

Cirugía y Cirujanos

Volumen
Volume 70

Número
Number 2




Marzo-Abril
March-April 2002

Artículo:




Cómo efectuar el mapeo
linfático en cáncer de mama.
Técnica, indicaciones y
controversias

Derechos reservados, Copyright © 2002:
Academia Mexicana de Cirugía

Otras secciones de
este sitio:

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

*Others sections in
this web site:*

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)



Medigraphic.com

Cómo efectuar el mapeo linfático en cáncer de mama. Técnica, indicaciones y controversias

Dr. José Francisco Gallegos-Hernández,* Dr. Armando Melhado-Orellana**

Resumen

Históricamente la linfadenectomía axilar ha formado parte del tratamiento del cáncer de mama con objeto pronóstico y terapéutico, sin embargo, recientemente su utilidad se ha cuestionado debido a que no en todas las pacientes aumenta el control regional y el estado histológico ganglionar ya no se considera imprescindible para decidir el tratamiento sistémico. El mapeo linfático con biopsia del ganglio centinela es una alternativa de etapificación sin necesidad de efectuar la linfadenectomía axilar.

El objetivo del presente artículo es describir la técnica subareolar para efectuar mapeo linfático y revisar la información existente que nos permita conocer las indicaciones y controversias de este procedimiento.

Más de la mitad de las pacientes con cáncer de mama en etapas iniciales sin ganglios axilares palpables, será sometida innecesariamente a disección axilar debido a que no tienen metástasis en la pieza de linfadenectomía. Existe suficiente evidencia para comprobar que el ganglio centinela (el primero en recibir la linfa de la mama) es un marcador del estado de los demás ganglios axilares y ofrece un método de etapificación seguro sin la morbilidad asociada a la disección axilar.

El método ideal de identificarlo es con la asociación de colorante y radiocoloide, sin embargo la inyección únicamente de colorante vía subareolar, nos permite identificar 92% de los ganglios centinelas con índice de falsos negativos de 7.1. Aún hay puntos controvertidos como la vía de inyección, la utilidad de la linfogammagrafía preoperatoria, la indicación del procedimiento en carcinoma intraductal y el impacto del ganglio centinela en la supervivencia de las pacientes.

Palabras clave: mapeo linfático, ganglio centinela, cáncer de mama, revisión.

Summary

Historically, axillary lymphadenectomy has played an important role in the prognosis and treatment of patients with breast cancer. Recently, its usefulness has been questioned because it does not improve either regional control or survival; nodal status is no longer needed to decide systemic treatment, and rate of complications is approximately 40%. Lymphatic mapping with sentinel node biopsy is a safe alternative for staging breast cancer patients, preventing classical lymphadenectomy.

The aim of this article is to describe the subareolar technique for lymphatic mapping and to review the literature, which allows us to become acquainted with indications and controversial issues of this procedure.

More than one half of patients in early stages of breast cancer and without axillary palpable nodes will be unnecessarily subjected to axillary dissection because they will not show nodal metastasis in the lymphadenectomy specimen.

There is sufficient evidence that sentinel node (the first node that receives lymph flow) is a prognostic factor for axillary status, and lymphatic mapping is a safe staging procedure that prevents morbidity of axillary dissection.

Although the best way of mapping the sentinel node is associating blue dye and nanocolloid subdermal (s.d.) injection of blue dye only identifies 92% of nodes, with false negative rate of 7.1. Some issues are controversial, such as the ideal manners of injection, lymphogammagraphy usefulness, and value of sentinel node in intraductal carcinoma and its impact in patient survival.

Key words: Lymphatic mapping, Sentinel node, Breast cancer, Review.

* Servicio de Tumores de Mama.

** Residente de Cirugía Oncológica.

Hospital de Oncología. CMN SXXI, IMSS.

Solicitud de sobretiros:

Dr. José Francisco Gallegos Hernández
Hospital de Oncología. CMN SXXI, IMSS
Av. Cuauhtémoc 330. Col. Doctores.
C.P. 06725. México, D.F.
Tel / FAX 55 63 94 94 y 89 19
gal61@prodigy.net.mx
fgalh@hotmail.com

Recibido para publicación: 05-10-2001.

Aceptado para publicación: 30-01-2002.

