

M. Fraile López-Amor^a,
M. Solá Suárez^b,
S. Vidal Sicart^c,
J. Solsona Martínez^d,
J. Martín Comín^e por el grupo
de trabajo creado para el
Ensayo clínico multicéntrico
AATM 048/13/2000

Revisión sistemática de la literatura científica sobre la técnica de la biopsia del ganglio centinela en el cáncer de mama

Systematic review of the scientific literature on the technique of sentinel node biopsy in breast cancer

SUMMARY

^aServicio de Medicina Nuclear, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, ^bServicio de Medicina Nuclear, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, ^cServicio de Medicina Nuclear, Hospital Clínic de Barcelona, ^dServicio de Cirugía General, Hospital del Mar de Barcelona, ^eServicio de Medicina Nuclear, Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge. Subvencionado por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Generalitat de Catalunya. "Linfadenectomía axilar completa frente observación en pacientes con micrometástasis en el ganglio centinela por neoplasia de mama. Ensayo clínico multicéntrico. AATM 048/13/2000".

There has been an enormous amount of papers in the international as well as in the national literature over the last few years dealing with sentinel lymph node biopsy in early breast cancer patients, also reflecting the implementation of the technique by many institutions around the globe. In order to address the issue of variations in techniques and procedures used by different groups, we have conducted a systematic review of the scientific literature by incorporating criteria of evidence-based medicine. Data have been extracted from 147 papers selected according to quality criteria from a literature query on the MEDLINE database, using the PubMed search motor. The results of our literature search confirm the expected technical variations and great heterogeneity for the sentinel node biopsy. In such scenario, there is an obvious need to reach for a consensus and to come forward with practical guidelines so that the working groups trying to progress with the new surgical approach may thrive.

Palabras clave:

Biopsia selectiva del ganglio centinela. Cáncer de mama. Medicina basada en la evidencia.

Key words:

Sentinel Lymph Node Biopsy. Breast cancer. Evidence-based medicine.

Correspondencia:
Dra. M. Solá Suárez.
Servicio de Medicina Nuclear.
Hospital Universitario
Germans Trias i Pujol.
Carretera de Canyet, s/n.
08916 Badalona.

INTRODUCCIÓN

En el mes de abril del 2001, la "Agencia d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdica" (AATM), òrgano consultor de la Generalitat de Catalunya, a través de su convocatoria de ayudas a proyectos de investigación del año 2000, resuelve financiar el proyecto 048/13/2000, presentado por nosotros y denominado "Linfadenectomía axilar completa frente a observación en pacientes con micrometástasis en el ganglio centinela por neoplasia de mama. Ensayo clínico multicén-

trico". El objetivo de ensayo es claro; a medida que vamos implementando la biopsia del ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama se evidencia su poder de re-estadificación al alza por micrometástasis que se detectan con una relativa frecuencia en pacientes que de otro modo se hubieran considerado pN0. Estas micrometástasis suelen aparecer en el examen anatomopatológico definitivo del ganglio centinela (GC), especialmente al utilizar cortes seriados y técnicas de inmunocitoquímica para citoqueratinas. No obstante, en el grupo de pacientes en el que se aplica la

técnica del GC, con tumores de tamaño pequeño, siempre inferior a 3 centímetros de diámetro, clínicamente NO, la disección axilar completa tras un GC positivo para micrometástasis no demuestra afectación linfática adicional¹. Por tanto está claro que la exéresis axilar no beneficia a la paciente y sólo induce un mayor riesgo de morbilidad quirúrgica. Al ser tumores invasores con capacidad de metastatización a distancia, estas pacientes deben ser sometidas a quimioterapia adyuvante, independientemente de otros factores de riesgo. La mejor manera de resolver la cuestión de si una simple biopsia del GC es suficiente en este subgrupo de pacientes es la de llevar a cabo un ensayo clínico aleatorizado de largo alcance que compare parámetros básicos de mortalidad específica, período libre de enfermedad y morbilidad entre ambos brazos. El ensayo AATM 048/13/2000 pretende conseguir este objetivo y se desarrollará a lo largo de siete años. En principio se diseñó para ser una colaboración multicéntrica de hospitales universitarios del área de Barcelona, pero posteriormente se extendió a otros centros punteros en la técnica del GC en el resto de España (anexo 1). Actualmente el ensayo está ya en fase de reclutamiento de pacientes y se espera la incorporación de nuevos centros y hospitales a lo largo de los próximos dos años.

Para la incorporación de los distintos centros clínicos se hacían necesarias unas ciertas garantías o credenciales de calidad que deberían cumplirse antes de su incorporación definitiva al ensayo. Con esta finalidad se creó un grupo de trabajo en el seno del ensayo AATM 048/13/2000, que tras un programa de reuniones de debate y preparación decidió elaborar unas guías de acreditación para el estudio. Las guías se basan, por un lado en la propia experiencia de los centros participantes (opinión de un grupo de expertos) y, por otro lado, en una revisión exhaustiva de la literatura referente a la técnica del GC en cáncer de mama.

La presente comunicación es un resumen expositivo de la revisión sistemática de la literatura, llevada a cabo por el grupo de expertos.

MÉTODOS

Estrategia de búsqueda

Se ha llevado a cabo una revisión sistemática de la literatura siendo la fuente de información consultada MEDLINE (1994-Octubre 2001) a través del buscador PubMed. La búsqueda se realizó a partir de términos

de lenguaje libre "Sentinel Lymph Node" en su combinación con "Breast". Los límites establecidos de la búsqueda fueron: artículos originales, en personas, sexo mujer, que incluyeran abstracts, publicados en revistas indexadas en inglés o español. Además se excluyeron las publicaciones en formato de carta, editorial, revisión, guía de práctica médica o meta-análisis.

Se encontraron un total de 260 artículos escritos en inglés y 6 citas en castellano.

Finalmente, se incluyeron 20 citas que cumplían los criterios de selección y que fueron de publicación posterior a la búsqueda (Octubre-Diciembre 2001).

Criterios de selección

Una revisión previa de los artículos o de sus abstracts permitió descartar 78 citas no pertinentes por su tema (ganglio centinela en melanoma, cabeza y cuello, cérvix, vulva, colon, pene; utilidad de otras técnicas diagnósticas como ecografía, endoscopia técnicas de biología molecular, relativos a radioprotección, simulaciones y equipos de detección, artículos que revisaban el vaciamiento axilar total pero no el ganglio centinela), por el número o tipo de pacientes (hombres, niños, casos clínicos particulares) o por su formato (cartas, premios, artículos de divulgación, meta-análisis).

Además, se excluyeron 47 artículos bien porque estaban escritos en otras lenguas no consideradas a priori (japonés) o no disponibles (revistas japonesas, australianas, neozelandesas).

En total, se revisaron 161 artículos.

