

Cirugía y Cirujanos

Volumen
Volume **70**

Número
Number **5**

Septiembre-Octubre
September-October **2002**

Artículo:

Linfadenectomía radioguiada del ganglio centinela en cáncer de mama

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

Linfadenectomía radioguiada del ganglio centinela en cáncer de mama

Dr. José Francisco Gallegos-Hernández,* Dr. Manuel Aranda-Soto,* Dra. Rosalba García,**
Dr. Gelasio Zarco-Espinosa,* Dr. Pablo Pichardo,** Dr. Oscar Armando Melhado-Orellana*

Resumen

Introducción: la identificación del ganglio centinela (GC) permite estadificar adecuadamente a las pacientes con cáncer de mama sin necesidad de disección radical de axila. El éxito en su detección depende principalmente de la técnica utilizada y los sitios de inyección del material de linfografía.

Objetivo: describir la técnica de linfadenectomía radioguiada del GC, asociando al radiocoloide la inyección subareolar de azul patente V vía subcutánea. Conocer la sensibilidad del procedimiento y el índice de éxito en la identificación del primer relevo ganglionar en pacientes con cáncer de mama invasor sin ganglios axilares palpables. Comprobar que el GC es común para la piel y parénquima mamarios.

Material y métodos: se describe la técnica de mapeo linfático con radiocoloide y azul patente V en una serie de 22 pacientes. Se efectuó linfograma preoperatoria con 3mCi de nanocoloide (Tc^{99m}) intratumoral, se identificó el GC y se marcó la piel suprayacente, el día de la intervención se injectó colorante subareolar, el GC se identificó por su tinción y por la radiactividad detectada con Neoprobe 2000TM. Todas las pacientes se sometieron a disección radical de axila. Se calculó la sensibilidad, valor predictivo positivo, negativo y tasa de falsos negativos.

Resultados: fueron 22 pacientes, en todas se identificó al menos un GC axilar en la linfogramma preoperatoria, dos (9%) tuvieron además un GC en la cadena mamaria interna, ninguna mostró drenaje supraclavicular. En transoperatorio al menos un GC fue identificado en todas las pacientes. La tasa de falsos negativos fue 0 y 73% no tuvieron metástasis, ni en el GC ni en los demás ganglios axilares. El valor predictivo negativo es de 100%.

La linfadenectomía radioguiada del GC tiene índice de éxito de 100% sin falsos negativos en la presente serie. El drenaje linfático de la glándula mamaria, es a través del plexo de

Summary

Introduction: Identification of the sentinel node (SN) allows appropriate staging of patients with breast cancer without the need of axillary radical dissection. Success in its detection depends mainly on technique used and injection sites of lymphography.

Objective: Our objective were to describe radio-guided lymphadenectomy technique of SN, associating blue dye subareolar injection to radiocolloid, to perceive sensitivity of the procedure and index of success in identification of the first nodal relay in patients with invasive breast cancer without palpable axillary nodes, and to prove that SN is common for mammary skin and parenchyma.

Material and methods. We described lymphatic mapping technique with radiocolloid and patent V blue dye in a series of 22 patients. Preoperative lymphography with 3mCi of intratumoral nanocolloid (Tc^{99m}) was carried out, SN was identified, and supra-adjacent skin was marked; the day of the proceeding subareolar dye was injected, SN was identified by its blue color dye, and radioactivity was detected with Neoprobe 2000TM. All patients were subjected to axillary radical dissection. Sensitivity, positive and negative predictive values, and rate of false negative were calculated.

Results. The study comprised 22 patients; at least one axillary SN was identified in preoperative lymphogammagraphy of all patients; two (9%) also had one SN in internal mammary chain and showed supraclavicular drainage. Transoperatively, at least one SN was identified in all patients. Rate of false negative was 0, and 73% of patients did not show metastasis in SN and in other axillary nodes. Negative predictive value was 100%.

SN radio-guided lymphadenectomy had a success rate of 100% without false negatives in this series. Lymphatic drainage of the mammary gland is through Sappey's plexus toward one sentinel node, evidenced by finding the node dyed with blue and radioactive.

* Departamento de Cirugía.

** Medicina Nuclear.

Hospital de Oncología del CMN SXXI IMSS.

Solicitud de sobretiros:

Dr. José Francisco Gallegos Hernández

División de cirugía. Hospital de Oncología CMN SXXI IMSS, Av. Cuauhtémoc 330.

Col. Doctores. 06725. México, D.F. gal61@prodigy.net.mx

Recibido para publicación: 24-04-2002.