Introducción

El concepto de "ganglio centinela" es mencionado por primera vez por el Dr. Cabañas⁽¹⁾ quien describe en su tesis de medicina en 1969 en un grupo de voluntarios la existencia de un ganglio inguinal que recibe en primer lugar la linfa de la región peneana, más tarde, en su trabajo de 1977⁽²⁾ en pacientes con cáncer de pene describe a este ganglio como el "centinela", sin embargo, no lo utiliza como marcador del estado ganglionar inguinal ni basa en él su terapéutica. Inspirado en estos primeros reportes Morton⁽³⁾ aplica el concepto en pacientes con melanoma cutáneo sin ganglios me-

tastáticos para decidir entre efectuar linfadenectomía electiva o seguir la conducta de esperar y observar a la técnica, para identificar al ganglio centinela (GC) la llama “mapeo linfático” (ML). En 1994 Krag⁽⁴⁾ describe la primera serie de ML en pacientes con cáncer de mama; desde entonces se ha convertido probablemente en el procedimiento de etapificación más innovador en las dos últimas décadas.

En México la técnica de mapeo linfático fue inicialmente reportada en una serie de 31 pacientes con melanoma cutáneo, en los que se utilizó colorante azul patente V con éxito en la identificación del GC en 86%⁽⁵⁾ y en pacientes con cáncer de mama el índice de éxito reportado en 62 pacientes es 92%⁽⁶⁾.

Desde la descripción de la linfadenectomía axilar por Halsted a mediados del siglo XIX, la disección axilar había tenido un papel principal en el tratamiento del cáncer de mama; sin embargo en pacientes con etapas iniciales sin ganglios axilares palpables, más de la mitad de las piezas no contienen metástasis ganglionares, por lo que su utilidad es actualmente cuestionable.

Conocer el estado ganglionar axilar tuvo inicialmente tres objetivos: pronóstico, incrementar el control regional y seleccionar a las pacientes candidatas a tratamiento sistémico. El papel pronóstico de la linfadenectomía es probablemente el único que actualmente se le puede atribuir debido a que el ensayo NASBP-04 demostró que la linfadenectomía axilar no incrementa el control regional, ni la supervivencia en pacientes sin ganglios metastásicos⁽⁷⁾.

La decisión de terapia adyuvante se puede tomar actualmente con base en factores histológicos propios del tumor que se conocen en el momento diagnóstico; es así como surge la necesidad de encontrar un método de etapificación seguro, menos invasivo y con menor morbilidad que la disección axilar.

La técnica por la cual se identifica el ganglio centinela se conoce como mapeo linfático y consiste en infiltrar un ma-

terial de linfografía en el sitio del tumor y posteriormente identificarlo en el ganglio de la zona de drenaje linfático. Se define al ganglio centinela como el localizado directamente en la vía de drenaje y el primero en recibir la linfa proveniente de la zona del tumor (Figura 1).

Son tres las formas de efectuar este procedimiento en pacientes con cáncer de mama: a) infiltración de colorante azul patente, b) inyección de un radiocoloide (Tc⁹⁹) y c) combinación de colorante y radiocoloide.

Los objetivos del presente artículo son: describir la técnica del mapeo linfático con inyección de colorante azul patente V en la región subareolar vía subdérmica y, con base en la experiencia obtenida en el Servicio de Tumores de

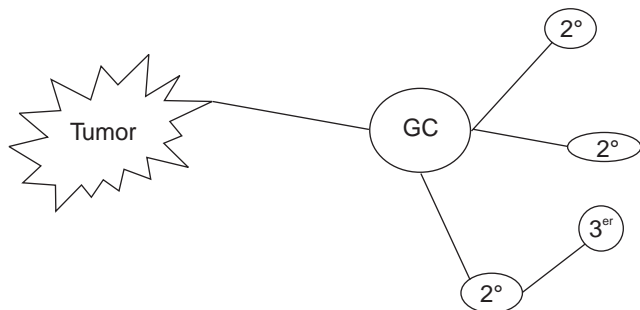


Figura 1. El ganglio centinela (GC) es el ganglio en la ruta directa de diseminación linfática que recibe en primer lugar la linfa del tumor, su estado histológico predice el estado de los demás ganglios (segundos y terceros relevos).

