

Aspectos técnicos de interés en la localización de drenajes linfáticos en la biopsia del ganglio centinela del cáncer de mama

Antonio Piñero-Madrona^a, Francisco Nicolás-Ruiz^b, Pedro José Galindo-Fernández^a, Julián Illana-Moreno^a, Manuel Canteras-Jordana^c y Pascual Parrilla-Paricio^a

^aServicio de Cirugía General. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. España.

^bServicio de Medicina Nuclear. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. España.

^cDepartamento de Bioestadística. Facultad de Medicina. Universidad de Murcia. Murcia. España.

Resumen

Objetivos. El ganglio centinela es el que tiene más probabilidad de afectarse en caso de extensión linfática de un tumor. Su identificación y biopsia correctas pueden evitar linfadenectomías innecesarias. El objetivo de este trabajo es estudiar si hay diferencias en el número de ganglios centinelas aislados en el cáncer de mama dependiendo de que se utilice la técnica mixta (colorante más trazador isotópico) o únicamente isótopo como trazador, y si las hay en la aparición de más de un drenaje linfático y en el número de ganglios centinela, dependiendo de la localización de la inyección del trazador.

Pacientes y método. Se han estudiado de forma prospectiva 173 biopsias selectivas del ganglio centinela en 173 mujeres con carcinoma de mama, considerando la técnica usada (mixta, 109; isótopo, 64) y la localización de la inyección del trazador (periareolar [n = 81], intratumoral y/o peritumoral [n = 92]). Se comparó el número de drenajes y el número de ganglios centinela entre los distintos grupos resultantes de combinar los dos parámetros.

Resultados. El drenaje simultáneo a axila y a cadena mamaria interna fue más frecuente en los casos de inyección intratumoral y peritumoral. Con relación al número de ganglios identificados, encontramos que fue significativamente mayor al comparar las técnicas mixtas entre sí, y fue mayor el número de ganglios con la técnica de inyección periareolar que con la intratumoral y peritumoral.

Conclusiones. En la biopsia selectiva del ganglio centinela para el cáncer de mama, el número de gan-

glios centinelas identificados no depende de usar una técnica mixta o sólo isótopo como trazador; sin embargo, es mayor cuando se usa la vía periareolar que la intratumoral y peritumoral. La inyección intratumoral y peritumoral muestra una mayor frecuencia de drenajes hacia la cadena mamaria interna que la periareolar, aunque esta diferencia no es estadísticamente significativa.

Palabras clave: Biopsia selectiva del ganglio centinela. Cáncer de mama. Radiotrazador. Localización. Número de drenajes. Número de ganglios centinelas.

TECHNICAL FEATURES OF INTEREST IN LYMPHATIC BASIN LOCALIZATION IN BREAST CANCER SENTINEL LYMPH NODE BIOPSY

Objectives. The sentinel node is defined as the node with the highest probability of being involved in the case of lymphatic spread from a tumor. Accurate identification and biopsy of this node can avoid unnecessary lymphadenectomies. The aim of this study was to determine if there are differences in the number of isolated sentinel lymph nodes in breast cancer according to whether a mixed technique (vital dye plus isotopic tracer) or radiotracer alone is used and if there are differences in the detection of more than one lymphatic basin and in the number of lymphatic nodes depending on the site of tracer injection.

Patients and method. A total of 173 sentinel lymph node biopsies in 173 women with breast cancer were studied taking into account the technique (mixed [n = 109] or radiotracer alone [n = 64]) and the location of tracer injection (periareolar [n = 81], intra and/or peritumoral [n = 92]). The number of lymphatic basins and the number of sentinel nodes were compared among the distinct groups resulting from the combination of the 2 parameters.

Correspondencia: Dr. A. Piñero Madrona.
Unidad de Mama. Servicio de Cirugía General. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca.
Ctra. Murcia-Cartagena, s/n. 30120 Murcia. España.
Correo electrónico: antonio.pinero@carm.es

Manuscrito recibido el 31-9-2006 y aceptado el 30-1-2007.

