

Yasmina José Gutiérrez
Marta Lamarca Ballesteros
Luis Fernando Colmenarejo González
Laura Baquedano Mainar
María Isabel Vicente Gómez
José Eusebio Burriel Ballestín

Servicio de Ginecología. Unidad de Patología Mamaria. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

Correspondencia:

Dra. Y. José Gutiérrez.
Miguel de Unamuno, 29 7 A. 50018 Zaragoza. España.
Correo electrónico: jvgutierrezblasco@eresmas.com

Fecha de recepción: 21/1/2008

Aceptado para su publicación: 23/8/2008.

Ganglio centinela en cáncer de mama. Análisis tras la fase de validación de la técnica

73

The sentinel node in breast cancer. Analysis after the validation phase of the technique

RESUMEN

Objetivos: Analizar los resultados obtenidos al aplicar la técnica de la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama.

Pacientes y métodos: Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo de las pacientes intervenidas en el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza desde mayo de 2005 hasta octubre de 2007, con un total de 211 casos.

Resultados: La eficacia de la técnica fue del 97%, la sensibilidad de la citología perioperatoria del 80%, la especificidad del 100%, el valor predictivo negativo del 89,1% y la precisión global del 94,5%. Ciento cincuenta pacientes se beneficiaron de la no realización de una linfadenectomía axilar.

Conclusiones: La biopsia selectiva ganglio centinela es un procedimiento adecuado para el tratamiento de las pacientes con cáncer de mama que cumplen los criterios de inclusión para su aplicación. La actitud respecto de las micrometástasis y la extensión de la técnica a tumores mayores de 30 mm deben evaluarse individualmente y consensuarse con la paciente a la espera de la conclusión de los ensayos clínicos en curso actual.

PALABRAS CLAVE

Linfadenectomía. Ganglio centinela. Cáncer de mama.

ABSTRACT

Objectives: To analyse the results obtained by applying the technique of sentinel lymph node biopsy in breast cancer.

Patients and methods: We performed a descriptive retrospective study of patients operated at the University Hospital Miguel Servet in Zaragoza (Spain) from May 2005 until October 2007. This included 211 cases.

Results: The effectiveness of the technique was 97% and the sensitivity of peroperative cytology was 80%, the specificity 100%, negative predictive value 89.1%, and overall accuracy of 94.5%. 150 patients benefited from the non-realization of an axillary lymphadenectomy.

Conclusions: Sentinel node biopsy is a convenient technique for the treatment of breast cancer in those patients who meet the inclusion criteria for its application. The attitude for micrometastases

74 and the extension of the technique to tumours larger than 30 mm should be individually evaluated and agreed with the patient while awaiting the completion of clinical trials currently under way.

KEYWORDS

Lymphadenectomy. Sentinel lymph node. Breast cancer.

INTRODUCCIÓN

La biopsia selectiva ganglio centinela (BSGC) es una técnica mínimamente invasiva que permite identificar a las pacientes que pueden beneficiarse de la no realización de una linfadenectomía axilar, con un alto valor predictivo negativo.

A pesar de considerar la afectación ganglionar como uno de los factores pronósticos más importantes en el cáncer de mama, la linfadenectomía de todas las pacientes resulta un procedimiento poco eficiente, debido a su elevada morbilidad y al alto coste sanitario asociado. Se calcula que en pacientes con enfermedad en etapas iniciales y sin adenopatías palpables, la posibilidad de afectación ganglionar es menor del 40%¹.

El ganglio centinela es el que recibe en primer lugar el drenaje linfático de una determinada lesión tumoral, por lo que su identificación y biopsia permitirán predecir el estado histológico del resto de los ganglios linfáticos.

Antes de comenzar a realizar esta técnica de forma sistemática en un determinado centro, se recomienda una fase de validación, que debe durar hasta alcanzar una elevada eficacia en la detección y la exéresis del ganglio ($> 90\%$) y una baja tasa de falsos negativos. En nuestro centro, el Hospital Universitario Miguel Servet (HUMS) de Zaragoza, esta validación se llevó a cabo entre octubre de 2003 y mayo de 2005, con 50 pacientes, y se logró un 90% de eficacia de la técnica y un valor predictivo negativo del 100%.

