

TRABAJOS CIENTÍFICOS

Linfonodo centinela en cáncer de mama con el uso de tinta azul: ¿Estamos preparados para que esta técnica reemplace a la disección axilar?

Drs. MAURICIO CAMUS A, AUGUSTO LEÓN R, IGNACIO GOÑI E, FRANCISCO DOMÍNGUEZ C, RAÚL CLAURE S, MARCELA GALLEGOS A, ESTEBAN TORRES E, e Ints. EMILIO FLORES A, SEBASTIÁN ITURRA U, ISABEL ERRÁZURIZ C y EITAN SCHWARTZ Y

Sección de Oncología, División de Cirugía y Departamento de Anatomía Patológica,
Hospital Clínico Pontificia Universidad Católica de Chile

RESUMEN

El concepto de linfonodo centinela ya ha sido validado durante la última década en distintas series internacionales prospectivas, las que han incluido en conjunto a más de 5000 pacientes. La mayoría de los grupos de investigación han pasado a una segunda fase del protocolo en que no se realiza disección axilar cuando la biopsia del linfonodo centinela es negativa. ¿Estamos nosotros en condiciones de pasar a esta segunda fase? Desde mayo de 1999 hasta junio de 2002 hemos incluido en un estudio para detección de linfonodo centinela a 71 pacientes portadoras de cáncer de mama en etapas I y II, con axila clínicamente negativa y que fueron sometidas a tratamiento conservador. En todas las pacientes se inyectó tinta azul (Patent blue al 1%) en las paredes de la lesión mamaria extirpada, 5 a 10 minutos antes de la biopsia del linfonodo centinela axilar, continuándose posteriormente con la disección axilar clásica de los niveles I y II. Se analizaron los resultados utilizando histopatología clásica con cortes seriados para todos los linfonodos y se realizó además inmunohistoquímica para los linfonodos centinelas. Se logró identificar el linfonodo centinela en 63 de 71 casos (89%). De estos 63 casos evaluables, hubo metástasis axilares en 23 de ellos (37%). La técnica del linfonodo centinela logró detectar correctamente la metástasis axilar en 19 de 23 casos (sensibilidad= 83%). Hubo 4 casos de falsos negativos (17%), de los cuales 2 fueron micrometástasis. El uso de la tinta azul nos permitió una adecuada detección del linfonodo centinela. La alta tasa de falsos negativos nos plantea la necesidad de iniciar una segunda serie de pacientes con el uso adicional de linfocintigrafía y sonda radiodetectora, antes de reemplazar a la disección axilar.

PALABRAS CLAVES: **Cáncer de mama, linfonodo centinela, disección axilar**

SUMMARY

The sentinel lymph node (SLN) technique has been validated in large prospective international series including more than 5,000 patients. Most groups have gone into a second phase in which no axillary dissection is performed when the SLN is negative. Do we qualify for the second phase? From May 1999 to June 2002, 71 stage I and II breast cancer patients with clinically negative axilla were included in the SLN study. All patients received an injection of 1% patent blue dye into the bed of the resected lumpectomy specimen, 5 to 10 minutes before the SLN biopsy; following which, a classic level I and II axillary dissection was done. Serial sections for standard histologic study were obtained for all lymph nodes: immunohistochemistry was also done for the SLN. The SLN was identified in 63 out of 71 cases (89%). Axillary metastases were found

in 23 of the 63 SLN (37%). The SLN technique identified the metastases in 19 out of 23 cases (sensitivity=83%). Of the 4 false negative cases, 2 were micrometastases. The patent blue dye technique enabled us an adequate detection of the SLN. The high percentage of false negative cases suggests the need for a second series of patients studied additionally with lymphoscintigraphy before discontinuing the axillary dissection in SLN negative patients.

KEY WORDS: **Breast cancer, sentinel lymph node, axillary dissection**

INTRODUCCIÓN

El concepto de linfonodo centinela se basa en la hipótesis de un flujo linfático ordenado y predecible en el que las células tumorales se diseminan en forma secuencial. El linfonodo centinela es el primer linfonodo alcanzado por las células tumorales desde un sitio primario y su estado patológico predice el estado del resto de la cadena linfática. La biopsia del linfonodo centinela debe considerarse como un examen de diagnóstico, por lo que su precisión debe estar muy bien establecida antes de que esta técnica sea aceptada para su uso clínico rutinario.¹

El concepto de linfonodo centinela ya ha sido validado durante la última década en distintas series internacionales prospectivas, las que han incluido en conjunto a más de 5000 pacientes con cáncer de mama.² Los resultados de la biopsia del linfonodo centinela son promisorios, pero aún existen múltiples aspectos técnicos que deberán ser resueltos en los ensayos clínicos multicéntricos en desarrollo,³⁻⁵ como son: la selección de las pacientes, las técnicas de imágenes de linfocintigrafía y tipo de sonda de radiodetección, el sitio de inyección, el uso y tipo de radiofármacos, el tamaño de las partículas y las técnicas de anatomía patológica.

