

MESA REDONDA: TRATAMIENTO SISTÉMICO PRIMARIO COMO MODELO DE INVESTIGACIÓN EN EL CÁNCER DE MAMA

Estimación del volumen tumoral y evaluación de la respuesta mediante técnicas de imagen

Carmen García Mur, Silvia Cruz Ciria, Helena Esteban Cuesta, Leire Álvarez Pérez y Teresa Puértolas Hernández

Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

Introducción

Estudios recientes clasifican el cáncer de mama (CM) en función de las características inmunohistoquímicas en dife-

rentes subtipos moleculares: luminal, HER2+ y triple negativo (TN). La clasificación molecular del cáncer de mama establece unas implicaciones pronósticas y terapéuticas diferentes¹.

Siguiendo las recomendaciones del Panel Internacional de Expertos para el tratamiento sistémico preoperatorio en CM, podemos definir el carcinoma de mama localmente avanzado como:

- Carcinoma localmente avanzado: tumores \geq 5 cm con/sin afectación ganglionar o tumores con afectación ganglionar axilar confirmada por PAAF.
- Carcinoma inflamatorio.
- Tumores con afectación ganglionar supra o infraclavicular homolateral.

Puede indicarse también en:

- Tumores < 5 cm operables, pero con relación tumor/mama desfavorable para cirugía conservadora y que la paciente desea conservar la mama.
- Mujeres con contraindicación a la cirugía o que se deba retrasar, como por ejemplo embarazadas en el 2.º y 3.º trimestres.

El desarrollo de la quimioterapia neoadyuvante (QTN) ha permitido explorar sus posibilidades para mejorar la supervivencia, la conservación de la mama en mujeres que inicialmente eran candidatas a mastectomía, y permitir el desarrollo de esquemas terapéuticos más eficaces e individualizados basándose en la expresión de determinados marcadores biológicos y genéticos, al disponer de un modelo in vivo para determinar la sensibilidad.

La QTN ha aumentado la tasa de cirugía conservadora mamaria. Además, una respuesta radiológica (RR) completa a ésta ha demostrado ser un indicador de supervivencia libre de enfermedad (SLE)².

El papel de la resonancia magnética (RM) en la estadificación del CM y sus ventajas sobre otras modalidades diagnósticas para monitorizar la respuesta a la QTN han sido demostrados en múltiples trabajos. Sin embargo son pocos los artículos que valoran la respuesta a la QTN en función del subtipo molecular³.

Objetivos

Analizar el papel de la RM para establecer la respuesta al tratamiento neoadyuvante en función del subtipo tumoral.

Material y métodos

Estudio prospectivo de pacientes con cáncer de mama tratadas con QTN. A todas se les realiza una RM pre-QT y otra RM post-QT valorando el tipo de RR: no respuesta, res-

puesta parcial menor, respuesta parcial mayor o respuesta completa.

El análisis anatomopatológico realizado para el diagnóstico de CM mediante biopsia con aguja gruesa de 14G comprendía: tipo histológico, grado nuclear, índice Scarf-Bloom e inmunohistoquímica de RH, HER2 y Ki67.

Tras la cirugía se valoró la respuesta patológica (RP) a la QTN utilizando la clasificación Miller & Payne, que distingue 5 grados de RP a nivel local en función de la reducción de la celularidad tumoral invasiva (grado 1: no se observa reducción de la celularidad; grado 2: reducción < 30%; grado 3: reducción de la celularidad entre el 30 y el 90%; grado 4: reducción > 90%, y grado 5: ausencia de células tumorales de carcinoma infiltrante, pudiendo existir carcinoma in situ).

Resultados

El índice de correlación entre la RR y la RP fue significativo en todos los subtipos tumorales. Los subgrupos HER2+ y TN presentan mayor tasa de RR completa.

Los tumores TN presentan la tasa de recaída más alta y un menor tiempo de SLE. En los HER2+ la tasa de recaída fue la más baja y la SLE mayor.

Conclusiones

La RM constituye una herramienta importante en la valoración de la respuesta del CM tratado con intención neoadyuvante atendiendo al subtipo molecular.

Una respuesta en RM no completa asocia mayor probabilidad de recaída y una menor SLE, especialmente en el subtipo TN.

