenciales radiotrazadores para Imagenología Molecular en cáncer de mama [Internet]. [Montevideo, Uruguay]: Facultad de Química, Universidad de la República; 2021. Disponible en: https://www.colibri.udelar.edu.uy/jspui/bitstream/20.500.12008/29774/1/Tesis%20Maestr%c3%ada%20P%c3%ada%20Pereira.pdf.

15. Sociedad Uruguaya de Biología y Medicina Nuclear. Radiofarmacia [Internet]. 2022. Disponible en: https://www.subimn.org.uy/informacion/radiofarmacia/.

16. Mariscal A, Balliu E, Solá M, Pérez De Tudela A, Fraile M, Julián JF. Comparación entre la inyección intratumoral y peritumoral del radiotrazador para la localización y biopsia del ganglio centinela en cáncer de mama no palpable. Radiología. julio de 2008;50(4):309–16.

17. Giammarile, F., Vidal-Sicart, S., Paez, D., Pellet, O., Enrique, E. L., Mikhail-Lette, M., Morozova, O., Maria Camila, N. M., Diana Ivonne, R. S., Delgado Bolton, R. C., Valdés Olmos, R. A., & Mariani, G. (2022). Sentinel Lymph Node Methods in Breast Cancer. Seminars in nuclear medicine, 52(5), 551–560. https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2022.01.006.

18. Nuñez M.rocesamiento de imágenes en Medicina Nuclear [Internet]. 2008. Disponible en: https://alasbimn.net/comites/tecnologos/material/Procesamiento_de_imagenes.pdf.

19. Jankowska S. (2016). Pomeranian journal of life sciences, 62(3), 16–20.

20. SPECT/CT del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital de Clínicas. Fuente: imágenes tomadas en el servicio de medicina nuclear del Hospital de Clínicas. 2023.

21. Vaz, S. C., Silva, Â., Sousa, R., Ferreira, T. C., Esteves, S., Carvalho, I. P., Ratão, P., Daniel, A., & Salgado, L. (2015). Breast cancer lymphoscintigraphy: Factors associated with sentinel lymph node non visualization. Revista espanola de medicina nuclear e imagen molecular, 34(6), 345–349. https://doi.org/10.1016/j.remn.2015.03.010.

22. Pintado AP, Aroche LAT, Gil AV, Cuéllar JFB, Capote AP. SPECT/CT: principales aplicaciones en la medicina nuclear. 2017;(62).

23. Imágenes obtenidas mediante SPECT/CT extraídas del centro de Medicina Nuclear del Hospital de Clínicas. 2023.

24. Barranco S, García R. EL GANGLIO CENTINELA EN CANCER DE MAMA. [España]: Universidad Europea Centro Profesional; 2022.

25. Software Estadístico JASP (versión 0.18.1.0) https://jasp-stats.org/.

26. Lerman H, Metser U, Lievshitz G, Sperber F, Shneebaum S, Even-Sapir E. Lymphoscintigraphic sentinel node identification in patients with breast cancer: the role of SPECT-CT. Eur J Nucl Med Mol Imaging. marzo de 2006;33(3):329–37.

27. Giżewska, A., Witkowska-Patena, E., Osiecki, S., Mazurek, A., Stembrowicz-Nowakowska, Z., & Dziuk, M. (2017). Utility of single-photon emission tomography/computed tomography for sentinel lymph node localization in breast cancer patients. Nuclear medicine communications, 38(6), 493–499. https://doi.org/10.1097/MNM.0000000000000676.

28. Siddique M, Nawaz M, Bashir H. The Usefulness of SPECT/CT in Sentinel Node Mapping of Early Stage Breast Cancer Patients Showing Negative or Equivocal Findings on Planar Scintigraphy. Asia Ocean J Nucl Med Biol [Internet]. mayo de 2018 [citado el 7 de noviembre de 2023];(Online First). Disponible en: https://doi.org/10.22038/aojnmb.2018.10720

29. Frusciante V, Asabella AN, Castriotta G, Guerra M, Murgo R, Ciuffreda L, et al. Il valore aggiunto della SPECT/CT rispetto all'imaging planare nel migliorare la ricerca del linfonodo sentinella in pazienti con carcinoma mammario.

30. (Herrmann, K., Nieweg, O. E., & Povoski, S. P. (Eds.). (2016). Radioguided Surgery. doi:10.1007/978-3-319-26051-8) Drainage patterns of the breast identified by scintigraphy, showing overall lymphatic drainage (n = 678). *axillary; † internal mammary; ‡infraclavicular; **supraclavicular; ***lateral intramammary region; ****medial intramammary region; → interpectoral.

31. Estourgie SH, Tanis PJ, Nieweg OE, Valdes Olmos RA, Rutgers EJ, Kroon BB. Should the hunt for internal mammary chain sentinel nodes begin? An evaluation of 150 breast cancer patients. Ann Surg Oncol. 2003;10(8):935–41.

32. Tomiguchi, M., Yamamoto-Ibusuki, M., Yamamoto, Y., Fujisue, M., Shiraishi, S., Inao, T., … Iwase, H. (2015). Prediction of sentinel lymph node status using single-photon emission computed tomography (SPECT)/computed tomography (CT) imaging of breast cancer. Surgery Today, 46(2), 214–223. doi:10.1007/s00595-015-1160-0.

33. Kanaev, S. V., Novikov, S. N., Krzhivitskiĭ, P. I., Krivorot'ko, P. V., Semiglazov, V. F., Il'in, N. D., &

Briantseva, Z.hV. (2014). Voprosy onkologii, 60(2), 51–56.

34. Uren, R. F., Howman-Giles, R., Chung, D. K. V., Spillane, A. J., Noushi, F., Gillett, D., … Carmalt, H. (2012). SPECT/CT scans allow precise anatomical location of sentinel lymph nodes in breast cancer and redefine lymphatic drainage from the breast to the axilla. The Breast, 21(4), 480–486. doi:10.1016/j.breast.2011.11.007.