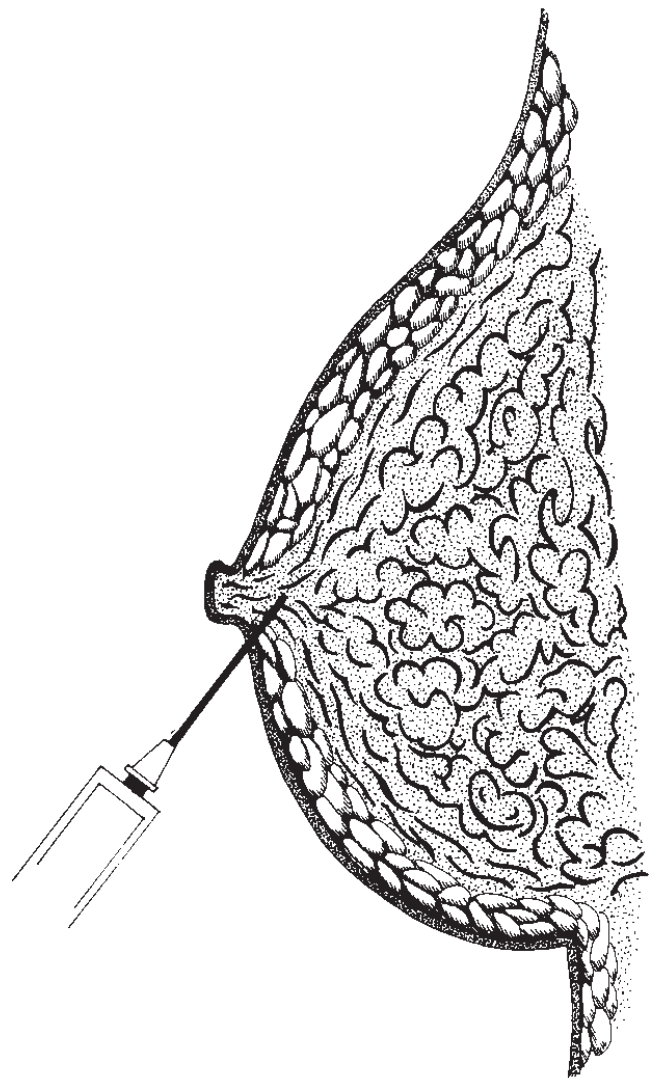


Figura 2. Inyección subdérmica y subareolar del colorante para alcanzar el plexo linfático subdérmico.

Mama del Hospital de Oncología del CMN, efectuar una revisión de la información que existe con el mapeo linfático en cáncer de mama e identificar las indicaciones y controversias del procedimiento.

Técnica subareolar

Cuando efectuamos el mapeo linfático sólo con colorante, debemos realizar la técnica que mayor porcentaje de identificación del ganglio centinela nos proporcione. En el Hospital de Oncología inyectamos el colorante vía subdérmica en la región subareolar (Figura 2), lo que nos permite alcanzar directamente el extenso plexo linfático subareolar (plexo linfático subareolar de Sappey) y obtener un porcentaje elevado de procedimientos exitosos, no existe consenso mundial sobre la cantidad de colorante a infiltrar, se han reportado desde 1 mL hasta 5 mL,⁽⁸⁻¹⁰⁾ nosotros infiltramos 3 cc de azul patente V (Laboratorios Guerbet, Aulnay Sous Bois, France) en un lapso de 3 min vía subdérmica inyectando en los radios de 12, 3, 6 y 9 periareolar y subareolar, vía subdérmica, inmediatamente se da masaje a la mama por 10 min lo cual ha demostrado incrementar el flujo linfático⁽¹¹⁾ y posteriormente se incide la región axilar, se disecciona el tejido graso hasta encontrar el canal linfático aferente, el que nos guía hasta llegar al ganglio teñido de azul, éste es extirpado y enviado a estudio histopatológico transoperatorio (Figura 3).

Indicaciones

Ha sido comprobado que la quimioterapia adyuvante incrementa la supervivencia en 7-11% a 10 años en pacientes sin ganglios axilares metastásicos menores de 50 años de edad y en 2-3% en mayores de 50⁽¹⁰⁾ de tal manera que

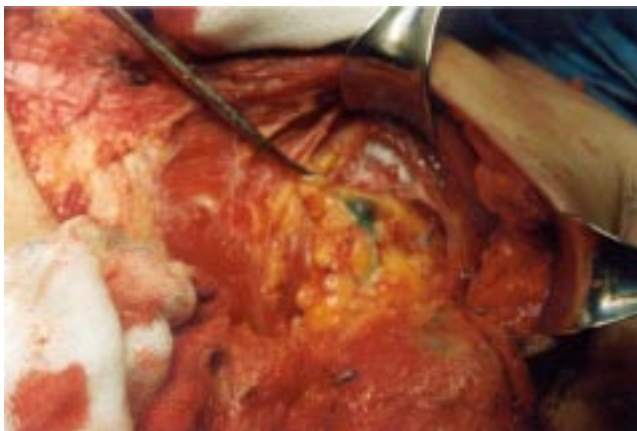


Figura 3. Identificación del ganglio centinela, se observa el conducto linfático aferente que drena en el ganglio.

actualmente sólo las pacientes con T1a y T1b con factores histológicos de buen pronóstico, se consideran exentas de tratamiento adyuvante.