Bibliografía

1. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol.* 2011;22:1736-47.
2. Schlossbauer T, Sourbron S, Scholz A, Mosner M, Kahlert S, Böhm H, et al. Dynamic breast MRI in the course of neoadjuvant chemotherapy: standardized evaluation of tumor size and enhancement parameters in correlation to different histopathologic characteristics. *Acad Radiol.* 2010;17:441-9.
3. Loo CE, Straver ME, Rodenhuis S, Muller SH, Wesseling J, Vrancken Peeters MJ, et al. Magnetic resonance imaging response monitoring of breast cancer during neoadjuvant chemotherapy: relevance of breast cancer subtype. *J Clin Oncol.* 2011;29:660-6.

Valoración patológica de la respuesta al tratamiento sistémico primario

María Ángeles Martínez Lanao

Servicio de Anatomía Patológica, USP-Institut Universitari Dexeus, Barcelona, España

Desde la introducción del tratamiento sistémico primario (TSP) (es decir, la terapia endocrina neoadyuvante y, especialmente, la quimioterapia neoadyuvante) para pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o inflamatorio, sus indicaciones se han extendido al ámbito prequirúrgico en mujeres con cáncer de mama operable. Los ensayos clínicos demuestran que no hay diferencias en la supervivencia al comparar tratamiento adyuvante frente a TSP. Este último ofrece, además, las ventajas de incrementar el número de cirugías conservadoras sin excluir la realización de la técnica del ganglio centinela, evaluar in vivo y de forma temprana la eficacia de la terapia primaria y posibilitar la investigación clínica y translacional.

Debido a que las respuestas clínica y radiológica no siempre se correlacionan con la respuesta del tumor al TSP, la evaluación patológica se considera el *gold standard*, y en la mayoría de estudios y ensayos clínicos constituye uno de los principales objetivos de valoración junto con otros factores predictivos de respuesta.

El TSP puede reducir el tamaño del tumor primario, con una disminución de la densidad celular, bien de forma concéntrica o de un modo fragmentado quedando nidos celulares dispersos. Las características citológicas también pueden verse modificadas observándose, en el estudio microscópico, distorsión de la arquitectura, aumento del tamaño del citoplasma, núcleos bizarros e hiper cromáticos, y disminución de la actividad mitótica. Si los cambios degenerativos son muy marcados, las células tumorales pueden adquirir un aspecto histiocitario. La estroma acompañante suele mostrar edema, fibroelastosis, infiltrado linfocitario, pigmento de hemosiderina o cristales de colesterol. Cuando la celularidad tumoral desaparece completamente, el lecho tumoral está constituido principalmente por estroma vascular hialinizada. Es posible observar alteraciones similares en los ganglios linfáticos metastásicos.

Estos cambios morfológicos son los responsables de la dificultad que para el patólogo entraña el estudio macroscópico de las piezas quirúrgicas tras TSP, siendo de gran ayuda la presencia de un marcador radiológico y disponer de una adecuada información clinicoradiológica.

A pesar de su importancia, la evaluación de la respuesta patológica no está estandarizada, existiendo numerosos sistemas de clasificación que, en general, reconocen una categoría de respuesta patológica completa (RPC), de respuesta patológica parcial y de ausencia de respuesta total o casi total. El grado de respuesta patológica al TSP ha mostrado, en los diferentes estudios, correlación con la supervivencia global y libre de enfermedad, siendo la RPC el indicador de eficacia más utilizado.

En la mayoría de los sistemas de clasificación, la RPC implica ausencia de tumor invasivo en la mama y en los ganglios linfáticos, y la enfermedad residual se valora bien de forma cualitativa o semicuantitativa. Un método interesante es el llevado a cabo por el MD Anderson Cancer Center, que calcula la carga tumoral residual como una variable continua categorizada en 4 grupos de respuesta. La clasificación TNM se puede aplicar indicando con el prefijo "y" que el estadio pTNM se establece tras TSP.