Extracción de datos

Para la extracción de datos se diseñó la ficha de revisión (tabla 1) que consistía en diferentes apartados o áreas.

En primer lugar, se codificaba y se obtenían los datos del estudio según el primer autor, título, revista y año de publicación.

A continuación, se determinaron diferentes áreas de extracción de datos para responder a los objetivos de la revisión. Estas áreas fueron lideradas por diferentes expertos del grupo de investigación: área de población de estudio y métodos, área de medicina nuclear, área quirúrgica y área de anatomía patológica. Los ítems de estas áreas fueron determinados por los expertos y consensuados conjuntamente.

TABLA 1
FICHA DE REVISIÓN (Continuación)

Área quirúrgica					
Colorantes	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	tipo: Azul isosulfan <input type="checkbox"/>	Azul patentV <input type="checkbox"/>	otros.....
BGC mamaria interna	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>			
Estudio de morbilidad quirúrgica	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>			
Observaciones					
Área anatomía patológica					
Tumor	Tamaño:	intervalo.....o tamaño medio.....	estudiado		
	Tipo histológico estudiado en número o porcentaje: CDI..... CL..... otros.....				
Ganglio centinela	Bisección <input type="checkbox"/>		número de cortes.....		
	Cortes seriados <input type="checkbox"/>		si <input type="checkbox"/>	no <input type="checkbox"/>	
	Inmunohistoquímica		si <input type="checkbox"/>	no <input type="checkbox"/>	
	Biopsia pre-operatorio		si <input type="checkbox"/>	no <input type="checkbox"/>	citología <input type="checkbox"/>
Vaciamiento axilar	Bisección <input type="checkbox"/>				congelado <input type="checkbox"/>
	Cortes seriados <input type="checkbox"/>				
Observaciones					

¹Jaeschke R, Guyatt G and Sackett DL. User's guide to medical literatura. JAMA1994;271:389-91.

Jaeschke R, Guyatt G and Sackett DL. User's guide to medical literatura. JAMA1994;271:703-7.

²NANO 1 Col.loide antimoni, dextrà i HSA

NANO 2 Nanocol®, sulfur col.loidal filtrat, Lymphoscint®, TCK-17®

NANO-MICRO sulfur col.loidal no filtrat, Albures®.

En la extracción de los datos han colaborado 12 revisores de los 4 centros participantes.

Evaluación de la calidad de los estudios revisados

Se incluyó una ficha de calidad con el fin de descartar los estudios de calidad insuficiente. Esta ficha de calidad se diseñó según una adaptación de las recomendaciones realizadas por Guyatt G y Sackett DL acerca de cómo valorar la literatura científica^{2,3} e incluía cuestiones relativas a la calidad del test diagnóstico según la validez, presentación y utilidad de los resultados expuestos.

También se consideró como parámetro de calidad el tamaño de la muestra estudiada, indicador directo de la experiencia del grupo de investigadores del estudio.

Con el conjunto de indicadores se obtuvo una puntuación de calidad (de 0 a 39 puntos).

No se determinó la validez de la escala al tratarse de una adaptación al tema de las escalas internacionalmente aceptadas y ya publicadas. La fiabilidad de la escala se determinó mediante la variabilidad interobservador en 6 fichas que fueron completadas por dos revisores a ciegas.

Inicialmente, también se consideró la calidad de la evidencia científica según una escala diseñada por la

Agencia de Evaluación de Tecnologías Médicas, que se basa en el tipo de diseño del estudio. Sin embargo, y a posteriori, este criterio fue retirado ya que se observó que mayoritariamente los estudios eran de corte transversal y no aportaba significación a la puntuación de calidad.

Análisis de datos

Una vez incluidos en una base de datos, el análisis mediante el paquete estadístico (SPSS 10.0) se realizó en dos fases. En primer lugar se determinó la calidad global de los estudios según la puntuación de calidad. Se estableció como punto de corte de aceptación la media menos 2 desviaciones estándar en el caso de una distribución normal o el percentil 10 en caso contrario.

En una segunda fase se realizó un análisis descriptivo de las variables cualitativas según su distribución de frecuencias y de las variables cuantitativas según media y desviación estándar en el caso de seguir una distribución normal o según rango, mediana y distribución de percentiles, en caso contrario.

TABLA 2
LISTADO DE REVISTAS REVISADAS (N = 161)

	Número
Acta Oncol	2
Am J Clin Path	2
Am J Surg Pathol	1
Am J Surg	9
Am Surg	13
Am Surg Oncol	1
Ann Nucl Med	1
Ann Surg	10
Ann Surg Oncol	12
Anticancer Res	1
Arch Path Lab Med	2
Arch Surg	4
Br J Surg	1
Breast Cancer Res Treat	1
Breas Cancer	1
Breast J	1
Brit J Surg	4
Cancer	8
Cancer J Surg	1
Clin Nucl Med	1
Eur J Surg Oncol	3
Eur J Cancer	1
Eur J Surg	1
Histopathology	1
J Am Coll Surg	12
JAMA	1
J Clin Oncol	5
J Clin Pathol	2
J Exp Clin Cancer Res	1
J Natl Cancer Inst	1
J Nucl Med Technol	1
J Nucl Med	6
J Surg Oncol	5
J Womens Health	1
Lancet	2
Md Med J	1
Med Clin	1
Med J Aust	1
N Eng J Med	1
Nucl Med Commun	4
Pathol Oncol Res	1
Q J Nucl Med	1
Radiology	2
Rev Esp Med Nucl	3
Recent Results Cancer Res	1
Semin Surg Ocol	3
Surg Clin North Am	1
Surg Endosc	1
Surgery	2
Surg Oncol	1
Swiss Surg	1
Tumori	15
World J Surg	3

RESULTADOS

Del total de 286 citas obtenidas en la fase de búsqueda cumplieron los criterios de selección determinados a priori 161 publicaciones (anexo 2). El 79 % de los artículos pertenecen a revistas de Oncología y Cirugía (tabla 2). En la tabla 3 se refleja el año de publicación.

Resultados de la ficha de calidad

Los resultados de la ficha de calidad de los 161 artículos inicialmente incluidos se muestran en la tabla 4.

La puntuación de calidad no ha mostrado una distribución normal (Prueba de Kolmogorov-Smirnov, $p:0,10$), si bien se muestra simétrica, presenta un rango entre 2-39 con la siguiente distribución de percentiles P10:5, P50: 21, P90:36 puntos. El percentil 10 se ha tomado como límite de aceptación. Tras la retirada de los artículos de insuficiente calidad han quedado para el análisis posterior 147 artículos.

Área de población y métodos

Respecto a los criterios de inclusión de pacientes según la clasificación TNM, no quedaban explicitados el tamaño del tumor en 9%, ni la presencia de adenopatías en 15% de los artículos. La descripción de los datos extraídos de los artículos se muestra en las tablas 5 a 8.