La mayoría de los grupos de investigación han pasado a una segunda fase del protocolo en que no se realiza disección axilar cuando la biopsia del linfonodo centinela es negativa. En Chile, se inició en el año 2000 el protocolo multicéntrico de linfonodo centinela del Grupo Oncológico Cooperativo Chileno de Investigación (GOCCHI), y que se cerró en julio de 2002 con más de 160 pacientes incluidas, y cuyos resultados serán publicados próximamente.

El objetivo de esta comunicación es revisar nuestros resultados, compararlos con los resultados internacionales y analizar los requisitos y recomendaciones para pasar a una segunda fase del protocolo en que podamos evitar la disección axilar cuando la biopsia del linfonodo centinela sea negativa, sin afectar negativamente la sobrevida de las pacientes.

MATERIAL Y MÉTODO

Desde mayo de 1999 hasta junio de 2002 hemos incluido en un estudio para detección de linfonodo centinela a 71 pacientes portadoras de cáncer de mama en etapas I y II, con axila clínicamente negativa y que fueron sometidas a tratamiento conservador. No se incluyeron pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante.

En todas las pacientes se inyectó tinta azul (*Patent blue* al 1%) en las paredes de la cavidad de la lesión mamaria recientemente extirpada y se realizó masaje mamario durante 5 a 10 minutos. Se procedió a realizar la biopsia del linfonodo centinela axilar, continuándose posteriormente con la disección axilar clásica de los niveles I y II. En tres pacientes se realizó linfocintigrafía y se utilizó además una sonda detectora de radioactividad con inyección previa de *linfofast* marcado con tecnecio-99m. Los detalles de la técnica ya han sido publicados.⁶

El linfonodo centinela fue definido como el primer linfonodo teñido azul o el primer linfonodo donde desembocan vasos linfáticos aferentes teñidos de color azul. Cuando se utilizó la sonda radiodetectora, la radioactividad del lecho axilar debía ser inferior a un 25% de la radioactividad medida en el linfonodo centinela extirpado *ex vivo*. De esta manera fue posible comprobar que el linfonodo extirpado haya sido realmente el centinela y, además, para asegurarse de que no quede otro linfonodo centinela sin extirpar.

Los linfonodos centinelas y el resto de los linfonodos axilares fueron examinados en biopsia diferida, con cortes seriados en tres niveles con las técnicas clásicas de tinción con hematoxilina y eosina. En tres casos se realizó además una biopsia rápida del linfonodo centinela. A todos los linfonodos centinelas se les realizó tinción inmunohistoquímica para citoqueratinas.

La tasa de resultados falsos negativos se definió como el número de veces en que el estado del linfonodo centinela fue incorrectamente informado, cuando había metástasis presentes en la disección axilar. Por lo tanto, no se incluyó para el cálculo a las axilas que estaban libres de metástasis.

RESULTADOS

Las características de las pacientes se detallan en la Tabla 1. La mediana de edad de las 71 pacientes fue de 56 años, con un rango entre 30 y 75 años. El tamaño del tumor primario infiltrante medido en anatomía patológica fue: hasta 5 mm en 1 caso, entre 6 y 10 mm en 10 casos, entre 11 y 20 mm en 30 casos y entre 21 y 50 mm en 30 casos. Los tipos histológicos del componente infiltrante fueron: Carcinoma ductal en 56 casos, tubular en 7 casos, lobulillar en 4 casos, medular en 1 caso y mixtos en tres casos.

Se diseccionaron en promedio 1,3 linfonodos centinelas con un rango entre 1 y 5. En todos los casos se realizó disección axilar clásica de los niveles I y II, extirpándose en promedio 21 linfonodos con un rango entre 12 y 51.