Aunque aún hay controversia de la utilidad de la quimioterapia en pacientes con T1c, no existe duda que en tumores > 2 cm está indicada, por lo que no se requiere conocer el estado histológico de los ganglios axilares para decidir tratamiento sistémico⁽¹⁰⁾.

Teóricamente, todas las pacientes sin evidencia clínica de ganglios axilares metastásicos son posibles candidatas a mapeo linfático con biopsia del ganglio centinela.

En la mayoría de las instituciones las pacientes con tumores mayores a 5 cm limitados a la mama (T3, N0, M0) inician su tratamiento con quimioterapia⁽¹¹⁻¹⁴⁾ lo que ha limitado la indicación de mapeo linfático a pacientes con T1 y T2, sin ganglios axilares palpables (N0).

En pacientes que reciben quimioterapia neoadyuvante (previa a cirugía), el mapeo puede evitar la disección axilar en dos circunstancias, previa a la quimioterapia con objeto de etapificación y postquimioterapia, para verificar la respuesta al tratamiento; sin embargo, ambas indicaciones se encuentran aún en fase experimental^(15,16).

Controversias en mapeo linfático

Sitio de inyección

Debido a que la glándula mamaria y la piel que la rodea tienen al ectodermo como origen embriológico⁽¹⁷⁾, el drenaje linfático es el mismo para ambas regiones, desde el siglo XIX Sappey⁽¹⁸⁾ demostró que la linfa del parénquima mamario y de la piel confluye en un solo sistema linfático en el plexo subareolar de donde drenan a la región axilar (Figura 4), debido a que la red linfática dérmica es mucho más extensa, la difusión del colorante es mucho mayor.

Borgstein y cols⁽¹⁹⁾, han demostrado que el GC es único para ambas regiones (piel y parénquima mamarios) al encontrarlo radiactivo y teñido cuando inyectan el colorante intratumoralmente y el radiocoloide vía subdérmica.

La inyección intra o peritumoral permite, en teoría, identificar el GC específico de la región infiltrada, detectar la existencia preoperatoria de zonas de drenaje linfático no axilares (cadena mamaria interna), identificar el GC en dicha zona y obtener así una etapificación más exacta⁽⁸⁾, sin embargo, tiene el inconveniente de que en pacientes con antecedente de biopsia incisional o escisional del tumor, con obesidad y en mayores de 60 años, la difusión del colorante es menor y la posibilidad de identificación del GC disminuye, así mismo, en pacientes con multicentricidad es difícil elegir el sitio a inyectar⁽⁸⁾.

Se ha reportado que aproximadamente 19% de las pacientes tienen drenaje a la cadena mamaria interna (CMI) y que en 0.6% el drenaje es únicamente a dicho sitio⁽²⁰⁾. Las metástasis

en el GC de la CMI se presentan en 3% de las pacientes y en 83% están asociadas a metástasis axilares^(8,20,21).

En la revisión histórica de Freedman y cols⁽²²⁾, si bien el tratamiento de la CMI con cirugía o radioterapia no mejoró la supervivencia, el control loco-regional, ni cambió el patrón de recurrencia en cáncer de mama, los autores concluyen que probablemente exista un subgrupo de pacientes con ganglios de la CMI positivos y tumores en los cuadrantes internos en los que este tratamiento podría incrementar la supervivencia. En síntesis, aún no existe evidencia que sustente el tratamiento de la CMI y se ha reportado que la biopsia del GC en la CMI cambia la terapéutica en sólo 3% de las pacientes⁽⁸⁾.

Con lo anterior podemos concluir que si no existe evidencia para considerar el estado histopatológico del GC extra-axilar como un factor determinante en el tratamiento de las pacientes con cáncer de mama, la técnica subareolar es

una alternativa útil en el mapeo linfático, debido a su alto índice de éxito sobre todo cuando no contamos rutinariamente con la posibilidad de detección de radiación intraoperatoria con gamma sonda.