Atendiendo a las recomendaciones de las diferentes guías de consenso sobre TSP, los hallazgos morfológicos e inmunohistoquímicos obtenidos del estudio de las piezas quirúrgicas deben plasmarse en un informe anatomopatológico detallado que ofrezca la información necesaria para el seguimiento y ulterior tratamiento de las pacientes.

Bibliografía recomendada

- Sahoo S, Lester S. Pathology of breast carcinomas after neoadjuvant chemotherapy. An overview with recommendations on specimen processing and reporting. *Arch Pathol Lab Med.* 2009;133:633-42.
- Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2007;25:4414-22.
- Von Minckwitz G, Untch M, Blohmer J-U, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. Disponible en: <http://jco.ascpubs.org/cgi/doi/10.1200/JCO.2011.38.8595>

¿Biopsia selectiva de ganglio centinela antes o después del tratamiento sistémico primario?

José Antonio Alberro Aduriz

Unidad de Patología Mamaria, Onkologikoa, San Sebastián, España

El tratamiento sistémico primario (quimioterapia neoadyuvante) justificó su utilización en los tumores localmente

avanzados con un argumento de peso, como era que este tratamiento podía, si el tumor respondía, evitar en estas

pacientes un tratamiento radical con mastectomía. Es decir, permitía cambiar la estadificación y así realizar un tratamiento quirúrgico más conservador.

Hoy en día, la justificación del tratamiento sistémico primario no tiene nada que ver con este concepto inicial, ya que lo que pretendemos con este planteamiento es valorar la sensibilidad del tumor al tratamiento (quimiosensibilidad) y si el tumor responde de forma muy favorable, ello nos da un factor pronóstico de la enfermedad de primer orden.

Por lo tanto, hoy en día, el tratamiento sistémico primario para nosotros es un modelo de investigación clínico con tumor in vivo, que nos permite valorar la quimiosensibilidad y, por lo tanto, establecer el pronóstico de la enfermedad. El tratamiento quirúrgico menos agresivo ya no es el objetivo principal de este planteamiento terapéutico.

Entonces, cuando hablamos de tratamiento sistémico primario, hablamos de un tratamiento que de alguna forma va a modificar la estadificación de la enfermedad y va a hacer que ésta se pueda tratar localmente de forma diferente.

Por ello, a pesar de múltiples reticencias, parece claro que la estadificación de la enfermedad será la estadificación resultante después del tratamiento sistémico primario.

Ante esta nueva estadificación, el tratamiento local puede variar. Por ello, hoy en día parece no tener mucho sentido ante una respuesta completa patológica llevar a cabo o bien una mastectomía radical modificada, o bien un tratamiento de radioterapia en pared y áreas ganglionares.

Por ahora parece que todos tenemos claro que si la paciente responde al tratamiento de quimioterapia neoadyuvante, entonces va a ser posible llevar a cabo un tratamiento local conservador y, por tanto, evitar la mastectomía. Hasta ahora, en este planteamiento no se tenía en cuenta la actuación sobre la axila, ya que sistemáticamente siempre se llevaba a cabo un vaciamiento axilar.

Pienso que estamos en disposición de preguntarnos, ¿y por qué no llevar a cabo un tratamiento conservador también de la axila en estos casos en que hay una respuesta a la quimioterapia neoadyuvante?

De ahí la polémica del ganglio centinela antes o después del tratamiento sistémico primario.

Es verdad que a los oncólogos médicos les gusta tener una estadificación “más precisa” antes de iniciar el tratamiento de quimioterapia neoadyuvante, aunque no está muy claro para qué. Dado el retroceso de los planteamientos tera-

péuticos teniendo en cuenta el TNM, valorándose cada vez más las características biológicas y genéticas del tumor, y cuando sabemos que en general se utilizan los fármacos más activos. Y si a ello añadimos que este planteamiento se está haciendo en tumores más pequeños, operables, va a ocurrir que en muchos casos no va a existir una afectación ganglionar.

Si llevamos a cabo un estudio del ganglio centinela antes del tratamiento sistémico primario y este ganglio es positivo, no le vamos a dar la oportunidad a la axila a negativizarse como va a pasar, por ejemplo, con la mama y, por ello, vamos a someter luego a esta paciente a un tratamiento de vaciamiento axilar, que en muchos casos va a ser negativo y, por tanto, vamos a hacer un vaciamiento axilar innecesario.