El linfonodo centinela fue identificado con la tinta azul en 63 de los 71 casos (89%) y se ubicó en el nivel I en todos los casos en que se identificó. De los 8 casos no identificados, en dos de ellos el

tumor primario estaba ubicado en el cuadrante superior externo, muy cerca de la axila. La inyección de la tinta en las paredes de la cavidad, infiltró de color azul, gran parte de la cavidad axilar, lo que imposibilitó el hallazgo del linfonodo centinela. En otros tres casos la cavidad post mastectomía parcial fue bastante amplia y en los restantes tres casos en que no se encontró el linfonodo centinela, el tumor primario estaba ubicado en el cuadrante superior interno, muy cercano a la línea media, por lo que probablemente existía drenaje exclusivo hacia la cadena torácica interna. En los tres casos en que se utilizó linfocintigrafía y sonda radiodetectora además de la tinta, se logró identificar correctamente el linfonodo centinela.

Los resultados de la técnica de biopsia del linfonodo centinela se detallan en la Tabla 2. De las 63 pacientes en que se logró identificar el linfonodo centinela, (que constituye nuestro grupo de pacientes evaluables), hubo compromiso metastásico en la axila en 23 de ellas (37%). En 19 de estas 23 pacientes, la técnica del linfonodo centinela logró identificar correctamente el compromiso metastásico, lo que constituye los verdaderos positivos (VP). En 4 casos el linfonodo centinela no demostró células tumorales, las que sí se identificaron en un linfonodo del resto de la disección axilar, lo que constituye los falsos negativos (FN), que correspondió a un 17% (4/23). La sensibilidad (VP/VP+FN) del método fue de 83% (19/23). No se encontró compromiso linfático en 40 casos (63%), que constituyen los verdaderos negativos (VN) y que no se incluyen para el cálculo de la tasa de falsos negativos. El valor predictivo positivo fue de 100% (19/19) y el valor predictivo negativo fue de 91% (40/44).

En la Tabla 3 se detalla el resultado de la técnica del linfonodo centinela según el tamaño

Tabla 1
CARACTERÍSTICAS DE LAS PACIENTES

Número de pacientes	71
Edad	
Mediana	56 años
Rango	30-75 años
Lateralidad	
Derecha	39
Izquierda	32
Ubicación cuadrante	
Súpero-externo	22
Unión superiores	11
Súpero-interno	6
Unión externos	5
Central	12
Unión internos	1
Infero-externo	8
Unión Inferiores	3
Infero-interno	3
Etapificación Tamaño tumoral	
T1a (hasta 0,5) cm	1
T1b (> 0,5-1) cm	10
T1c (> 1-2) cm	30
T2 (> 2-5) cm	30
Histología	
Ductal	56
Tubular	7
Lobulillar	4
Otros	4
Linfonodos extirpados (promedio)	
Total axila	21
Centinela	1,3

Tabla 2
RESULTADOS DE LA TÉCNICA DEL LINFONODO CENTINELA

	n	%
Total casos realizados	71	100
Identificación linfonodo centinela	63/71	89
Casos evaluables	63	
Axilas con metástasis linfática	23	37
Verdaderos positivos (VP)	19	
Falsos negativos (FN)	4/23	17
Axilas sin metástasis linfática (VN)	40	
Sensibilidad (VP/VP+FN)	19/23	83
Valor predictivo positivo	19/19	100
Valor predictivo negativo	40/44	91

Tabla 3

RESULTADOS DE LA TÉCNICA DEL LINFONODO CENTINELA SEGÚN EL TAMAÑO DEL TUMOR PRIMARIO

Tamaño tumoral	Resultado técnica		Linfonodo Centinela		Total
	No identificado	Verdadero negativo	Verdadero positivo	Falso negativo	
T1a (hasta 5 mm)	0	1	0	0	1
T1b (>5 - 10 mm)	1	6	2	1	10
T1c (>10 - 20 mm)	3	19	6	2	30
T2 (>20 - 50 mm)	4	14	11	1	30
Total	8	40	19	4	71

tumoral. En la única paciente con un tamaño tumoral de hasta 5 mm (T1a), no hubo compromiso axilar. En los 10 tumores que midieron entre 6 y 10 mm (T1b), hubo 2 axilas verdaderas positivas y un falso negativo. En los 30 tumores que midieron entre 11 y 20 mm (T1c), hubo 6 axilas verdaderas positivas, y 2 falsos negativos. En los 30 tumores que midieron entre 21 y 50 mm (T2), hubo 11 axilas verdaderas positivas y un falso negativo.

En la Tabla 4 se detalla el análisis de anatomía patológica de las axilas que tuvieron algún linfonodo comprometido. En 13 de 23 casos (56%) el linfonodo centinela era el único linfonodo afectado. En 6 de 23 casos el compromiso fue de un tamaño menor de 2 mm, lo que es considerado una micrometástasis. El método de detección de la micrometástasis fue por cortes seriados en 5 casos y por inmunohistoquímica en un caso.

