

A. Moreno^a
 J.M. Roman^a
 J. Ruiz^a
 M. Cabrera^b
 A. González^b
 J.L. Carreras^b
 A. Aguilar^a
 J.A. Vidart^a

^aDepartamento de Obstetricia y Ginecología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. España.

^bServicio de Medicina Nuclear. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. España.

Correspondencia:

Dra. A. Moreno Elola.
 Departamento de Obstetricia y Ginecología. Hospital Clínico San Carlos.
 Martín Lagos, s/n. 28040 Madrid. España.

Fecha de recepción: 11/2/05

Aceptado para su publicación: 24/5/05

Biopsia del ganglio centinela en el carcinoma de mama: validación de la técnica radioisotópica

Sentinel node biopsy in breast carcinoma. Validation of the radiocolloid technique

RESUMEN

Introducción: Presentamos los resultados obtenidos con esta técnica utilizando radioisótopo que han permitido la instauración de la biopsia del ganglio centinela en el Hospital Clínico San Carlos.

Material y métodos: Estudio prospectivo; *a*) objetivo principal: determinar la validez de la biopsia del ganglio centinela para estadificar la axila en pacientes con cáncer de mama; *b*) objetivos secundarios: comparación de 2 técnicas de punción de radioisótopo: grupo a: punción peritumoral intraparenquimatosa, y grupo b: punción periareolar subdérmica. El tamaño muestral es de 75 pacientes. Se realizó la biopsia del ganglio centinela en todas las pacientes de la muestra seguido de linfadenectomía axilar para validar los resultados.

Resultados: *a*) Parámetros de eficacia: la sensibilidad demostrada por la técnica descrita fue del 82%, con 2 falsos negativos. La tasa de falsos negativos fue del 0,18%. El valor predictivo negativo fue del 96,7%. La exactitud en la estadificación fue del 97%, y *b*) control de calidad en la detección del ganglio centinela: punción peritumoral (índice de migración del 69,2%), y

punción periareolar (índice de migración del 96,8%) ($p = 0,009$).

Conclusiones: *a*) La biopsia del ganglio centinela guiada por medios radioisotópicos es fiable en cuanto a la información sobre el estado de la axila, con fines terapéuticos y de estadificación, y *b*) la punción periareolar subdérmica del radiotrazador es la técnica con la que se obtienen mejores resultados.

PALABRAS CLAVE

Cáncer de mama. Biopsia del ganglio centinela. Punción periareolar.

ABSTRACT

Introduction: We present the results obtained with the radiocolloid technique, which has allowed the introduction of sentinel node biopsy in the Hospital Clínico San Carlos.

Material and methods: We performed a prospective study. A) Main objectives: to identify the validity of sentinel node biopsy in determining

axillary nodal status in patients with breast cancer. B) Secondary objectives: to compare two techniques of radiocolloid injection: group A: intraparenchymatous peritumoral injection, and group B: subdermal periareolar injection. Seventy-five patients were studied. Sentinel node biopsy was performed in all patients in the sample followed by axillary lymphadenectomy to validate the results.

Results: A) Efficacy parameters. Sensitivity was 82%, with two false negative results (.18%). Negative predictive value was 96.7%. Staging accuracy was 97%. B) Detection of sentinel node migration rate (MR): a) in peritumoral injection the MR was 69.2%. b) in periareolar injection the MR was 96.8% ($p=0.009$).

Conclusions: A) Sentinel node biopsy with radiocolloid guidance is a reliable technique for obtaining information on axillary status for staging and therapeutic purposes. B) The best results were obtained with subdermal periareolar injection.

KEY WORDS

Breast cancer. Sentinel node. Periareolar injection.

INTRODUCCIÓN

A pesar de que en la actualidad no hay consenso sobre un gran número de temas en relación con la biopsia del ganglio centinela, todos los autores están de acuerdo en que la biopsia del ganglio centinela debe sustituir a la linfadenectomía axilar para estadificar el carcinoma invasivo de la mama en la mayoría de los casos, y en un número creciente en la actualidad; la información que provee es similar o mayor que la conseguida con la linfadenectomía clásica, y la morbilidad es mínima¹⁻³.

