

Cirugía mamaria radioguiada. Evolución del uso de técnicas miniinvasivas y situación actual

Juan Blas Ballester Sapiña^a, Pedro Juan González Noguera^a, Juan Antonio Casterá March^a, Ángel Jiménez Sierra^a, Julia Camps Herrero^b, Verónica Ricart Selma^b, José Manuel Cordero García^c, Ana Tembl Ferrairo^c y Laia Bernet Vegue^d

^aServicio de Cirugía General. Unidad de Patología Mamaria. Hospital de la Ribera. Alzira. Valencia. España.

^bServicio de Radiodiagnóstico. Unidad de Patología Mamaria. Hospital de la Ribera. Alzira. Valencia. España.

^cServicio de Medicina Nuclear. Unidad de Patología Mamaria. Hospital de la Ribera. Alzira. Valencia. España.

^dServicio de Anatomía Patológica. Unidad de Patología Mamaria. Hospital de la Ribera. Alzira. Valencia. España.

Resumen

El aumento en la detección de lesiones no palpables de mama ha permitido el desarrollo de métodos de localización mediante el uso de radiofármacos que nos permiten una óptima cirugía de extirpación “ahorradora” y, simultáneamente, la biopsia del ganglio centinela en los casos de cáncer mamario.

Revisamos la bibliografía actual acerca del tema y se aprecia una eclosión de artículos sobre cirugía radioguiada en numerosos y destacados grupos de trabajo mundiales que reflejan la bondad del método, así como su eficacia y atractivo para unos cirujanos que apuestan cada vez más por la excelencia en su labor diaria.

Aportamos también nuestra experiencia como grupo funcional que se extiende a 413 intervenciones sobre lesiones no palpables realizadas de forma radioguiada (ROLL) y en 229 casos de afección maligna (75%) ha sido posible simultanear con la biopsia del ganglio centinela (SNOLL).

El interés que ha despertado la técnica no debe estar exento de un espíritu crítico pero innovador y reflexivo para poder analizar de forma correcta los resultados obtenidos por cada grupo, conscientes de que estamos ante métodos en que intervienen varias especialidades y cada una deberá aportar la máxima eficiencia.

Palabras clave: Cirugía radioguiada. Lesiones no palpables de mama. Ganglio centinela.

RADIOGUIDED BREAST SURGERY. EVOLUTION OF THE USE OF MINIMAL-INVASIVE TECHNOLOGIES AND CURRENT SITUATION

The increase in the detection of occult lesions has led to the development of new localisation methods using radiopharmaceutical products. The use of these products allows us to perform a “thrifty” (less-aggressive) surgical excision and, to simultaneously carry out the biopsy of the sentinel node in cases of breast cancer.

On making a search for the most up to date references on this particular topic, we found many articles on radioguided surgery by many leading international work groups. These articles clearly show the advantages of the radioguided surgery method, its effectiveness and attractiveness to surgeons who are very much involved in the search for excellence in their daily work.

We also contribute our experience as a functional group, with 413 interventions on occult lesions performed using the radioguided method (ROLL). In 229 cases out of these 413, we found a malignancy (75%); in all these 229 cases it was possible to perform the intervention simultaneously with the biopsy of the sentinel node (SNOLL), during the same surgical act.

However the interest created by the new procedure, it is essential to keep a critical but innovative and reflexive mind on this issue, in order to accurately analyze the results obtained by each group. We must remember that these types of methods involve several clinical specialties and, therefore, each one will have to contribute with the highest efficiency.

Key words: Radioguided surgery. Occult breast lesions. Sentinel node.

Correspondencia: J.B. Ballester Sapiña.

Hospital de la Ribera.

Ctra. Alzira-Corbera, s/n. 46600 Alzira. Valencia. España.

Correo electrónico: BBallester@hospital-ribera.com

Manuscrito recibido el 27-3-2007 y aceptado el 4-6-2007.