Results. Simultaneous drainage to both the axilla and internal mammary chain was more frequent with the intra-periareolar technique. The number of identified nodes was significantly higher when mixed techniques were compared, and was higher with periareolar injection than with the intra-peritumoral route.

Conclusions. In breast cancer sentinel lymph node biopsy, the number of identified nodes is not influenced by the use of a mixed technique or radiotracer alone. However, the number of identified nodes is higher with the periareolar route than with the intra-peritumoral route. Intra-peritumoral injection of the tracer shows a higher frequency of internal mammary chain drainage than periareolar injection, although this difference was not statistically significant.

Key words: Selective lymph node biopsy. Breast cancer. Radiotracer. Localization. Number of lymphatic basins. Number of sentinel nodes.

Introducción

La estadificación del cáncer de mama se basa fundamentalmente en el tamaño tumoral y la afectación de los ganglios linfáticos. La biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) es una técnica útil para conocer el estado de los ganglios linfáticos¹ que logra una valoración de la extensión linfática de la enfermedad más exhaustiva, hasta el punto de que se la ha considerado en la última versión de la clasificación TNM de la AJCC². Además, con esta técnica se evita la linfadenectomía en las pacientes en que no es necesaria, con el consiguiente ahorro de recursos y morbilidad asociada³.

Paradójicamente, la aceptación de la técnica de la BSGC por la mayoría de los grupos no ha conllevado la homogeneidad en la metodología para llevarla a cabo. La identificación y biopsia del o los ganglios centinelas puede realizarse utilizando colorante, isótopo o colorante e isótopo (técnica mixta), inyectando estos trazadores en distintas localizaciones (peritumoral, subcutánea, periareolar, combinada), y con diferencias en la dosis del trazador, el número de inyecciones utilizadas o el momento de su inyección respecto a la cirugía. Aunque la mayor parte de estas variaciones no suelen conllevar diferencias técnicas significativas en los estudios publicados, sí que pueden influir en determinados aspectos relevantes, como el número de drenajes linfáticos puestos de manifiesto, que se debe abordar quirúrgicamente, o el número de ganglios linfáticos considerados como centinelas en la biopsia.

En el presente trabajo tratamos de estudiar: si hay diferencias en el número de ganglios aislados dependiendo de que se utilice la técnica mixta o únicamente isótopo como trazador y si hay diferencias en la aparición de más de un drenaje linfático y en el número de ganglios centinela, dependiendo de la localización de la inyección del trazador.

Pacientes y método

Se han estudiado de forma prospectiva 173 BSGC realizadas en 173 pacientes con cáncer de mama. Los criterios utilizados para la indicación de la BSGC incluyeron tumores únicos, < 3 cm de diámetro, que no hubiesen recibido tratamiento quirúrgico, quimioterapia o radioterapia previamente, sin cirugía en la región axilar y en estadios clínicos N0. En todos los casos se realizó ecografía axilar para descartar ganglios axilares ecográficamente sospechosos cuya punción biopsia, en caso de mostrar citología positiva, descartaba la realización de la técnica. Las pacientes fueron informadas sobre la técnica y se obtuvo consentimiento informado específico por escrito para su realización.

De los 173 tumores, 144 correspondieron a carcinomas ductales infiltrantes, 18 fueron carcinomas intraductales y 11 carcinomas lobulillares infiltrantes.

La media \pm desviación estándar de la edad de las mujeres fue $55,8 \pm 12$ (intervalo, 25-84) años.