En la Tabla 5 se señala la experiencia de cada uno de los cirujanos del equipo de cirugía oncológica de nuestro Centro, en la técnica del linfonodo centinela. En cinco casos la técnica fue realizada por un residente de cirugía, ayudado por un miembro titular del equipo, asignándosele el resultado del caso a este último.

DISCUSIÓN

La biopsia del linfonodo centinela en cáncer de mama está siendo evaluada en grandes ensayos multicéntricos como el *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project* (NSABP B-32), que pretende incluir a 4000 pacientes⁵ y el *Axillary Lymphatic Mapping Against Nodal Axillary Clearance* (ALMANAC), que pretende incluir a 3000 pacientes.⁴ En ambos protocolos se realiza la biopsia del linfonodo centinela con la técnica combinada de tinta azul y sonda radiodetectora. En los casos en que la biopsia del linfonodo centinela es positiva para carcinoma, se continúa con la disección axilar. En los casos en que la biopsia del linfonodo centi-

nela es negativa para carcinoma, se aleatoriza a disección axilar u observación. Los objetivos de estos protocolos son: evaluar las tasas de recidiva local, sobrevida libre de enfermedad y sobrevida total en ambas ramas y documentar la magnitud en la reducción de la morbilidad. Sin embargo, ya en muchos centros, la biopsia del linfonodo centinela ha reemplazado a la disección axilar clásica de los niveles I y II, cuando la biopsia del linfonodo centinela confirma la ausencia de compromiso metastásico en dicho linfonodo.^{2,7}

Tabla 4

RESULTADOS DE ANATOMÍA PATOLÓGICA DE LAS AXILAS QUE TUVIERON UNO O MÁS LINFONODOS COMPROMETIDOS

	n	n/n (%)
Axilas con metástasis	23	
Metástasis única	13	13/23 (56%)
Micrometástasis	6	
Detección por cortes seriados	5	5/23 (22%)
Detección por inmunohistoquímica	1	1/23 (4%)

Tabla 5

EXPERIENCIA EN LA TÉCNICA DEL LINFONODO CENTINELA PARA CADA UNO DE LOS CIRUJANOS DEL EQUIPO DE CIRUGÍA ONCOLÓGICA

Cirujano	n	Detección LC (%)	Falsos negativos (%)
Cirujano 1	38	32 (84%)	2/13 (15%)
Cirujano 2	26	24 (92%)	2/8 (25%)
Cirujano 3	3	3 (100%)	0/1 (0%)
Cirujano 4	3	3 (100%)	0/1 (0%)
Cirujano 5	1	1 (100%)	0/0 (0%)
Total	71	63 (89%)	4/23 (17%)

La experiencia mundial de más de 5000 pacientes incluidas en ensayos clínicos de biopsia del linfonodo centinela en que se ha comparado con la disección axilar clásica, ha permitido concluir que deben cumplirse algunos requisitos antes de abandonar la disección axilar. La Sociedad Americana de Cirujanos de Mama, recomienda la documentación de al menos 30 casos con un éxito en la detección del linfonodo centinela superior a un 85% y una tasa de falsos negativos menor de 5%.⁸

El estudio prospectivo multicéntrico² que incluyó a 226 cirujanos y 2148 pacientes, demostró que las tasas de detección y de falsos negativos mejoraron significativamente después de completar 20 casos. En el grupo de cirujanos que realizaron menos de 20 procedimientos, la tasa de identificación del linfonodo centinela fue de 91,7% y la tasa de falsos negativos fue de 9%. Al comparar con el grupo de cirujanos que realizaron más de 20 procedimientos, estas tasas fueron de 96,7% y de 1,9% respectivamente. En este estudio, en 228 casos se utilizó únicamente la inyección peritumoral de tinta azul y en la mayoría de los casos se utilizó la sonda radiodetectora asociada a la tinta. El análisis de regresión univariado reveló lo siguiente: la utilización de la técnica con pura tinta azul, los tumores no palpables y la edad mayor de 50 años se asociaron con una menor tasa de detección del linfonodo centinela y la ubicación del tumor primario en el cuadrante superior externo se asoció a un aumento en la tasa de falsos negativos.