Introducción

El aumento en la detección de lesiones de mama no palpables, en virtud de la introducción de mejoras en las técnicas diagnósticas clásicas y nuevos métodos de imagen, se acompaña de más casos con indicación de cirugía a los que debemos dar respuesta, para lo que disponemos de métodos de marcación clásicos, como la biopsia con arpón, ampliamente aceptada e incluida en nuestra práctica diaria, o nuevos métodos que nos ofrecen, al menos, idéntica seguridad en su correcta localización y exéresis. Ambas estrategias son igualmente útiles si, como pretendemos, nos sirven para conseguir idéntico objetivo: extirpar de la mama la lesión para estudio o tratamiento, con criterios de correcta escisión, y, si así se requiere, con márgenes oncológicamente adecuados. A tal fin, surge, en 1998, un nuevo método, desarrollado en el Instituto Europeo de Oncología de Milán y descrito por Luini et al¹, denominado ROLL (*Radioguided occult lesion localisation*), que consiste en la inyección intralesional de partículas de albúmina humana marcadas con tecnecio 99m (^{99m}Tc) guiado mediante mamografía o ecografía. Posteriormente, en 1999, el mismo grupo de Milán publica un estudio comparativo entre la técnica del ROLL y la biopsia con arpón, en el que se obtiene un mayor centrado de la lesión y un menor volumen de escisión². Luego, otros grupos publican su experiencia con este método y muestran los beneficios de la técnica³⁻⁵. Así, se comprueba la obtención de mayor proporción de márgenes libres, menor tiempo quirúrgico, mayor comodidad para las pacientes y menor dificultad para la localización de la lesión, todo ello a favor de la técnica ROLL. Destacan los trabajos de Zgajnar et al⁶, Nadeem et al y Fraile et al⁷, así como nuestro grupo⁸, que confirman excelentes resultados al comparar ambas técnicas. Debemos reseñar 2 estudios prospectivos y aleatorizados del Nottingham Breast Institute⁹ y del Lee Moffit Cancer Center¹⁰, que apoyan los argumentos anteriormente expuestos (tabla 1).

Definición y conceptos en cirugía radioguiada

ROLL como método de localización y extirpación de lesiones no palpables

Consiste en la inyección intralesional de partículas de albúmina humana conjugadas con ^{99m}Tc, lo que llamamos “radiofármaco”, a través de una punción directa guiada por ecografía o mamografía. El radiofármaco se compone, por un lado, de una molécula de soporte y, por otro, el radionúclido, combinados en un producto comer-

cial diseñado para su uso clínico. Esta forma de presentación permite que el producto siga una ruta metabólica según el soporte y además emita una radiación que se podrá registrar de forma externa mediante sondas adecuadas. Se detecta la radiación gamma emitida por el radionúclido administrado. Dependiendo del tamaño de las partículas de la molécula de soporte, la difusión del producto posee características diferenciales. Para la técnica de ROLL, como se describió originalmente, se usa predominantemente macroagregados de albúmina que permitirán la localización exacta del lugar donde se administró, dado que su difusión es menor, puede persistir en el lugar de inyección el tiempo suficiente para poder localizar y extirpar la lesión marcada con un margen horario óptimo. Como comentaremos posteriormente, también se usan otros soportes que resultan adecuados.

Biopsia selectiva del ganglio centinela

Hablamos de la técnica estrella en la actualidad para estadificación del cáncer de mama no avanzado, cuya difusión mundial es incontestable y se acepta como la prueba de referencia frente a la linfadenectomía clásica. No es objeto de esta revisión profundizar en el tema, pero habrá que admitir que, en virtud de su aceptación y amplia difusión, todos los grupos de vanguardia en el tratamiento del cáncer de mama han ido obteniendo un excelente manejo de la metodología que corresponde a la cirugía radioguiada y de la que la biopsia selectiva del ganglio centinela es su mejor exponente. Básicamente el procedimiento consiste en la administración del radionúclido en el interior de la lesión (intratumoral), periféricamente a ella (peritumoral) o bien subdérmica, intradérmica en el mismo cuadrante anatómico o periareolar y la localización de la primera estación de drenaje tumoral o mamario, que denominamos centinela; concepto que se encuentra en revisión, pero cuya fiabilidad se muestra por la baja tasa de recidivas adenopáticas, inferior si cabe a las propias de la linfadenectomía clásica.