Todas las BSGC se hicieron simultáneamente al tratamiento del tumor primario. En los casos de lesiones no palpables y en las palpables localizadas cerca de la axila ipsolateral, se aplicó trazador isotópico periareolar mediante 3 inyecciones (a nivel de la zona correspondiente a los cuadrantes superoexterno, superointerno y de la línea intercuadrántica inferior) con una actividad de 1 mCi (37 MBq) en un volumen máximo de 1 ml cada una. Para las lesiones palpables se inyectó el trazador intraperitumoral (sin control ecográfico) con una actividad de entre 2 y 4 mCi (70-140 MBq), en un volumen máximo de 0,5 ml. El trazador isotópico utilizado en esta serie de pacientes tenía un tamaño de partícula de entre 50 y 80 nm (Lymphoscint®). Los intervalos entre inyección, gammagrafía y cirugía han variado entre las 3 y las 16 h previas a la intervención. En general, la vía intratumoral se utilizó la tarde previa a la intervención (14 h). Todos los registros gammagráficos se efectuaron, como mínimo, 90 min después de la inyección del trazador mediante imágenes planares con formato de matriz de 256×256 y 180 min de preselección, llegando hasta las 3 h, mediante una gammacámara Elscint SP6 (Israel). Las proyecciones realizadas en todos los casos fueron: anterior, lateral izquierda y oblicua. En los casos en que se usó colorante, se inyectaron 5 ml de azul de isosulfán (Lymphazurín®) entre 10 y 15 min antes de la intervención, con la paciente ya relajada e intubada. No se observaron reacciones alérgicas ni tatuajes persistentes con el colorante en los casos incluidos. La localización intraoperatoria del ganglio centinela se realizó mediante una sonda de detección gamma (Gammed 2B, EuroRad, Estrasburgo, Francia).

Se excluyó los casos en que no se evidenció drenaje desde el sitio de inyección del trazador en la gammagrafía tardía.

Las pacientes fueron divididas de la siguiente forma para el estudio de los objetivos. Para diferenciar la técnica mixta de la isotópica se consideró, por un lado, a las primeras 109 pacientes, en las que se utilizó la técnica mixta, de isótopo y colorante, y por otro, a las siguientes 64 pacientes en las que sólo se utilizó el isótopo.

Para el segundo objetivo se separó a las pacientes en 2 grupos: uno de pacientes con lesiones no palpables en las que se practicó una inyección periareolar del (los) trazador(es) ($n = 81$), y un segundo grupo de inyección intratumoral y/o peritumoral del (los) trazador(es) ($n = 92$). En esta serie coincidieron los casos de inyección periareolar con lesiones no palpables (no se realizó ninguna inyección periareolar por tumor localizado cerca de la axila).

La posibilidad de combinación de ambos parámetros (técnica mixta o no y localización periareolar o intratumoral o peritumoral) permitió estudiar a los siguientes grupos:

- Pacientes con técnica mixta intratumoral o peritumoral ($n = 66$).
- Pacientes con técnica mixta periareolar ($n = 43$).
- Pacientes con isótopo sólo periareolar ($n = 38$).
- Pacientes con isótopo sólo intratumoral o peritumoral ($n = 26$).

Se consideraron como drenajes linfáticos todos y cada uno de los que aparecieron en la gammagrafía (axilar o al territorio de la mama interna) y como ganglios linfáticos centinelas, aquellos que en la localización intraoperatoria mostraron más del 10% de la actividad de fondo con la sonda de detección gamma o presentaban cualquier grado de tinción con el colorante.

El estudio estadístico se realizó mediante el programa SPSS utilizando un análisis de tablas de contingencia con la prueba de la χ^2 para las variables cualitativas y una comparación de medias mediante el test de la t de Student para las cuantitativas. Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$.

TABLA 1. Distribución y comparación del número de drenajes en cada grupo definido por la técnica y el sitio de inyección del trazador (p = 0,081)

	Técnica mixta-periareolar (n = 43)	Técnica mixta intratumoral-peritumoral (n = 66)	Técnica única periareolar (n = 38)	Técnica única intratumoral-peritumoral (n = 26)	Total
Drenaje axilar	43	64	37	23	167
Drenaje axilar y a mamaria interna	0	2	1	3	6

TABLA 2. Media ± desviación estándar de ganglios centinelas identificados en cada grupo de vía de inyección de trazadores (colorante más trazador isotópico)

	Periareolar (n = 81)	Intratumoral-peritumoral (n = 92)	p
Ganglios, n	1,70 ± 0,86	1,46 ± 0,654	0,041

