

280 G. Zanón
S. Vidal-Sicart^a
M. Ortega^a
J. Pahisa
M. Velasco^b
P.L. Fernández^c
A. Torné
F. Pons^a
X. Iglesias

Instituto Clínico de Ginecología, Obstetricia y Neonatología (ICGON). ^aServicio de Medicina Nuclear y ^bRadiodiagnóstico (CDI) y ^cServicio de Anatomía Patológica. Unidad de Patología de la Mama. Hospital Clínic. Barcelona.

Correspondencia:

Dr. G. Zanón.
Villarroel, 170.
08036 Barcelona.

Fecha de recepción: 28/12/01
Aceptado para su publicación: 15/5/02

Ganglio centinela en el carcinoma de mama. Estudio de 175 casos

Sentinel node in breast carcinoma. Study of 175 cases

G. Zanón, S. Vidal-Sicart, M. Ortega, J. Pahisa, M. Velasco, P.L. Fernández, A. Torné, F. Pons, X. Iglesias. Ganglio centinela en el carcinoma de mama. Estudio de 175 casos.

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la eficacia del estudio selectivo del ganglio centinela en el carcinoma de mama.

Sujetos: Se incluye en este trabajo a 175 pacientes repartidas en dos grupos. El primero de 105 formado por neoplasias en estadios T1 y T2 y que sirvió para realizar la necesaria curva de aprendizaje en el que realizamos estudio de ganglio centinela y linfadenectomía reglada.

Una vez validada la técnica, el grupo de aplicación terapéutica fue formado por 70 pacientes en estadios T1 y T2 de tamaño inferior a 2,5 cm.

Resultados: En el grupo de aplicación clínica hemos detectado el ganglio centinela correctamente en el 98,5% de los casos (eficacia), tanto por linfogammagrafía como intraoperatoriamente. Nuestra cifra de falsos negativos es del 0% con un seguimiento clínico de estas pacientes de 8 meses. La sensibilidad del procedimiento y el valor predictivo negativo son del 100%.

Conclusiones: El estudio del ganglio centinela en el carcinoma de la mama nos ha permitido disminuir la morbilidad de la cirugía, reducir los ingresos hospitalarios y mejorar la recuperación de las pacientes.

PALABRAS CLAVE

Ganglio centinela. Cáncer de mama. Estudio.

SUMMARY

Aim: To assess the efficacy of selective sentinel lymph node (SLN) identification in breast cancer.

Subjects: One hundred seventy-five patients were included in this study. The patients were divided into two groups: the first group was composed of 105 patients with T1 and T2 tumors. This group represented the validation (with axillary lymphadenectomy) and learning curve group. After

validation, the technique was applied to the remaining 70 patients (application group) with T1 and T2 tumors smaller than 2.5 cm.

Results: In the application group, SLN was correctly identified by lymphoscintigraphy or surgery in 98.5%. The false negative rate in these patients was 0% with a clinical follow-up of 8 months. Sensitivity and negative predictive value were 100%.

Conclusions: SLN assessment in patients with breast carcinoma reduces surgical morbidity and hospital admissions and improves patients' recovery.

KEY WORDS

Sentinel node. Breast cancer. Study.

INTRODUCCIÓN

La linfadenectomía axilar ha sido una técnica quirúrgica que ha formado parte tradicionalmente del tratamiento del cáncer de mama y que se ha realizado rutinariamente, porque permite la estadificación de la enfermedad y establecer, de esta manera, su pronóstico. A pesar de que la biología molecular ha avanzado de manera extraordinaria en estos últimos años, en la actualidad las decisiones del tratamiento posquirúrgico son tomadas sobre la base del tamaño tumoral y de la afección ganglionar.

Sin embargo, recientemente se ha empezado a cuestionar la práctica rutinaria de la linfadenectomía en el cáncer de mama. El hecho de que sean diagnosticados cada vez cánceres de menor tamaño, el conocimiento de la relación inversamente proporcional que existe entre el tamaño del tumor y el estado de la axila, y también el deseo de realizar cada vez una cirugía menos agresiva, hace que algunos autores hayan cuestionado la práctica de la linfadenectomía rutinaria^{1,2}. En nuestra casuística en tumores de tamaño inferior a los 2 cm de diámetro, únicamente un 27,7% de los casos presentó afección ganglionar axilar, lo que supone que podría haberse evitado la linfadenectomía en más de un 70% de las pacientes, con el consiguiente descenso en la morbilidad de esta cirugía (Zanón, datos no publicados).