Un aspecto importante en la técnica del linfonodo centinela es el estudio de anatomía patológica. No existe consenso en el uso de biopsia intraoperatoria del linfonodo centinela. Algunos grupos lo recomiendan en pacientes con tumores primarios mayores de 1 cm, cuya probabilidad de compromiso axilar es superior al 20% y, por lo tanto, si el resultado confirma compromiso linfático, es posible hacer la disección axilar en el mismo procedimiento.⁹ El uso de cortes seriados del linfonodo centinela teñido con hematoxilina y eosina, aumenta en un 15% la detección de micrometástasis. El uso de inmunohistoquímica para citoqueratinas es un método recomendable, sensible y específico para la detección de micrometástasis, mejorando entre un 9% y 14% la detección de éstas. Cuando se utilizan estas dos técnicas combinadas, la detección de metástasis aumenta entre un 19% y 23%.⁹

En la experiencia con nuestros primeros 71 casos tuvimos una tasa de detección del linfonodo centinela de un 89%, que es muy buena considerando que existe una curva de aprendizaje en el método y que en un 96% de nuestros casos utiliza-

mos únicamente la tinta azul. Sólo en tres casos utilizamos la combinación de linfocintigrafía con sonda radiodetectora y tinta azul, detectando correctamente el linfonodo centinela en todos estos casos y sin falsos negativos. Nuestra tasa de falsos negativos de 17% (4/23), es mayor que la de los estándares de exigencia internacional, pero adecuada si consideramos el bajo número de casos, la curva de aprendizaje y la mínima utilización de sonda radiodetectora, que asociada a la tinta obtiene los mejores resultados.

La experiencia inicial de otros centros como la del Memorial Sloan-Kettering,¹⁰ mostró en sus primeros 60 casos una tasa de falsos negativos de un 8% para lesiones T1 y de un 25% para lesiones T2. Después de esta experiencia, le ofrecieron a las pacientes con lesiones T1 y axila clínicamente negativa, no realizarles la disección axilar cuando la biopsia del linfonodo centinela fuera negativa. La alta tasa de falsos negativos para las lesiones T2, fue probablemente debido al reducido número de casos. Esta tasa bajó a un 10% para lesiones de todos los tamaños después de los primeros 500 casos en que se les realizó disección axilar a 104 pacientes.¹¹

Antes de iniciar un protocolo en que se reemplaza la disección axilar por la biopsia del linfonodo centinela, en los casos en que esta técnica revele ausencia de compromiso metastásico, se debe tener en cuenta dos aspectos: la tasa de falsos negativos y la probabilidad de metástasis linfática para un determinado tamaño tumoral en una determinada institución. También hay que tener presente que la disección axilar de los niveles I y II, que es nuestro examen estándar para etapificar la axila, no es perfecto y puede tener una tasa de falsos negativos de hasta un 3%.¹ Además, hay que considerar la imperfección en el estudio de anatomía patológica cuando se realiza sólo un corte para cada linfonodo y no se realiza inmunohistoquímica a todos los linfonodos. En este sentido, la técnica del linfonodo centinela selecciona mejor el linfonodo al cual hacerle un estudio más detallado de anatomía patológica, lo que se ha observado que aumenta la detección de micrometástasis.

Si utilizamos la tasa de falsos negativos de 7% del total de la revisión de la literatura de 3800 pacientes sometidas a biopsia del linfonodo centinela y disección axilar¹² y la multiplicamos por el riesgo estimado de compromiso metastásico para cada tamaño tumoral,¹³ tendremos la precisión de la etapificación axilar con la técnica de biopsia del linfonodo centinela (Tabla 6). Según estos resultados es posible observar que la biopsia del linfonodo centinela es muy comparable a la preci-

Tabla 6

PRECISIÓN DE LA ETAPIFICACIÓN AXILAR CON LA TÉCNICA DE BIOPSIA DEL LINFONODO CENTINELA, CONSIDERANDO UNA TASA PROMEDIO DE FALSOS NEGATIVOS DE 7%

<i>Etapificación tumoral (T)</i>	<i>Estimación del compromiso de linfonodos (%)</i>	<i>Error en la etapificación (%)</i>	<i>Precisión de la etapificación (%)</i>
T1a	5-10	0,35-0,7	99,3
T1b	10-15	0,7-1,09	99
T1c	30	2,1	97,9
T2	40	2,8	97,2

sión de la etapificación axilar obtenida con la disección clásica de los niveles I y II para las etapas clínicas I y II.