La descripción de criterios de inclusión y exclusión para la práctica de la biopsia selectiva del ganglio centinela se muestran en las tablas 5 y 6. En ellas sólo se registran los datos explícitamente incluidos en los artículos, bien en el propio apartado de descripción de la población o en la discusión de los resultados.

Sólo en el 56.5% de los artículos se confirma la petición del consentimiento del paciente, y en el 37.4% se explicita la obtención de la aprobación por parte de un Comité de Investigación o Ética.

Tal como se ha indicado la mayoría de los estudios presentaban un diseño de corte transversal. Sólo en 6 trabajos se incluía seguimiento de los pacientes de 2 ($n = 2$), 6 ($n = 2$), 17 y 39 meses.

Área de medicina nuclear

Los métodos de la técnica nuclear descritos en los estudios se resumen en la tabla 6.

La práctica de la linfogammagrafía previa a la cirugía se realizaba en el 58.2% de los estudios (n = 78). En los 63 casos en que se explicita, las imágenes se obtenían en un rango de tiempos que oscila entre los 0 minutos (caso de estudios dinámicos) y las 25 horas. En el 75% de los estudios se esperaba al menos 30 minutos y en un 50% de estudios se obtenía la imagen entre 30 minutos y 2 horas.

Reconocían realizar proyección especial para la detección de GC en la cadena de la mamaria interna en 42.3% de las linfogammagrafías y realizar marcaje cutáneo en el 66.7%.

Área quirúrgica

La utilización de colorante para la detección del GC se ha encontrado en 107 estudios (72.8%). Destaca el uso de azul isosulfán (66.7%) y azul patent V (20%). Por otro lado, se recoge en 77 trabajos la utilización conjunta de un colorante y un trazador isotópico.

La detección quirúrgica en la cadena de la mamaria interna se practica en 28 trabajos. En 16 de ellos se describe la realización de una imagen linfogammagrafía prequirúrgica.

Siete trabajos incluyeron estudio de la morbilidad postquirúrgica tras biopsia del GC. Sólo uno de ellos tenía este tema como principal objetivo.

Área de anatomía patológica

El tamaño patológico del tumor es un dato mal descrito en general en los artículos (n = 88) y por tanto de difícil extracción. Suele describirse, según su rango, por su media y desviación estándar o por la clasificación TNM (tabla 8).

Respecto al tipo histológico, 46,9% de los trabajos incluían carcinomas ductales, 37,4% lobulillares. Carcinomas medular, mixto y mucinoso se incluyeron en sólo 3 trabajos y carcinomas in situ en otros tres.

El procesado anatómico-patológico de la muestra incluye la bisección en 48 trabajos (32,6%) y la práctica de cortes seriados en 104 (entre 2 y 60; en el 70% de los casos entre 3 y 6 cortes).

Se aplican técnicas de tinción inmunohistoquímica en 60.5%.

En 58 estudios (39,5%) de los estudios realizan biopsia peroperatoria. El procesado de la muestra peroperatoria se realiza por técnica citológica (n = 21) o por congelación (n = 32), o ambas (n = 4).

TABLA 3
AÑO DE PUBLICACIÓN DE LOS ARTÍCULOS REVISADOS

	Número	Porcentaje
1994	1	0,6
1995	1	0,60
1996	2	1,2
1997	4	2,5
1998	22	13,7
1999	44	27,3
2000	62	38,5
2001	25	15,5

TABLA 4
RESULTADOS DE LA FICHA DE CALIDAD

<i>Los resultados del estudio son válidos</i>	Sí (%)
Existe comparación de los resultados del ganglio centinela con la linfadenectomía axilar completa de manera independiente y a ciegas	64,6
La muestra es representativa de todo el espectro de pacientes a los que se aplicará el test	76,4
Los resultados del estudio han hecho cambiar el estándar o su uso	49,1
Se describen los métodos de manera suficiente para poder reproducir el estudio	72,7
<i>Cómo se presentan los resultados</i>	
Sensibilidad y especificidad	50,9
Falsos negativos	78,3
Tasa de detección	87,6
<i>Los resultados me ayudarán en el manejo de mis pacientes</i>	62,1
Número de pacientes	
1-49 pacientes	27
50-100 pacientes	31,4
> 100 pacientes	41,5

TABLA 5
CRITERIOS DE INCLUSIÓN

	Porcentaje
<i>Tamaño del tumor (n = 134)</i>	
Cis	0,7
T1	7,5
T1-T2	67,9
Inferior a T3	18,6
Inferior a T4	5,1
<i>Presencia de adenopatías (n = 125)</i>	
N1	20
NO	80

TABLA 6
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Tumor no palpable (n = 95)	17,9%
Tumor multifocal (n = 67)	50,7%
Tumor bilateral (n = 67)	28,4%
Biopsia previa tumoral (n = 100)	34%
Adenopatía palpable (n = 112)	75%
Edad (n = 95)	6,3% (< 18 años, > 70 años, > 80 años, 2 estudios que no indican edad)
Embarazo/lactancia (n = 61)	85,2%

TABLA 7
CARACTERÍSTICAS DEL RADIOFÁRMACO
Y SU ADMINISTRACIÓN

Tamaño del radiofármaco (n = 112)	Porcentaje
< 50 nm	6,3
50-200 nm	58,9
< 200 nm	1,8
200 nm	20,5
Diferentes moléculas	12,5
Vía de administración (n = 109)	
Intratumoral	5,5
Peritumoral	0,9
Superficial	60,6
Intra, peri tumoral y superficial	19,3
Peritumoral y superficial	13,8
Volumen administrado (n = 94)	
< 1 mL	34
1-2mL	9,6
> 2mL	54,3
Diferentes volúmenes	2,2
Punción guiada por ecografía o estereotaxia	
En tumoraciones no palpables	n = 31
En tumoraciones palpables y no palpables	n = 3

TABLA 8
TAMAÑO PATOLÓGICO DEL TUMOR

	Número
Entre 1 y 2 cm	33
Entre 2 y 3 cm	26
Hasta 4 cm	4
Hasta 5 cm	19
Incluyen tamaños superiores a 5 cm	6

El procesado de los ganglios obtenidos tras vaciado axilar total, se realiza tras bisección en 74 trabajos, tras

cortes seriados en 23 y mediante ambas técnicas en 3 casos.

DISCUSIÓN

El Ganglio Centinela (GC) es aquel ganglio que recibe el flujo linfático directamente de un tumor sólido invasor, flujo que luego progresa hacia ganglios linfáticos secundarios y terciarios. A pesar de que anatómicamente el sistema linfático constituye una red vascular más o menos compleja, desde el punto de vista funcional se produce un determinado orden direccional en el flujo tumoral eferente que se traduce en una "progresión ordenada" de las metástasis linfáticas tumorales cuando se inicia la invasión a distancia⁴.