No se ha descrito ningún método no invasivo que permita conocer con seguridad el estado de la axila

antes de la intervención quirúrgica. Últimamente se ha considerado la tomografía con emisión de positrones (PET) realizada con 18-flúor-2-desoxiglucosa como una posibilidad, pero los datos publicados no son todavía concluyentes³. Lo mismo ocurre con la detección de células tumorales en la médula ósea y los estudios de ecografía y Doppler^{4,5}.

Por otra parte, los intentos quirúrgicos de realizar una linfadenectomía únicamente del nivel I de Berg han demostrado una tasa inaceptable de falsos negativos, por encontrarse después metástasis en ganglios linfáticos de los niveles II o III⁶.

En los últimos años ha surgido, con un auge importante, la práctica de la linfadenectomía selectiva en diferentes tipos de neoplasias, incluida la de mama⁷⁻⁹, basada en el estado de afección o no del ganglio centinela (GC), primer ganglio linfático receptor del drenaje tumoral.

Sin embargo, la información de la bibliografía precedente de grupos de trabajo españoles es muy escasa¹⁰⁻¹². Por ello, el objetivo del presente artículo es el de exponer los resultados obtenidos en el estudio del ganglio centinela en una serie de 175 casos de mama tratados en la Unidad de Patología de la Mama del Hospital Clínic de Barcelona.

PACIENTES Y MÉTODO

El estudio de las 175 pacientes se ha dividido en dos etapas:

1. Etapa piloto, en la que fueron incluidas 105 pacientes y que permitió conocer la técnica y realizar la necesaria curva de aprendizaje.
2. Etapa de aplicación clínica en la que, con posterioridad al análisis de los resultados obtenidos en la primera fase, se decidió integrar la técnica a la clínica diaria.

Etapa piloto

Se seleccionó a pacientes en estadios T1 y T2, excluyendo del procedimiento los casos con adenopatías clínicamente palpables o que presentaban una citología positiva, o a aquellas pacientes que habían recibido quimioterapia previa o se les había practicado algún tipo de cirugía sobre la mama. En la tabla 1

Tabla 1 Características clínicas del grupo de 105 pacientes

Edad	23-80 años (media, 57,3 años)
Situación de las lesiones	
Mama derecha	43 (42,2)
Mama izquierda	60 (56,0)
Bilateral (105 casos/107 lesiones)	2 (1,8)
Localización de las lesiones	
Cuadrante superoexterno	35 (32,7)
Cuadrante inferoexterno	12 (11,3)
Cuadrante superointerno	12 (11,3)
Cuadrante inferointerno	10 (9,3)
Unión de cuadrantes externos	9 (8,4)
Unión de cuadrantes internos	7 (6,5)
Unión de cuadrantes superiores	22 (20,5)
Tamaño de la lesión	
T0	9 (8,4)
T1	45 (42,0)
T2	53 (49,6)
Tipo de cirugía practicada	
Cirugía conservadora	79 (73,8)
Mastectomía radical modificada	28 (26,2)

Los valores expresan el n.º de casos con el porcentaje entre paréntesis.

se exponen las características clínicas, el tamaño de la lesión y el tratamiento quirúrgico practicado en el grupo de 105 pacientes que sirvió para realizar la fase de validación de la técnica.

En todas las pacientes se llevó a cabo, de forma sistemática, una linfogammagrafía el día previo a la intervención quirúrgica.

El radiotrazador, habitualmente albúmina coloidal marcada con tecnecio (Nanocoll, Amersham, Reino Unido), fue inyectado en la mayoría de los casos por vía intramamaria (peritumoral o intratumoral). Después de la inyección del trazador se realizaron controles gammagráficos a los 30 min y a las 2 h, así como posteriormente, en caso necesario. Se consideró como GC aquella acumulación de trazador que dependía de un canal linfático o el primer ganglio en aparecer en la gammagrafía. Se realizaron como mínimo dos proyecciones escogidas entre la anterior, lateral u oblicua y, una vez identificado el GC en la linfogammagrafía, se marcó su localización externamente en la piel mediante tinta indeleble.