Los aspectos más controvertidos, en cuanto a los pacientes con carcinoma localmente avanzado, el papel de las micrometástasis o la posibilidad de no tratar la axila en pacientes con ganglio centinela metastático, deben investigarse mediante estudios prospectivos³⁻⁷.

La mayoría de los autores está de acuerdo en que la mejor técnica para la biopsia del ganglio centinela es la asociación de colorante y radiocoloide, ya que el porcentaje de localización es mayor y el rango de falsos negativos, menor⁶⁻⁸. Sin embargo, lo fundamental es que cada grupo de trabajo valide su técnica y demuestre un índice de falsos negativos menor del 5%⁶⁻¹⁰. Los diferentes resultados publicados en la bibliografía hasta el momento permiten concluir que la aplicación de las distintas variantes de esta técnica en pacientes con tumores pequeños es altamente eficaz. La sensibilidad global se acerca al 93% y el valor predictivo negativo (VPN) al 97%⁶⁻¹⁰. El alto VPN indica que un ganglio centinela negativo predice efectivamente la negatividad del resto de los ganglios axilares y permite no realizar la linfadenectomía convencional, con lo que podría ser una técnica válida para el estudio del estado de los ganglios axilares. De esta manera, se produce la menor morbilidad y coste en comparación con la disección linfática convencional.

Sin embargo, esta técnica obliga a una curva de aprendizaje por cada equipo, previamente a la incorporación de la técnica a la clínica rutinaria, y que comprende a los servicios de ginecología o cirugía, medicina nuclear y anatomía patológica. En condiciones técnicas correctas, la eficacia del método isotópico puede acercarse al 100%.

Esto significa que los resultados de la técnica varían en función de la experiencia y la compenetración de los miembros del equipo, por lo que se aconseja una curva de aprendizaje de aproximadamente 50 o 60 casos¹¹, aunque en el caso de cirujanos experimentados en cirugía oncológica mamaria podrían conseguirse idénticos resultados con 20 o 30 casos¹². En cualquier caso, se trata de conseguir una tasa de falsos negativos menor del 5%¹³. Presentamos en este estudio la curva de validación realizada por nuestro equipo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Características del estudio

Objetivo principal: determinar la validez de la biopsia del ganglio centinela para estadificar la axila en pacientes con cáncer de mama.

Objetivos secundarios: comparación de 2 técnicas de punción de radioisótopo (tabla 1):

Tabla 1 Comparación de los métodos de punción de radioisótopo en la biopsia del ganglio centinela

<i>Peritumoral-intratumoral</i>	<i>Areolar intradérmica</i>
Técnica: 4 mCi en punción única peritumoral	Técnica: 1 mCi 4 punciones, periareolar subdérmica en los 4 cuadrantes de la aréola
Menos fisiológica	Más fisiológica (plexo de Sappey)
No reproducible	Reproducible
	(misma punción para todas las pacientes)
Posibilidad de contaminación axilar en tumores del cuadrante superoexterno alto, con aumento de falsos negativos	Independiente de localización tumoral
No en tumores multicéntricos	Compatible en tumores multicéntricos
No es posible tras la neoadyuvancia con remisión completa	Factible tras neoadyuvancia con remisión completa
Precisa de actuación conjunta de radiólogo y médico nuclear para localizar la lesión	No precisa localizar las lesiones no palpables
Difícil migración tras cirugía mamaria previa	Migración en cirugía mamaria previa

Tabla 2 Criterios de inclusión en el estudio

Pacientes con diagnóstico histológico de cáncer de mama invasivo
Estadio clínico T1-2N0*
Se aceptaron lesiones clasificadas como carcinoma localmente avanzado de mama tras neoadyuvancia (criterio: tras remisión completa radiológica y clínica)
Se aceptaron lesiones clasificadas como carcinoma localmente avanzado de mama tras neoadyuvancia (criterio: tras remisión completa radiológica y clínica)

*Según el sistema de clasificación de la AJCC (Comité Estadounidense sobre el Cáncer 2002).