Aceptado para publicación: 11-07-2002.

Sappey hacia un mismo ganglio centinela, que se demuestra al encontrar el ganglio teñido de azul y radiactivo. El mapeo realizado sólo con colorante tiene una tasa de éxito en la identificación del ganglio centinela menor y no identifica sitios de drenaje extraxilar, la asociación de radiocoloide inyectado intratumoralmente y colorante incrementa la tasa de éxito e identifica ganglios centinelas de localización extraxilar.

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

Mapping carried out only with dye has a lower rate of success in identification of sentinel node and does not identify extra-axillary drainage sites; association of radiocolloid injected intratumorally and dye increases success rate and identifies sentinel nodes in extra-axillary sites.

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

Introducción

El estado histopatológico de los ganglios axilares es el factor pronóstico más importante en pacientes con cáncer de mama y la disección radical de axila (DRA), es el procedimiento tradicional para establecer la presencia de metástasis ganglionares⁽¹⁾, sin embargo, en pacientes con etapas I y II sin ganglios axilares palpables la posibilidad de metástasis ganglionares ocultas oscila entre 10% y 40%, ello implica que aproximadamente 60% de las piezas de linfadenectomía axilar no tendrán metástasis^(2,3).

La morbilidad de la DRA varía entre 10 y 50% debido a linfedema del brazo, disminución del arco de movilidad de la articulación acromio-clavicular y parestesia en la cara interna de la extremidad superior⁽¹⁾, se estima que 40% de las pacientes sometidas a DRA presentaran linfedema agudo del brazo y 10% linfedema crónico, la DRA de los niveles I y II ha disminuido la frecuencia de linfedema crónico a 5%^(3,4), no así la de linfedema agudo, ni las alteraciones de sensibilidad y movilidad. En síntesis, la DRA rutinaria en etapas iniciales de cáncer de mama sin ganglios axilares palpables ofrece 40% de morbilidad y es probablemente un procedimiento innecesario en alrededor de 60% de las pacientes.

El mapeo linfático es una técnica que permite estadificar a las pacientes y seleccionar a las candidatas a DRA⁽⁵⁾; fue desarrollada por Morton⁽⁶⁾ en pacientes con melanoma cutáneo; gracias a ella se puede identificar al ganglio que recibe en primer lugar la linfa de la zona problema; el estado histopatológico de este ganglio, el ganglio centinela (GC), predice el estado de los demás ganglios de la zona linfoportadora.

El concepto del GC está basado en la teoría de Halsted de la diseminación secuencial del cáncer de mama y tiene dos principios básicos: 1. la existencia de un drenaje linfático ordenado y predecible, y 2. la existencia y funcionamiento como filtro de las células tumorales de un primer relevo ganglionar⁽⁷⁾. La presencia de un GC negativo a metástasis permitiría, en teoría, estadificar con seguridad a las pacientes sin necesidad de efectuar DRA, por otro lado, las metástasis en el GC identificarían a las candidatas a disección ganglionar axilar.

La identificación del GC o mapeo linfático se puede efectuar con la inyección de un colorante para linfografía, de un radioisótopo detectando la radiactividad con gamma sonda transoperatoria (linfadenectomía radioguiada) o con la combinación de ambos. La asociación de colorante y radiocoloide es la técnica actualmente más recomendada debido a que incrementa la tasa de éxito en la identificación del GC, disminuye el índice de falsos negativos e identifica los sitios de drenaje linfático extraxilar⁽⁷⁾.

Han sido descritos diversos sitios de inyección del material de linfografía (colorante o coloide): peritumoral, intratumoral, intradérmica, subdérmico en el cuadrante del tumor y subareolar⁽⁸⁾, aún existe controversia en cuanto a cuál es el sitio que ofrece mayor seguridad e índice de éxito; la inyección intra o peritumoral se asocia a un índice de éxito menor, aunque cuando se efectúa con radiocoloide, permite identificar sitios de drenaje extraxilar (cadena mamaria interna y supraclavicular)^(9,10), la inyección subareolar tiene un índice de éxito mayor aunque en teoría no identifica el GC específico de la zona del tumor y tiene la supraclavicular desventaja de no identificar sitios de drenaje extraxilar. Está basada en el concepto de que tanto el parenquima mamario como la piel de la glándula tienen al ectodermo como origen embrionario común, el drenaje linfático mamario parenquimatoso y dérmico confluye en el plexo subdérmico-subareolar de Sappey (Figura 1) y drena a un mismo GC en la axila^(10,11), esto ha sido demostrado al encontrarse el GC teñido azul y radiactivo cuando se inyecta el coloide intratumoralmente y el colorante vía subdérmica^(12,13).

