



Revista Venezolana de Oncología

IDENTIFICACIÓN DEL GANGLIO CENTINELA EN CÁNCER DE MAMA EXPERIENCIA EN LA UNIDAD DE MASTOLOGÍA DEL CENTRO CLÍNICO DE MATERNIDAD LEOPOLDO AGUERREVERE

PREMIO DR. "ALEJANDRO CALVO LAIRET"

DR. GERARDO HERNÁNDEZ MUÑOZ*; DR. RICARDO PAREDES HANY**; DRA. CARMEN ELENA MARÍN***;
DRA AISA MANO****; DR. JUAN HERNÁNDEZ RASQUIN*****

RESUMEN: Entre Mayo de 1998 y Julio de 1999 realizamos la identificación del ganglio centinela (GC) utilizando Azul de Isosulfan (LINFAZURIN 1%) en 40 pacientes con diagnóstico de carcinoma mamario, todos con ganglios clínicamente negativos. El GC fue determinado en 28 casos (70%), siendo este el único ganglio positivo en 8 (36,4%). Hubo 5 falsos negativos (22,7%). En los últimos 15 casos el porcentaje de detección subió a 73,3% y los falsos negativos solo representaron el 9,1% (1 caso). Desde Agosto 1999 hasta Agosto 2000 hemos realizado la determinación del GC mediante técnica combinada Linfazurin 1% (2,5 cc peritumoral 20 minutos antes de la intervención) + Tc99 (1.500 mCu 12 horas antes de la intervención) en 46 casos de 43 pacientes (3 pacientes con carcinoma bilateral), todos con axila clínicamente negativa. La identificación fue posible solo con azul en 3 de 46 casos (6,52%) y solo con Tec99 en 4 (8,69%) y en 42 de 46 (91,3%) al combinarlos. En un caso (2,17%) no fue posible localizar el ganglio centinela por ninguno de los dos métodos. La axila fue positiva en 13 de los 46 casos (28,26%), siendo el GC el único ganglio positivo en 6 de ellos (46,15. %). Obtuvimos 1 falso negativo en las 13 axilas positivas (7,69%). En nuestra experiencia, la sensibilidad del procedimiento combinado es del 92,3%, con una especificidad del 100%. El valor predictivo positivo es del 100% y el negativo 97,05%.

Conclusión La combinación de azul con el Tec99 es idónea para la identificación del GC, con una alta sensibilidad y especificidad del procedimiento.

INTRODUCCIÓN

La biopsia del Ganglio Centinela para cáncer de mama está ganando un amplio interés debido a la predicción

acertada del estado del resto de los ganglios axilares (95-100%). Es necesaria la realización de una curva de aprendizaje de no menos de 30-40 casos para dominar la técnica y así poder evitar extensas disecciones axilares de los ganglios regionales en casi el 70-80% de los pacientes con tumores $\leq$ de 3 cm., diámetro y axilas clínicamente negativas⁽¹⁾. Aunado a esto, el ganglio centinela permite al patólogo realizar estudios histopatológicos más minuciosos, con múltiples secciones y análisis por inmunohistoquímica, que rutinariamente no se realizan en la

* Jefe de la Unidad de Mastología. Clínica Leopoldo Aguerrevere. Caracas.

** Servicio de Patología Mamaria. Hospital Oncológico Luis Razetti. Caracas. Unidad de Mastología Clínica Leopoldo Aguerrevere. Caracas.

*** Unidad de Mastología. Clínica Leopoldo Aguerrevere. Caracas.

**** Medicina Nuclear Clínica Avila y Centro Médico Docente La Trinidad.

***** Médico Cirujano.

disección axilar estándar, los cuales permitirían detectar metástasis ocultas que de otra manera pasarían desapercibidas⁽¹⁻²⁾. La alta sensibilidad para detectar micrometástasis puede mejorar la selección de pacientes para la aplicación del tratamiento adyuvante, aunque la presencia de éstas no tiene bien definida su importancia clínica.

El propósito de este estudio es evaluar la experiencia de nuestra institución en establecer y desarrollar el mapeo linfático del cáncer de la mama.

MATERIAL Y MÉTODOS

En la Unidad de Mastología de la Clínica Leopoldo Aguerrevere, iniciamos la experiencia en la técnica del ganglio centinela en Mayo de 1998. desde esta fecha y hasta Julio de 1999 realizamos el procedimiento en 40 pacientes, todos con ganglios axilares clínicamente negativos, tumores $\leq$ de 5 cm., y diagnóstico previo de carcinoma de mama tanto por aguja fina y/o gruesa o alta sospecha del mismo para el corte congelado.