SNOLL (Sentinel node and occult lesion localisation) o método combinado

Surge de la combinación de los dos métodos anteriores y consiste en la localización simultánea de la lesión mamaria no palpable junto con la biopsia del ganglio centinela y esto va a ser posible en una sola intervención realizando previamente la marcación con una única o doble inyección. Así, los primeros autores en el Instituto Europeo de Oncología de Milán^{5,11-13} utilizan radiotrazadores

TABLA 1. Series comparativas de margen libre obtenido con arpón o ROLL

	Arpón (n)	ROLL (n)	Margen libre con arpón (%)	Margen libre con ROLL (%)
Fraile M (Cir Esp)	168	65	69,6	80
Nadeem R (Breast)	65	65	57	83
Zgajnar J (Neoplasm)	96	51	44	70
Rampaul RS (Br J Surg)	47	48	93,6	95,8
Gray RJ (Ann Surg)	26	35	43	74

de distinto tamaño para ambas técnicas, macroagregados para la lesión mamaria y microagregados para localizar el ganglio centinela. El grupo del Netherlands Cancer Institute de Ámsterdam publicó el método de inyección intralesional del radiocoloide para la biopsia selectiva del ganglio centinela y este método permitiría realizar conjuntamente los dos procesos¹⁴. El grupo de Milán observó una mayor tasa de eficacia técnica mediante la doble inyección de macroagregados intratumoral (el 100% de extirpación de lesión) y nanocoloide subdérmino (el 98,8% de localización del ganglio centinela), y descartaron otras opciones por poseer menor eficacia de forma significativa. Feggi et al¹⁵ proponen una sola inyección de coloide de albúmina (Nanocoll) administrando la mitad de la dosis intralesional y la otra mitad próxima al tumor pero más subdérmino, con lo que se consigue detectar la lesión en el 100% y el centinela, en el 97,3% de los casos. Barros et al¹⁶ usan una sola inyección intralesional de dextranos marcados con ^{99m}Tc y consiguen localizar la lesión en el 100% de los casos e identifican el ganglio centinela en el 97,3% de los casos. Gray et al¹⁰, del Lee Moffitt Cancer Center, utilizan dos radionúclidos distintos aplicando en la lesión una semilla de titanio marcado con ¹²⁵I intratumoral, y para el ganglio centinela inyectan sulfuro coloidal marcado con ^{99m}Tc vía peritumoral, de este modo no interfiere el recuento por ambas técnicas y consiguen localizar el 100% de las lesiones y el 98% de ganglios centinelas. Como observamos, hay diferentes opciones técnicas, se puede realizar una o dos punciones o aplicar radioisótopos distintos, pero en todas se mantiene una eficacia técnica excelente.

Metodología

Analizamos los trabajos más relevantes publicados sobre el tema y fundamentalmente en medios informáticos (PubMed, MEDLINE, Cochrane, etc.), como determinante de información y documentación. Se revisa especialmente la metodología propuesta por los diferentes autores con especial atención al tipo de radiotrazador, su vía de administración, cantidad de producto empleada y método de guiado radiológico. Los resultados de las diversas series se han observado con detenimiento y valoración específica de las tasas de eficacia, tanto en la imagen gammagráfica como durante la realización de la cirugía, porcentaje de detección de ganglio centinela, falsos negativos, falsos positivos, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo. Igualmente, se ha prestado atención a la tasa de márgenes libres obtenidos y el grado de confort de la técnica.

Además, hemos revisado nuestra serie, como grupo multifuncional de patología mamaria, desde el comienzo de aplicación de la cirugía radioguiada, en abril de 2000,

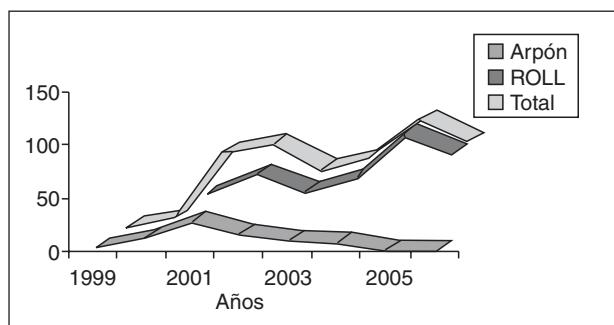


Fig. 1. Curvas de tendencia del uso de arpones frente a ROLL. Hospital de la Ribera. Alzira. Valencia.