El día de la intervención, 15 min antes de su inicio, se inyectaron 1-2 ml de azul de metileno para visualizar peroperatoriamente el GC, así como los ca-

nales linfáticos de drenaje. Con posterioridad a la exéresis del tumor se procedió al rastreo del área ganglionar determinada por la linfogammagrafía con una sonda detector de rayos gamma portátil (Navigator, USCC, Norwalk, EE.UU.), buscando la zona de mayor actividad, que normalmente coincidía con la marca cutánea realizada el día previo en el servicio de medicina nuclear.

Mediante la disección cuidadosa de los tejidos y con la guía de la sonda detectora se identificó el GC y, posteriormente a su exéresis, se realizó un rastreo por el lecho quirúrgico para descartar la existencia de otras actividades significativas que sugiriesen la presencia de otros posibles GC. Una vez finalizada la detección y la exéresis del GC, se procedió a la disección reglada de la axila.

El estudio histológico del GC y de la pieza de linfadenectomía axilar convencional se realizó en el departamento de anatomía patológica de forma diferida. Para el estudio del tumor y de los ganglios no centinelas se llevó a cabo un estudio rutinario que incluyó bisección y tinción con hematoxilina-eosina.

Los GC fueron incluidos en su totalidad, y se realizaron secciones de aproximadamente 1 mm de grosor para su posterior estudio mediante tinción con hematoxilina-eosina. Si el resultado de este estudio era negativo, se practicaría una segunda evaluación con inmunohistoquímica utilizando un cóctel de queratinas y queratinas de bajo peso molecular Ca 5-2.

Se determinó el porcentaje de identificación del GC a través de linfogammagrafía y sonda detectora y mediante colorante. También se calculó el porcentaje de identificación intraoperatoria del GC. Para obtener el valor predictivo de la técnica se correlacionó el resultado anatomopatológico del GC con el obtenido en el resto de los ganglios de las piezas de linfadenectomías.

Etapa de aplicación clínica

En este grupo de pacientes, y con la experiencia obtenida en el grupo de validación, se seleccionaron los casos que presentaban tumores T1 o T2 inferiores a 2,5 cm de diámetro. Se inició esta etapa en diciembre del año 2000 hasta septiembre del año 2001.

El grupo se compuso de 70 casos (45 casos T1 y 25 casos T2 inferiores a 2,5 cm). De estos casos, 32 presentaron una tumoración palpable, lo que suponía

un 45,7% de los casos (32/70). En el 54,3% restante (38/70) fueron tumores no palpables.

El procedimiento gammagráfico fue similar al realizado en el grupo previo, así como el acto quirúrgico.

El estudio anatomopatológico fue similar, aunque en las últimas 22 pacientes se realizó estudio peroperatorio del GC mediante improntas citológicas y congelación. El hecho de introducir este nuevo parámetro no modifica los resultados para el ganglio centinela.

Para el análisis de los resultados, tanto en la fase piloto como en la de aplicación clínica, se consideraron los siguientes conceptos:

1. Eficacia: el cociente entre número de pacientes en las que se consiguió detectar y biopsiar al menos un GC y el total de pacientes incluidas.
2. Verdadero negativo en la fase piloto: cuando el GC fue negativo y el resultado de la linfadenectomía convencional también.
3. Falso negativo: si el GC fue negativo, siendo positivo al menos uno de los ganglios del vaciamiento axilar.
4. Sensibilidad: el cociente entre verdaderos positivos y el total de positivos (verdaderos positivos más falsos negativos).
5. Valor predictivo negativo: el cociente entre verdaderos negativos y el total de negativos (verdaderos negativos más falsos negativos).
6. La técnica del ganglio centinela no tiene resultados falsos positivos, ya que una metástasis única en el ganglio centinela se considera N1, aunque el resto de los ganglios sean negativos.