Los **Criterios de Inclusión** para la aplicación de la técnica del ganglio centinela que usamos incluyen a toda carcinoma, palpable o no, que sea evaluable desde el punto de vista clínico, radiológico y anatomopatológico y donde el tratamiento quirúrgico represente la extirpación del tumor primario y una disección axilar. La axila deber ser clínicamente negativa.

Los **Criterios de Exclusión** fueron: a) Embarazo o lactancia b) Cirugía previa en el mismo sitio, tanto en la mama como en la axila, al afectarse los trayectos linfáticos c) Multifocalidad o multicentricidad, ya que pueden afectarse más de un tronco linfático de drenaje, produciendo falsos negativos, d) Evidencia clínica de adenopatías axilares metastásicas, ya que existe cambio en el flujo linfático por el bloqueo mecánico si en ganglio centinela es sustituido por tumor e) El uso de quimioterapia neoadyuvante igualmente afecta el flujo linfático a la axila, aumentando el riesgo de obtener falsos negativos f) El uso de radioterapia previa a la mama, ya que igualmente afectaría el flujo linfático hacia la axila.

Utilizamos 2,5 cc de Linfazurin (Azul de Isosulfan al 1%), inyectado intra

parenquimatoso, peritumoral, hacia el área axilar de drenaje ipsilateral, aproximadamente 20 minutos previos al inicio de la cirugía. Para los casos de lesiones subclínicas, inyectamos el Linfazurin subareolar y en los casos donde se había resecado previamente la lesión se inyectaba en el lecho tumoral. Si no existía diagnóstico previo de malignidad, realizamos primero el corte congelado y posteriormente la búsqueda del ganglio centinela en la axila ipsilateral, luego continuábamos con la disección axilar. En caso contrario, iniciamos la intervención con la exploración axilar.

La edad promedio de las pacientes fue de 57 años (38-84) y a todas se les practicó mastectomía parcial oncológica más vaciamiento axilar bajo (Nivel I-II).

Desde Agosto de 1999 y hasta Agosto del 2000, hemos realizado la determinación del ganglio centinela mediante la técnica combinada Linfazurin-Tecnecio 99, en 46 pacientes que se incluyen en el estudio. Con el colorante mantuvimos el método antes descrito. Con el Tec99 utilizamos 1.500 mCu, inyectado intra parenquimatoso, peritumoral, 12 horas antes de la cirugía. En los casos de lesiones subclínicas colocamos el Tec99 intra parenquimatoso en área aproximada de localización de la lesión. Usamos como vehículo el sulfuro coloidal no filtrado (Sulfuro coloidal-NENOSIS). Para la identificación radioisotópica del ganglio centinela utilizamos la sonda EUROPROBE (Eurorad, Francia). Para este grupo en estudio el tamaño tumoral fue $\leq$ a 4 cm.

Al igual que en los procedimientos descritos con el colorante, de tener el diagnóstico inicial de malignidad, iniciábamos con la exploración axilar. En caso contrario realizábamos primero el corte congelado.

Primero se verifica la captación del radioisótopo por el tumor. Posteriormente se localiza la zona de mayor captación del isótopo en la axila (punto caliente) y se marca sobre la piel. Se revisa si existe captación en la cadena mamaria interna. Se realiza una pequeña incisión sobre la piel de la axila previamente marcada, la cual coincidirá con la incisión de la disección axilar. Se explora el tejido axilar en busca del ganglio coloreado de azul (Figura 1).

Figura 1



Figura 2



Una vez localizado, se confirma la captación del radioisótopo al colocar la sonda del Europrobe sobre el ganglio. Se extirpa el mismo, se verifica nuevamente con la sonda y se envía al corte congelado. Se verifica que no exista otro u otros ganglios centinelas, tanto desde el punto de vista visual como radioactivo, colocando la sonda y explorando la herida operatoria axilar. De existir más ganglios, se extirpan e igualmente se envían al servicio de anatomía patológica.

El ganglio o los ganglios centinelas extirpados deben ser seccionados con la mayor cantidad de cortes que le sean posibles al patólogo, para así lograr la mayor precisión diagnóstica (Figura 2).