Por definición, si se produce una diseminación linfática, este GC será el ganglio en la cadena que albergará los primeros implantes metastásicos; en otras palabras, es capaz de predecir la histología de diseminación ganglionar global. Por tanto, su localización y consiguiente biopsia selectiva nos permitiría prescindir del vaciamiento linfático convencional en caso de negatividad histológica.

En la actualidad están en marcha diversos ensayos clínicos en Estados Unidos y en Europa, que comparan la biopsia del ganglio centinela con el vaciado axilar, sus resultados estarán disponibles en los próximos años: NSABP-B-32 (49 hospitales en Estados Unidos y Canadá, coordinado por David N. Krag); RMNHS-1631; EU-20006 (Ensayo clínico británico en fase II, coordinado por Gerald Gui y patrocinado por el Royal Marsden NHS); ALMANAC (Gran Bretaña con fondos públicos, coordinado por R. Mansel); ACOSOG Z0011 (American College of Surgeons Oncology Group 62 hospitales en Estados Unidos y Canadá)⁵.

Sin embargo, la técnica ya ha demostrado hasta ahora una elevadísima exactitud diagnóstica en múltiples estudios de la literatura internacional. Estos estudios han sido objeto de un meta-análisis de reciente publicación⁶ y confirma la validez de la técnica, con una sensibilidad global de 0.98 (ic95%:0.89-0.93).

Por otro lado, la implementación de la técnica lleva de inmediato a una sustancial mejora en la calidad de vida de las pacientes, ya que la morbilidad asociada a la biopsia del ganglio centinela es despreciable en comparación con la morbilidad del vaciado axilar⁷. Además, queda muy claro su valor como instrumento de re-estadificación, ya que se consiguen reconversiones de N0 a N1 en un porcentaje considerable de pacientes, debido a la presencia de ganglios centinela en localizaciones

atípicas y a la detección de micrometástasis, de manera que, en realidad puede considerarse superior a la linfadenectomía axilar como factor de estadificación⁸. Esta consideración, per se, ya justifica la introducción de la biopsia del ganglio centinela en la práctica clínica actual, a la espera de los resultados de los ensayos en marcha, que probablemente se demorarán varios años.

De esta manera, la linfadenectomía axilar, basada en los conceptos clásicos de Halstead, y considerada paradigmática en el tratamiento quirúrgico primario del carcinoma de mama, está siendo sustituida por la biopsia del GC.

Este nuevo planteamiento suscita mayores interrogantes metodológicos y en la actualidad persisten controversias sobre algunos de los aspectos técnicos, si bien se ha llegado a un consenso respecto a cómo llegar a obtener los mejores resultados.

Así, en el Manual para la Investigación Clínica y Tratamiento del Cáncer de Mama publicado por la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC)⁹ en el año 2000, se establecen unas indicaciones y se incluyen unas recomendaciones de carácter general, técnico, quirúrgico y patológico, a la vez que se aconseja una fase de aprendizaje o entrenamiento previo. Todo ello con la finalidad de conseguir un mejor índice de detección y una menor tasa de falsos negativos. Por otro lado, se confirma la necesidad de seguir investigando ante la persistencia de ciertas controversias a nivel técnico.

En este contexto, en Enero 2001 se constituyó en nuestro medio, un grupo de trabajo multidisciplinario y multicéntrico (anexo 1). El primer objetivo propuesto por el grupo fue la puesta en marcha un estudio diseñado como ensayo clínico sobre el valor de la detección de micrometástasis en el GC. En este ensayo, se seguirá durante 5 años a las pacientes, las cuales tras confirmación de micrometástasis en el GC serán incluidas de manera aleatoria en dos brazos de estudio según se les practique, o no, un vaciamiento total de la axila. Este ensayo clínico ha conseguido financiación oficial por parte de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Médicas¹⁰. En la actualidad se está en la fase de inclusión de pacientes y se cuenta con la participación de centros públicos y privados a nivel nacional.

Como segundo objetivo, se ha planteado la elaboración de una 'Guía de recomendaciones para la práctica de la detección y biopsia del Ganglio Centinela'. Se propone redactar un protocolo básico consensuado que debería incluir los aspectos relativos a la técnica de Medicina Nuclear, al laboratorio de Anatomía Patológica y aspectos quirúrgicos y de tratamiento del GC. Apoyándonos en esta guía base se pretende generali-

zar el correcto uso de la biopsia del GC en los centros hospitalarios de nuestro entorno, previo establecimiento de los criterios de calidad necesarios para su certificación.

Como paso previo a este consenso de expertos se ha llevado a cabo una revisión sistemática de la literatura científica disponible, motivo de esta publicación. La sistematización de los datos de la literatura sobre el GC se hace necesaria, dada la gran cantidad de publicaciones aparecidas a lo largo de los últimos años que nos ofrecía un enorme aflujo de datos empíricos. La situación nos dejaba un tanto perplejos, ya que casi no sabíamos como abordar, al menos individualmente, el correcto uso de tantísima información con la vista puesta en optimizar la nueva técnica. Para ello nada mejor que el trabajo en equipo (equipo de expertos), que nos ha permitido en un tiempo razonable extraer, sintetizar y filtrar la información disponible con criterios de calidad.

Con posterioridad a la realización de nuestra revisión, el panel de expertos de la 7ª Conferencia Internacional sobre Tratamiento en el Cáncer de Mama celebrada en St Gallen (Suiza) en Febrero 2001 confirma el importante potencial de la detección del GC, mientras que insiste en la necesidad de una mayor investigación al no existir consenso en determinados aspectos, como el tipo de paciente a incluir, el grado de experto del cirujano, el uso de técnicas de inmunohistoquímica y el significado pronóstico de la detección de micrometástasis en el GC, si bien restan otras por resolver.

Finalmente, a posteriori y a nivel nacional, en Octubre de 2001 se celebró en Salamanca la Reunión Nacional de Consenso de Cáncer de Mama y Ganglio Centinela organizada por la Sección de Patología Quirúrgica de la Asociación Española de Cirujanos. Las 27 cuestiones consensuadas y acordadas mediante la firma de los expertos participantes en los debates han permitido dar respuesta a algunas de las controversias a las que se ha apuntado.

Alguno de los aspectos específicos de la revisión sistemática que hemos llevado a término nos ha llamado la especialmente atención. Así, en poco más de la mitad de los estudios se pedía el consentimiento informado y en poco más de un tercio se había solicitado el permiso del comité ético. Son aspectos deficitarios en el diseño de los estudios clínicos y traspúan todavía la herencia paternalista en nuestra relación con las pacientes afectas de cáncer de mama.

En otro orden de cosas, se evidencia el papel decisivo de las técnicas de medicina nuclear en la biopsia del GC. Mayoritariamente se practica, no sólo la inyección de un radiotrazador coloideo marcado con ^{99m}Tc, sino

también la detección linfogammagráfica previa al acto quirúrgico. La detección gammagráfica y la consiguiente biopsia quirúrgica de los GC de localización extra-axilar, y muy especialmente en la cadena mamaria interna, es un aspecto todavía insuficientemente desarrollado.