Linfocentellografía preoperatoria

La linfocentellografía preoperatoria es necesaria para identificar el sitio de relevo ganglionar, para conocer el número de áreas ganglionares que reciben el drenaje linfático de la mama, para facilitar la identificación del GC en forma transoperatoria y para visualizar el conducto linfático aferente al ganglio centinela y así diferenciar éste de los segundos relevos ganglionares^(19,21) sin embargo, no se cuenta con evidencia que sustente que la terapéutica pudiese cambiar en las pacientes con metástasis subclínicas ganglionares extraaxilares (mama interna o supraclaviculares) por esto, el papel de la linfocentellografía preoperatoria es controvertido.

Mapeo linfático en carcinoma intraductal

Con el advenimiento de la mastografía de pesquisa, el diagnóstico de carcinoma *in situ* (CIS) se ha incrementado en los países que tienen estos programas, la posibilidad de metástasis ganglionares en CIS es de 1 a 4%^(21,22), por lo que la linfadenectomía axilar no está indicada.

Existe un subgrupo de pacientes en las cuales la presencia de metástasis ganglionares ocultas asociadas a CIS es de 14%⁽²²⁾ y son aquellas que presentan variedad comedocarcinoma, hallazgo asociado a focos de microinvasión⁽²³⁾, debido a que en pacientes con CIS no se administra terapia sistémica, el estado ganglionar es un factor determinante para identificar pacientes candidatas a ella y el mapeo linfático es una alternativa a la linfadenectomía axilar⁽²⁴⁾.

Recurrencia regional

La tasa de recurrencia ganglionar axilar en pacientes sin disección axilar, por haber tenido GC negativo, será el parámetro para medir la utilidad de este método de etapificación. Aún no podemos tener conclusiones porque los diferentes ensayos tienen tiempos de seguimiento corto; hay dos estudios con 809 y 373 pacientes^(25,26) que han publicado resultados iniciales con seguimientos de 20 y 24 meses, en ambos ninguna paciente ha presentado recurrencia regional.

Si la tasa de recurrencia es baja con mayor tiempo de seguimiento podríamos concluir que el ganglio centinela es un adecuado marcador del estado axilar y que el mapeo linfático es un método seguro de etapificación en cáncer de mama sin ganglios palpables; actualmente el procedimiento se debe efectuar sólo bajo protocolo y no se recomienda como el método estándar de tratamiento.

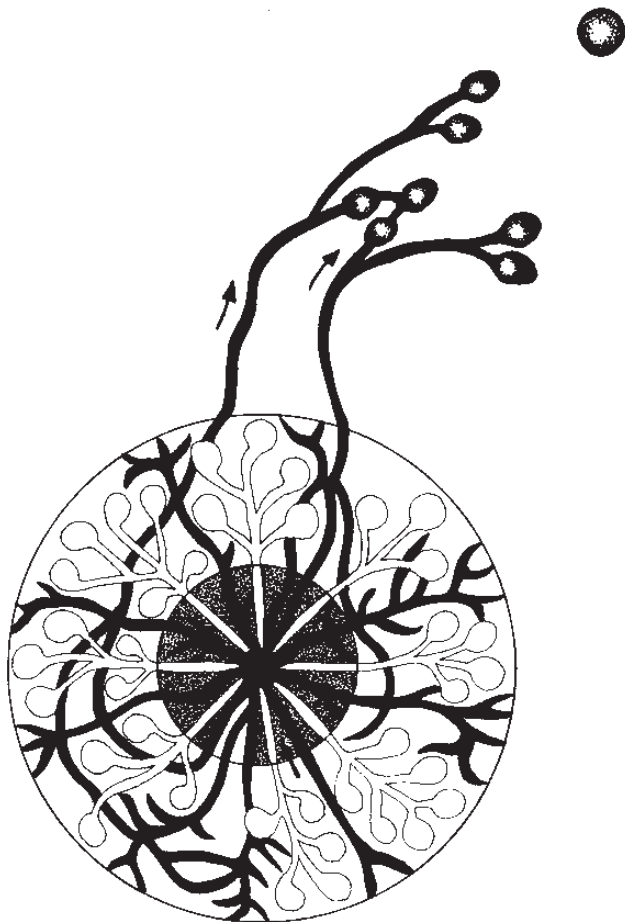


Figura 4. El drenaje linfático dérmico y parenquimatoso de la mama es común. El plexo subareolar drena la linfa de la piel y la glándula hacia la axila, el ganglio centinela es común para toda la región de la mama.