- Grupo A: punción peritumoral intraparenquimatosas.
- Grupo B: punción periareolar subdérmica.

El tamaño muestral de 75 pacientes.

Los criterios de inclusión y de exclusión se describen en las tablas 2 y 3.

Se realizó la biopsia del ganglio centinela en todas las pacientes de la muestra seguida de linfadenectomía axilar para validar los resultados.

Protocolo de actuación

El día previo a la intervención en el servicio de medicina nuclear se inyectan 4 mCi disueltos en 0,2 ml de un nanocolide (< 50 nm) de sulfuro marcado con tecnecio 99 metaestable. Grupo A: pacientes sometidas a punción peritumoral intraparenquimatosas, dosis total de 0,4 mCi, y grupo B: punción periare-

Tabla 3 Criterios de exclusión en el estudio*

Ganglios axilares o supraclaviculares palpables
Estadios clínicos T ₃ y T ₄
Pacientes con radioterapia o intervenciones previas sobre la mama o axila que no correspondan a la biopsia escisional previa
Embarazo o lactancia
Carcinoma de mama localmente avanzado sin quimioterapia previa neoadyuvante
Carcinoma inflamatorio de mama
Carcinoma de mama previo
Estados de inmunodeficiencia
Falta de consentimiento por parte del paciente

*La edad, la obesidad o la multicentricidad no se consideraron criterios de exclusión, y pasaron a formar parte del grupo de variables que analizar.

olar subdérmica en 4 dosis de 0,1 mCi cada uno. En la tabla 1 se describen las características de cada una.

Seguidamente, a los 90 min de la administración del isótopo, se inicia la adquisición de las imágenes en la gammacámara. Al día siguiente, se repite esta linfografía radioisotópica entre las 18 y 20 h post-punción, en el período inmediatamente previo a la intervención quirúrgica, en proyecciones anterior y lateral, para objetivar la migración del trazador hasta el ganglio centinela, su número y localización, cuantificando así el índice de migración del radioisótopo (IMG).

Durante la intervención quirúrgica todos los ganglios que presentan actividad isotópica se extirpan, procediéndose a realizar la biopsia intraoperatoria y posteriormente diferida en el servicio de anatomía

patológica, y finalmente se procede a linfadenectomía axilar clásica de los niveles I y II con exploración del nivel III de Berg y resección de los nódulos detectados en su caso (control de calidad de fiabilidad del ganglio centinela).

Análisis de los resultados

Control de calidad de la detección del ganglio centinela:

1. IMG: detección de radioisótopo en la axila, por métodos de imagen o en el quirófano. Validación del método de punción y la técnica de detección.

2. Correlación anatomopatológica: correlación entre el estudio anatomopatológico intraoperatorio del ganglio centinela y el estudio diferido. Validación del método de estudio intraoperatorio.

3. Índice de falsos negativos (FN). Correlación entre el estudio anatomopatológico diferido del ganglio centinela y el de la linfadenectomía: detección de casos con ganglio centinela negativo y enfermedad axilar en la linfadenectomía. Validación de la técnica quirúrgica.

Estudio estadístico

El resultado final de la biopsia del ganglio centinela de cada paciente fue clasificado como:

— Verdadero positivo (VP), si al menos uno de los ganglios centinela fue positivo, y alguno de los ganglios del vaciamiento axilar fue positivo o no.

— Verdadero negativo (VN), si el ganglio centinela resultó negativo y fueron negativos todos los ganglios del vaciamiento axilar.

—FN, si el ganglio centinela fue negativo, y fue positivo al menos 1 de los ganglios del vaciamiento axilar.