Resultados

Número de drenajes

En todos los casos hubo al menos una vía de drenaje hacia la axila ipsolateral. En 6 (3,4%) de los 173 casos, además, se evidenció un drenaje hacia la cadena mamaria interna de ese lado. Aunque el número de drenajes a la cadena mamaria interna además de axila (no encontramos drenajes aislados a mamaria interna en esta serie) fue mayor en los casos de inyección intratumoral o peritumoral (5 casos de 92; 5,4%), también se los vio cuando el trazador se inyectó por vía periareolar (1 caso de 81; 1,2%) y las diferencias no fueron significativas (p = 0,216).

Cuando se consideraron los dos parámetros (técnica y sitio de inyección), siguieron sin aparecer diferencias significativas (p = 0,081) (tabla 1).

Número de ganglios

La media de ganglios centinela cuando se utilizó la técnica mixta fue de 1,60 ± 0,82 (intervalo, 1-3), mientras que con el isótopo fue de 1,53 ± 0,67 (1-3; p = 0,590).

Por otro lado, las distintas vías de inyección mostraron diferencias significativas en la media de ganglios identificados (tabla 2).

Cuando analizamos los 4 grupos definidos por las 2 variables, encontramos que el número de ganglios fue significativamente mayor al comparar las técnicas mixtas

entre sí, y fue mayor el número de ganglios con la técnica de inyección periareolar (1,84 ± 1,02) que con la intratumoral o peritumoral (1,44 ± 0,61; p = 0,012) (tabla 3).

No hubo diferencias en el número de ganglios cuando se compararon los grupos de técnica única con isótopo (periareolar, 1,53 ± 0,60; intratumoral-peritumoral, 1,54 ± 0,76; p = 0,944).

Discusión

Una de las desventajas actuales de la BSGC continúa siendo la falta de uniformidad en la metodología de los diferentes grupos que la realizan. Sin embargo, y es una de las razones que muestran la bondad de la técnica, los resultados entre ellos suelen ser bastante homogéneos en las tasas de identificación de los ganglios centinelas. No obstante, las diferentes técnicas podrían condicionar, al menos teóricamente, diferencias que influyeran en la detección de vías de drenaje alternativas (la cadena mamaria interna en el caso de la mama) o el número de ganglios.

En relación con el trazador utilizado, debe considerarse incuestionable el uso del radiotrazador frente al colorante solo. Con este último la tasa de localización ganglionar es significativamente menor y son más altas las tasas de falsos negativos⁴. Con el radiotrazador, y realizando una linfogammagrafía preoperatoria, es posible identificar drenajes extraaxilares, generalmente hacia la cadena mamaria interna o, excepcionalmente, hacia la axila contralateral⁵. Estos drenajes, en caso de que no se los identifique, son destinos teóricos de extensión de la enfermedad que subestimarían los casos en el supuesto de estar afectados y no estudiados. En cuanto al número de ganglios identificados en la gammagrafía, no existe correlación con los identificados en la biopsia⁶.

El uso de colorante junto al isótopo ha mostrado mejores tasas de localización del ganglio centinela⁷⁻⁹, aunque para algunos autores la aportación del colorante no es significativa y, por otra parte, puede conllevar efectos indeseables, como el tatuaje cutáneo o la posibilidad de re-

TABLA 3. Media ± desviación estándar de ganglios centinelas identificados considerando las variables tipo de técnica y sitio de inyección

	Técnica mixta-periareolar (n = 43)	Técnica mixta intratumoral-peritumoral (n = 66)	Técnica única periareolar (n = 38)	Técnica única intratumoral-peritumoral (n = 26)
Ganglios (n)	1,84 ± 1,02*	1,44 ± 0,61*	1,53 ± 0,60	1,54 ± 0,76

*p = 0,012.

acciones alérgicas¹⁰⁻¹³. Además de no poder detectar per se drenajes no axilares con su uso aislado, otro de los inconvenientes de la biopsia con el uso de colorantes exclusivamente es que requiere una mayor disección quirúrgica que cuando se asocia al isótopo. En nuestra serie, obviamente, resulta imposible discernir si el colorante añade la detección de drenajes extraaxilares a la técnica con isótopo. Además, no encontramos diferencias en el número de ganglios identificados por área de drenaje cuando se usa colorante respecto a cuando no se usa.