Algunos autores han publicado las curvas de aprendizaje para la técnica del linfonodo centinela. La experiencia de seis cirujanos del Moffitt Cancer Center,⁷ ha revelado que se requieren en promedio de 22 casos para obtener un 90% de éxito en la detección del linfonodo centinela y de 54 casos para llegar a un 95% de éxito. El estudio multicéntrico de 2148 pacientes publicado por McMasters,² recomienda que los cirujanos hayan realizado al menos 20 casos, con resultados aceptables antes de abandonar la disección axilar rutinaria. Sus resultados demuestran que la técnica de la inyección dérmica del radiofármaco y la combinación con la inyección de tinta azul peritumoral es una técnica simple que ha disminuido la curva de aprendizaje, obteniendo tasas de identificación del linfonodo centinela de un 98% y de falsos negativos de un 6,5%.

En nuestra experiencia en que hemos utilizado principalmente la técnica con tinta azul, hemos observado que es una técnica sencilla de montar y que no requiere de ningún examen adicional para las pacientes. Después de al menos 25 casos realizados por los dos cirujanos que efectuaron con mayor frecuencia el procedimiento, se obtuvo un 84% y un 92% de detección del linfonodo centinela para cada uno, lo que es considerado adecuado para esta primera etapa. Un problema que hemos observado con el uso exclusivo de la tinta es que no es aplicable en tumores grandes con cavidades amplias y en tumores ubicados en el cuadrante superior y externo, cercanos a la axila, donde se tiñe toda la cavidad axilar con la inyección. El tiempo ideal entre la inyección y el inicio de la disección es variable para cada paciente y ubicación tumoral. En ocasiones el flujo de la tinta es más rápido y encontramos varios linfonodos teñidos de color azul y si no hemos utilizado radiofár-

maco no podemos comprobar cuál es realmente el centinela lo que aumenta la posibilidad de falsos negativos.

Actualmente, un aspecto importante en el desarrollo de esta técnica es intentar reducir nuestra tasa de falsos negativos para tener mayor seguridad en el método. Creemos que esto será posible, utilizando en forma rutinaria la combinación de las tres técnicas (linfocintigrafía, sonda radiodetectora intraoperatoria y tinta azul), que será evaluado en una segunda serie de pacientes, antes de reemplazar a la disección axilar clásica por la técnica del linfonodo centinela.

BIBLIOGRAFÍA

1. Keshtgar MRS, Baum M: Axillary dissection over the years: Where to from here? *World J Surg* 2001; 25: 761-6.
2. McMasters KM, Wong SL, Chao C et al: Defining the optimal surgeon experience for breast cancer sentinel lymph node biopsy: A model for implementation of new surgical techniques. *Ann Surg* 2001; 234: 292-300.
3. Renwick SB: Can axillary dissection in breast cancer be avoided?- Introduction. *World J Surg* 2001; 25: 759-60.
4. Clarke D, Khonji NI, Mansel RE: Sentinel node biopsy in breast cancer: ALMANAC Trial. *World J Surg* 2001; 25: 819-22.
5. Krag DN, Harlow S, Weaver D, Ashikaga T: Radio-labeled sentinel node biopsy: Collaborative Trial with the National Cancer Institute. *World J Surg* 2001; 25: 823-8.
6. Camus M: Técnica quirúrgica del linfonodo centinela en el cáncer de mama y melanoma. *Rev Chil Cir* 2001; 53: 493-7.
7. Cox CE, Salud CJ, Harrinton MA: The role of selective sentinel lymph node dissection in breast cancer. *Surg Clin North Am* 2000; 80: 1759-77.
8. Tafra I, McMasters KM, Whitworth P, Edwards MJ: Credentialing issues with sentinel lymph node staging for breast cancer. *Am J Surg* 2000; 180: 268-73.

9. Turner RR, Giuliano AE, Hoon DSB, Glass EC, Krasne DL: Pathologic examination of sentinel lymph node for breast carcinoma. *World J Surg* 2001; 25: 798-805.
10. O'Hea BJ, Hill ADK, El-Shirbini AM *et al*: Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: the initial experience at Memorial Sloan-Ketering Cancer Center. *J Am Coll Surg* 1998; 186: 423-7.
11. Hill ADK, Tran KN, Akhurst T *et al*: Lessons learned from 500 cases of lymphatic mapping for breast cancer. *Ann Surg* 1999; 229: 528-35.
12. Gemignani ML, Borgen PI: Is there a role for selective axillary dissection in breast cancer? *World J Surg* 2001; 25: 809-18.
13. Wong JH: Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. University tool or community practice? *Surg Clin North Am* 2000; 80: 1821-30.