Se consideraron los siguientes parámetros de eficacia de la biopsia del ganglio centinela como prueba diagnóstica:

— Sensibilidad ($S = VP/VP + FN$).

— Tasa de falsos negativos ($TFN = FN/FN + VP$).

— Valor predictivo negativo, el cociente entre VN y el total de negativos ($VN + FN$).

Se definió la exactitud de la estadificación con ganglio centinela, el cociente entre resultados verdaderos ($VN + VP$) y el total. El porcentaje de éxito técnico se define como el número de pacientes en las que se consiguió biopsiar el ganglio centinela en relación con el número total de pacientes.

RESULTADOS

Características de las pacientes

En el grupo de estudio, la edad media de las pacientes fue de 52,4 años (desviación estándar [DE] = 10,8). La edad mediana fue de 55 años (rango, 31-74). El índice de masa corporal (IMC) se clasificó en 3 grupos: 1 (menor de 30 kg/m^2 = peso normal); 2 ($30\text{-}35 \text{ kg/m}^2$ = obesidad), y 3 (mayor de 35 kg/m^2 = obesidad mórbida). El tamaño medio de estos tumores fue de 15,32 mm (DE = 9,8). Las características de las pacientes se exponen en la tabla 4.

Detección del ganglio centinela

— Tipo de inyección: todos los casos se sometieron a marcaje radioisotópico con ^{99m}Tc . En la mayoría de los casos (66%) se llevó a cabo únicamente la inyección isotópica y en 9 casos el método combinado (radioisótopo y colorante vital, con azul de metileno) (12%). En este estudio el objetivo es determinar la validez del método radioisotópico únicamente.

En los primeros 13 casos (17,3%) se realizó inyección peritumoral (intraparenquimatoso), y correspondieron al grupo A. En los 62 casos subsiguientes (82%) la punción del isótopo se realizó de forma periareolar (subdérmica) en los 4 cuadrantes de la aréola (grupo 2) (tabla 1).

— Recuento radiactivo en quirófano (cuentas por segundo [cps]). Recuento en el sitio de inyección: recuento medio = 2.167,63 cps (DE = 1.218,29) y recuento mediano = 2.000 cps (rango, 0-5.826 cps). Recuento en la axila (punto señalado por la gammagrafía como localización del ganglio centinela): recuento medio = 237,19 cps (DE = 748,29) y recuento mediano = 30 cps (rango, 0-6.200 cps).

Se produjo la migración satisfactoria del radioisótopo en 70 pacientes (93,3%). En 5 pacientes no se produjo migración del isótopo radiactivo.

Tabla 4 Características poblacionales

Variables	Categorías	N	Porcentaje
Índice de masa corporal	1	45	60
	2	23	30,7
	3	7	9,3
Exploración clínica	Normal	60	80
	Sospechosa	38	50,7
Mamografía	Nódulo	62	82,7
	Microcalcificaciones	13	17,3
Lateralización	Mama derecha	43	57,3
	Mama izquierda	32	42,7
Localización	CSE	57	76
	CIE	7	9,3
	Retroareolar	4	5,3
	CSI	4	5,3
	CII	3	4
Multicentricidad		15	20
Tipo anatomopatológico	Carcinoma invasivo	66	88
	Carcinoma ductal <i>in situ</i> microinvasión	8	10,6
Grado de malignidad	I	14	18,7
	II	47	62
	III	14	18,7
Tratamiento	Biopsia quirúrgica	33	44
	Neoadyuvancia	3	4
	Cirugía conservadora	43	58,1
	Cirugía radical	31	41,8

El recuento medio del primer ganglio centinela fue 1.167,45 cps (DE = 1.096,77), el del segundo, de 777,09 (DE = 716,92), el del tercero, de 479,63 (DE = 666,51) y el del cuarto, de 630 (DE = 673,57).