Validación del mapeo en el hospital de oncología

En el año 2000 en el Servicio de tumores de mama del Hospital de Oncología del CMN SXXI, IMSS, iniciamos un protocolo prospectivo en el que durante un año se ha incluido a 62 pacientes con cáncer de mama invasor etapas I y II sin ganglios axilares palpables, todas las pacientes fueron sometidas a mapeo linfático con colorante azul patente V inyectado en la región subareolar vía subdérmica, identificación del GC, estudio transoperatorio del mismo y disección axilar independientemente de su estado histopatológico; el objetivo fue conocer el índice de éxito de identificación del GC con esta técnica, y la sensibilidad del ganglio para predecir el estado histológico de los demás ganglios. En 10 pacientes la técnica fue combinada, azul patente y nanocoloide marcado con Tc⁹⁹ inyectado por la misma vía 20 minutos antes de la intervención quirúrgica, la radiactividad en la axila se identificó con gamma sonda transoperatoria (NavigatorTM o Neoprobe 2000TM).

En la primera evaluación de la serie con 47 pacientes el índice de éxito para identificar el GC fue de 98.7%⁽²⁷⁾.

Material y método

Se incluyeron 62 pacientes con carcinoma ductal infiltrante etapas I y II sin ganglios axilares palpables, inmediatamente posterior a la intubación anestésica a todas se les inyectó 3 cc de colorante azul patente V en la región subareolar vía subdérmica, con la técnica descrita anteriormente. En 10 pacientes se efectuó técnica combinada con nanocoloide Tc⁹⁹ (3mCi) inyectado de la misma forma que el colorante. Se identificó el conducto aferente en la región axilar y fue disecado hasta encontrar el ganglio centinela definido como el azul y/o radiactivo en el trayecto de la vía linfática. El ganglio o ganglios encontrados se enviaron a estudio transoperatorio y se procedió a realizar la cirugía planeada (mastectomía o segmentectomía mamaria y linfadenectomía axilar de los tres niveles).

Cuadro I.

Estudio transoperatorio del ganglio centinela	Resultado histológico de ganglios axilares	
	Con metástasis	Sin metástasis
Con metástasis (+)	13 (VP)	5 (FP)
Sin metástasis (-)	1 (FN)	39 (VN)
Total	58 pacientes	

Relación de estudio transoperatorio con resultado histológico de ganglios axilares (pieza de linfadenectomía axilar). VP = Verdadero positivo, FP = Falso positivo, FN = Falso negativo, VN = Verdadero negativo. N = 58 pacientes.

Se calculó sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo con intervalos de confianza de 95% y likelihood ratio.

Criterios de inclusión. Diagnóstico histológico previo de carcinoma ductal infiltrante, etapas I y II sin ganglios axilares palpables (T1, T2 y T3, N0, M0).

Criterios de exclusión. Pacientes con antecedente de tumorectomía mamaria como método diagnóstico y/o de biopsia axilar, pacientes embarazadas y pacientes que no desearan participar en el estudio.

Resultados

En la primera parte del estudio en el que se evaluaron a 47 pacientes, la tasa de éxito para identificar el GC fue de 98.7%⁽²⁷⁾; la evaluación final fue de 62 pacientes⁽⁶⁾; se identificó al GC en 58/62 pacientes (índice de éxito de 93.5%), el estudio transoperatorio demostró metástasis en 18/58 pacientes (31%); y en 40 pacientes (68.9%) el GC se reportó sin tumor. Sólo una paciente con GC negativo tuvo metástasis en otros ganglios (falso negativo).

La sensibilidad es de 92.8% y la especificidad de 88.6%, razón de verosimilitud (Likelihood ratio) positiva de 8.16 y negativa de 0.0810, el valor predictivo positivo es de 72.2% y el valor predictivo negativo de 97.5% (en el Cuadro II se muestran los resultados de sensibilidad/especificidad e intervalos de confianza al 95%).

No hubo resultados falsos positivos. Ninguna de las 39 pacientes con GC negativos en el estudio definitivo, tuvieron metástasis en los otros ganglios axilares.

Doce pacientes con metástasis en el GC presentaron metástasis en otros ganglios de la pieza de disección (66%) y en 6/18 el único sitio de metástasis fue el GC, este hallazgo no tuvo relación con el tamaño de la metástasis en el GC (< 2 mm o > 2 mm).

Estos resultados confirman que la técnica de mapeo linfático con azul patente inyectado en la región subareolar vía subdérmica tiene alto índice de éxito en la identificación del ganglio centinela y que éste es un marcador del estado histológico de la axila. El mapeo nos permitirá etapificar satisfactoriamente a las pacientes con cáncer de mama sin ganglios axilares palpables y en la presente serie podría haber evitado la linfadenectomía axilar con su consecuente morbilidad en 69% de las pacientes.