La utilización de colorantes como apoyo al método isotópico (método combinado) es mayoritariamente aceptada, casi por tres cuartas partes de los autores revisados. Aunque generalmente se acepta la baja morbilidad de la biopsia del GC, resta todavía por definir con mayor precisión si realmente existe y qué grado de morbilidad comporta la nueva técnica quirúrgica.

Resulta sorprendente el hecho de que el factor T, tamaño tumoral, no estuviera bien descrito en muchas de las series publicadas. Este conocimiento es básico para establecer la indicación de la biopsia del GC. Parece que la tendencia en los consensos que se han llevado a cabo es la indicación en T1 o hasta T2 < 3 cm.

Desde el punto de vista del análisis anatomopatológico, una gran mayoría de autores llevan a cabo un examen exhaustivo con cortes seriados y con la aplicación de técnicas de inmunohistoquímica para la búsqueda de micrometástasis. El trabajo de Turner et al¹¹ que validaba la hipótesis del GC desde el punto de vista histopatológico creó definitivamente un nuevo paradigma para este análisis patológico. No existe, sin embargo, una corriente mayoritaria ni en la práctica ni en el método de análisis intraoperatorio del GC, ya que los diversos autores utilizan citología, cortes por congelación o ambas cosas.

En definitiva, se ha producido una explosión de datos sobre el GC en la literatura internacional, que, por otra parte se caracteriza por una importante divergencia técnica, aunque no tanto de resultados. Que las técnicas no estén consensuadas indica, probablemente, por un lado, que todavía estamos en fase de desarrollo de la biopsia del GC en cáncer de mama o, alternativamente, que ninguna de las técnicas propuestas es "perfecta" y sólo las que demuestren mayor robustez persistirán a la larga. Por el momento, sin embargo, debemos aceptar esta "dispersión" técnica, que no invalida el propio concepto del GC. La diversidad y heterogeneidad de las técnicas en la biopsia del GC debe incorporarse necesariamente en los consensos y en las guías clínicas prácticas, como la que nosotros mismos desarrollamos para el ensayo clínico de micrometástasis en el GC.

RESUMEN

En los últimos años se ha producido una explosión de datos en la literatura científica nacional e internacional sobre la detección y biopsia selectiva del ganglio centinela en pacientes con carcinoma de mama en estadios iniciales, reflejo de la incorporación de la técnica en numerosos centros. En este contexto se ha realizado una revisión sistemática de la literatura científica, con criterios de evidencia científica, con el objetivo de conocer las diferentes técnicas y procedimientos utilizados por los diferentes grupos desde las distintas disciplinas y especialidades requeridas por este procedimiento.

Se han extraído datos de 147 artículos seleccionados según criterios de calidad de una búsqueda realizada en la base de datos MEDLINE mediante el buscador PubMed.

Los resultados de la búsqueda bibliográfica confirman la diversidad y heterogeneidad de las técnicas en la biopsia del ganglio centinela y la necesidad de llegar, en este escenario, a protocolos o guías prácticas consensuadas por los diferentes grupos de trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Reynolds C, Mick R, Donohue JH, Grant CS, Farley DR, Callans LS, et al. Sentinel lymph node biopsy with metastasis: Can axillary dissection be avoided in some patients with breast cancer?. *J Clin Oncol* 1999;17: 1720-6.
2. Jaeschke R, Guyatt G and Sackett DL. User's guide to medical literature. *JAMA*1994;271:389-91.
3. Jaeschke R, Guyatt G and Sackett DL. User's guide to medical literature. *JAMA*1994;271:703-7.
4. Reitgen D, Cruse CW, Wells K, Berman C, Frenske N, Glass F, et al. The orderly progression of melanoma nodal metastases. *Ann Surg* 1994;220:759-67.
5. Clinicaltrials.gov. A service of the National Health Institute [on line]. Disponible en: <http://www.clinicaltrials.gov>.
6. Fraile M, Rull M, Julian FJ, Fuste F, Barnadas A, Llatjos M, Castella E, Gonzalez JR, Vallejos V, Alastrue A, Broggi MA. Sentinel node biopsy as a practical alternative to axillary lymph node dissection in breast cancer patients: an approach to its validity. *Ann Oncol*. 2000 Jun;11(6): 701-5.
7. Shrenk P, Rieger R, Shamiyeh A, Wayand W. Morbidity following sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection for patients with breast carcinoma. *Cancer* 2000;88:608-14.
8. Fraile M, Rull M, Alastrué A, Castellà E, Barnadas A. False-negative rates in sentinel-node in breast cancer. *Lancet* 1999;354:774.
9. EORTC Breast Cancer Cooperative Group. Manual for Clinical research and treatment in Breast Cancer. Excerpta Medica. Bruselas, 2000.

ANEXO 1

GRUPO DE INVESTIGADORES

Grupo de trabajo

Hospital Universitario Germans Trias i Pujol
Dr. Manuel Fraile (investigador principal y revisor)
Dra. Virginia Vallejos Arroyo (revisor)
Dra. Montserrat Solá Suárez (revisor)
Dr. Miquel Rull Lluch (revisor)
Dr. Joan Francesc Julian Ibáñez
Dra. Eva Castellà Fernández (revisor)
Dr. Agustí Barnadas Molins (revisor)
Dr. Antonio Mariscal Martínez
Dra. Rosa Ballester Alabau
Dr. Martín Domínguez Blasco
Dra. M. Teresa Pascual Soria
Hospital Clínico de Barcelona
Dr. Sergi Vidal Sicart (investigador responsable y revisor)
Dr. Pedro Luis Fernández Ruiz
Dra. Meritxell Bellet Ezquerria
Dra. Blanca Farrús Lucaya
Dra. Montse Muñoz Mateu (revisor)
Dr. Gabriel Zanon Navarro
Dr. Martín Velasco Romera
Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge
Dr. Josep Martín Comin (investigador responsable)
Dr. Enrique Benito Martínez
Dr. Alejandro Fernández León (revisor)

Dra. Ana Benitez
Hospital del Mar de Barcelona
Dr. Jordi Solsona Martínez
(investigador responsable y revisor)
Dr. Ignasi Tusquets Trias de Bes
Dr. José M Corominas Torres
Dra. M Dolors Ferrer Yabar (revisor)

Centros de incorporación posterior a la constitución del grupo de trabajo

Instituto Oncológico de San Sebastián
Dra. Pilar Santesteban Sainz de Vicuña
(investigador responsable)
Dra. Isabel Pericás
Dr. Jose A Alberro Aduriz

Centros en fase de incorporación

Clínica Universitaria Dexeus
Dr. Rafael Fábregas Xaudaró
Hospital Universitario de Salamanca
Dr. Manuel Ramos Boyero
Hospital Juan Canalejo de A Coruña
Dr. Benigno Acea Nebril
Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia
Dr. Julian Illana Moreno