Los estudios de los microlinfáticos de la piel han mostrado que existe una vasta red linfática que inicia en los prelinfáticos capilares de la capa papilar, que se interconectan con capilares en la dermis y drenan en una extensa red de colectores subdérmicos, el flujo de esta red es alto, se estima en alrededor de 2.8 cm/min, lo que explica en parte porque el GC es más fácilmente localizable cuando la inyección es subareolar que cuando es intratumoral^(10,14).

Los objetivos del presente artículo son: describir la técnica de mapeo linfático con colorante inyectado en la región subareolar y con radiocoloide inyectado intratumoralmente

conocer el índice de éxito del procedimiento y saber si el ganglio centinela es común para toda la glándula mamaria.

Material y métodos

Estudio prospectivo iniciado en enero del 2000 y cerrado en enero del 2002, en este período 87 pacientes con diagnóstico de cáncer invasor de mama sin ganglios axilares palpables se sometieron a mapeo linfático con biopsia del ganglio centinela; en 65 el procedimiento se efectuó sólo con colorante y en 22 (analizadas en el presente artículo) se utilizó la técnica combinada con inyección intratumoral de radiocoloide y subareolar de colorante azul patente V.

Todas las pacientes tuvieron corroboración por citología o biopsia de la neoplasia y se etapificaron de acuerdo a AJCC sexta edición 2002⁽¹⁵⁾. Las 22 pacientes tuvieron carcinomas mamarios invasores sin ganglios axilares palpables en el momento de la programación a cirugía.

Linfogammagrafía preoperatoria (Figura 2). El día previo a la cirugía se inyectaron intratumoralmente 3mCi de Nanocoloide (Nanocoll™) en 0.2 ml de solución fisiológica y se efectuó linfogammagrafía en forma dinámica y estática con imágenes inmediatas, a la hora, dos horas y cuatro horas posterior a la inyección. Con la paciente bajo la gammacámarra se identificó el área de drenaje linfático y se marcó sobre la piel con tinta china el sitio del GC, lo cual permite al cirujano en el momento de la intervención la fácil identificación del sitio de mayor radiactividad. La linfogammagrafía preoperatoria permite identificar el o los sitios de drenaje y el número de ganglios centinelas a disecar en el momento de la intervención.

Identificación del GC. El día de la cirugía, ya en el quirófano se inyectan 3 cc de colorante azul patente V (Laboratorio Guerbet, Aulnay-sous-Bois, France) en la región subareolar (Figura 3) se da masaje a la mama durante 10 minu-

tos, lo que facilita la difusión del colorante y posteriormente se procede a la incisión axilar.

Es recomendable hacer al menos 4 mediciones de cuentas de radiactividad en 10 segundos con la gamma sonda Neoprobe 2000^{Jonson & Johnson™}, para identificar y estar seguros de que se trata de un ganglio que ha captado el radiocoloide; en la marca de tinta china se hace la primera medición o preincisional para identificar el sitio de mayor actividad o “punto caliente” la sonda debe de llevar el colimador, lo que evita la “contaminación” con la radiactividad proveniente del sitio de inyección.

La búsqueda del GC debe de ser visual y radioguiada por la gama sonda de tal manera que al incidir la axila la disección será muy cuidadosa para identificar sin lesionar el conducto aferente teñido de azul el que nos lleva hasta el GC, en ese momento se efectúa la segunda medición de cuentas en 10 segundos (*in-vivo*) colocando la sonda sobre el ganglio, se mueve la punta de la sonda a un sitio vecino al ganglio y se hace la tercera medición o medición de actividad de fondo, las cuentas en 10 segundos deberán ser 10 veces menores que la *in-vivo* lo cual corrobora se trata del GC independientemente de que esté teñido de azul o no.

Las cuentas *in-vivo* son generalmente mayores a la preincisional debido a la cercanía del ganglio con la sonda (Cuadro I); se extrae el GC y se efectúa la medición *ex vivo* (Figura 1) poniendo el ganglio sobre la punta de la sonda lejos del área axilar, esta medición corrobora que se trata del ganglio centinela y no que se mide otro punto caliente en la axila.

Si en la linfogammagrafía previa se habían identificado dos o más ganglios centinelas se continúa la disección de los conductos linfáticos teñidos hasta encontrar el segundo o tercer relevo efectuando las mismas mediciones con la sonda gamma (*in-vivo*, actividad de fondo y *ex-vivo*); si se había demostrado un solo relevo se introduce la sonda en la axila para verificar la ausencia de radiactividad, las cuentas en 10 segundos no deben de rebasar 10 veces la actividad de fondo, de lo contrario indica la presencia de otro “punto caliente”, aunque éste no se haya visualizado en la linfografía previa.