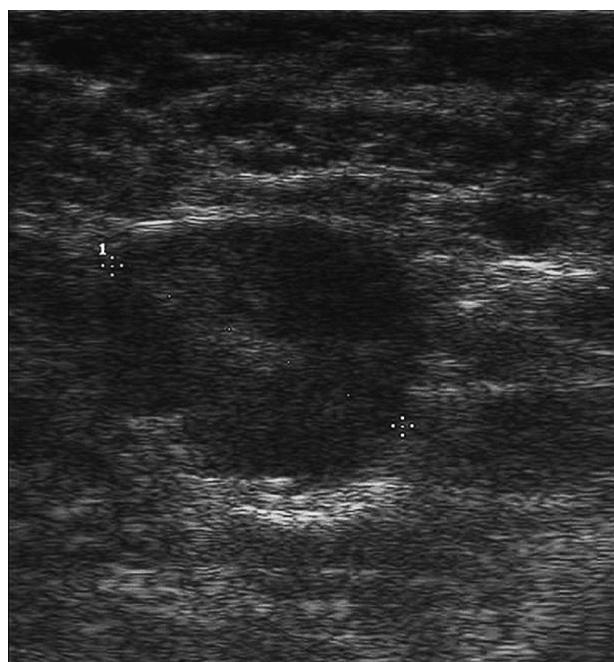


Fig. 2. Ecografía axilar de adenopatía sospechosa.

con los primeros casos de biopsia del ganglio centinela, hasta la fecha actual. En total, hemos realizado 934 procedimientos radioguiados en patología mamaria (tabla 2; fig. 1). La mayor parte de las lesiones han sido marcadas bajo control ecográfico (ESAOTE Technos® con sonda de 7,5-10 MHz) que nos ha asegurado la correcta inyección al tratarse de un método dinámico que permite observar un cambio de ecogenicidad dentro de la lesión o periféricamente durante la punción (figs. 2 y 3). Posteriormente, se ha incorporado la marcación por mamografía estereotáctica igualmente eficaz; en caso de dudas, se puede comprobar mediante la instilación de contraste radioopa-

TABLA 2. Comparativa evolutiva de arpones/ROLL. Hospital de la Ribera, Alzira (Valencia)

	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
Arpón	4	13	29	17	11	9	2	1
ROLL			44	63	46	59	100	81
Total de lesiones no palpables	4	13	73	80	57	68	102	82

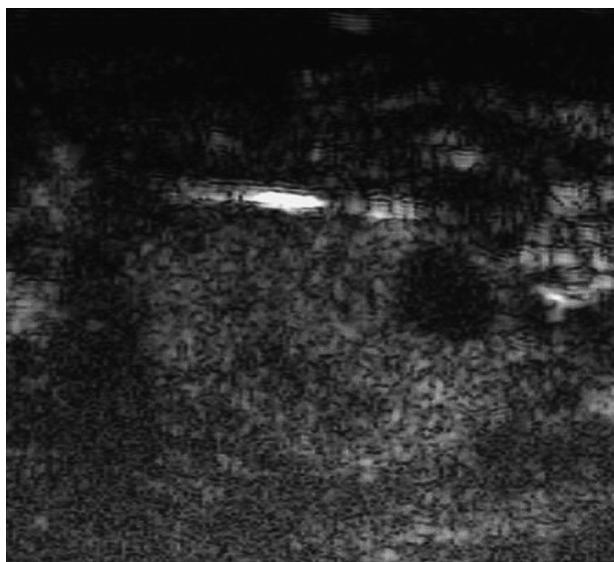


Fig. 3. Ecografía axilar tras administrar ecopotenciador. Punción selectiva de la zona sospechosa.