El recuento mediano del primer ganglio centinela fue 576 cps (rango, 140-5.000), el del segundo, de 459,50 (rango, 130-2.230), el del tercero, de 171,60 (rango, 120-2.045) y el del cuarto, de 340 (rango, 150-1.400).

El recuento medio base fue de 14,07 cps (DE = 16,17) y el recuento base mediano, de 10 (rango, 1-100). En todos los casos, el recuento base fue menor del 10% del recuento del primer ganglio centinela.

— Número de ganglios centinela: la media del número de ganglios centinela extirpados fue de 1,43 (DE = 0,81), la mediana fue de 1 (rango, 1-4). En 22 casos se encontraron 2 ganglios centinela, en 8 pacientes se extirparon 3 y en 3 casos, 4. Los casos en que se encontraron 5 o más ganglios centinela se clasificaron como migración no satisfactoria.

— Localización de los ganglios centinela: el primer ganglio centinela se localizó en el 86,7% (65 ca-

sos) en el nivel I de Berg, mientras que en el 8% (6 casos) se halló en el nivel II y en un 5,3% (4 casos) en el nivel III. En 12 casos (16%) el segundo centinela se localizó en el nivel I de Berg; en 9 casos (12%) en el nivel II y tan solo en 1 caso (1,3%) se en el tercer nivel.

— Estudio anatomopatológico: la biopsia intraoperatoria del primer ganglio centinela resultó negativa en el 80% (66 pacientes), positiva en el 10,7% (8 pacientes) y en el 1,3% (1 caso) precisamos un estudio diferido de la pieza, que resultó negativo; se determinó la presencia de micrometástasis por técnica de inmunohistoquímica. En cuanto al segundo ganglio centinela, el estudio histopatológico intraoperatorio fue negativo en 20 casos (26,7%) y positivo para malignidad en 2 casos (2,7%). Se halló un tercer ganglio centinela en 8 casos (10,7%), y en todos fue negativo para malignidad. Se detectó un cuarto ganglio centinela en 3 casos (4%), que fueron, asimismo, negativos.

En todos los casos el resultado de la biopsia intraoperatoria se corroboró con el de la diferida, por lo que la tasa de FN en la biopsia intraoperatoria fue 0.

Tabla 5 Variables del estudio que afectaron al índice de migración del radioisótopo

Variable	Categoría	p
Método	Radioisótopo Combinado	NS
Lateralización	Mama derecha Izquierda	NS
Localización	Cada cuadrante de la mama	NS
Cirugía previa	Biopsia quirúrgica PAAF o biopsia cerrada	NS
Grado de malignidad	I II y III	NS
Tamaño de la lesión	Menor que la media Mayor que la media	NS
Multicentricidad	Sí No	NS
N ₁	Metástasis en linfadenectomía axilar Sí No	NS
Tipo de punción	Peritumoral: IMG = 69,2% Periareolar: IMG = 96,8%	0,009

IMG: índice de migración del radioisótopo; NS: no significativo; PAAF: punción-aspiración con aguja fina.

— Estudio de calidad: correlación entre el resultado de la biopsia del ganglio centinela y el de la linfadenectomía axilar: En todos los casos se realizó linfadenectomía axilar de comprobación, que resultó positiva en un 13,3% de los casos (10 pacientes) y negativa en el 85,3% (64 pacientes). En 1 caso (1,3%) se detectó la presencia de micrometástasis.

El 20% de las pacientes en que fracasó la migración presentaron afección axilar (1 caso) mientras que en el 80% de los casos en que fracasó la migración no se observó afección en la linfadenectomía axilar (4 casos).