Futuro del mapeo linfático en cáncer de mama

Actualmente hay estudios prospectivos, al azar en desarrollo, que nos permitirán saber si la detección temprana de metástasis ganglionares y su tratamiento, incrementa el control regional y la supervivencia de las pacientes, así como el impacto del GC en la calidad de vida, la morbilidad y los costos de tratamiento, los resultados se tendrán en 3 a 9 años⁽²⁸⁾.

Cuadro II. Cálculo de sensibilidad/especificidad y valor predictivo; el intervalo de confianza se calculó con la prueba exacta binomial

Parámetro	Valor	IC 95%	Likelihood ratio (+)
Sensibilidad	13/14 (93%)	66.1 a 99.8	8.16
Especificidad	39/44 (88.6%)	75.4 a 96.2	Likelihood ratio (-)
V. predictivo (+)	13/18 (72.2%)	46.5 a 90.3	0.810
V. predictivo (-)	39/40 (97.5%)	86.8 a 99.9	

Likelihood ratio (+) = sensibilidad/tasa de falsos positivos = 0.928/0.1136 = 8.16

Likelihood ratio (-) = tasa de falsos negativos/especificidad = 0.071/0.8863 = 0.0810

Existen aspectos técnicos que deberán ser resueltos a futuro, como saber cuál es el mejor radiofármaco, el volumen y la dosis ideales del mismo que permita efectuar el procedimiento con seguridad para el personal de salud y que ofrezca una cantidad tal de radiactividad que podamos identificar adecuadamente en el transoperatorio.

Probablemente el aspecto más importante será conocer el valor de las micrometástasis o metástasis detectadas con inmunohistoquímica en el GC y su impacto en la supervivencia, para lo cual la EORTC ha iniciado el protocolo multicéntrico (AMAROS) en el que se espera reunir 4,000 pacientes, las que tengan estudio transoperatorio negativo del GC, pero micrometástasis (menor a 2 mm) en el estudio definitivo o positividad a citoqueratina en inmunohistoquímica serán al azar entre disección axilar y radioterapia. Se espera concluir la selección de pacientes en tres años. Finalmente el resultado del tratamiento de las pacientes con GC metastásico en la cadena mamaria interna nos permitirá conocer el impacto de estas metástasis, el pronóstico y saber si es de utilidad identificarlas en el momento del tratamiento inicial⁽²⁹⁾.