La otra variable analizada en este trabajo es la localización de la inyección del trazador. Existen diferentes modalidades de inyección, entre las que destacan la intratumoral, la peritumoral, la intradérmica o subdérmica en la zona de proyección superficial del tumor y la subareolar, ya sea en el cuadrante correspondiente al que presenta el tumor o periareolar completa, con inyecciones en los distintos cuadrantes. Para cada una de ellas se aducen ventajas e inconvenientes, aunque en definitiva las tasas de localización y detección de ganglios centinelas no suelen mostrar diferencias significativas entre ellas¹⁴⁻²¹.

Para algunos autores, la inyección subareolar presenta ventajas sobre la intratumoral, la peritumoral o la intradérmica. Dos de las ventajas más esgrimidas de la inyección subareolar son la mayor rapidez en la migración del trazador, que hace que incluso se haya propuesto su uso intraoperatorio, sin realizar linfogammagrafía previa²², o la falta de superposición del foco de inyección inicial en los tumores muy laterales o muy mediales con las imágenes axilares o en cadena mamaria interna, respectivamente, que pueden interferir en la detección u obligar a la repetición en el registro gammagráfico con proyecciones especiales^{23,24}. La explicación de su uso se basa en la hipótesis de que tanto el parénquima mamario como la piel que lo cubre tienen un drenaje linfático común, a causa de su mismo origen embrionario, y se produce la confluencia del flujo linfático hacia el plexo subareolar de Sappey desde los plexos linfáticos profundos y superficiales para, posteriormente, difundir de manera centrífuga por canalículos linfáticos específicos a la axila o a la cadena mamaria interna. Esto ha hecho considerar que, desde un punto de vista fisiopatológico, la biopsia selectiva del ganglio centinela pase a ser un concepto más dependiente del órgano, es decir la mama, que de la localización del tumor^{17,25}. No obstante, algunos autores plantean dudas a este respecto y abogan por la inyección del trazador lo más cercana posible a la localización del tumor²⁶.

En clara referencia a lo comentado más arriba para el uso del colorante, si hay una diferencia importante entre los sitios de inyección del trazador, se daría por la diferente tasa de detección de drenajes extraaxilares que puede haber entre ellos. La aparición de drenajes hacia la cadena mamaria interna es un hecho que se comunica con muy distinta frecuencia en las diversas series, entre el 3 y el 21%²⁷⁻²⁹. Su significado es importante, ya que implica un dato fundamental en la estadificación y, es más, en caso de afección, puede tener repercusión a la hora de indicar radioterapia dirigida específicamente a ese territorio^{30,31}.

Si bien, como ya se mencionó, no hay grandes diferencias en la tasa de localización, hay algunos matices que

conviene analizar para tratar de definir la técnica idónea para evitar fallos por no haber detectado drenajes linfáticos. La inyección en planos más profundos que se realiza con la técnica intratumoral y peritumoral se ha relacionado con una mayor tasa de ganglios de la cadena mamaria interna³² migrando teóricamente a través de plexos linfáticos profundos, retroglándulares. Esta tendencia, aunque sin confirmarse de forma significativa, se observa también en nuestros resultados, con una tasa de drenajes hacia la mamaria interna similar a la de otras series de la literatura²⁷. Estas diferencias hacen que algunos autores traten de aumentar la eficacia de la técnica usando de forma combinada la inyección de trazadores en 2 localizaciones de forma simultánea, a modo de potenciación, ya sea subdérmica e intratumoral^{33,34} o subareolar e intratumoral¹⁵.