co en mínima cantidad en el lugar de la punción y asegurar, de este modo, la correcta inyección. Debemos reseñar que desde el año 2003 hemos introducido de forma habitual la resonancia magnética como parte de la estadiificación habitual en nuestras pacientes, y cuando aparecen lesiones sólo detectadas por este último método, se reevalúan mediante ecografía con ecopotenciadores, y así poder localizar y marcar las lesiones que no tienen traducción por los métodos convencionales. Esto nos ha llevado a biopsiar y extirpar focos satélites o diseñar la amplitud de la exéresis adecuada a cada caso de forma individualizada. Hemos seleccionado todas las lesiones previo estudio histológico mediante biopsia por punción BAG (*core biopsy, tru-cut*) y, tras el diagnóstico preoperatorio, se planifica la intervención, después de informar y solicitar el consentimiento de la paciente. Las lesiones con diagnóstico de benignidad y las probablemente benignas con indicación de cirugía se preparan el mismo día de la intervención, se inyecta, con anestesia local y aguja espinal de 22 G, el macroagregado de albúmina con ^{99m}Tc (Macrotec[®], Amershan Health), vía intralesional 0,3-1 mCi en un volumen total de 0,2-0,3 ml. A continuación se realiza gammagrafía para observar la correcta captación y proceder a la marcación sobre la piel. Cuando se trata de lesiones malignas y probablemente malignas, la técnica varía un poco, ya que la marcación se realiza el día previo a la cirugía para obtener una correcta captación también para el ganglio centinela. En estos casos se inyecta coloide de albúmina con ^{99m}Tc (Nanocoll[®], Amershan Health), una dosis de 0,8-2 mCi en un volumen de 0,3-1 ml por vía perilesional con control ecográfico. La gammagrafía se realiza al cabo de, al menos, 2 h de la inyección del radiotrazador, y hasta 18 h después en los casos en que no fue posible la identificación más precoz del ganglio centinela; se realiza la toma de imágenes de 5 min de duración en proyecciones anterior y oblicua anterior y, eventualmente, en proyección lateral (fig. 4).

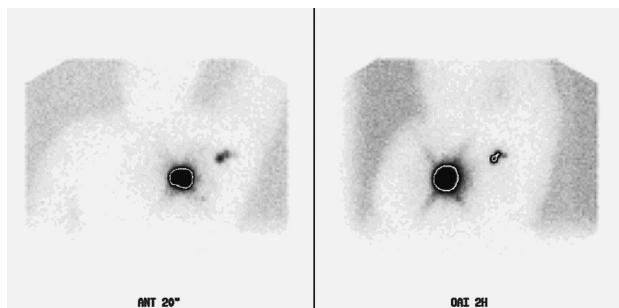


Fig. 4. Gammagrafía preoperatoria SNOLL.

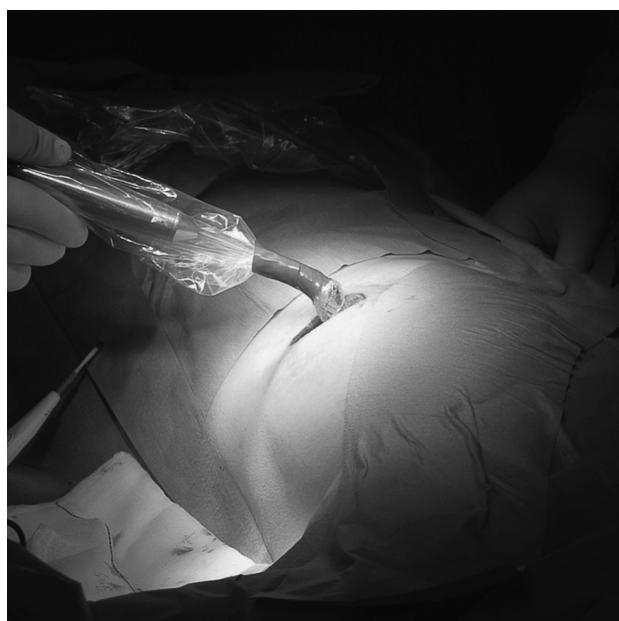


Fig. 5. Radiolocalización intraoperatoria con sonda Navigator.

La cirugía se realiza con anestesia general en todos los casos. Para la detección preoperatoria e intraoperatoria de las lesiones y ganglios centinela se utiliza una sonda modelo Navigator GPS[®] (Tyco). Mediante esta sonda el cirujano localiza preoperatoriamente la proyección cutánea del punto de máxima captación, y decide la incisión más apropiada y cosmética para acceder a la lesión. Asimismo, durante la cirugía se utiliza la sonda para localizar tridimensionalmente el punto de máxima captación, y ayudar así a establecer los márgenes de resección. Despues de la exéresis se explora la cavidad residual para objetivar que no hay captación (fig. 5).