RESULTADOS

Grupo piloto

Este grupo de pacientes constituyó la imprescindible curva de aprendizaje para el equipo multidisciplinario encargado de desarrollar la técnica en nuestro hospital.

La linfogramagrafía preoperatoria permitió localizar como mínimo un GC en el 91,4% de los casos (96/105). El 8,6% de los casos restantes (9/105) presentó un estudio linfogramagrafía negativo o no concluyente. Este porcentaje correspondió a 9 casos, de los que ocho presentaron tumores T2 (6 de ellos superiores a 2,5 cm de diámetro) y un tumor T1.

Intraoperatoriamente se detectó el GC en el 90,4% de los casos (95/105), y no se consiguió la identificación del GC en el 9,6% de las pacientes (10/105).

De estos 10 casos, nueve correspondieron a pacientes cuya linfogramagrafía no había revelado migración del trazador, y en el otro caso, a pesar de presentar una captación evidente en la linfogramagrafía, no pudo identificarse el GC. Este último caso correspondió a una paciente con un tumor T1 y 3 ganglios linfáticos metastásicos en la pieza de linfadenectomía. En estos 10 casos se utilizó azul de metileno en seis de ellos (60%), sin que se visualizara en el curso del acto quirúrgico tinción azulada de los ganglios o canales linfáticos en ninguno de ellos.

De las 95 pacientes en las que se identificó el GC, 24 presentaron como mínimo un GC metastásico, lo que representa un 25,2% de los casos (24/95). En 12 de las pacientes, el GC fue el único ganglio metastásico, lo que constituye el 50% (12/24) en este grupo. La cadena mamaria interna se visualizó en 11 casos de los 95 en los que se localizó el GC (11,5%). En nueve de estos casos también se evidenció un GC en la región axilar.

Se utilizó colorante en el 76,1% de las pacientes (80/105), y se obtuvo coloración del GC en 62 de los 80 casos (77,5%).

En este grupo de 105 pacientes se observaron 2 casos con un GC falso negativo, lo que corresponde a un porcentaje del 7,6% (2/26). Es necesario referir que tres de los casos fueron recuperados gracias a la inmunohistoquímica (micrometástasis). Se entiende como micrometástasis un grupo de células malignas de tamaño inferior a 2 mm.

En este grupo de 105 pacientes se han observado 7 casos de micrometástasis, lo que constituye un 7,3% del total (7/95).

La eficacia de la técnica, la sensibilidad del procedimiento y el valor predictivo negativo se exponen en la tabla 2.

Una vez finalizada la fase piloto, y tras valorar los resultados y observar cómo los falsos negativos aparecidos correspondían a los primeros casos tratados y, por tanto, al inicio de la curva de aprendizaje (en los últimos 60 casos de esta serie no hubo ningún falso negativo) y en concordancia con los resultados obtenidos por otros investigadores, decidimos aceptar la técnica para la puesta en marcha de la aplicación clínica, con las limitaciones que exponemos en el próximo apartado.

Tabla 2 Resultados del estudio del ganglio centinela en el Hospital Clínic de Barcelona

175 casos		
105 (T1, T2)		70 T1, T2 < 2,5
Fase piloto		Fase clínica
91,4% (95/105)	Linfogammagrafía	98,5% (69/70)
90,4% (95/105)	Intraoperatoriamente	98,5% (69/70)
7,6% (2/26)	Falsos negativos	0% (0/20)
90,4% (95/105)	Eficacia	98,5% (69/70)
92,3% (24/26)	Sensibilidad	100% (20/20)
97,1% (69/71)	VPN	100% (49/49)
50% (12/24)	GC + Único	70% (14/20)

GC: ganglio centinela; VPN: valor predictivo negativo.

Fase de aplicación clínica

Para la inclusión en este grupo se seleccionó a pacientes que presentasen una tumoración en estadio clínico T1 o T2 pero inferior a 2,5 cm, con las exclusiones que ya se han comentado previamente (adenopatías palpables con PAAF positiva, quimioterapia o cirugía previa, embarazo y falta de aceptación por parte de la paciente).