Los objetivos de este trabajo fueron:

1. Analizar los resultados obtenidos al aplicar la técnica de la BSGC en el cáncer de mama, una vez superada la fase inicial de validación.

2. Conocer las características de las pacientes a las que se les realizó la BSGC.

3. Determinar la rentabilidad de la técnica en número de vaciamientos axilares ahorrados y la disminución de los días de estancia media hospitalaria.

4. Determinar la eficacia de la técnica en la detección del ganglio centinela.

5. Establecer la sensibilidad, el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo del estudio citológico perioperatorio.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo de las pacientes con cáncer de mama a las que se les realizó la BSGC. La duración del estudio fue de 30 meses (entre mayo de 2005 y octubre de 2007). La distribución de los casos por semestre se especifica en la figura 1. Se estudió a las pacientes que fueron intervenidas una vez superada la fase de validación en nuestro centro.

Los criterios de inclusión de las pacientes seleccionadas para la realización de la técnica fueron los siguientes: *a)* cáncer de mama infiltrante: diagnosticado por histología o bien por citología siempre que la clínica y la radiología fueran sugestivas de malignidad (triple prueba positiva), con tamaño tumoral ≤ 30 mm medido por mamografía y/o resonancia magnética (RM), y *b)* diagnóstico histológico de carcinoma intraductal en los casos con sospecha de microinfiltración (bien por extensión en la mamo-

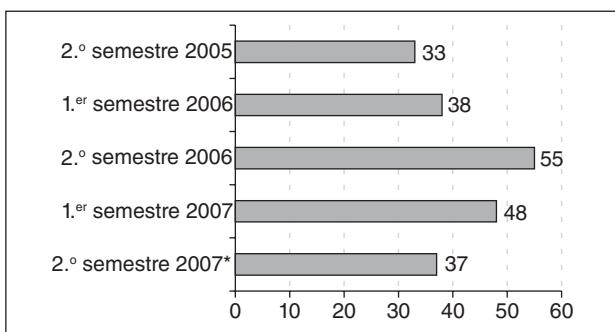


Figura 1. Distribución del número de casos por semestre. *Hasta el 30 de septiembre de 2007.

grafía > 40 mm o alto grado de malignidad) y/o que precisen cirugía mutilante de la mama.

Se excluyó a las pacientes con: *a)* adenopatías sospechosas (identificadas por exploración o ecografía); *b)* carcinoma multicéntrico; *c)* existencia previa de cirugía o radioterapia en mama o axila, y *d)* embarazo y lactancia.

Todas las pacientes firmaron un consentimiento informado específico para el procedimiento.

Se efectuó una revisión de cada una de las historias clínicas de las pacientes incluidas en el estudio, previa solicitud por escrito de éstas en el servicio de archivos clínicos del HUMS. Por esta fuente se adquirieron los siguientes datos:

- Características epidemiológicas y antecedentes de las pacientes: edad, paridad, tabaquismo y otros hábitos tóxicos, antecedentes familiares y personales de interés.

- Motivo de remisión de la paciente a la unidad de patología mamaria de nuestro hospital: si se trató de un hallazgo por técnica de imagen o bien un nódulo palpable.

- Características del tumor: localización, tamaño a la exploración física y por técnica de imagen, método diagnóstico, histología al diagnóstico, histología definitiva y receptores hormonales.

- Estudio de extensión de la paciente.

- Identificación de ganglio centinela: método y zona de inyección del trazador o colorante. Número de ganglios identificados y su localización. Resultado de la biopsia perioperatoria y en diferido.

- Tratamiento aplicado: tipo de cirugía practicada y tratamientos complementarios.