La pieza quirúrgica es remitida al servicio de anatomía patológica debidamente indicada para su estudio intraoperatorio en congelación y/o diferido en parafina según el caso. El estudio intraoperatorio se indica únicamente en las lesiones sospechosas de malignidad sin confirmación citológica y/o histológica previa y con un diámetro lesional mayor de 5 mm. En las pacientes con diagnóstico preoperatorio de malignidad y en las que se confirma intraoperatoriamente, se procede a la biopsia del ganglio centinela y, eventualmente, vaciamiento axilar según su análisis intraoperatorio.

TABLA 3. Cirugía radioguiada. Hospital de la Ribera, Alzira (Valencia)

Conservadora	Biopsias	Benigna	Centinelas	Total ROLL	Arpones
1999					4
2000			9		13
2001	26	5	34	44	29
2002	45	1	104	63	17
2003	31		67	46	11
2004	51		94	59	9
2005	68	3	102	100	2
2006	64	1	96	81	1
2007	11		15	20	1
Total	296	10	521	413	87

Resultados y conclusiones

Se ha seleccionado un total de 76 trabajos publicados en referencia a la cirugía radioguiada que muestran una progresión exponencial al tiempo como evidencia irrefutable del máximo interés que despierta el tema. Sucesivos grupos de todos los países van incorporando esta nueva tecnología a la actividad cotidiana con sus pacientes. Es evidente que el germen ya sembró y ahora se recoge el fruto. Es manifiesto el predominio de artículos europeos, de los que Italia, y más concretamente el grupo de Milán^{12,17}, se lleva la palma, pero debemos citar a Países Bajos^{14,18}, Reino Unido^{9,19,21}, Hungría, Francia²², España^{23,24}, República Checa, Eslovenia, Alemania, Finlandia²⁵ y Lubiana²⁹, y América con grupos de Estados Unidos²⁶⁻²⁸, Brasil, México y Argentina³⁰; pero igualmente destacan Japón³¹, con importantes series, Hong-Kong, Taiwan, Israel y Australia. En todos los trabajos resalta de forma evidente una tasa de localización de las lesiones mediante ROLL de un 100%, lo que demuestra que la técnica es fiable y fácilmente reproducible. Pese a la variabilidad en el procedimiento, la técnica radioguiada la soporta con enorme flexibilidad, puesto que básicamente el proceso consiste en una correcta inyección del radiofármaco en el interior o en la periferia de la lesión para que el cirujano pueda dirigir la extirpación con el apoyo de la sonda de detección gamma, con la cual se encuentra ya familiarizado por la experiencia obtenida con la biopsia selectiva del ganglio centinela.

En nuestra serie, hemos realizado un total de 934 procedimientos de cirugía radioguiada, que incluyen 413 ROLL de lesiones no palpables (LNP) y 521 biopsias selectivas de ganglio centinela (BSGC) (tabla 3). Todas las lesiones han sido localizadas y extirpadas con éxito (100%). De ellos, fue posible la técnica simultánea o combinada de SNOLL en 229 casos. El diagnóstico definitivo de las lesiones extirpadas muestra 107 (26%) casos de procesos patológicos benignos y 306 (74%), malignos, y de ellos, en 229 pacientes fue mediante SNOLL en una sola intervención (el 75% del total de cánceres no palpables), en que se localizó con éxito el ganglio centinela en la misma intervención. En cierto número de pacientes fue posible localizar más de una lesión y así confirmar la sospecha de multifocalidad o multicentricidad. También empleamos la misma técnica cuando realizamos una cirugía oncoplástica conservadora. Especialmente interesante es el manejo de pacientes sometidas a quimioterapia neoadyuvante con respuesta favorable,

incluso con desaparición completa de la lesión. En ellas se procede a la marcación con clips de titanio al comenzar la neoadyuvancia. Este modo nos permite dirigir la inyección del radiofármaco previamente a la cirugía y asegurar la correcta extirpación quirúrgica.

Otro detalle a tener en cuenta es la estrategia operatoria en el SNOLL con estudio anatomo-patológico intraoperatorio. En este supuesto, localizamos en primer lugar el ganglio centinela y, mientras el patólogo realiza su estudio, procedemos a extirpar la lesión mamaria de forma oncoplástica. Prácticamente apenas se prolonga el tiempo quirúrgico y podemos completar la linfadenectomía si se precisa. El confort para las pacientes es innegable y, por supuesto, el ahorro de costes y la optimización de recursos materiales y humanos se deben tener en cuenta. Se obtienen márgenes libres en el 85% de los casos de ROLL en comparación con el 62% con arpón metálico, en nuestra serie, que obligaba a ampliar la cirugía en una segunda intervención.