La linfogramagrafía preoperatoria puso de manifiesto como mínimo un GC en el 98,5% de los casos (69/70). Intraoperatoriamente se detectó el GC en los mismos casos en los que la linfogramagrafía reveló GC, es decir, en el 98,5% (69/70), y no se consiguió la identificación del GC en el 1,5% de los casos (1/70).

En las 69 pacientes en las que se identificó el GC, se extirpó un total de 124 GC (1,8 por paciente). Un total de 20 pacientes presentó como mínimo un GC metastásico, lo que constituye un 28,9% (20/69). En 14 de estos casos, el GC fue el único ganglio metastásico, lo que representa el 70% (14/20).

La cadena mamaria interna se visualizó en 10 casos de los 69 en los que se localizó el GC (14,4%). En ocho de estos casos también se evidenció un GC en la región axilar.

Se utilizó colorante en el 80% de las pacientes (56/70) y se obtuvo coloración del GC en 46 de los 56 casos (82,1%).

La eficacia de la técnica, la sensibilidad del procedimiento y el valor predictivo negativo se encuentran reflejados en la tabla 2.

El 71,1% de los casos estudiados tenían el GC negativo y en estas pacientes no se realizó la linfadenectomía axilar.

En el momento actual, y después de un seguimiento medio de 8 meses, no se han presentado recidivas axilares.

En este grupo de pacientes se observaron 3 micrometástasis, que representan un 4,3% del total (3/69).

En esta serie de 70 casos, los primeros 48 fueron estudiados mediante la biopsia diferida del GC. En 13 de estos 48 casos, el estudio del GC reveló la presencia de infiltrado de células malignas y, por tanto, fueron sometidos a linfadenectomía axilar en un segundo tiempo, representando un 27% de las pacientes (13/48).

Con la finalidad de reducir esta cifra de pacientes reoperadas, iniciamos el estudio del GC con biopsia peroperatoria, efectuando una impronta citológica y un estudio por congelación con tinción del tejido con hematoxilina-eosina. Si el estudio era negativo, en el análisis peroperatorio no se practicó la linfadenectomía y los GC fueron estudiados de forma diferida mediante tinción de hematoxilina-eosina, y si a pesar de ello el resultado continuaba siendo negativo, se realizó un tercer estudio con inmunohistoquímica. Únicamente cuando los 3 estudios no pusieron de manifiesto presencia de células malignas en el GC se finalizó su estudio.

De esta forma, en las 22 pacientes estudiadas se observaron verdaderos positivos en 6 casos, verdaderos negativos en 15 y falsos negativos en una paciente.

Este caso falso negativo corresponde a la técnica de la biopsia peroperatoria del ganglio y, por tanto, no altera la sensibilidad del procedimiento del GC.

El cambio de proceder en estas 22 pacientes se refiere sólo a la práctica de la biopsia del GC de forma peroperatoria y, por tanto, no modifica en absoluto los resultados.

DISCUSIÓN

La hipótesis de trabajo que plantea el concepto de GC es el estudio del flujo linfático que, procedente del tumor, drena en la axila o en los ganglios de la cadena mamaria interna. Conocer el estado de esta primera estación ganglionar permite suponer el esta-

do en que se encontrará el resto de los ganglios linfáticos regionales y, en caso de que dicho GC sea negativo, evitar una linfadenectomía innecesaria, y a la paciente, una morbilidad nada despreciable¹³⁻¹⁵.

En este trabajo presentamos nuestra serie de casos estudiados, que se realizaron de manera consecutiva y en el que se han introducido novedades, como la práctica, de forma peroperatoria, del estudio del GC mediante impronta citológica y por congelación si el tamaño del ganglio lo permitía.

Este procedimiento, del que todavía disponemos de pocos casos, está permitiendo evitar segundas intervenciones, lo que resulta beneficioso para la paciente. Así, de las 22 enfermas a las que se les practicó el examen peroperatorio de los GC, seis presentaron metástasis y se les realizó linfadenectomía axilar en el mismo acto quirúrgico.