En los casos donde el ganglio centinela es negativo se realiza inmunohistoquímica del mismo para confirmar realmente su negatividad a la coloración de Hematoxilina/Eosina.

Posteriormente se realiza la disección axilar baja. Desde el caso número 70 (de la serie completa, 30 de la serie con técnica combinada), solo realizamos disección axilar baja en los casos con ganglio centinela positivo o cuando las características clínicas de la paciente o patológicas del tumor así lo requieran.

Se han evaluado 46 casos en 43 pacientes (3 pacientes con carcinoma mamario bilateral), todos con axila clínicamente negativa. La edad promedio de las pacientes fue de 58.5 años (38-86).

RESULTADOS

Al evaluar los resultados de la técnica con azul de isosulfan, encontramos que la determinación del ganglio centinela se realizó en 28 de los 40 casos (70%), siendo este el único ganglio positivo en 8 (36,4%). Tuvimos 5 falsos negativos (22,7%). En los últimos 15 casos, realizados entre Marzo y Julio de 1999, la detección aumentó a un 73,3% y los falsos negativos solo representaron el 9,1% (1 caso). Esto es una clara demostración que es importante la curva de aprendizaje para la mayor y correcta identificación del ganglio centinela, como lo demostró Giuliano⁽¹⁾ en su primer trabajo.

Con la técnica combinada encontramos que la identificación fue posible solo con Tec99 en 4 de los 46 casos (8,69%) y solo con azul en 3 (6,52%). Al combinar los 2 procedimientos dicha identificación se logró en 41 de los 46 casos, lo que representa el 91,3%. En un caso (2,17%) no fue posible localizar el ganglio por ninguno de los 2 métodos. Todo esto nos representa una exactitud de 97,83% para la identificación del ganglio centinela (Tabla I).

La axila fue positiva en 13 de los 46 casos (28,26%), siendo el ganglio centinela el único ganglio positivo en 6 de ellos (46,15%). En todos los casos donde el ganglio centinela es negativo realizamos inmunohistoquímica del mismo para confirmar realmente su negatividad a la coloración de Hematoxilina-Eosina. Tuvimos un falso negativo en el corte congelado, confirmado como micro émbolo tumoral en el ganglio centinela al corte definitivo, lo que representa un 7,69%. (Tabla II).

Tabla I
GANGLIO CENTINELA
Azul + Tec99
Pacientes: 43 – Ganglios: 46

Identificación Tec99 solo	4/46	8,69%
Identificación Azul solo	3/46	6,52%
Azul + Tec99	42/46	91,30%
No azul ni Tec99	1/46	2,17%

EXACTITUD: 97,83%

Tabla II
GANGLIO CENTINELA
Azul + Tec99 (n:46)

Axila +	13/36	28,26%
Ganglio centinela único	6/13	46,15%
Falso negativo	1/13	7,69%

Igualmente en un caso, el corte congelado y definitivo de 3 ganglios centinelas identificados con azul y Tc99 fue negativo y al estudio de la pieza de la disección axilar se encontraron 3 ganglios positivos de los 10 evaluados. La causa de este último

hallazgo probablemente sea el cambio en el flujo linfático al obstruirse el mismo en el ganglio linfático invadido. La positividad de la axila de acuerdo con el tamaño tumoral se demuestra en la Tabla III.

Tabla II
GANGLIO CENTINELA
Positividad de la axila según tamaño tumoral

TNM	Nº de casos	Axila +	%
Ca is	4	0	0
T1a	1	0	0
T1b	9	5	55,55
T1c	16	3	18,75
T2	14	4	28,57
T3	2	1	50
total	46	13	28,26

La sensibilidad el procedimiento en nuestra experiencia es del 92,3% y la especificidad

del 100%. El valor predictivo positivo es del 100% y el del negativo 97,05%. (Tabla IV).

Tabla IV
GANGLIO CENTINELA
Azul + Tec99 (n:46)

Sensibilidad	92,30%
Especificidad	100,00%
Valor predictivo positivo	100,00%
Valor predictivo negativo	97,05%

DISCUSIÓN

La Disección axilar como parte del tratamiento del carcinoma de mama comparte un doble papel: el control locorregional de la enfermedad y al mismo tiempo provee una información pronóstica invaluable para decidir el tratamiento adyuvante. La presencia o ausencia de metástasis en la axila orienta a la aplicación

de terapia sistémica en el carcinoma de mama temprano⁽³⁾. La precisión del vaciamiento axilar en determinar la existencia de metástasis axilares es elevada, solamente asociándose a un 2-3% de falsos negativos⁽⁴⁻⁵⁾, pero esta precisión es a corta de una cierta morbilidad del procedimiento (dolor, seroma, parestesias, linfaedema). Aproximadamente un tercio de los pacientes con axila clínicamente

negativa tiene metástasis axilares al examen histopatológico, lo que coloca a un grupo importante de pacientes a riesgo de morbilidad por el procedimiento quirúrgico sin un beneficio claro del mismo⁽⁵⁾.