El protocolo de actuación del servicio de medicina nuclear para identificar el/los ganglios centinela fue el siguiente:

1. El día antes de la intervención, la paciente acude al servicio de radiología, donde se procede a la punción del radioisótopo en el centro del tumor y parte en la periferia de éste. La punción se realiza guiada por ecografía o con sistema de estereotaxia. Se utiliza una aguja larga de punción lumbar (22 GA, 3.50IN 0.7 × 90 mm). El radiotrazador utilizado es un nanocoloide de albúmina marcado con ^{99}Tc (Nanocoll®), 3 mCi: 0,5 ml en cada punción más 1 ml de aire para evitar contaminación (fig. 2).



Figura 2. Punción del radiotrazador.

2. Es imprescindible una linfofotograma perioperatoria postinyección del trazador isotópico para confirmar la migración y poner de manifiesto la posible existencia de drenajes extraaxilares. En nuestro centro se efectúa 1 h de pospunción, y se realizan varias proyecciones, colocando a la paciente en posición quirúrgica. Se marca sobre la piel de cada ganglio con rotulador indeleble y se delimita el perfil corporal mediante una fuente de cobalto.

3. En el preoperatorio inmediato se capta la última imagen gammagráfica y se realiza el conteo con sonda de los ganglios detectados y del fondo. Si el día anterior no fue posible evidenciar ningún ganglio, se realiza una punción retroareolar única del radiotrazador (0,8 mCi en 2 ml). Si aun así no es posible identificar la migración ganglionar, se inyecta de forma intraoperatoria 2 ml de colorante (azul patente) seguida de un masaje para favorecer la difusión del colorante.

Una vez identificado el ganglio centinela, el protocolo del estudio anatomicopatológico consiste en:

1. Estudio intraoperatorio: se secciona el ganglio en dos mitades por el hilio, si es pequeño, o en cortes de 3 mm de grosor, si es > 1 cm. Se realizan improntas y en principio raspado de todas las superficies de sección; si son positivas se realiza el vaciamiento axilar.

2. Estudio en diferido: se tiñe un corte con hematoxilina-eosina (HE); si es positivo se considera

76 diagnóstico. Si no, se realizan 20 laminillas adicionales de las cuales 15 se tiñen con HE; si éstas son positivas se consideran diagnósticas y si no lo son, las 5 restantes se tiñen con citoqueratinas (AE1-AE3); si siguen siendo negativas se considera al ganglio centinela negativo para metástasis.

Toda la información obtenida fue transcrita a una base de datos informatizada, utilizando la aplicación Statistics Process Social Sciences (SPSS) 12.0 para Windows (© 1994 - 2006. Addlink Software Científico, S.L.), que permitió su posterior análisis estadístico.

RESULTADOS

Entre mayo de 2005 y octubre de 2007, se sometió a un total de 211 mujeres con cáncer de mama a la técnica de la BSGC en el HUMS de Zaragoza.

La identificación perioperatoria del ganglio centinela no fue posible en 5 casos. En 4 casos no se puso de manifiesto el ganglio a pesar de la inyección de coloide intra y peritumoral, seguida de la inyección retroareolar y el uso de colorante vital en quirófano; en el quinto caso, no fue posible la identificación del ganglio en el quirófano. En estas pacientes se realizó linfadenectomía axilar; una de ellas resultó positiva para malignidad.

Los resultados expuestos corresponden a las 206 pacientes en las que se identificó el ganglio centinela de forma perioperatoria.

La edad media de las pacientes fue de 56,01 años con una desviación típica de 11,76 y un rango de 29 a 84 años. Un 73% eran mayores de 40 años (fig. 3).

En cuanto a los antecedentes familiares, un 65,16% eran casos esporádicos, un 33% de las pacientes tenían familiares afectados de cáncer de mama y un 1,94 % sugerían agregación heredo-familiar. El 8,25% de las pacientes había presentado antecedentes de cáncer de mama contralateral metacrónico antes de la cirugía actual. Existió un caso de cáncer de mama bilateral sincrónico, con aplicación de la técnica del ganglio centinela en una sola mama.