Un total de 15 pacientes no presentaron infiltración metastásica y evitaron el vaciamiento axilar. En un caso, el estudio diferido confirmó la presencia de una micrometástasis en el GC, por lo que la paciente fue sometida a linfadenectomía diferida (1/7 falsos negativos de la técnica peroperatoria, lo que supone un porcentaje del 14%). Este caso implica que se ha reintervenido a un 6,4% de las pacientes (1/16), lo que evidencia una reducción de las intervenciones respecto a la práctica del diagnóstico diferido, en el que las reintervenciones fueron del 27%.

Los estudios con inmunohistoquímica que se realizan a los GC de forma diferida nos permiten descubrir micrometástasis que, con anterioridad, pasaban inadvertidas con los estudios convencionales y que son útiles no sólo para estadificar correctamente los casos, sino también para explicar por qué las neoplasias que considerábamos sin afección axilar tenían una evolución desfavorable. No obstante, el valor pronóstico de las micrometástasis se encuentra todavía en discusión^{16,17}.

Una de las limitaciones que presenta esta técnica es el tamaño del tumor. En nuestra experiencia, en los casos de neoplasias mayores de 2,5 cm aumentan los casos de GC falsamente negativos, por lo que en la fase de aplicación clínica hemos limitado la inclusión a tumores hasta ese tamaño.

En nuestro primer grupo de 105 pacientes realizado en la fase piloto de la técnica, la mayoría de los casos con GC falsamente negativo para la tinción con

hematoxilina-eosina correspondió a tumoraciones superiores a 2,5 cm, aunque en tres de ellas el estudio inmunohistoquímico pudo detectar micrometástasis en el GC. Estos resultados negativos según el tamaño tumoral están en concordancia con los hallazgos obtenidos por otros autores^{18,19}.

Intraoperatoriamente puede existir dificultad para localizar el GC, incluso en casos con linfogammagrafía preoperatoria positiva, en casos de pacientes con ganglios axilares metastásicos, lo que podría traducir un bloqueo linfático y una escasa retención del trazador en el supuesto GC observado el día antes, debido a que los macrófagos han sido sustituidos por células metastásicas y, por tanto, la capacidad de fagocitar el radiocoloide es inexistente. En estas situaciones existe también dificultad para la tinción de la adenopatía con el azul de metileno.

Otra de las dificultades que plantea la técnica es la de su aprendizaje. No es fácil de poner en marcha, pues requiere la coordinación multidisciplinaria de profesionales de medicina nuclear, cirujanos y anatompatólogos.

Se necesita un número mínimo de casos para validar la técnica, con unos resultados de localización del GC óptimos y una tasa de falsos negativos lo más reducida posible. En nuestro país, recientemente han tenido lugar dos reuniones de consenso sobre GC en el cáncer de mama. Una de ellas tuvo lugar en Salamanca y la otra en Valencia. El consenso al que se llegó fue la aceptación de 50 casos para validar la técnica, en los cuales debe localizarse el GC correctamente en, como mínimo, el 90% de los casos y los resultados falsos negativos no deben exceder del 5%²⁰.

Respecto a este punto, existe una notable referencia en la bibliografía. Así, Orr et al determinan que la curva de aprendizaje se realiza con 60-80 casos²¹. Por su parte, Cody et al describen un porcentaje de éxitos de localización del GC del 86% en los cirujanos con poca experiencia en la técnica; este porcentaje mejora hasta un 94% en los cirujanos entrenados en su realización²². El grupo del Instituto de Milán considera que la validación se realiza con 40-60 pacientes²³. En cualquier caso, la técnica del GC precisa la estrecha colaboración de especialistas de diversos ámbitos (medicina nuclear, ginecología, cirugía, anatomía patológica, radiología) para conseguir resultados aceptables y satisfactorios.