Se deberá de tomar como ganglio centinela a todo aquel que esté teñido de azul y sea radiactivo, esté sólo teñido o sea sólo radiactivo con las características mencionadas anteriormente.

Todos los ganglios centinelas fueron estudiados en forma transoperatoria con técnica de citología por impronta y en forma definitiva con cortes transversales y tinciones H y E, no se efectuó inmunohistoquímica.

Todas las pacientes de esta serie fueron sometidas a linfadenectomía axilar estándar de los tres niveles posterior al mapeo linfático.

Se calculó la sensibilidad (verdaderos positivos/verdaderos positivos + falsos negativos x 100), el valor predictivo negativo (verdaderos negativos/verdaderos negativos + falsos negativos x 100), el valor predictivo positivo (verdade-



Figura 1. La medición de la radiactividad *ex vivo*, fuera del área de mapeo permite asegurarse de que se trata del ganglio centinela.

ros positivos/verdaderos positivos + falsos positivos x 100) y la tasa de falsos negativos (falsos negativos/falsos negativos + verdaderos positivos).

Resultados

Se incluyeron 22 pacientes, uno en etapa I, 16 en etapa IIA (T2, N0), tres en etapa IIB (T3, N0) y dos en etapa IIIA, que habían recibido tres ciclos de quimioterapia neoadyuvante y presentaron respuesta completa axilar (ausencia de ganglios axilares palpables).

Ninguna de las pacientes tenía ganglios axilares palpables en el momento de la cirugía.

El cuadro I muestra los conteos de radiactividad medidos con el Neoprobe 2000™. La media de cuentas en 10 segundos de la medición *in vivo* fue de 201, de la medición *ex vivo* de 103 y la media de la actividad de fondo fue de 6.

La linfogammagrafía preoperatoria identificó al menos un ganglio centinela axilar en todas las pacientes, dos pacientes (9%) mostraron además de drenaje axilar un ganglio centinela en la cadena mamaria interna, ambas pacientes con tumores en cuadrantes externos, ninguna presentó drenaje supraclavicular.

En 22/22 pacientes se localizó al menos un ganglio centinela (índice de éxito de 100%), la media de ganglios centinelas encontrados fue de dos todos los ganglios identificados como centinelas se encontraron teñidos de azul y radiactivos.

Todas las pacientes tuvieron el GC en el primer nivel axilar y en 5 (22.7%) se encontró un segundo relevo centinela (azul y radiactivo) en el nivel II, ninguna tuvo ganglio centinela en el tercer nivel axilar.

En 16 pacientes (73%) no se encontraron metástasis en el GC, en seis pacientes (28%) hubo metástasis en el GC, cuatro de ellos tuvieron metástasis en otros ganglios axilares y 2/6 tuvieron metástasis sólo en el GC (33.3%). Ningún paciente con GC negativo tuvo metástasis en otros ganglios axilares (índice de falsos negativos = 0).

La sensibilidad del estudio es de 100%, el valor predictivo negativo es de 100% y el valor predictivo positivo de 20%.

Discusión

El término GC fue utilizado en 1977, por Cabañas quien describió la presencia permanente y en el mismo sitio de un primer relevo ganglionar inguinal en pacientes con cáncer de pene⁽¹²⁾; pocos autores pudieron reproducir su estudio y el tema fue abandonado. En 1991 Morton⁽⁶⁾ retoma el concepto y encuentra que en felinos la linfa dérmica de determinada región drena a un primer relevo específico, el cual no necesariamente está en el mismo sitio como Cabañas había mencionado años antes, pero sí en la ruta directa de drenaje linfático. Este concepto lo aplica en pacientes con melanoma cutáneo en los que existía la controversia de efectuar o no linfadenectomía electiva y encuentra que el GC permite estadificar adecuadamente a