ANEXO 2

ARTÍCULOS ACEPTADOS PARA LA REVISIÓN

1. Kamath VJ, Giuliano R, Dauway EL, Cantor A, Berman C, Ku NN, Cox CE, Reintgen DS. Characteristics of the sentinel lymph node in breast cancer predict further involvement of higher-echelon nodes in the axilla: a study to evaluate the need for complete axillary lymph node dissection. *Arch Surg.* 2001 Jun;136(6):688-92.
2. Gulec SA, Su J, O'Leary JP, Stoller A. Clinical utility of frozen section in sentinel node biopsy in breast cancer. *Am Surg.* 2001 Jun;67(6):529-32.
3. Cox CE, Nguyen K, Gray RJ, Salud C, Ku NN, Dupont E, Hutson L, Peltz E, Whitehead G, Reintgen D, Cantor A. Importance of lymphatic mapping in ductal carcinoma in situ (DCIS): why map DCIS? *Am Surg.* 2001 Jun;67(6):513-9; discussion 519-21.
4. McCarter MD, Yeung H, Fey J, Borgen PI, Cody HS 3rd. The breast cancer patient with multiple sentinel nodes: when to stop? *J Am Coll Surg.* 2001 Jun;192(6):692-7.
5. Wong SL, Edwards MJ, Chao C, Tuttle TM, Noyes RD, Carlson DJ, Cerrito PB, McMasters KM. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: impact of the number of sentinel nodes removed on the false-negative rate. *J Am Coll Surg.* 2001 Jun;192(6):684-9; discussion 689-91.
6. McMasters KM, Wong SL, Martin RC 2nd, Chao C, Tuttle TM, Noyes RD, Carlson DJ, Laidley AL, McGlothlin TQ, Ley PB, Brown CM, Glaser RL, Pennington RE, Turk PS, Simpson D, Cerrito PB, Edwards MJ. Dermal injection of radioactive colloid is superior to peritumoral injection for breast cancer sentinel lymph node biopsy: results of a multiinstitutional study. *Ann Surg.* 2001 May;233(5):676-87.
7. Wong SL, Edwards MJ, Chao C, Tuttle TM, Noyes RD, Woo C, Cerrito PB, McMasters KM. Predicting the status of the non-sentinel axillary nodes: a multicenter study. *Arch Surg.* 2001 May;136(5):563-8.
8. Watanabe T, Kimijima I, Ohtake T, Tsuchiya A, Shishido F, Takenoshita S. Sentinel node biopsy with technetium-99m colloidal rhenium sulphide in patients with breast cancer. *Br J Surg.* 2001 May;88(5):704-7.
9. Weiser MR, Montgomery LL, Tan LK, Susnik B, Leung DY, Borgen PI, Cody HS 3rd. Lymphovascular invasion enhances the prediction of non-sentinel node metastases in breast cancer patients with positive sentinel nodes. *Ann Surg Oncol.* 2001 Mar;8(2):145-9.
10. Hodgson N, Zabel P, Mattar AG, Engel CJ, Girvan D, Holliday R. A new radiocolloid for sentinel node detection in breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2001 Mar;8(2):133-7.
11. Winzer KJ, Ivancevic V, Fischer S, Guski H, Munz DL, Muller JM. Endoscopic sentinel node detection with a gamma probe combined with minimally invasive axillary lymph node dissection: a preliminary study. *Eur J Surg.* 2001 Jan;167(1):19-22.

(Continúa)

ANEXO 2

ARTÍCULOS ACEPTADOS PARA LA REVISIÓN (Continuación)