Por ello creo que tenemos que ser coherentes en nuestro planteamiento terapéutico posquimioterapia neoadyuvante y hacer la estadificación después del tratamiento, tanto para la mama como para la axila, y por ello efectuar también el estudio de ganglio centinela después.

Ello permitirá evitar vaciamentos axilares en las pacientes cuyo ganglio centinela previo a la quimioterapia neoadyuvante pudiera ser positivo y se negativizara con el tratamiento.

El estudio de ganglio centinela, en el fondo, no pretende curar más a las pacientes, sino tan sólo llevar a cabo el vaciamiento axilar en las pacientes que realmente lo necesitan.

En nuestra experiencia, desde hace 4 años y más de 100 casos intervenidos, hemos hecho el estudio de ganglio centinela después de la quimioterapia neoadyuvante en los casos en que la axila era negativa tanto clínica como citológicamente previo a este tratamiento, y en los más de 100 casos en los que hemos efectuado este tratamiento hemos llevado a cabo solamente el estudio de ganglio centinela y si éste ha sido negativo no hemos efectuado vaciamiento axilar.

Hoy por hoy, todavía no hemos tenido ni un solo caso de recidiva axilar.

Por ello, en conclusión, creo que la biopsia selectiva de ganglio centinela tiene que hacerse después del tratamiento sistémico primario, aunque es verdad que en algunos casos es más dificultoso y de más difícil valoración. Este planteamiento nos permitirá ofrecer a las pacientes el tratamiento más adecuado, evitando intervenciones quirúrgicas agresivas innecesarias.

Consideraciones estratégicas prequirúrgicas en neoadyuvancia

José Manuel de León Carrillo

Unidad de Patología Mamaria, Hospitales Universitarios Virgen del Rocío, Sevilla, España

Introducción

Es aquel tratamiento sistémico primario (TSP) administrado tras el diagnóstico histológico del cáncer y previo al tratamiento locorregional quirúrgico o radioterápico (RT).

En la literatura médica utilizamos diferentes términos: quimioterapia (QT) preoperatoria, QT de inducción, QT primaria o TSP (siendo este término el más adecuado al contemplar las tres modalidades terapéuticas médicas: quimioterapia, terapias con medicamentos biológicos anti-

diana y hormonoterapia). El término QT neoadyuvante está reservado al TSP de tumores operables no subsidiarios de tratamiento conservador por su tamaño en relación con el volumen mamario.

Clásicamente el TSP era utilizado como tratamiento en los cánceres de mama localmente avanzados (CLAM) e inflamatorios, o con afectación masiva axilar y/o supraclavicular con edema del brazo.

Hoy su indicación se ha ampliado al cáncer de mama operable. Es el tumor que por su tamaño es subsidiario de mastectomía y tras TSP es candidato a cirugía conservadora.

Objetivos

- Objetivo principal: lograr la disminución del tamaño tumoral para conseguir el mayor número posible de pacientes candidatas a cirugía conservadora. Hasta un 25% (Rev. Cochrane Mieog).
- Aumentar la supervivencia global (SG) de las pacientes: al tratar de erradicar la enfermedad metastásica subclínica.
- Tumor primario como marcador vivo e inmediato de quimiosensibilidad: aunque todos los ensayos confirman que no existen diferencias en cuanto a la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y la supervivencia global (SG) entre la QT adyuvante y el TSP, “la respuesta patológica completa es un valor pronóstico añadido y conlleva mayor supervivencia” (NSABP B-18 y B-27).

Esquemas terapéuticos

Se han descrito múltiples esquemas terapéuticos en TSP, pero está demostrado que la asociación de adriamicina y taxanos consigue mayores índices de RCP, con mejores resultados con esquemas secuenciales, administrando toda la QT antes de la cirugía en ausencia de progresión (NSABP B-18 y B-27).

Los tumores con sobreexpresión de C-Erb-B2, la asociación de trastuzumab a la QT eleva significativamente la posibilidad de obtener una RCP, con una RRC del 94% y RCP del 39% (NOAH trial).