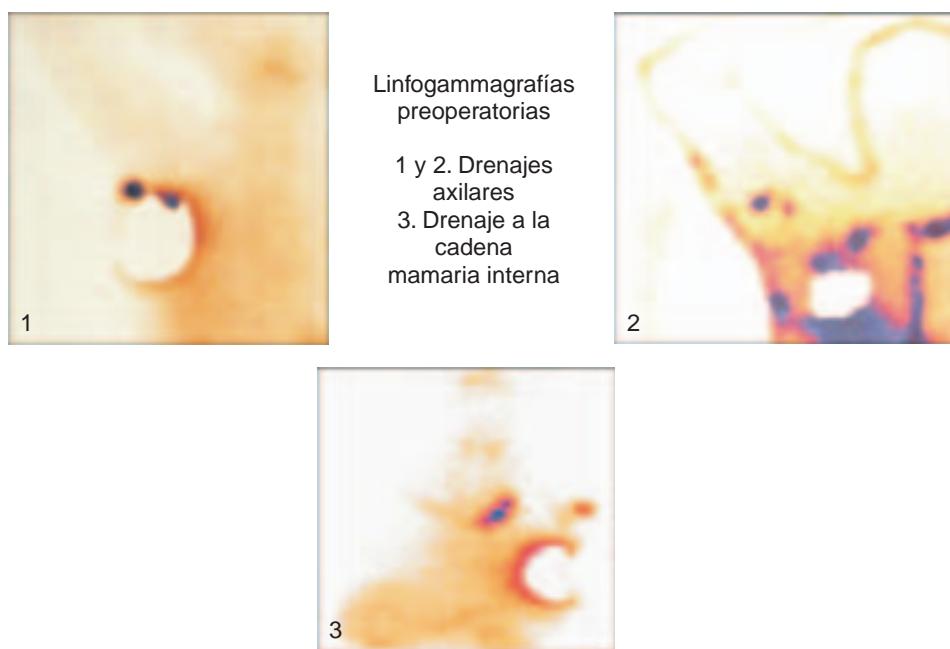


Figura 2.

los pacientes, y conocer cuáles se beneficiarían con el procedimiento.

En 1994 fue publicado el primer artículo de mapeo linfático en cáncer de mama efectuado sólo con colorante, por Giuliano y colaboradores⁽¹⁶⁾.

Definición del ganglio centinela: Se han hecho diversas definiciones del GC, la primera corresponde a Morton: "Es el primer ganglio linfático en la ruta de drenaje que recibe la linfa de la zona problema".

También se ha definido como el ganglio más cercano al tumor, sin embargo esto no es cierto, porque ganglios más aleja-

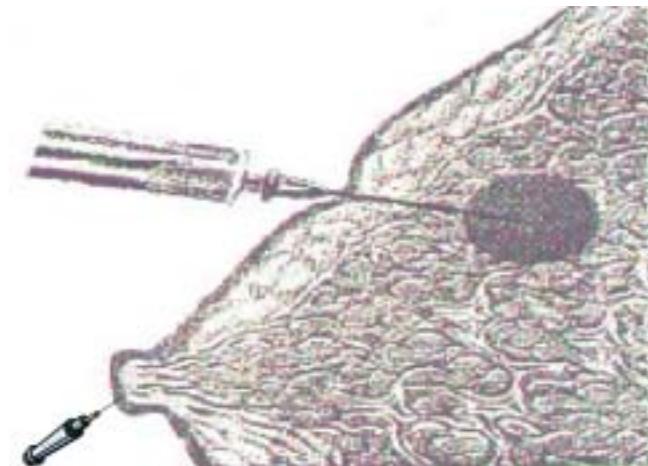


Figura 3. La inyección del colorante azul patente V se hace en la región subareolar vía subdérmica (jeringa 1) y el colorante se inyecta intratumoralmente el día previo a la cirugía.

Cuadro I. Corte de radiactividad ganglionar en 10 seg

Paciente	Medición preincisión	Medición <i>In vivo</i>	Actividad de fondo	Actividad <i>Ex vivo</i>
1	165	120	2	219
2	250	150	4	60
3	37	62	3	33
4	42	967	6	125
5	15	52	11	53
6	18	20	8	15
7	9	34	2	20
8	93	151	1	110
9	53	298	10	192
10	7	4	0	4
11	84	143	12	93
12	70	90	6	50
13	59	97	3	30
14	124	121	12	29
15	110	115	6	62
16	116	250	5	110
17	250	287	8	127
18	223	293	19	201
19	117	310	6	193
20	147	314	3	182
21	210	410	2	253
22	87	152	1	110
Media	103	201	59	103

Muestra las cuentas en 10 segundos de las 4 principales mediciones, preincisional que señala el sitio de localización del GC y el sitio a incidir, *in vivo*, identifica el probable GC, actividad de fondo la que señala la diferencia entre la radiactividad en la paciente y la del GC, *ex vivo*, confirma que se trata del GC.