Respecto a los hábitos tóxicos, sólo un 8,73% de las pacientes eran fumadoras y ninguna de las pacientes consumía alcohol o drogas de forma habitual.

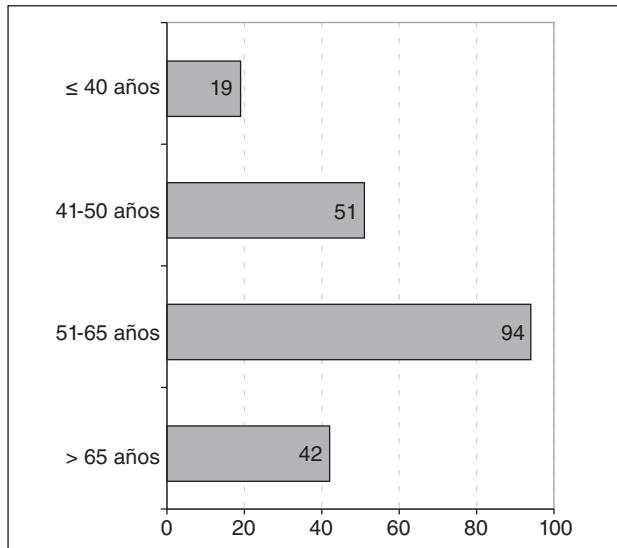


Figura 3. Distribución etaria de las pacientes.

El motivo de consulta de las pacientes a la unidad de patología mamaria del hospital fue: mamografías sugestivas de malignidad en 106 (51,5%) casos, seguido de lesiones palpables hasta 2 cm en 71 (34,5%) casos y lesiones palpables > 2 cm en 24 (11,7%) pacientes, derrame por el pezón en 2 (1%) casos y otra sintomatología en 3 (1,5%) casos.

La ubicación de las lesiones fue la siguiente: en un 53,9% de los casos se trataba de lesiones en la mama derecha y en un 46,1% en la mama izquierda. La localización mamaria más frecuente fue el cuadrante superoexterno (41,7%).

El método diagnóstico empleado a la hora deiliar el tumor fue la histología en 197 (95,6%) pacientes y la citología en 9 (4,4%) pacientes. El 90,8% ($n = 187$) de las pacientes presentó tumores infiltrantes en el momento del diagnóstico; predominó el carcinoma ductal infiltrante ($n = 163$). En un 9,2% de los casos ($n = 19$) se trató de carcinomas intraductales.

A la hora de identificar el ganglio centinela, en 142 casos se utilizó la inyección peritumoral e intratumoral de nanocoloide de albúmina marcado con ^{99}Tc ; en 8 ocasiones se realizó inyección peritumoral únicamente y en 19 casos inyección intratumoral; 35 pacientes precisaron inyección retroareolar y 2 pacientes la asociación con colorante vital en el quirófano.

En 169 (82%) casos hubo migración del coloide a la región axilar únicamente, en 36 (17,47%) casos migró a la cadena axilar y mamaria interna, y en un caso (0,38%) hubo migración aislada a la mamaria interna.

La media de ganglios centinela extraídos se situó en 2,69, con una desviación típica de 1,34 y un rango de 1 a 8 ganglios.

El total de pacientes con ganglio centinela positivo en la histología definitiva fue de 69 (33,5%); en todos los casos fueron carcinomas infiltrantes. El tipo de infiltración ganglionar fue: el 60,86%, metástasis de 2 mm a 2 cm ($n = 42$); micrometástasis (2 mm-0,2 mm) en el 30,43% ($n = 21$) y grupos celulares aislados (< 0,2 mm) en un 8,69% ($n = 6$).

En un 27,19% de los casos se realizó una linfadenectomía axilar ($n = 56$). Un 33,3% de las pacientes a las que se les realizó vaciamiento axilar presentó únicamente afectación de el/los ganglios centinela; en el resto de los casos se hallaron más ganglios positivos para metástasis.