La sensibilidad demostrada por la técnica descrita fue del 82%, con un número de falsos negativos de 2. En cuanto a la tasa de FN se observó la presencia de metástasis axilares en 2 casos con biopsia del ganglio centinela negativo; el número de VP fue de 9, por lo que la tasa de FN total fue del 0,18%. El VPN fue del 96,7%. La exactitud en la estadificación fue del 97%. El porcentaje de éxito técnico fue del 93,3%

— Comparación de los grupos A y B: las poblaciones del estudio no presentaron diferencias estadísticamente significativas en cada una de las variables (características de la paciente, del tumor y de la cirugía) considerando, por tanto, ambas poblaciones homogéneas. De la misma forma, se analizó el impacto de las características de la paciente, el tumor

y la cirugía en el IMG, y no se encontraron variables que afectaran a la tasa de migración.

El cuanto al tipo de punción del radioisótopo (grupo A: punción peritumoral frente a grupo B: punción periareolar) se objetivó que, con la punción peritumoral intraparenquimatosa, la tasa de migración (IMG) fue del 69,2%, mientras con la punción periareolar subdérmica el IMG fue de 96,8%. La relación fue estadísticamente significativa ($p = 0,009$) (tabla 5).

DISCUSIÓN

La sensibilidad de la técnica de biopsia del ganglio centinela es aceptable, con un elevado VPN y muy buena exactitud en la estadificación. El grado de dificultad es mínimo tras satisfacer la curva de aprendizaje, y en la mayoría de los casos se encuentra en localizaciones similares.

En el estudio presentado se ha incluido a pacientes que en teoría se consideran no óptimas para la biopsia del ganglio centinela (edad avanzada, obesidad, carcinoma localmente avanzado tras neoadyuvancia), con el fin de estudiar el perfil adecuado que deberían satisfacer las candidatas, y derivado de los resultados podemos afirmar que:

442

1. La experiencia previa del equipo en la cirugía oncológica de la mama es importante y acorta la curva de aprendizaje en la biopsia del ganglio centinela, ya que se obtiene más rápidamente una baja tasa de FN: en este estudio se han conseguido excelentes resultados con 75 pacientes. Además, los ganglios centinela suelen hallarse en una localización similar, por lo que la experiencia acumulada en esta técnica simplifica su ejecución.

2. En la mayoría de los estudios, tanto en la obesidad como en la edad avanzada se observa un empeoramiento de los resultados¹⁴⁻¹⁶. En este estudio con una edad mayor de 74 años se demostró una menor tasa de detección, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa. La obesidad mórbida también disminuyó la tasa de migración, aunque la diferencia tampoco fue estadísticamente significativa¹⁷.

3. Los ganglios centinela detectados en tercer y cuarto orden no presentaron metástasis en ningún caso. Sin embargo, en diversos estudios se ha demostrado que puede existir afección en los ganglios tercero, cuarto e incluso quinto, sin afección de los primeros, por lo que deben ser biopsiados¹⁸.

4. Ante la supuesta localización del ganglio centinela en la cadena mamaria interna en el momento de la gammagrafía, debe descartarse en primer lugar localización axilar: en los casos en que se ha dado esta circunstancia, el ganglio centinela se hallaba en el nivel II profundo o en el nivel III.

5. En los casos de carcinoma localmente avanzado se debe seguir realizando la linfadenectomía, ya que los estudios publicados no presentan aún resultados fiables a largo plazo¹⁹⁻²¹, aunque en el estudio que presentamos, el porcentaje de falsos negativos no se incrementó en este grupo. Algunos autores²² aconsejan la biopsia del ganglio centinela en el carcinoma localmente avanzado como parte de la estadificación previa a la neoadyuvancia.

En este estudio se describe la técnica que mejores resultados obtiene^{23,24}: punción del radioisótopo periareolar subdérmica en 4 punciones de 0,1 mCi, 18 a 24 h antes a la cirugía. En este estudio esta técnica se compara la clásica de punción peritumoral intraparenquimatoso en 2 poblaciones que no presentan diferencias estadísticas entre sí, lo que demuestra una mayor tasa de migración y, por tanto, un mayor porcentaje de éxito técnico con la pun-

ción periareolar subdérmica. Dado que entre los 2 grupos no hubo diferencias significativas en la edad de la paciente ni en el tamaño tumoral, y dado que la dosis de radioisótopo y el tiempo transcurrido desde la punción del radioisótopo y la cirugía fueron los mismos, debemos concluir que en la experiencia demostrada en este estudio la tasa de migración mencionada se debe únicamente a la localización de la punción del radioisótopo.