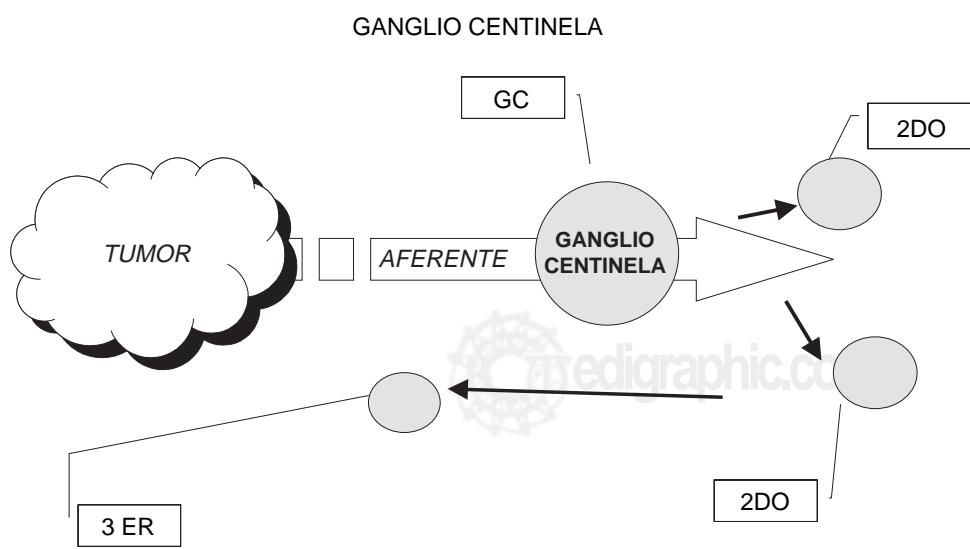


Figura 4. El GC no es necesariamente el ganglio más cercano al tumor, porque otros más distantes pueden recibir la linfa en forma directa, por ello es importante localizar el conducto linfático aferente.

dos del tumor pueden recibir la linfa antes que los más cercanos si no existe entre éstos y el tumor drenaje directo (Figura 4).

Otros han definido al GC como el primer ganglio que se hace visible en la linfogammagrafía preoperatoria, concepto que es parcialmente cierto, porque en ocasiones existe más de un GC con conductos linfáticos aferentes diferentes, alguno de ellos difunde el colorante y/o coloide en forma más rápida manifestándose primero, sin embargo, esto no impli-

ca que los que captan después no sean centinelas (Figura 5) si tomamos este concepto como cierto subetapificaríamos a algunas pacientes.

También se ha descrito al GC como el “más radiactivo” en la gammagrafía preoperatoria, sin embargo el ganglio más cercano a la gammacámara aparecerá más radiactivo aunque tenga menor cantidad de radiocoloide que uno más alejado con drenaje directo del sitio del tumor (Figura 6).

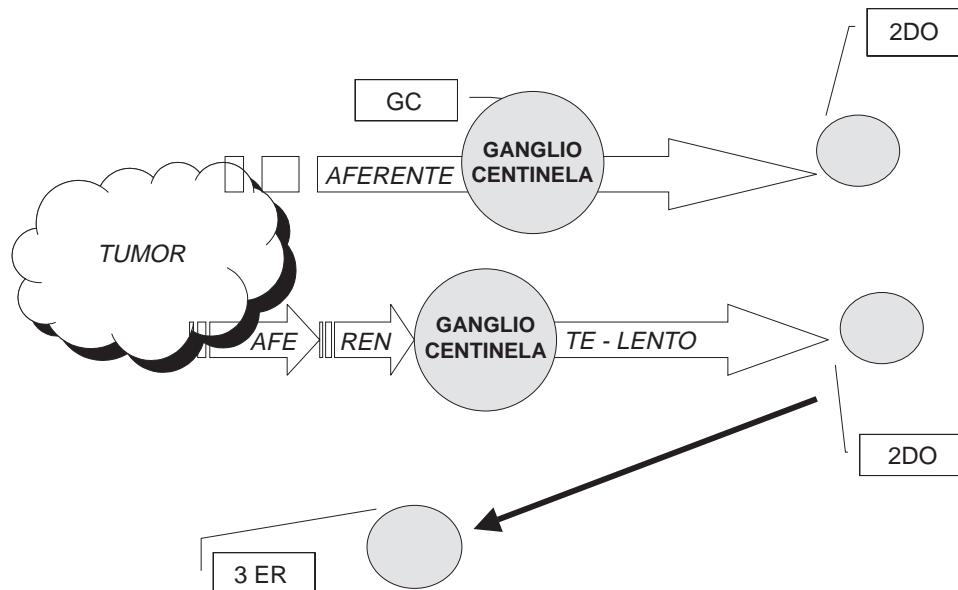


Figura 5. El GC no es necesariamente el primero que aparece en la linfogammagrafía preoperatoria, porque otros ganglios también centinela pueden recibir la linfa en forma más tardía y verse en la linfografía posteriormente.