Se realizó una linfadenectomía axilar en un 42,85% de los casos con afectación del ganglio centinela en forma de micrometástasis (9/21). En 2 de estos 9 casos se objetivó además positividad de uno o más de los ganglios extraídos en la linfadenectomía.

En los casos de afectación del ganglio centinela con grupos celulares aislados (ITC), se practicó una linfadenectomía axilar en un 33,3% de los casos (2/6), con positividad de los ganglios obtenidos en la linfadenectomía en uno de los casos (50%).

Existieron 16 (7,76%) falsos negativos en el estudio perioperatorio: en 13 de ellos, la biopsia en diferido fue positiva únicamente para micrometástasis, que precisaron de la combinación del estudio con HE y citoqueratinas para su identificación; en 2 de ellos la biopsia en diferido fue positiva para grupos celulares aislados y en uno de ellos para metástasis.

Teniendo en cuenta estos resultados, la sensibilidad de la citología perioperatoria fue del 80%, la especificidad del 100%, el valor predictivo negativo del 89,1% y la precisión global del 94,5%.

Con respecto a la edad de las pacientes, el 42,1% de las mujeres menores de 40 años presentó ganglios positivos, así como el 34,1% del grupo de edad entre los 41 y los 51 años, el 38,9% entre los 52 y los 64 años, y un 19,6% de las mayores de 65 años.

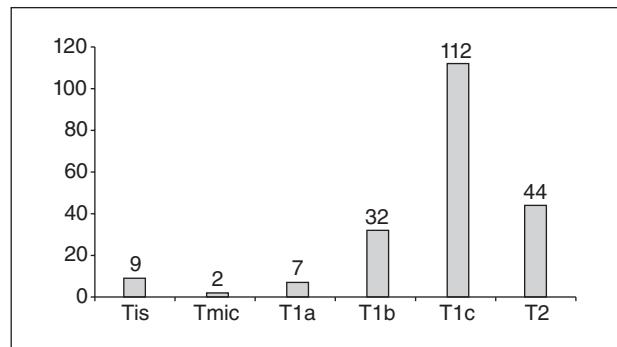


Figura 4. Tamaño tumoral por anatomía patológica.

En relación con el tamaño tumoral por radiología (mamografía y RM), fueron positivas un 31,03% de las pacientes con microcalcificaciones, un 20,75% de los casos entre 0,5 y 1 cm, un 35,55% de las lesiones entre 1 y 2 cm, y un 84,91% de las mayores de 2 cm.

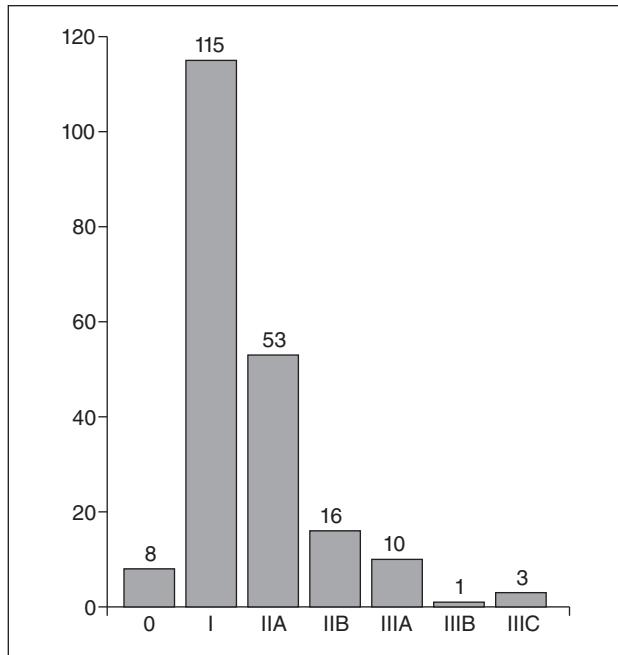
El tipo de cirugía que se llevó a cabo inicialmente fue conservadora de la mama en un 91,3% y mutilante en el 8,7%.