12. Cserni G. The potential value of intraoperative imprint cytology of axillary sentinel lymph nodes in breast cancer patients. *Am Surg.* 2001 Jan;67(1):86-91.
13. Madan AK, Macareo L, Winfrey K, Beech DJ. Axillary lymph node status of T1 primary breast cancer in a diverse population. *Am Surg.* 2001 Jan;67(1):71-4.
14. Boolbol SK, Fey JV, Borgen PI, Heerdt AS, Montgomery LL, Paglia M, Petrek JA, Cody HS 3rd, Van Zee KJ. Intradermal isotope injection: a highly accurate method of lymphatic mapping in breast carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2001 Jan-Feb;8(1):20-4.
15. Cody HS 3rd, Fey J, Akhurst T, Fazzari M, Mazumdar M, Yeung H, Yeh SD, Borgen PI. Complementarity of blue dye and isotope in sentinel node localization for breast cancer: univariate and multivariate analysis of 966 procedures. *Ann Surg Oncol.* 2001 Jan-Feb;8(1):13-9.
16. Schrenk P, Wayand W. Sentinel-node biopsy in axillary lymph-node staging for patients with multicentric breast cancer. *Lancet.* 2001 Jan 13;357(9250):122.
17. Bass SS, Cox CE, Salud CJ, Lyman GH, McCann C, Dupont E, Berman C, Reintgen DS. The effects of postinjection massage on the sensitivity of lymphatic mapping in breast cancer. *J Am Coll Surg.* 2001 Jan;192(1):9-16.
18. Smith LF, Cross MJ, Klimberg VS. Subareolar injection is a better technique for sentinel lymph node biopsy. *Am J Surg.* 2000 Dec;180(6):434-7; discussion 437-8.
19. Nason KS, Anderson BO, Byrd DR, Dunnwald LK, Eary JF, Mankoff DA, Livingston R, Schmidt RA, Jewell KD, Yeung RS, Moe RE. Increased false negative sentinel node biopsy rates after preoperative chemotherapy for invasive breast carcinoma. *Cancer.* 2000 Dec 1;89(11):2187-94.
20. Liu TJ, Yeh DC, Wu CC, Wang SJ, Ho WL. Selective sentinel lymph node dissection in breast cancer: experiences from Taiwan. *Surg Clin North Am.* 2000 Dec;80(6):1779-86.
21. Tafra L, Lannin DR, Swanson MS, Van Eyk JJ, Verbanac KM, Chua AN, Ng PC, Edwards MS, Halliday BE, Henry CA, Sommers LM, Carman CM, Molin MR, Yurko JE, Perry RR, Williams R. Multicenter trial of sentinel node biopsy for breast cancer using both technetium sulfur colloid and isosulfan blue dye. *Ann Surg.* 2001 Jan;233(1):51-9.
22. Noguchi M, Tsugawa K, Miwa K, Yokoyama K, Nakajima KI, Michigishi T, Minato H, Nonomura A, Taniya T. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer using blue dye with or without isotope localization. *Breast Cancer.* 2000;7(4):287-96.
23. Kern KA, Rosenberg RJ. Preoperative lymphoscintigraphy during lymphatic mapping for breast cancer: improved sentinel node imaging using subareolar injection of technetium 99m sulfur colloid. *J Am Coll Surg.* 2000 Nov;191(5):479-89.
24. Liu LH, Siziopikou KP, Gabram S, McClatchey KD. Evaluation of axillary sentinel lymph node biopsy by immunohistochemistry and multilevel sectioning in patients with breast carcinoma. *Arch Pathol Lab Med.* 2000 Nov;124(11):1670-3.
25. Rodier JF, Routiot T, Mignotte H, Janser JC, Bremond A, David E, Barlier C, Ghnassia JP, Treilleux I, Chassagne C, Velten M. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy of operable breast cancer. *World J Surg.* 2000 Oct;24(10):1220-5; discussion 1225-6.
26. Haigh PI, Hansen NM, Giuliano AE, Edwards GK, Ye W, Glass EC. Factors affecting sentinel node localization during preoperative breast lymphoscintigraphy. *J Nucl Med.* 2000 Oct;41(10):1682-8.
27. Breslin TM, Cohen L, Sahin A, Fleming JB, Kuerer HM, Newman LA, Delpassand ES, House R, Ames FC, Feig BW, Ross MI, Singletary SE, Buzdar AU, Hortobagyi GN, Hunt KK. Sentinel lymph node biopsy is accurate after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol.* 2000 Oct 15;18(20):3480-6.
28. Scopinaro F, Pani R, Soluri A, Pellegrini R, Scafe R, De Vincentis G, Capocchetti F, David V, Chiarini S, Stella S. Detection of sentinel node in breast cancer: pilot study with the imaging probe. *Tumori.* 2000 Jul-Aug;86(4):329-31.
29. Vaggelli L, Castagnoli A, Distante V, Orzalesi L, Cataliotti L, Cesco P. Lymphoscintigraphy and gamma probe tracing in detecting breast cancer lymph node involvement: can they replace axillary lymph node dissection? *Tumori.* 2000 Jul-Aug;86(4):322-4.
30. Mechella M, De Cesare A, Di Luzio E, Di Paolo M, Bolognese A, Scopinaro F. A study of sentinel node biopsy in T1 breast cancer treatment: experience of 48 cases. *Tumori.* 2000 Jul-Aug;86(4):320-1.
31. Galli A, Massaza L, Chiappo L, Paduos A, Rosso G. Study of sentinel lymph node in breast cancer: our experience in 46 cases. *Tumori.* 2000 Jul-Aug;86(4):317-9.
32. Feggi LM, Querzoli P, Prandini N, Corcione S, Bergossi L, Basaglia E, Carcoforo P. Sentinel node study in early breast cancer. *Tumori.* 2000 Jul-Aug;86(4):314-6.
33. Gucciardo G, Schiavo R, Grillo LR, Mencacci R, Mango L, Tersigni R. The success rate of identification of the sentinel lymph node in breast cancer: our training series. *Tumori.* 2000 Jul-Aug;86(4):312-3.
34. Pizzocaro C, Rossini PL, Terzi A, Farfaglia R, Lazzari L, Simoncini E, Giubbini R. Sentinel node biopsy in breast cancer: the experience of Brescia Civic Hospital. *Tumori.* 2000 Jul-Aug;86(4):309-11.
35. Casalegno PS, Sandrucci S, Bello M, Durando A, Danese S, Silvestro L, Pellerito R, Testori O, Roagna R, Giai M, Giani R, Bussone R, Favero A, Bisi G, Massobrio M, Giardina G, Mussa GC, Sismondi P, Mussa A. Sentinel lymph node and breast cancer staging: final results of the Turin Multicenter Study. *Tumori.* 2000 Jul-Aug;86(4):300-3.
36. Villa G, Gipponi M, Buffoni F, Vecchio C, Bianchi P, Agnese G, Di Somma C, Catturich A, Rosato F, Tomei D, Nicolo G, Badellino F, Mariani G, Canavese G. Localization of the sentinel lymph node in breast cancer by combined lymphoscintigraphy, blue dye and intraoperative gamma probe. *Tumori.* 2000 Jul-Aug;86(4):297-9.
37. Gemignani ML, Cody HS 3rd, Fey JV, Tran KN, Venkatraman E, Borgen PI. Impact of sentinel lymph node mapping on relative charges in patients with early-stage breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2000 Sep;7(8):575-80.

(Continúa)

ANEXO 2

ARTÍCULOS ACEPTADOS PARA LA REVISIÓN (Continuación)