La hormonoterapia primaria está contemplada en mujeres posmenopáusicas, mayores, con comorbilidades, con tumores bien diferenciados y con alta positividad de RH, sobre todo en lo que respecta a la menor toxicidad y menos efectos adversos, comparada con la QT. Se suele observar una respuesta de entre el 35 y el 50%, aunque menos de un 5% de los casos alcanza RCP. La duración óptima del tratamiento sería de entre 4 y 6 meses, y los resultados son más satisfactorios utilizando inhibidores de la aromatasa en comparación con tamoxifeno, ACOSOG Z1031.

Factores predictivos de respuesta

- Histología: los carcinomas ductales responden mejor que los lobulillares.
- Tamaño y multicentricidad: mejor respuesta RCP en tumores de menor tamaño, siendo un factor limitante la

multicentricidad y componente intraductal extenso con amplias áreas de microcalcificaciones que contraindican el tratamiento conservador posterior.

- Grado histológico: los de mayor grado G3 son más quimiosensibles.
- Alta actividad proliferativa: Ki 67 elevados son más sensibles.
- Receptores hormonales: la negatividad de receptores es un factor predictor de respuesta independiente, siendo más respondedores a la QT.
- Sobreexpresión de C-erb-B2: factor de respuesta a trastuzumab y/o lapatinib.
- Fenotipos tumorales: HER-2, los *basal-like*, triples negativos son más sensibles que los luminales A, estos con una escasa respuesta de un 5%.

Evaluación de la respuesta

El TSP nos permite realizar un tratamiento conservador en pacientes subsidiarias de mastectomía en un 25% con tasa de recurrencia local que varía entre el 5 y el 16% a 5 años y entre el 3 y el 24% a 10 años.

Tenemos que considerar que puede existir una progresión tumoral hasta en un 3-7% de las pacientes, lo que nos permite, con la valoración clínica de respuesta, modificar precozmente las pautas de tratamiento.

La respuesta tumoral puede ser concéntrica, que es la más favorable y plantea mejores posibilidades terapéuticas quirúrgicas que la respuesta parcheada o fragmentada, en la que los límites y el tamaño tumoral son más difíciles de definir.

La valoración clínico-radiológica de la respuesta es de vital importancia y es perentoria una minuciosa exploración clínica de la paciente en todos los controles realizados.

La paciente debe tener un estudio basal radiológico con mamografía, ecografía y RM con estudio dinámico de las lesiones, con un marcaje de las mismas con dispositivos radiopacos para facilitar su control posterior; es aconsejable un estudio al final del tratamiento.

La RM es el estudio radiológico de elección en la valoración del cáncer tratado con TSP, con una correlación patológica del 0,78-0,98. Permite observar cambios de tamaño, distribución del tumor (multifocalidad y multicentricidad) y cambios en la captación del contraste por la destrucción de la neo angiogénesis, consecuentemente disminución del realce. La valoración de respuesta es más fiable en tumores con reducción concéntrica que en aquellos con distribución parcheada.

Otra técnica morfológico-funcional propuesta para valorar la respuesta a la TSP es la PET-TC con 18-FDG. La variación en el SUV, incluso tras el primer ciclo, sería un parámetro predictivo de la respuesta final, y permite distinguir entre tejido cicatricial, radionecrosis y tumor residual.

De todas formas debe remarcarse que una respuesta clínico-radiológica completa, a veces, puede enmascarar una enfermedad residual microscópica, por lo que no es excusa para no realizar un correcto tratamiento quirúrgico local en la mama tras TSP, observándose al hacerlo menores índices de recurrencia local que en pacientes tratadas sólo con TSP y radioterapia adyuvante (Mauri).

La presencia de RPC constituye un indicador de buen pronóstico y se define como la ausencia de enfermedad neoplásica tras TSP.

Existen diferentes métodos para cuantificar la respuesta patológica, uno de los más utilizados es el método de Miller y Payne.

Un nuevo método ha sido desarrollado en el MD Anderson Cancer Center, que se basa en la valoración cuantitativa de la respuesta y proporciona una fórmula disponible en la red (<http://www3.mdanderson.org/app/medcalc/index.cfm?pagename=jsconvert3>) con la que se obtiene un valor numérico que mide la carga tumoral total (local y ganglionar) y una categorización en 4 grupos.