En el caso de positividad de los ganglios de la cadena axilar en la citología perioperatoria, se procedió a la linfadenectomía en el mismo acto quirúrgico. En los ganglios centinela positivos sólo para la mamaria interna, la actitud terapéutica fue la radioterapia de esta cadena ganglionar.

Ciento cincuenta (72,81%) pacientes se beneficiaron de la no realización de una linfadenectomía axilar.

Tras la cirugía y en el análisis por anatomía patológica de los tumores, la histología definitiva más frecuente fue carcinoma ductal infiltrante (82,5%), seguido de lobulillar infiltrante (7,8%) y, en menor medida, de otras estirpes (fig. 3). Un 26,7% de los tumores presentaron un grado histológico G1, un 59,7% G2 y un 12,6% G3. El tamaño tumoral por anatomía patológica se refleja en la figura 4 y el estadio, en la figura 5.

La estancia media de estas pacientes fue de 3,91 días, con una desviación típica de 2,27 y un rango de 1 a 16 días. La estancia media en los casos en los que se pudo prescindir de la linfadenectomía fue de 3,14 días (moda de 3 días) frente a los 5,96 días de ingreso en las pacientes con vaciamiento axilar (moda de 4 días).

**Figura 5.** Estadio tumoral.

DISCUSIÓN

En 1991, Giuliano et al² comenzaron a estudiar el ganglio centinela en mujeres con cáncer de mama, utilizando el azul de isosulfán como marcador. Simultáneamente, el grupo de Krag³ inició sus trabajos con marcadores isotópicos.

La BSGC es una buena opción para el manejo del cáncer de mama en estadios tempranos de la enfermedad. Permite identificar a pacientes que se benefician de la no realización de una linfadenectomía axilar, disminuyendo así la morbilidad y los costes sanitarios asociados a este procedimiento y, por tanto, realizando un uso más racional de aquéllo.

En nuestro centro se viene realizando este procedimiento desde octubre de 2003. De forma inicial se practicó en 50 pacientes, a las que se les efectuó tanto la resección del ganglio centinela como la linfadenectomía axilar, por tratarse del período de validación de la técnica. A partir de mayo de 2005, se comenzó a realizar la linfadenectomía únicamente en los casos de ganglio centinela positivo para malignidad. Actualmente ya hemos superado los 200 casos de pacientes intervenidas tras el período de validación.

Se debe requerir el diagnóstico histológico del tumor en todos los casos. En la serie existen 9 casos de diagnóstico citológico, pero siempre con sospecha clínica y radiológica concordante con la citología. No obstante, la recomendación es obtener un cilindro para estudio histológico previo a la realización de la técnica.

La aplicación de la técnica en el carcinoma ductal in situ debe realizarse con vistas a la aparición posteriormente de un carcinoma microinfiltrante en el estudio de la pieza definitiva que nos ahorre una segunda cirugía. Por ello se debe aplicar cuando la extensión de las microcalcificaciones sea muy grande y pueda ocultar focos de microinfiltración no detectados con la biopsia de aguja gruesa efectuada^{4,5}, máxime si se va a practicar una cirugía mutilante de la mama que nos impediría realizar el procedimiento después^{6,7}.

Si comparamos la eficacia de la técnica, vemos que ésta ha aumentado de un 90% en el período de validación a un 97% en los casos realizados a continuación, mejorando a la hora de identificar y extraer el ganglio centinela para su posterior procesamiento y análisis. Esta eficacia es similar a la de los estudios previos revisados⁸.

En nuestro medio, el estudio perioperatorio nos permite disminuir las segundas cirugías con una gran eficacia, similar a la de otros estudios^{9,10}. Hubo 16 casos de falsos negativos, es decir, pacientes informadas como negativas en el estudio perioperatorio del ganglio centinela y que resultaron positivas en el estudio en diferido.

En casi la totalidad de los casos descritos se aprecia que la infiltración ganglionar es una micrometástasis o ITC. Sólo hubo un caso de metástasis > 2 mm. La insuficiente realización de cortes seriados del ganglio puede explicar por qué no se detectaron en el estudio perioperatorio. Por otro lado, pensamos que es un porcentaje de casos aceptable y seguimos realizando la técnica perioperatoria tal como se describió anteriormente¹¹.