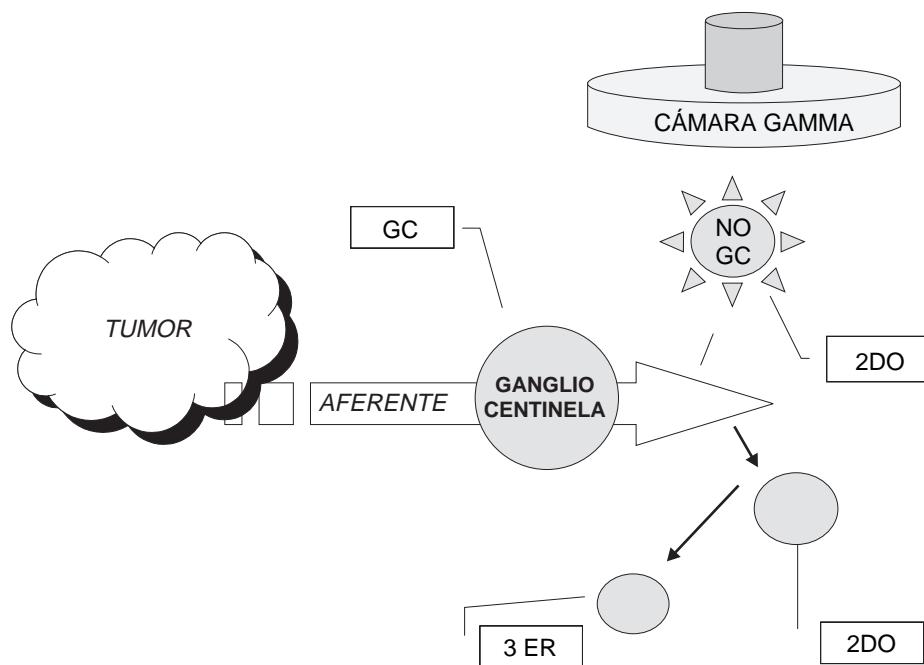


Figura 6. Ley inversa de la física: Un GC con doble cantidad de Tc99 que un segundo relevo será menos brillante que éste en la linfogammagrafía preoperatoria cuando la distancia entre el GC y la gammacámara sea el doble de la distancia entre la gammacámara y el segundo relevo, lo que explica por qué no necesariamente el ganglio más radiactivo es el centinela.

Por ello el concepto más aceptado es el de Morton, será considerado GC todo aquel que encontrándose en vía directa de drenaje linfático del tumor, capte el colorante y/o presente cuentas de radiactividad elevadas en el gammagrama transoperatorio⁽¹⁴⁾.

LIA para decidir tratamiento sistémico. A pesar de los continuos esfuerzos para definir el mejor y menos invasivo factor pronóstico en cáncer de mama, la disección axilar continúa siendo la mejor forma de etapificación de las pacientes con enfermedad localizada⁽¹⁷⁾, sin embargo, no puede ser considerada la única porque 25% a 35% de las pacientes sin ganglios axilares metastásicos muere por enfermedad sistémica en los 10 primeros años del diagnóstico, por ello, la decisión de terapia adyuvante sistémica no depende exclusivamente de la presencia de ganglios metastásicos, factores como el propio tamaño tumoral, el grado histológico, y nuclear, el estado de receptores y la invasión linfática y vascular identifican pacientes con alto riesgo de metástasis sistémicas aún sin ganglios axilares metastásicos; la revisión de la EBCTCG⁽¹⁹⁾ que incluye 69 estudios y 36,000 pacientes encontró 7% de mejoría en la supervivencia en pacientes sin ganglios metastásicos que reciben quimioterapia sistémica, de tal manera que la **LIA** ya no es necesaria para decidir el tratamiento sistémico y el mapeo linfático se presenta como una adecuada alternativa de etapificación con menor morbilidad⁽¹⁹⁾.

Sitio de la inyección: aún existe controversia en decidir cuál es mejor sitio de inyección, intratumoral o subdérmica; diversos estudios^(1,7,8) han demostrado que no existe diferencia en el número de GC identificados ni en el porcentaje de falsos negativos, sin embargo la técnica subdérmica permite identificar con mayor frecuencia el GC, y ha permitido concluir que el drenaje linfático mamario es específico por región y no por el sitio en el que se encuentra el tumor.