En vista de lo antes establecido, se hace necesario un método que con menor morbilidad, tenga una precisión similar al vaciamiento axilar estándar. El examen clínico se asocia a un 29 – 38% de falsos negativos. El estudio de la axila por métodos radiológicos como la mamografía, tomografía axial computarizada, etc., se asocia igualmente a un porcentaje aceptable de falsos negativos. El limitar la extensión de la disección axilar se asocia con menos complicaciones pero no es una alternativa quirúrgica aceptable, ya que, el muestreo al azar de ganglios axilares se asocia con un 40% de falsos negativos y la resección de solamente el nivel I con un 10-15%⁽⁶⁾. La reciente introducción de la biopsia del ganglio centinela como alternativa a la disección axilar provee un método menos invasivo y con probable igual precisión del mismo.

Es importante puntualizar el concepto para entender el método. El ganglio centinela es el primer ganglio en recibir el drenaje del tumor primario y refleja la condición del resto de la red linfática. Este concepto fue propuesto por primera vez por Cabañas para el carcinoma de pene⁽⁷⁾. Posteriormente Morton informó su uso en pacientes con melanoma cutáneo⁽⁸⁾.

Las técnicas para la identificación intraoperatoria del ganglio centinela han variado significativamente. Desde el uso del Azul de Isosulfan (Linfazurin) al 1% o del Azul Patente al 3%; del uso de marcadores radioactivos como el Tecnecio 99 y su mapeo utilizando sondas especiales, ambas de manera individual, hasta la combinación de las dos técnicas. Giuliano⁽¹⁾, utilizando la técnica con Linfazurin, logró inicialmente la identificación del ganglio centinela en el 65% de los casos, con una sensibilidad del 75% y especificidad del 95,6%. Informó que la capacidad de identificación depende de la curva de aprendizaje y para su publicación en 1997 la identificación se logró en el 94% de los casos, con una especificidad del 100%(9-100). En general, la literatura informa un porcentaje de identificación que oscila entre el 65% y el 93%, con falsos negativos entre el 0% y el 12% utilizando este método.

Krag y colaboradores⁽²⁾ utilizando localización con radioisótopos, logró la identificación en el 82% de los casos, con una especificidad del 100%. Veronesi⁽¹¹⁾ consiguió una tasa de identificación del 98%, con igual porcentaje de especificidad y 5,4% de falsos negativos. En su publicación de 1999⁽¹²⁾, su tasa de identificación fue de 98,7%, con una precisión para predecir el estado de la axila de 95,5% y una frecuencia de falsos negativos de 6,7%. Igualmente describe una técnica para la realización del corte congelado que mejora mucho la efectividad de este último. El uso de esta técnica con radioisótopos es superior al uso del azul solo y su adición a esta última aumenta el porcentaje de localización de un 73% a un 92%. Igualmente, el uso del radioisótopo permite identificar la localización del ganglio antes de realizar la incisión quirúrgica. También permite la verificación de la escisión del ganglio al colocar la sonda directamente en la herida y comprobando que no existe actividad residual.

Albertini y colaboradores⁽¹³⁾, combinando la técnica con Linfazurin + Tecnecio, lograron la identificación en el 92% de los casos con una especificidad del 100% y concluyen que la combinación de ambos métodos aumenta la posibilidad de identificación del ganglio centinela, minimizando la incidencia de falsos negativos, la sonda da al cirujano una sensación de dirección y permite la detección de ganglios invisibles debido a su contenido radioactivo, el azul ayuda como una guía visual cuando el ganglio es expuesto. También la combinación de ambas técnicas acelera la curva de aprendizaje de cada método por separado. En la tabla V, apreciamos los principales resultados de numerosas series de estudios los cuales son similares a nuestra experiencia.