Respecto a la actitud para con las micrometástasis, como la mayoría de los grupos de trabajo nos encontramos muchas incógnitas sin resolver^{12,13}. Todos los casos fueron comentados en el comité de patología mamaria y se decidió realizar una linfadenectomía reglada o no, individualizando cada caso. Los factores que influyeron en tal decisión fueron: la edad de la paciente, la detección de la micrometás-

tasis por HE o citoqueratinas, la invasión vascular del tumor, la presencia de más ganglios biopsiados y el tratamiento sistémico posterior. En nuestra opinión, la decisión de no vaciar la axila debe tomarse en consenso con la paciente, informándola del beneficio y del riesgo de su situación personal. Sólo la conclusión de los ensayos internacionales en curso actual, muchos de ellos aún en fase de reclutamiento, dará respuesta a esta incógnita.

En los casos de identificación de ITC en el ganglio centinela, la actitud más habitual es la no realización de vaciamiento axilar¹⁴, aunque merece la pena, en nuestra opinión, valorar caso por caso, ya que en nuestra serie existió un caso de identificación de metástasis ganglionar en la linfadenectomía posterior.

Respecto de la ampliación de los criterios para la realización de BSGC, conviene tener en cuenta que el objetivo de la técnica es tener un valor predictivo negativo del 100%, es decir, que se identifiquen todas las axilas positivas. En la fórmula estadística para obtener esta tasa figura la incidencia de la enfermedad en el denominador, es decir, que si aplicamos la técnica en pacientes con una alta probabilidad de afectación axilar, invariablemente acabaremos disminuyendo el valor predictivo negativo y tendremos pacientes con afectación axilar no identificada y, por tanto, con un infratratamiento a nivel local y puede que en ocasiones a nivel sistémico. Existen varios factores que pueden relacionarse de manera directa o indirecta con la probabilidad de afectación axilar en el cáncer de mama. Entre ellos destacan el tamaño tumoral (tanto por clínica, técnica de imagen y estudio anatomo-patológico), el tipo histológico, el grado de diferenciación y la edad de las pacientes^{15,16}. De todos ellos, el tamaño tumoral parece ser el mejor predictor de la existencia de

metástasis axilares^{17,18}. En nuestras pacientes, pasamos de un porcentaje de afectación axilar del 31,03% en los casos de microcalcificaciones a un 51,61% de afectación en los tumores entre 2 y 3 cm medidos por RM. Por tanto, de momento no nos planteamos la realización de la técnica en tumores > 30 mm.

Un caso aparte es la realización de BSGC en pacientes sometidas a cirugía diagnóstica previa (tumorectomías). Actualmente aceptamos, desde octubre de 2007, esta indicación si el tumor es < 30 mm y la cirugía se realizó en un plazo inferior a un mes. No parecen existir problemas de eficacia de la técnica con una inyección subcicatricial del nanocoloide hasta la fecha.

Ciento cincuenta de las 206 pacientes se beneficiaron de la no realización de una linfadenectomía axilar, con la consiguiente disminución de morbilidad asociada y de la estancia hospitalaria. La estancia media en los casos en los que se pudo prescindir de la linfadenectomía fue 2,82 días menor.

Debido a lo reciente de los casos todavía no disponemos de datos acerca de la supervivencia libre de enfermedad de estas pacientes; será preciso un estudio a largo plazo para evaluarla y conocer la tasa de recidivas de estas pacientes.

Actualmente continuamos ampliando nuestra base de datos con las nuevas pacientes a las que se les aplica la técnica de BSGC en el cáncer de mama para obtener datos que cada vez adquieran de una significación estadística mayor.