En distintas ocasiones, colegas cirujanos nos han formulado la pregunta sobre la zona a extirpar al detectar una amplia área de captación de radiación gamma. Ésta es una cuestión que conviene aclarar. Debemos saber que vamos a realizar una extirpación radioguiada con la misma perspectiva que con los clásicos arpones metálicos. La señal emitida no es específica del tumor, al igual que el arpón no es selectivo e inamovible dentro del tumor. Por tanto, estamos "navegando" dirigidos por un método de centrado de la extirpación quirúrgica que no es infalible, pero entre todos los profesionales y especialistas implicados en realizar las técnicas, con una comunicación fluida interdisciplinaria y un circuito asistencial coordinado, conseguiremos el éxito que se pretende.

En sucesivos años seguirá evolucionando la técnica por el predominio de afecciones no palpables de la mama, la mejor atención y el desarrollo del sistema asistencial y la aportación de los métodos diagnósticos que nos permitirán identificar, localizar y tratar la enfermedad milimétrica si no microscópica. Es en este escenario de presente y futuro donde la cirugía radioguiada ofrece sus mejores prestaciones. Será nuestro propio criterio lo que nos hará optar por el mejor método de localización de las lesiones mamarias no palpables y, simultáneamente, el ganglio centinela.

Bibliografía

1. Luini A, Zurruda S, Galimberti V, Paganelli G. Radioguided surgery of occult breast lesions. Eur J Cancer. 1998;34:205-6.