Con respecto a las técnicas de inyección, existen variaciones significativas. Desde la inyección intradérmica hasta la inyección en múltiples puntos peri tumorales, pasando por la inyección intratumoral, no utilizada actualmente. Como expusimos previamente, nosotros utilizamos la inyección peritumoral del colorante, en los casos donde la lesión es palpable, e intradérmica, subareolar en los casos de lesiones subclínicas. Siempre seguido de un masaje del área inyectada y de la mama en general. Con respecto al colorante, el uso de azul patente o de azul de isosulfan es indiferente. Se inyectan

entre 2 a 4 cc y se realiza masaje continuo de la zona entre 5 y 20 minutos antes de iniciar la cirugía. Existe en el país cierta experiencia en el uso de azul de metileno para identificación del ganglio centinela y es una alternativa a tomar en cuenta cuando no se cuenta con Linfazurin o azul patente⁽²⁶⁾.

Otras variables a tomar en cuenta son el tipo de coloide usado como vehículo para el isótopo radiactivo, especialmente con respecto al tamaño de la partícula y volumen. Si la partícula es pequeña, existe el riesgo que esta se esparza a otros ganglios además del centinela. De ser muy grande, el transporte puede ser inadecuado, aumentando la falla en la detección del ganglio centinela. Igualmente, el tiempo previo de la inyección es importante. cada equipo de trabajo debe adecuar la técnica al tipo de colorante, radioisótopo y vehículo del

mismo para obtener óptimos resultados. En nuestra experiencia con el uso del Tecnecio 99 (1.500 mCu) con sulfuro de Renio (Nenosis) hemos logrado adecuar el tiempo de inyección a un máximo de doce horas antes, donde observamos una mejor identificación del punto caliente en axila, con un mínimo requerido de 4 horas antes.

Una vez localizado el ganglio, ya sea por su coloración azulada y/o por su captación con el Tec99, se realiza su resección, se coloca el detector sobre el mismo para demostrar que realmente es dicho ganglio el que emite la señal. Posteriormente se introduce nuevamente la sonda en la herida operatoria, de existir captación residual se procede a identificar y resecar el ganglio remanente, si no, se envía el o los ganglios identificados al patólogo para el estudio histológico por corte congelado.

TABLA V
Estudios que demuestran el porcentaje de éxito en localizar el ganglio centinela y la certeza del mismo para estadiar la axila en cáncer de mama

Autor	Nº de pacientes	Técnica de mapeo	Técnica de coloración	Porcentaje de identificación ganglio centinela		Seguridad GC como indicador del estado de la axila	
				Nº de pacientes	%	Nº de Pacientes	%
Krag ⁽²⁾	22	Tec 99	H-E	18/22	82	18/18	100
Giuliano ⁽¹⁾	174	Azul	H-E	114/174	66	109/114	96
Albertini ⁽¹³⁾	63	Azul-Tec99	H-E	56/65	92	57/57	100
Pijpers ⁽¹⁴⁾	37	Tec 99	H-E	34/37	92	32/32	100
Veroniesi ⁽¹¹⁾	163	Tec 99	H-E	160/163	98	156/160	98
Giuliano ⁽⁹⁾	107	Azul	N-E+HIQ	100/107	94	100/100	100
Guenther ⁽¹⁵⁾	145	Azul	H-E	103/145	71	100/103	97
Dale ⁽¹⁶⁾	21	Azul	H-E	14/21	66	14/14	100
Borgeustgein ⁽¹⁷⁾	130	Tec 99	N-E+HIQ	122/130	94	103/104	99
Bamwell ⁽¹⁸⁾	42	Azul-Tec 99	H-E	38/42	90	38/38	100
Oihea ⁽¹⁹⁾	59	Azul-Tec 99	H-E	55/59	93	52/55	95
Miner ⁽²⁰⁾	42	Tec 99	H-E	41/42	98	40/41	98
Cox ⁽²¹⁾	466	Azul-Tec 99	N-E+HIQ	440/466	94	-	-
Koller ⁽²²⁾	98	Azul	-	96/98	98	93/96	97
Crossin ⁽²³⁾	50	Tec 99	-	42/50	84	41/42	98
Krag ⁽²⁴⁾	443	Tec 99	-	413/443	93	392/405	97
Hill ⁽²⁵⁾	492	Azul + Tec 99	N-E+HIQ	458/492	92	99/104	96