Por todo lo expuesto anteriormente, pensamos que la BSGC en el cáncer de mama es un procedimiento eficiente, adecuado y seguro para el tratamiento de las pacientes con cáncer de mama que cumplen los criterios de inclusión para la aplicación de la técnica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bass SS, Cox CE, Ku NN, Berman C, Reintgen D. The role of sentinel Lymph node biopsy in breast cancer. *J Am Coll Surg.* 1999;189:183-94.
2. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg.* 1995;222:394-401.
3. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT. Surgical resection and radiolocalization of sentinel node in breast cancer using gamma probe. *Surg Oncol.* 1993;2:335-40.
4. Yen TW, Hunt KK, Ross MI, Mirza NQ, Babiera GV, Meric-Bernstam F, et al. Predictors of invasive breast cancer in patients with an initial diagnosis of ductal carcinoma in situ: a guide to selective use of sentinel lymph node biopsy in management of ductal carcinoma in situ. *J Am Coll Surg.* 2005;200:516-26.
5. Mittendorf EA, Arciero CA, Gutchell V, Hooke J, Shriver CD. Core biopsy diagnosis of ductal carcinoma in situ: an indication for sentinel lymph node biopsy. *Curr Surg.* 2005;62:253-7.
6. Goyal A, Douglas-Jones A, Monypenny I, Sweetland H, Stevens G, Mansel RE. Is there a role of sentinel lymph node biopsy in ductal carcinoma in situ? analysis of 587 cases. *Breast Cancer Res Treat.* 2006;98:311-4.
7. Sakr R, Barranger E, Antoine M, Prugnolle H, Daraï E, Uzan S. Ductal carcinoma in situ: value of sentinel lymph node biopsy. *J Surg Oncol.* 2006;94:426-30.
8. Acea-Nebri B, Candia-Bouso B, Sobrido M. Eficacia y seguridad de la biopsia selectiva del ganglio centinela en enfermas con cáncer de mama. *Cir Esp.* 2002;72:34-9.
9. Motomura K, Nagumo S, Komoike Y, Koyama H, Inaji H. Accuracy of imprint cytology for intraoperative diagnosis of sentinel node metastases in breast cancer. *Ann Surg.* 2008;247:839-42.
10. Salem AA, Douglas-Jones AG, Sweetland HM, Mansel RE. Intraoperative evaluation of axillary sentinel lymph nodes using touch imprint cytology and immunohistochemistry. Part II. Results. *Eur J Surg Oncol.* 2006;32:484-7.
11. Bernet L, Cano R, Bustamante M, Cordero JM. Evaluación intraoperatoria del ganglio centinela en carcinoma infiltrante de mama. *Rev Esp Patol.* 2002;35:325-30.
12. Fournier K, Schiller A, Perry RR, Laronga C. Micrometastasis in the sentinel lymph node of breast cancer does not mandate completion axillary dissection. *Ann Surg.* 2004;239:859-63.
13. Dabbs DJ, Fung M, Landsittel D, McManus K, Johnson R. Sentinel lymph node micrometastasis as a predictor of axillary tumor burden. *Breast J.* 2004;10:101-5.
14. Imoto S, Ochiai A, Okumura C, Wada N, Hasebe T. Impact of isolated tumor cells in sentinel lymph nodes detected by immunohistochemical staining. *Eur J Surg Oncol.* 2006;32:1175-9.
15. Turner R, Ollila D, Krasne D. Histopathologic validation of the sentinel lymph node hypothesis for breast carcinoma. *Ann Surg.* 1997;226:217-8.
16. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, Viale G, Zurrida S, Bedoni M, et al. Sentinel node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph nodes. *Lancet.* 1997;349:1864-7.
17. Giuliano AE, Barth AM, Spivack B, Beitsch PD, Evans SW. Incidence and predictors of axillary metastasis in T1 breast carcinoma of the breast. *J Am Coll Surg.* 1996;183:185-9.
18. Rivadeneira DE, Simmons RM, Christos PJ, Hanna K, Daly JM, Osborne MP. Predictive factors associated with axillary lymph node metastases in T1a and T1b breast carcinomas: analysis in more than 900 patients. *J Am Coll Surg.* 2000;191:1-6.