Tratamiento quirúrgico a nivel mamario

Desde el punto de vista del tratamiento quirúrgico posterior, la mayor ventaja de la TSP es la posibilidad de lograr una cirugía conservadora en casos en los que inicialmente no era posible, y la condición que lo permite sería lograr una relación de volúmenes, entre tumor y mama, que posibilite obtener unos márgenes oncológicamente correctos junto a un resultado estético óptimo. Aunque el rango publicado es muy amplio en función de las series, las tasas de cirugía conservadora tras TSP por carcinoma localmente avanzado se sitúan en torno al 25%, con tasa de recurrencia local que varía entre el 5 y el 16% a 5 años y entre el 3 y el 24% a 10 años.

Aunque no existen unos criterios establecidos para excluir los casos susceptibles de cirugía conservadora, se han comunicado una serie de factores relacionados con la recurrencia precoz en estos casos, como son: una afectación ganglionar inicial, la invasión linfovascular extensa, enfermedad multifocal o extensa residual y, por supuesto, la afectación de márgenes tras la cirugía.

Criterios de tratamiento conservador

- La paciente desea cirugía conservadora y firma el consentimiento informado.
- Disponibilidad de radioterapia.
- Ausencia de enfermedad activa colágeno-vascular.
- Disponibilidad de sistemas de apoyo familiar y social.
- Resolución de edema de la piel.
- Cicatrización de úlceras.
- Tumor único residual menor de 5 cm (relación volumen mamario/tumor adecuado).
- Ausencia de fijación a la piel y a pared torácica.
- Ausencia de invasión linfática intramamaria extensa.
- Ausencia de microcalcificaciones sospechosas extensas.
- Ausencia de multicentricidad.
- Márgenes quirúrgicos libres. Debe recordarse que éstos son la variable que más se relaciona con la tasa de recidiva local tras cirugía conservadora y es el factor cualitativo más importante dependiente del cirujano.
- En caso contrario estaríamos abocados a realizar una mastectomía, quedando las técnicas reconstructivas en relación con la necesidad de radioterapia adyuvante, constituyendo el factor más limitante para la reconstrucción con implantes.

Cirugía a nivel axilar y BSGC

Además de la reducción del tamaño tumoral, la afectación ganglionar es el otro componente relacionado con la infraestadificación que puede lograrse con la TSP. En este sentido se han logrado tasas en la negativización de ganglios axilares afectados hasta en un 23%. Estas tasas de respuesta son incluso mayores cuando se asocian tratamientos dirigidos a dianas terapéuticas. Hay que considerar que el TSP ha demostrado un efecto morfológico directo sobre el sistema linfático, evidenciándose un número de ganglios aislados significativamente menor tras la linfadenectomía post-TSP.

BSGC antes de TSP

Ventajas

- a) Se conoce el estado de los ganglios linfáticos (real) inicial de la enfermedad.
- b) Diferencias en la tasa de identificación de GC.
- c) Sin alteración histopatológica (fibrosis) de la muestra.

Desventajas

- a) Requiere un procedimiento quirúrgico adicional.
- b) Si no se repite después de TSP, no evita la linfadenectomía en los casos de respuesta a la TSP (hasta el 40%).

BSGC después de TSP

Ventajas

- a) Los casos de respuesta a TSP son conocidos y la linfadenectomía puede evitarse.
- b) Metodológicamente coincide con la operación en la mama.

Desventajas

- a) Posibilidad de interferencia de los cambios de post-TSP con la identificación del GC.
- b) Tasa de falsos negativos no establecida.

Bibliografía recomendada

- Chen AM, Meric-Bernstam F, Hunt KK, et al. Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy. *Cancer*. 2005;103:689-95.
- Mauri D, Pavlidis N, Ionnidis JPA. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97:188-94.
- Mieog JSD, Van del Hage JA, Van de Velde CJH. Preoperative chemotherapy for women with operable breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(2):CD005002. Review.
- Piñero A, Giménez J, Vidal-Sicart S, Intra M. Selective sentinel lymph node biopsy and primary systemic therapy in breast cancer. *Tumori*. 2010;96:17-23.