Como conclusiones, en la BSGC para el cáncer de mama, el número de ganglios centinelas identificados no depende de usar una técnica mixta o sólo isótopo como trazador; sin embargo, es mayor cuando se usa la vía periareolar que la intratumoral-peritumoral. Además, aunque la vía de inyección intratumoral y peritumoral muestra una mayor frecuencia de drenajes hacia la cadena mamaria interna que la periareolar, esta diferencia no es estadísticamente significativa en nuestra serie.

Bibliografía

1. Bergkvist L, Frisell J; Swedish Breast Cancer Group. Multicentre validation study of sentinel node biopsy for staging in breast cancer. *Br J Surg*. 2005;92:1221-4.
2. Singletary SE, Connolly JL. Breast cancer staging: working with the sixth edition of the AJCC Cancer Staging Manual. *CA Cancer J Clin*. 2006;56:37-47.
3. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, Goyal A, Newcombe RG, Dixon JM, et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98:599-609.
4. Mc Masters KM, Wong SL, Martin RCG, Chao C, Tuttle TD, Noyes RD, et al. Dermal injection of radioactive colloid is superior to peritumoral injection for breast cancer sentinel lymph node biopsy: results of multiinstitutional study. *Ann Surg*. 2001;233:676-87.
5. Carmon M, Mintz A, Hain D, Olsha O. Clinical implications of contralateral axillary sentinel lymph nodes. *Breast*. 2006;15:266-8.
6. Teal CB, Slocum JP, Akin EA, Kelly TA. Correlation of lymphoscintigraphy with the number of sentinel lymph nodes identified intraoperatively in patients with breast cancer. *Am J Surg*. 2005;190:567-9.
7. Hill ADK, Tran KN, Akhurst T, Yeung H, Yeh SDJ, Rosen PP, et al. Lessons learned from 500 cases of lymphatic mapping for breast cancer. *Ann Surg*. 1999;229:528-35.
8. Tatra L, Lannin DR, Swanson MS, Van Eyk JJ, Verbanac KM, Chua AN, et al. Multicenter trial of sentinel node biopsy for breast cancer using both technetium sulphur colloid and isosulfan blue dye. *Ann Surg*. 2001;233:51-9.
9. Cody HS III, Fey J, Akhurst T, Fazzari M, Mazumdar M, Yeung H, et al. Complementarity of blue dye and isotope in sentinel node localization for breast cancer: univariate and multivariate analysis of 966 cases. *Ann Surg Oncol*. 2001;8:13-9.
10. Kuerer H. Anaphylaxis during breast cancer lymphatic mapping. *Surgery*. 2001;129:119-20.
11. Albo D, Wayne J, Hunt K, Rahlfis TF, Singletary SE, Ames FC, et al. Anaphylactic reactions to isosulfan blue dye during sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Am J Surg*. 2001;182:393-8.
12. Mullan M, Deacock S, Quinney N, Kissin MW. Anaphylaxis to patent blue dye during sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2001;7:218-9.
13. Montgomery L, Thorne A, Van Zee K, Fey J, Heerd AS, Gemignani M, et al. Isosulfan blue dye reactions during sentinel lymph node mapping for breast cancer. *Anesth Analg*. 2002;95:385-8.