La sección seriada del ganglio centinela mejora la detección de metástasis y micro metástasis. Los estudios que evalúan la técnica del examen de ganglio, que varía desde la simple sección del mismo, la sección de citokeratinas para estudio de inmunohistoquímica, demuestran una detección de metástasis ocultas que oscila entre el 7% al 42,3%⁽²⁷⁻²⁸⁻²⁹⁾. El corte congelado del ganglio tiene limitaciones como los artefactos característicos de su técnica, que limitan la visualización de detalles arquitecturales y citológicos y la dificultad para la identificación de pequeños focos tumorales, especialmente en tumores de tipo lobulillar. Por todo esto es importante no solamente obtener experiencia en la identificación del ganglio en el acto operatorio, también hay que adquirir experiencia en el procesamiento anatomopatológico del mismo⁽³⁰⁾. En nuestro servicio de anatomía patológica, el ganglio o los ganglios centinelas, son seccionados en múltiples cortes, la mayor cantidad que permita el tamaño del mismo y posteriormente se procede al corte congelado de ellos. Esto permite tener una mayor precisión y seguridad para identificar metástasis. Todos los ganglios centinelas negativos al corte congelado y definitivo son sometidos a estudio por inmunohistoquímica.

Cualquiera que sea el método a utilizar, todos se basan en el drenaje linfático de la glándula mamaria. Los linfáticos dérmicos y parenquimatosos de la mama drenan al plexo subareolar y desde aquí van, por uno o dos troncos linfáticos principales a la axila. Por esto, los diferentes métodos utilizados para inyectar tanto el Tec99 como el azul son suficientemente efectivos y ninguno demuestra una ventaja importante sobre el otro. Su utilización depende de la experiencia de cada grupo de trabajo.

Existen varios grupos de trabajo en nuestro país adquiriendo experiencia en esta novedosa técnica con una publicación realizada al respecto⁽³¹⁾.

CONCLUSIONES

La técnica del ganglio centinela no es un procedimiento complicado, pero si amerita un entrenamiento adecuado y meticuloso. El dominio de ella requiere realizar una curva de aprendizaje, lo cual asegurará en el futuro una excelente precisión en la determinación del ganglio, con beneficios para el paciente, al disminuir la morbilidad de la disección axilar y asegurar una exacta estadiación de su enfermedad. Para el cirujano, al ser mucho más efectivo en tratamiento quirúrgico del carcinoma mamario, con menor morbilidad y menor tiempo de recuperación para la paciente. Para el oncólogo médico, el cual aunque tenga menor número de ganglios axilares extirpados, cada uno de ellos estará exhaustivamente evaluado y de esta manera, aunado a las características clínicas del paciente y anatomopatológicas de la lesión primaria, podrá realizar un tratamiento certero y efectivo. En última instancia para la técnica misma, ya que al ser utilizada de manera masiva y segura, probablemente demostrará ser tan eficiente como la disección axilar baja en términos de recidiva local y sobrevida y de esta manera llegar a ser el procedimiento estándar en el tratamiento cáncer de mama.

La combinación de Azul con Tec99 es idónea y permite una mejor, más fácil y segura identificación del ganglio centinela.

Es indispensable el trabajo multidisciplinario, en equipo conformado por cirujano, médico nuclear y patólogo.

Es importante que cada grupo de trabajo adquiera su propia experiencia en el manejo de la paciente a quien se le realice el ganglio centinela, con protocolos estrictos de inclusión y exclusión, seguimientos bien llevados y esperar los resultados de la experiencia internacional, con mayor número de pacientes y mayor tiempo de seguimiento, para evaluar nuestro trabajo y decidir el futuro de esta técnica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Guiliano AE, Kirgan DM, Guenther J M, et al. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994; 229: 391-401.
2. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, et al. Surgical resection and radio localization of the sentinel node lymph node in breast cancer using gamma probe. *Surg Oncol* 1993; 2: 335-40.
3. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic or immune therapy. *Lancet* 1992; 339: 71-85.