En cuanto a la tasa de FN, en el estudio que presentamos ha sido muy reducida, pues teóricamente se permite un porcentaje de hasta el 5% para que el equipo valide la técnica de biopsia del ganglio centinela¹⁴. Dado que se trata de 2 casos, se pueden comentar por separado: en el primero, en la imagen de gammagrafía se observó la presencia de 2 posibles ganglios centinelas; sin embargo, esto no se tuvo en cuenta en el momento de la cirugía. Aunque la indicación de gammagrafía preoperatoria es un tema controvertido en la actualidad, y diversos autores han dejado de utilizarla, ya que la sonda puede localizar el ganglio centinela por sí sola²⁵, en nuestra experiencia la realización de una gammagrafía de comprobación previa a la cirugía es de gran utilidad. En el segundo caso, la exploración axilar intraoperatoria demostró un ganglio en el espacio interpectoral de 30 mm de diámetro, positivo de malignidad, que no mostró signos de radiactividad. Es decir, es importante biopsiar los ganglios palpables sospechosos mediante estudio intraoperatorio, pues ofrecen información adicional a la propia biopsia del ganglio centinela²⁶.

En conclusión, un estudio detallado de la gammagrafía previa a la cirugía y una exploración adecuada de la axila durante el acto operatorio, con biopsia intraoperatoria de los ganglios sospechosos, conseguiría una tasa de falsos negativos muy próximo a 0^{26,27}.

CONCLUSIONES

1. La biopsia del ganglio centinela guiada por medios radioisotópicos es fiable en cuanto a la información sobre el estado de la axila, con fines terapéuticos y de estadificación.