2. Luini A, Zurruda S, Paganelli G, Galimberti V, Sacchini V, Monti S, et al. Comparison of radioguided excision with wire localization of occult breast lesions. *Br J Surg.* 1999;86:522-5.
3. Velanovich V, Lewis FR Jr, Nathanson SD, Strand VF, Talpos GB, Bhandarkar S, et al. Comparison of mammographically guided breast biopsy techniques. *Ann Surg.* 1999;229:625-30 [discussion 630-3].
4. Harlow SP, Krag DN, Ames SE, Weaver DL. Intraoperative ultrasound localisation to guide surgical excision of nonpalpable breast carcinoma. *J Am Coll Surg.* 1999;189:241-6.
5. Gennari R, Galimberti V, De Cicco C, Zurruda S, Zerwes F, Pigatto F, et al. Use of technetium-99m-labeled colloid albumin for preoperative and intraoperative localization of nonpalpable breast lesions. *J Am Coll Surg.* 2000;190:692-9.
6. Zgajnar J, Hocevar M, Frkovic-Grazio S, Hertl K. Radioguided occult lesion localisation (ROLL) of the nonpalpable breast lesions. *Neoplasma.* 2004;51:385-9.
7. Fraile M, Mariscal A, Lorenzo C, et al. [Radio-guided occult lesion localisation combined with sentinel node biopsy in women with breast cancer]. *Rev Cir Esp.* 2005;77:36-40.
8. González PJ, Ballester B, Casterá JA, et al. Radioguided surgery in non palpable breast lesions. *Rev Sen Pat Mam.* 2005;18:157-63.
9. Rampaul RS, Dudley NJ, Thompson JZ, Burrell H, Evans AJ, Wilson RM, et al. Radioisotope for occult lesion localisation (ROLL) of the breast does not require extra radiation protection procedures. *The Breast.* 2003;12:150-2.
10. Gray RJ, Giuliano R, Dauway EL, Cox CE, Reintgen DS. Radioguidance for nonpalpable primary lesions and sentinel lymph node(s). *Am J Surg.* 2001;182:404-6.
11. Paganelli G, Veronesi U. Innovation in early breast cancer surgery: radio-guided occult lesion localization and sentinel node biopsy. *Nucl Med Comm.* 2002;23:625-7.
12. Paganelli G, Luini A, Veronesi U. Radioguided occult lesion localisation (ROLL) in breast cancer: maximizing efficacy, minimizing mutilation. *Ann Oncol.* 2002;13:1839-40.
13. De Cicco C, Pizzamiglio M, Trifiro G, Luini A, Ferrari M, Prisco G, et al. Radioguided occult lesion localisation (ROLL) and surgical biopsy in breast cancer. *Q J Nucl Med.* 2002;46:145-51.
14. Tanis PJ, Deurloo EE, Valdes Olmos RA, Rutgers EJ, Nieweg OE, Besnard AP, et al. Single intralesional tracer dose for radioguided excision of clinically occult breast cancer and sentinel node. *Ann Surg Oncol.* 2001;8:850-5.
15. Feggi L, Basaglia E, Corcione S, Querzoli P, Soliani G, Ascanelli S, et al. An original approach in the diagnosis of early breast cancer: use of the same radiopharmaceutical for both non-palpable lesions and sentinel node localisation. *Eur J Nucl Med.* 2001;28:1589-96.
16. Barros A, Cardoso MA, Sheng PY, Costa PA, Pelizon C. Radioguided localisation of non-palpable breast lesions and simultaneous sentinel lymph node mapping. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2002;29:1561-5.
17. De Cicco C, Trifiro G, Intra M, Marotta G, Ciprian A, Frasson A, et al. Optimised nuclear medicine method for tumor marking and sentinel node detection in occult primary breast lesions. *Eur J Med Mol Imaging.* 2004;31:349-54.
18. Verkooijen HM, Peeters PH, Pijnappel RM, Koot VC, Schipper ME, Rinke IH. Diagnostic accuracy of needle-localized open breast biopsy for impalpable breast disease. *Br J Surg.* 2000;87:344-7.
19. Rampaul RS, MacMillan RD, Evans AJ. Intraductal injection of the breast: a potential pitfall of radioisotope occult lesion localization. *Br J Radiol.* 2003;76:425-6.
20. Patel A, Pain SJ, Britton P, et al. Radioguided occult lesion localisation (ROLL) and sentinel node biopsy for impalpable invasive cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2004;30:918-23.
21. Chadwick DR, Shorthouse AJ. Wire-directed localisation biopsy of the breast: an audit of results and analysis of factors influencing therapeutic value in the treatment of breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 1997;23:128-33.
22. Doridot V, Meunier M, El Khoury C, et al. Stereotactic radioguided surgery by site select for subclinical mammographic lesions. *Ann Surg Oncol.* 2005;12:181-8.
23. Cortes M, Pardo R, Soriano A, et al. [Radioguided occult breast lesion localisation (ROLL)]. *Rev Esp Med Nucl.* 2005;24:374-9.
24. Giménez MJ, Fuster CA, Fliquete MV, Vazquez C. Location of non-palpable lesions of breast using radioactive marker. *Rev Esp Señal.* 2006;19:41-6.
25. Rönkä R, Kroderus L, Leppänen E, Von Smitten K, Leidenius M. Radio-guided occult lesion localization in patients undergoing breast-conserving surgery and sentinel node biopsy. *Am J Surg.* 2004;187:491-7.
26. Kerlikowske K, Smith-Bindman R, Ljung BM, Grady D. Evaluation of abnormal mammography results and palpable breast abnormalities. *Ann Intern Med.* 2003;139:274-84.
27. Kaufman CS, Jacobson L, Bachman B, Kaufman LB. Intraoperative ultrasonography guidance is accurate and efficient according to results in 100 breast cancer patients. *Am J Surg.* 2003;186:378-82.
28. Rubio IT, Henry-Tillman R, Klimberg VS. Uso quirúrgico del uranodio mamario. *Clinicas Quirúrgicas de Norteamérica.* 2003(4):751-68.
29. Barros AC, Barros MA, Andrade FE, et al. Combined radioguided nonpalpable lesion localisation and sentinel lymph node biopsy for early breast carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2007;14:1472-7.
30. Barbera L, Illanes L, Terrier F, Dopta G. [Occult breast cancer. Detection and radioguided surgery with 99m Tc-MIBI]. *Rev Esp Med Nucl.* 2003;22:6-12.
31. Tsuchimochi M, Sakahara H, Hayama K, et al. A prototype small CdTe gamma camera for radioguided surgery and other imaging applications. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2003;30:1605-14.