4. Recht A; Pierce SM; Abner A; et al. regional node failure after conservative surgery and radiotherapy for early stage carcinoma. *J Clin Oncol* 1991; 9: 593-9.
5. Mc Whirter R. the Value of simple mastectomy and radiotherapy in the treatment of cancer of the breast. *Br J Radiol* 1948; 21:599-610.
6. Davies, GC; Millis, RR. Assessment of axillary lymph node status. *Ann Surg* 1980; 192: 148-51.
7. Cabañas RM. Am approach for the treatment of penile carcinoma. Presented at the Annual Meeting of the Society of Surgical Oncology. New-York. 1976; 14-7.
8. Morton D, Wen DR, Wong J, et al. technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992; 127: 392-9.
9. Giuliano AE, Jones RC, Brennan M, et al: Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *J Clin Oncol* 1997;15: 2345-50.
10. Keshtgar MRS; Waddington WA; Lakhani SR II PJ. The sentinel Node in Surgical Oncology. Springer –Verlag Berlin Heidelberg New York. Library of Congress: 1999.
11. Veronesi U, Pagenelli G, Galimberti V, et al. Sentinel node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer clinically negative lymph – nodes. *Lancet* 1997; 349: 1864-67.
12. Veronesi, U; Paganelli, G; Viale, G; Galimberti, V al. Sentinel lymph node biopsy and axillary dissection in breast cancer: Results in a large series. *J Natl Cnccr Inst* 1999; 91: 368-73.
13. Albertini JJ, Lyman GH, Cox C, et al: Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patients with breast cancer. *JAMA* 1996; 276: 1818-22.
14. Pijpers R, Meijer S, Hokstra OS, et al: Impact of lymphoscintigraphy on sentinel node identification with technetium-99m-colloidal albumin in breast cancer. *J Nucl Med* 1997; 38: 366-8.
15. Guenter JM, Krishnamoorthy M, Tan LR: Sentinel lymphadenectomy for breast cancer in community managed care setting. *Cancer J Sci Am* 1997; 3:336-40.
16. Gale PSZ, Williams JT IV: Axillary staging utilizing selective sentinel lymphadenectomy for patients with invasive breast carcinoma. *Am Surg* 1998; 64: 28-32.
17. Borgstein PJ, Pijpers R, Comans EF, et al: Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: Guidelines and pitfalls of lymphoscintigraphy and gamma probe detection. *J Am Coll Surg* 1998; 186: 275-83.
18. Bamwell JM, Arredondo MA, Kollmorgen D, et al: Sentinel node biopsy in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1998; 5: 126-30.
19. O’Hea BJ, Hill ADK, El-Shirbiny AM, et al: Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: Initial experience at Memorial Sloan- Kettering Cancer Center. *J Am Coll Surg.* 1998; 186: 423-7.
20. Miner TJ, Shriver CD, Jaques DP, et al: Ultrasonographically guided injection improves localization of the radiolabeled sentinel lymphnode in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1998; 5: 315-21.
21. Cox CE, Pendas S, Cox JM, et al: Guidelines for sentinel node biopsy and lymphatic mapping for breast cancer. *Ann Surg* 1999;299: 528-35.
22. Koller M, Barsuk D, Zippel D, et al: Sentinel lymph node involvement: A predictor for axillary node status with breast cancer – Has the time come? *Eur J Surg Cancer* 1998; 24: 166-8.
23. Crossin JA, Johnson AC, Stewart PB, et al: Gammaprobe-guided resection of the sentinel lymph node in breast cancer. *Am Surg* 1998; 64: 666-9.
24. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, et al: The sentinel node in breast cancer: A multicenter validation study. *N Engl J Med* 1998; 339: 941-6.
25. Hill AK,: Lesson learned from 500 cases of lymphatic mapping for breast cancer. *Ann Surg* 1999; 229: 528-35.
26. Pozo Parilli J, Godayol F, Nakal E, et al. Evaluación de la técnica de utilización de azul de metileno en la localización del ganglio centinela en la disección axilar. *Revista Venezolana de Oncología* 2000; 12: 67-80.
27. Giuliano AE, Sentinel lymphadenectomy in primary breast carcinoma: an alternative to routine axillary dissection. (editorial). *J Surg Oncol* 1996; 62: 75-7.
28. Reintgen D. What is the role and impact of the sentinel node sampling technique in breast cancer staging? *Cancer control: JMCC* 1997; 4:5-8.
29. Krag DN; Weaver D; Ashikaga T; Moffat F; et al: the sentinel node in breast cancer. A multicenter validation study. *N Engl J Med* 1998; 330: 941-6.
30. Keshtgar M.R.S., Waddington W.A, Lakhani S.R, Ell P.J. Histopathology of the Sentinel Node. *The Sentinel Node in Surgical Oncology Springer – Verlaq Berlin Heidelberg* 1999; 9:103-11.
31. Serra, Elpidio. Cáncer de mama. Ganglio centinela. *Revista de Ginecología y Obstetricia.* 1999; 59(4): 263-72.