14. Peley G, Sinkovics I, Toth J, Farkas E, Keresztes S, Kovacs I. Subareolar injection of radioactive colloid for sentinel node identification in breast cancer patients. *Am Surg.* 2004;70:625-529.
15. Anan K, Mitsuyama S, Kuga H, Saimura M, Tanabe Y, Suehara N, et al. Double mapping with subareolar blue dye and peritumoral green dye injections decreases the false-negative rate of dye-only sentinel node biopsy for early breast cancer: two-site injection is more accurate than one-site injection. *Surgery.* 2006;139:624-9.
16. Coelho-Oliveira A, Gutfilen B, Chagas CR, De Souza SA, Pessoa MC, Da Fonseca LM. Identification of sentinel node in breast cancer: comparison between peritumoral and periareolar injection of the radiopharmaceutical contrast medium. *J Exp Clin Cancer Res.* 2004;23:567-72.
17. Gray RJ, Pockaj BA. A concordance study of subareolar and subdermal injections for breast cancer sentinel lymph node mapping. *Am J Surg.* 2004;188:423-5.
18. Kim T, Giuliano AE, Lyman GH. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma: a metaanalysis. *Cancer.* 2006;106:4-16.
19. Boolbol SK, Fey JV, Borgen PI, Heerdt AS, Montgomery LL, Paglia M, et al. Intradermal isotope injection: a highly accurate method of lymphatic mapping in breast carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2001;8:20-24.
20. Bauer TW, Spitz FR, Callans LS, Alavi A, Mick R, Weinstein SP, et al. Subareolar and peritumoral injection identify similar sentinel nodes for breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2002;9:169-76.
21. Borgstein PJ, Meijer S, Pijpers RJ, Van Diest PJ. Functional lymphatic anatomy for sentinel node biopsy in breast cancer. *Ann Surg.* 2000;232:81-9.
22. Layeeque R, Keeple J, Henry-Tillman RS, Adkins L, Kass R, Colvert M, et al. Intraoperative subareolar isotope injection for immediate sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg.* 2004;239:841-8.
23. Klimberg VS, Rubio IT, Henry R, Cowan C, Colvert M, Korourian S. Subareolar versus peritumoral injection for location of the sentinel lymph node. *Ann Surg.* 1999;229:860-5.
24. Armas F, Hernández MJ, Vega V, Gutiérrez I, Jiménez C, Pavcovich M, et al. Utilidad y ventajas de la inyección subareolar única del trazador en la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama. *Cir Esp.* 2005;78:260-5.
25. Zavagno G, Rubello D, Franchini Z, Meggiolaro F, Ballarin A, Casara D, et al. Axillary sentinel lymph nodes in breast cancer: a single lymphatic pathway drains the entire mammary gland. *Eur J Surg Oncol.* 2005;31:479-83.
26. Nieweg OE, Estourgie SH, Van Rijk MC, Kroon BB. Rationale for superficial injection techniques in lymphatic mapping in breast cancer patients. *J Surg Oncol.* 2004;87:153-6.
27. Chapgar AB, Kehdy F, Scoggins CR, Martin RC, Carlson DJ, Laidley AL, et al. Effect of lymphoscintigraphy drainage patterns on sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer. *Am J Surg.* 2005;190:557-62.
28. Blanco I, Moriyón C, Gómez R, Díez MA, Platero D, Pelletan J, et al. Localización del ganglio centinela en el cáncer de mama: inyección periareolar del radiocoloide. *Rev Esp Med Nucl.* 2004;23:95-101.
29. Estourgie SH, Tanis PJ, Nieweg OE, Valdes-Olmos RA, Rutgers EJ, Kroon BB. Should the hunt for internal mammary chain sentinel nodes begin? An evaluation of 150 breast cancer patients. *Ann Surg Oncol.* 2003;10:935-41.
30. Paredes P, Vidal-Sicart S, Zanon G, Pahisa J, Fernández PL, Velasco M, et al. Clinical relevance of sentinel lymph nodes in the internal mammary chain in breast cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2005;32:1283-7.
31. Nieweg OE, Bartelink H. Implications of lymphatic mapping for staging and adjuvant treatment of patients with breast cancer. *Eur J Cancer.* 2004;40:179-81.
32. Nieweg OE. Lymphatics of the breast and the rationale for different injection techniques. *Ann Surg Oncol.* 2001;8 Suppl 9:71-3.
33. Eroglu A, Mudun A, Berberoglu K, Asoglu O, Ozmen V, Muslumoglu M, et al. Comparison of subdermal and peritumoral injection techniques of lymphoscintigraphy to determine the sentinel lymph node in breast cancer. *Clin Nucl Med.* 2004;29:306-11.
34. Fleming FJ, Hill AD, Kavanagh D, Quinn C, O'Doherty A, Collins CD, et al. Intradermal radioisotope injection optimises sentinel lymph node identification in breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2003;29:835-8.