Referencias

- Cabañas RM. Tesis: Valoración quirúrgica de la linfadenografía. Asunción, Paraguay. Facultad de Ciencias Médicas. 1969.
- Cabañas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977;39:456-66.
- Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992;127:392-99.
- Krag DN, Weaver JC, Alex JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol* 1993;2:335-39.
- Gallegos-Hernández JF, Gutiérrez F, Barroso S, Labastida S, Reséndiz J. Identificación del ganglio centinela con azul patente V en pacientes con melanoma cutáneo. *Gac Med Mex* 1998;134(4):285-288.
- Gallegos-Hernández JF, Chávez MA, Nájera I, Ramírez ML, Durán M. Mapeo linfático y biopsia del ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama. *Gac Med Mex* (Submitted for publication).
- Fisher B, Montague E, Redmond C, Barton B, Borland D, Fisher ER, Bauer M, Wolmark N, Wickerman L, Deutsch M, Margolese R, Foster R. Ten-year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. *N Engl J Med* 1985;312:674.
- Rutgers EJT, Nieweg OE. How to do sentinel node biopsy in breast cancer. *Ann Chirur Gynecol* 2000;89:331-35.
- Nieweg OE, Rutgers EJT, Jansen L, et al. Is lymphatic mapping in breast cancer adequate and safe? *World J Surg* 2001;25:780-788.
- Rubio IT, Limberg S. Techniques of sentinel lymph node biopsy. *Semin Surg Oncol* 2001;20:214-223.
- Nieweg OE, Jansen L, Valdés Olmos RA, Rutgers EJT, Peterse JL, Hoefnagel KA, Kroon BBR. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Eur J Nucl Med* 1999;26(Suppl):S11-S16.
- Early breast cancer trialists' collaborative group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet* 1998;352:930-42.
- Wolf AC, Davidson NE. Primary systemic therapy in operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:1558-1569.
- Mamounas EP, Fisher B. Preoperative (neoadjuvant) chemotherapy in patients with breast cancer. *Semin Oncol* 2001;28(4):389-399.
- Le Boudec G, Charrier S, Cure H, Peffault de Latour M, et al. Neoadjuvant chemotherapy of breast cancer. Role of surgery in cases of complete clinical response. *Presse Med* 1999;28(39):2145-8.
- George ML, Hale PC, Gumpert JR, et al. The use of neoadjuvant CMF to avoid mastectomy. *Eur J Surg Oncol* 1999;25(1):50-3.
- Meric F, Mirza NQ, Buzdar AU, et al. Prognostic implications of pathological lymph node status after preoperative chemotherapy for operable T3 N0 M0 breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2000;7:435-440.
- Breslin BT, Cohen L, Sahin A, et al. Sentinel lymph node biopsy is accurate after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:3480-86.
- Tanis PJ, Nieweg OE, Valdés Olmos RA, Kroon BBR. Anatomy and physiology of lymphatic drainage of the breast from the perspective of sentinel node biopsy. *J Am Coll Surg*; 192:399-409.
- Sappey MPC. Injection, preparation et conservation des vaisseaux lymphatiques. Thèse pour le doctorat en médecine, número 241. París, France Rignoux Imprimeur de la Faculté de Médecine; 1834.
- Borgstein PJ, Pijpers R, Comans EF, Van Diest PJ, Boom RP, Meijer S. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: guidelines and pitfalls of lymphoscintigraphy and gamma probe detection. *J Am Coll Surg* 1998;186:275-283.
- Valdés Olmos RA, Jansen L, Hoefnagel CA, Nieweg OE, Muller SH, Rutgers EJT, Kroon BBR. Evaluation of mammary lymphoscintigraphy by single intratumoral injection for sentinel node identification. *J Nucl Med* 2000;41(9):1500-1506.
- Valdés Olmos RA, Jansen L, Hoefnagel CA, et al. Evaluation of mammary lymphoscintigraphy by single intratumoral injection for sentinel node identification. In: Jansen L Editor. Sentinel node biopsy. Evolving from melanoma to breast cancer Utrecht, the Netherlands: Febodruk BV; 2000. p. 131-149.
- Freedman GM, Foble BL, Nicolau N, et al. Should internal mammary lymph nodes in breast cancer be a target for the radiation oncologist? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:801-3.

25. Lagios MD, Silverstein MJ. Sentinel node biopsy for patients with DCIS: a dangerous and unwarranted direction. *Ann Surg Oncol* 2001;8: 275-277.
26. Rosner D, Bedwassi RN, Vana J, Backer HW, Murphy GP. Noninvasive breast carcinoma: results of a national survey by the American College of Surgeons. *Ann Surg* 1980;192:139-147.
27. Zavotsky J, Hansen NM, Brennan MB, Turner RR, Giuliano AE. Lymph node metastasis from ductal carcinoma *in situ* with microinvasion. *Cancer* 1999;85:2439-43.
28. Hansen NM, Giuliano AE. Lymphatic mapping in breast cancer. In: Nieweg OE, Essner R, Reintgen DS, Thompson JF, editors. *Lymphatic mapping and probe applications in oncology*. New York: Marcel Dekker, Inc; 2000.p.167-183.
29. Dessureault S, Dupont E, Sohns A, Berman C, Ku NN, Cox C, Reintgen DH. Early results of breast cancer lymphatic mapping from the H. Lee Moffit Cancer Center: no axillary recurrences in breast cancer patients after a negative sentinel lymph node biopsy. Abstract no. 1. 23rd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. San Antonio, Tx, USA: 2000.
30. Veronesi U, Galimberti V, Zurrada S, et al. Sentinel node biopsy as an indicator for axillary dissection in early breast cancer. *Eur J Cancer* 2001;37:454-8.
31. Gallegos Hernández JF, Chávez García MA, Labastida AS, Ramírez RML, Durán MMA, Morales NR. Inyección subdérmica y subareolar de azul patente V para mapeo linfático en pacientes con cáncer de mama. *Oncología* 2000 (submitted for publication).
32. Haddad FF, Shivers SC, Reintgen DS. Historical perspectives and future applications. In: Reintgen DS editor. *Radioguided surgery. The changing face of general surgery and surgical oncology*. *Surg Oncol Clin North Am* 1999;8:391-400.
33. Kroon Bin BR, Nieweg OE, Jansen L, Rutgers EJT. The future of lymphatic mapping and sentinel node biopsy. In: Nieweg OE, Essner R, Reinteng DS, Thompson JF, New York: Editors. *Lymphatic mapping and probe applications in oncology*. New York. Marcel Dekker, Inc; 2000.p.359-69.