BIBLIOGRAFÍA

1. Offodile R, Hoh C, Barsky SH, Nelson SD, Elashoff R, Eilber FR, et al. Minimally invasive breast carcinoma staging using lymphatic mapping with radiolabeled dextran. *Cancer* 1998;82:1704-8.
2. Silverstein MG, Gierson ED, Waisman JR, Senofsky GM, Colburn WJ, Gamagami P. Axillary lymph node dissection for T1a breast carcinomas. Is it indicated. *Cancer* 1994;73:664-7.
3. Delome S, Knopp MV. Non-invasive vascular imagines: assessing tumour vascularity. *Eur Radiol* 1998;8:517-27.
4. Weidner N, Semple JP, Welch WR. Tumor angiogenesis and metastasis correlation in invasive breast. *N Engl J Med* 1991;324:1-8.
5. Mehta TS, Raza S. Power Doppler sonography of breast cancer, does vascularity correlate with node status or hyperplastic vascular invasion? *Am J Roentgenol* 1999;173:303-7.
6. National Institutes of Health. NIH consensus conference on the treatment of early stage breast cancer. *JAMA* 1991;265:391-5.
7. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, Moffat F, Klimberg S, Shriver C, et al. The sentinel lymph node in breast cancer. A multicenter validation study. *N Engl J Med* 1998;339:941-6.
8. DeCicco C, Cremonesi M, Luini A, Bartolomei M, Grana C, Prisco G, et al. Lymphoscintigraphy and radioguided biopsy of the sentinel axillary node in breast cancer. *J Nucl Med* 1998;39:2080-4.
9. Alazraki NP, Eshima D, Eshima LA, Herda SC, Murray DR, Vansant JP, et al. Lymphoscintigraphy, the sentinel node concept and the intraoperative gamma probe in melanoma, breast cancer and other potential cancers. *Semin Nucl Med* 1997;27:55-67.
10. Rull M, Fraile M, Julian FJ, Fusté F, Vallejos V, Barnadas A, et al. Resultados de la biopsia del ganglio centinela en 100 pacientes con cáncer de mama. *Rev Senología y Patol Mamaria* 2000;13:16-22.
11. Mateos JJ, Vidal-Sicart S, Zanón G, Pahisa J, Fuster D, Martín F, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients: subdermal versus peritumoral radiocolloid injection. *Nucl Med Commun* 2001;22:17-24.
12. Fernández A, Vidal-Sicart S. El ganglio centinela. Concepto y aplicaciones clínicas en neoplasias de mama y melanoma. *Rev Esp Med Nucl* 2000;19:371-87.
13. Pijpers R, Meijer S, Hoekstra OS, Collet GJ, Comans EFI, Boom RPA, et al. Impact of lymphoscintigraphy on sentinel node identification with technetium-99m-colloidal albumin in breast cancer. *J Nucl Med* 1997;38:366-8.
14. 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.
15. Kollias J, Gill PG, Chatterton BE, Hall VE, Bochner MA, Coventry BJ, et al. Reliability of sentinel node status in predicting axillary lymph node involvement in breast cancer. *MJA* 1999;171:461-5.
16. International (Ludwig) Breast Cancer Study Group. Prognostic importance of occult axillary micrometastases from breast cancer. *Lancet* 1990;335:1565-8.
17. Trojani M, De Mascarel I, Bonichon F, Coindre JM, Delsol G. Micrometastases to axillary lymph nodes from carcinoma of the breast: detection of immunohistochemistry and prognostic significance. *Br J Cancer* 1987;55:303-6.
18. Rink T, Heuser T, Fitz H, Schroth HJ, Weller E, Zippel HH. Lymphoscintigraphic sentinel node imaging and gamma probe detection in breast cancer with Tc-99m nanocolloidal albumin. Results of an optimized protocol. *Clin Nucl Med* 2001;26:293-8.
19. Krausz Y, Ikeda DM, Jadvar H, Langleben D, Birdwell R, Strauss HW. Non-visualization of sentinel lymph node in patients with breast cancer. *Nucl Med Commun* 2001;22:25-32.
20. Consenso Nacional sobre ganglio centinela en cáncer de mama [en prensa]. Salamanca, 2001.
21. Orr RK, Hoehn JL, Col NF. The learning curve for sentinel node biopsy in breast cancer: practical considerations. *Arch Surg* 1999;134:764-7.
22. Cody HS 3rd, Hill AD, Tran KN, Brennan MF, Borgen PL. Credentialing for breast lymphatic mapping: how many cases are enough? *Ann Surg* 1999;229:723-6.
23. Mariani G, Moresco L, Viale G, Villa G, Bagnasco M, Canavese G, et al. Radioguided sentinel lymph node biopsy in breast cancer surgery. *J Nucl Med* 2001;42:1198-215.