2. La punción periareolar subdérmica del radio-trazador es la técnica con la que se obtienen mejores resultados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Smillie T, Hayashi A, Rusnak C, Dunlop W, Donald J, Van der Westhuizen N. Evaluation of feasibility and accuracy of sentinel node biopsy in early breast cancer. *Am J Surg.* 2001; 181:427-30.
2. Ververs JMMA, Roumen RMH, Vingerhoets AJJM, Vreugdenhil G, Coebergh JWW, Crommelin MA, et al. Risk, severity and predictors of physical and psychological morbidity after axillary lymph node dissection for breast cancer. *Eur J Cancer.* 2001;37:991-9.
3. Schijven MP, Vingerhoets AJJM, Rutten HJT, Nieuwenhuijzen GAP, Roumen RMH, Van Bussel ME, et al. Comparison of morbidity between axillary lymph node dissection and sentinel node biopsy. *Eur J Surg Oncol.* 2003;29:341-50.
4. Krontiras H, Bland KI. When is sentinel node biopsy for breast cancer contraindicated? *Surg Oncol.* 2003;12:207-10.
5. Tio J, Buehner M, Volkholz H Tulusan AH. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant therapy in breast cancer. *Breast.* 2003;12 Suppl 1:S34.
6. Schrenk P, Wayand W. Sentinel-node biopsy in axillary lymph-node staging for patients with multicentric breast cancer. *Lancet* 2001;357:122.
7. Moreno E, Román Santamaría A, Ruiz Rodríguez JM, González Mate J, Delgado Bolton A, Cabrera Martín R, et al. Controversias en la biopsia del ganglio centinela de la mama. *Rev Oncol.* 2004;03:122-12.
8. Olson JA Jr, Fey J, Winawer J, Borgen PI, Cody III HS, Van Zee KJ, et al. Sentinel lymphadenectomy accurately predicts nodal status in T2 breast cancer. *J Am Coll Surg.* 2000;191:593-9.
9. Tousimis E, Van Zee KJ, Fey JV, Weldon Hoque L, Tan LK, Cody JS III, et al. The accuracy of sentinel lymph node biopsy in multicentric and multifocal invasive breast cancers. *J Am Coll Surg.* 2003;197:529-35.
10. Clarke D, Mansel R. Sentinel node biopsy in breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2001;27:4-8.
11. Dupont E, Cox C, Shivers S, Salud C, Nguyen K, Cantor A, et al. Learning curves and breast cancer lymphatic mapping: institutional volume index. *J Surg Res.* 2001;97:92-6.
12. Tafta L. The learning curve and sentinel node biopsy. *Am J Surg.* 2001;182:347-50.
13. Sanidas EE, De Bree E, Tsiftsis DD. How many cases are enough for accreditation in sentinel lymph node biopsy in breast cancer? *Am J Surg.* 2003;185:202-10.
14. Frisell J, Bergkvist L, Liljegren G, Thörn M. Factors influencing the detection rate and the false negative rate in sentinel node biopsy in breast cancer. *Eur J Cancer.* 2001;37 Suppl 5:24.
15. Motomura K, Komoike Y, Inaji H, Hasegawa Y, Kasugai T, Noguchi S, et al. Breast: patient age affects identification rate of sentinel nodes in breast cancer. *Biomed Pharmacother.* 2002;56 Suppl 1:209-12.
16. Cortés Romera R, Bajen M, Fernández León MT, Benito A, Azpeitia E, Prieto D, et al. Localización del ganglio centinela en el carcinoma de mama. Influencia del tamaño tumoral y edad de la paciente. *Rev Esp Med Nucl.* 2004;23:3-8.
17. Derossis AM, Fey JV, Cody HS III, Borgen PI. Obesity influences outcome of sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Am Coll Surg.* 2003;197:896-901.
18. Sanidas EE, Tsiftsis DD. Technical details for the sentinel node biopsy in breast cancer: a guide for the training process. *Eur J Surg Oncol.* 2001;27:414-27.
19. Julian TB, Dusi D, Wolmark N. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Am J Surg.* 2002;184:315-7.
20. Trocha SD, Giuliano AE. Sentinel node in the era of neoadjuvant therapy and locally advanced breast cancer. *Surg Oncol.* 2003;12:271-6.
21. Sabel MS, Schott AF, Kleer CG, Merajver S, Cimmino VM, Diehl KM, et al. Sentinel node biopsy prior to neoadjuvant chemotherapy. *Am J Surg.* 2003;186:102-5.
22. Sabel MS, Schott AF, Kleer CG, Merajver S, Cimmino VM, Diehl KM, et al. Sentinel node biopsy prior to neoadjuvant chemotherapy. *Am J Surg.* 2003;186:102-5.
23. Layeeque R, Henry-Tillman R, Korourian S, Kass R, Klimberg V. Subareolar sentinel node biopsy for multiple breast cancers. *Am J Surg.* 2003;186:730-6.
24. Seth S, Davidson J, Brooks M, Murray A, Miller I, Payne S, et al. See Sentinel node biopsy in screen detected impalpable breast cancer using peri-areolar radionuclide injection. *Eur J Cancer.* 2001;37 Suppl 5:17.
25. Upponi SS, McIntosh SA, Wishart GC, Balan KK, Purushotham AD. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer—Is lymphoscintigraphy really necessary? *Eur J Cancer.* 2001;37 Suppl 5:18.
26. Fraile López-Amor M, Solá Suárez M, Vidal Sicart S, Solsona Martínez J, Martín Comín J. Revisión sistemática de la literatura científica sobre la técnica de la biopsia del ganglio centinela en el cáncer de mama. *Rev Senología Patología Mamaria.* 2003;16:16-30.
27. McMasters KM. Appropriate surgeon training for breast cancer sentinel lymph node biopsy. *Am J Surg.* 2003;186:313-4.