En la presente serie el índice de éxito con utilización de coloide y colorante es de 100%, mayor al grupo de pacientes en los que previamente se había efectuado el mapeo sólo con colorante (93%)^(20,21) todos los ganglios centinelas identificados se encontraron azules y radiactivos, lo cual demuestra que el relevo ganglionar que recibe la linfa de toda la glándula mamaria incluida la dermis es el mismo.

La linfadenectomía radioguiada del ganglio centinela combinada con azul patente V inyectado en el plexo linfático mamario de Sappey, permite identificar al primer relevo ganglionar en 100% de los casos en la presente serie sin falsos negativos.

La totalidad de la glándula mamaria tiene un drenaje linfático común a través del plexo subareolar hacia un solo ganglio centinela, lo que demostramos al encontrar el ganglio teñido de azul y radiactivo en las 22 pacientes a pesar de que los sitios de inyección del colorante y del azul fueron distintos (subareolar y parenquimatoso respectivamente).

La técnica combinada de mapeo permite identificar sitios de drenaje linfático extraxilar en pacientes con cáncer de mama.

Referencias

1. Giuliano AE, Jones RC, Brennan M, et al. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:345-350.
2. Bass SS, Cox CE, Ku NN, Berman C, Reintgen D. The role of sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *J Am Coll Surg* 1999;189:183-194.
3. Siegel BM, Mayzel KA, Love SM. Level I and II axillary dissection in the treatment of early-stage breast cancer. An analysis of 259 consecutive patients. *Arch Surg* 1990;125:1144-1147.
4. Kissin MW, Quercy della Rovere G, Easton D, Westbury G. Risk of lymphoedema following the treatment of breast cancer. *Br J Surg* 1986;73:580-584.
5. Kapteijn BAE, Nieweg OE, Peterse JL, et al. Identification and biopsy of the sentinel lymph node in breast cancer. *Eur J Sur Oncol* 1998;24:427-430.
6. 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;127:392-399.
7. Tanis PJ, Nieweg OE, Valdés-Olmos RA, Rutgers EJTh, Kroon BBR. History of sentinel node and validation of the technique. *Br Can Res* 2001;3:109-112.
8. Keshtgar MRS, Waddington WA, Lakhani SR, Ell PJ. Injection techniques. In: Keshtgar MRS, editor. *The sentinel node in surgical oncology*. Berlin, Germany: Springer;2000:p.193.
9. Rutgers EJTh, Jansen L, Nieweg OE, de Vries J, Cshrafford K, Kroon BBR. Technique of sentinel node biopsy in breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1998;24:316-319.
10. 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* 2001;192:399-409.
11. Kern KA. Sentinel lymph node mapping in breast cancer using subareolar injection of blue dye. *J Am Coll Surg*. 1999;189:539-545.
12. Cabanillas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977;39:456-466.
13. Borgstein PJ, Meijer S, Pipjers R. Intraderma blue dye to identify sentinel lymph node in breast cancer. *Lancet* 1999;349:1668-1669.
14. Kam PCA, Thompson JF, Uren RF. Microanatomy and physiology of the lymphatic system. In: Nieweg OE, Essner R, Reitgen DS, Thompson JF, editors. *Lymphatic mapping and probe applications in oncology*. New York: Marcel Dekker, Inc.;2000:p.378.
15. AJCC. *Cancer staging manual*. 6th ed. New York: Springer;2002.
16. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994;220:391-398.
17. van der Wall E. The sentinel node in breast cancer: implications for adjuvant treatment? *Eur J Nucl Med* 1999;26 (Suppl):S17-S19.
18. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group Polychemotherapy for Early Breast Cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet* 1998;352:930-942.
19. Kroon BBR, Jansen L, Rutgers EJTh, Nieweg OE. The future of lymphatic mapping and sentinel node biopsy. In: Nieweg OE, Essner R, Reitgen DS, Thompson JF, editors. *Lymphatic mapping and probe applications in oncology*. New York: Marcel Dekker, Inc., 2000;p.378.
20. Gallegos-Hernández JF. Cirugía estadificadora con mínima invasión axilar en cáncer de mama. El valor del ganglio centinela. *Ginecol Obstet Mex* 2002;70:7-10.
21. Gallegos-Hernández JF, Chávez- García MA, Melhado-Orellana OA. Periareolar blue dye injection for lymphatic mapping in breast cancer. Abstract #75. SSO. 55th Annual Cancer Symposium. *Ann Surg Oncol* 2002;(Suppl 9):S-62.