38. Valdes-Olmos RA, Jansen L, Hoefnagel CA, Nieweg OE, Muller SH, Rutgers EJ, Kroon BB. Evaluation of mammary lymphoscintigraphy by a single intratumoral injection for sentinel node identification. *J Nucl Med.* 2000 Sep;41(9):1500-6.
39. Ilum L, Bak M, Olsen KE, Kryh D, Berg V, Axelsson CK. Sentinel node localization in breast cancer patients using intradermal dye injection. *Acta Oncol.* 2000;39(3):423-8.
40. Lauridsen MC, Garne JP, Hessov I, Sorensen FB, Melsen F, Lernevall A, Christiansen P. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer—the Aarhus experience. *Acta Oncol.* 2000;39(3):421-2.
41. Guenther JM, Collins JC, Barnes G Jr, O'Connell TX. Selective lymphoscintigraphy: a necessary adjunct to dye-directed sentinel node biopsy for breast cancer? *Arch Surg.* 2000 Sep;135(9):1101-5.
42. Cohen LF, Breslin TM, Kuerer HM, Ross MI, Hunt KK, Sahin AA. Identification and evaluation of axillary sentinel lymph nodes in patients with breast carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Am J Surg Pathol.* 2000 Sep;24(9):1266-72.
43. Altinyollar H, Kapucuoglu N, Pak I, Berberoglu U. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy in early stage breast carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res.* 2000 Jun;19(2):141-4.
44. Turner RR, Chu KU, Qi K, Botnick LE, Hansen NM, Glass EC, Giuliano AE. Pathologic features associated with nonsentinel lymph node metastases in patients with metastatic breast carcinoma in a sentinel lymph node. *Cancer.* 2000 Aug 1;89(3):574-81.
45. Jansen L, Doting MH, Rutgers EJ, de Vries J, Olmos RA, Nieweg OE. Clinical relevance of sentinel lymph nodes outside the axilla in patients with breast cancer. *Br J Surg.* 2000 Jul;87(7):920-5.
46. Morris KT, Pommier RF, Vetto JT. Office-based wire-guided open breast biopsy under local anesthesia is accurate and cost effective. *Am J Surg.* 2000 May;179(5):422-5.
47. Johnson N, Soot L, Nelson J, Franzini MD, Veal H, Gruner S, Kulawiak L, Young K. Sentinel node biopsy and internal mammary lymphatic mapping in breast cancer. *Am J Surg.* 2000 May;179(5):386-8.
48. Nahrig J, Richter T, Kowolik J, Kuhn W, Avril N, Hofler H, Werner M. Comparison of different histopathological methods for the examination of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Anticancer Res.* 2000 May-Jun;20(3B):2209-12.
49. DiFronzo LA, Hansen NM, Stern SL, Brennan MB, Giuliano AE. Does sentinel lymphadenectomy improve staging and alter therapy in elderly women with breast cancer? *Ann Surg Oncol.* 2000 Jul;7(6):406-10.
50. McMasters KM, Tuttle TM, Carlson DJ, Brown CM, Noyes RD, Glaser RL, Vennekotter DJ, Turk PS, Tate PS, Sardi A, Cerrito PB, Edwards MJ. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: a suitable alternative to routine axillary dissection in multi-institutional practice when optimal technique is used. *J Clin Oncol.* 2000 Jul;18(13):2560-6.
51. Giuliano AE, Haigh PI, Brennan MB, Hansen NM, Kelley MC, Ye W, Glass EC, Turner RR. Prospective observational study of sentinel lymphadenectomy without further axillary dissection in patients with sentinel node-negative breast cancer. *J Clin Oncol.* 2000 Jul;18(13):2553-9.
52. Kuhn T, Santjohanser C, Koretz K, Bohm W, Kreienberg R. Axilloscopy and endoscopic sentinel node detection in breast cancer patients. *Surg Endosc.* 2000 Jun;14(6):573-7.
53. Teng S, Dupont E, McCann C, Wang J, Bolano M, Durand K, Peltz E, Bass SS, Cantor A, Ku NN, Cox CE. Do cytokeratin-positive-only sentinel lymph nodes warrant complete axillary lymph node dissection in patients with invasive breast cancer? *Am Surg.* 2000 Jun;66(6):574-8.
54. Rahusen FD, Pijpers R, Van Diest PJ, Bleichrodt RP, Torrenga H, Meijer S. The implementation of the sentinel node biopsy as a routine procedure for patients with breast cancer. *Surgery.* 2000 Jul;128(1):6-12.
55. Borgstein PJ, Meijer S, Pijpers RJ, van Diest PJ. Functional lymphatic anatomy for sentinel node biopsy in breast cancer: echoes from the past and the periareolar blue method. *Ann Surg.* 2000 Jul;232(1):81-9.
56. Canavese G, Gipponi M, Catturich A, Di Somma C, Vecchio C, Rosato F, Tomei D, Nicolo G, Carli F, Villa G, Agnese G, Bianchi P, Buffoni F, Mariani G, Badellino F. Pattern of lymphatic drainage to the sentinel lymph node in breast cancer patients. *J Surg Oncol.* 2000 May;74(1):69-74.
57. Canavese G, Gipponi M, Catturich A, Di Somma C, Vecchio C, Rosato F, Percivale P, Moresco L, Nicolo G, Spina B, Villa G, Bianchi P, Badellino F. Sentinel lymph node mapping in early-stage breast cancer: technical issues and results with vital blue dye mapping and radioguided surgery. *J Surg Oncol.* 2000 May;74(1):61-8.
58. Doting MH, Jansen L, Nieweg OE, Piers DA, Tiebosch AT, Koops HS, Rutgers EJ, Kroon BB, Peterse JL, Olmos RA, de Vries J. Lymphatic mapping with intralesional tracer administration in breast carcinoma patients. *Cancer.* 2000 Jun 1;88(11):2546-52.
59. Bedrosian I, Reynolds C, Mick R, Callans LS, Grant CS, Donohue JH, Farley DR, Heller R, Conant E, Orel SG, Lawton T, Fraker DL, Czerniecki BJ. Accuracy of sentinel lymph node biopsy in patients with large primary breast tumors. *Cancer.* 2000 Jun 1;88(11):2540-5.
60. Motomura K, Inaji H, Komoiike Y, Kasugai T, Nagumo S, Noguchi S, Koyama H. Intraoperative sentinel lymph node examination by imprint cytology and frozen sectioning during breast surgery. *Br J Surg.* 2000 May;87(5):597-601.
61. McMasters KM, Wong SL, Tuttle TM, Carlson DJ, Brown CM, Dirk Noyes R, Glaser RL, Vennekotter DJ, Turk PS, Tate PS, Sardi A, Edwards MJ. Preoperative lymphoscintigraphy for breast cancer does not improve the ability to identify axillary sentinel lymph nodes. *Ann Surg.* 2000 May;231(5):724-31.
62. Imoto S, Fukukita H, Murakami K, Ikeda H, Moriyama N. Pilot study on sentinel node biopsy in breast cancer. *J Surg Oncol.* 2000 Mar;73(3):130-3.
63. Cserni G. Metastases in axillary sentinel lymph nodes in breast cancer as detected by intensive histopathological work up. *J Clin Pathol.* 1999 Dec;52(12):922-4.

(Continúa)

ANEXO 2

ARTÍCULOS ACEPTADOS PARA LA REVISIÓN (Continuación)

64. Cserni G. Mapping metastases in sentinel lymph nodes of breast cancer. *Am J Clin Pathol*. 2000 Mar;113(3):351-4.
65. Noguchi M, Tsugawa K, Miwa K. Internal mammary chain sentinel lymph node identification in breast cancer. *J Surg Oncol*. 2000 Feb;73(2):75-80.
66. Zurrada S, Galimberti V, Orvieto E, Robertson C, Ballardini B, Cremonesi M, De Cicco C, Luini A. Radioguided sentinel node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2000 Jan-Feb;7(1):28-31.
67. Haigh PI, Hansen NM, Qi K, Giuliano AE. Biopsy method and excision volume do not affect success rate of subsequent sentinel lymph node dissection in breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2000 Jan-Feb;7(1):21-7.
68. Cserni G, Boross G, Baltas B. Value of axillary sentinel nodal status in breast cancer. *World J Surg*. 2000 Mar;24(3):341-4; discussion 344.
69. Schrenk P, Rieger R, Shamiyeh A, Wayand W. Morbidity following sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection for patients with breast carcinoma. *Cancer*. 2000 Feb 1;88(3):608-14.
70. Olson JA Jr, Fey J, Winawer J, Borgen PI, Cody HS 3rd, Van Zee KJ, Petrek J, Heerd AS. Sentinel lymphadenectomy accurately predicts nodal status in T2 breast cancer. *J Am Coll Surg*. 2000 Dec;191(6):593-9.
71. Kollias J, Gill PG, Chatterton BE, Hall VE, Bochner MA, Coventry BJ, Farshid G. Reliability of sentinel node status in predicting axillary lymph node involvement in breast cancer. *Med J Aust*. 1999 Nov 1;171(9):461-5.
72. Noguchi M, Bando E, Tsugawa K, Miwa K, Yokoyama K, Nakajima K, Michigishi T, Tonami N, Minato H, Nonomura A. Staging efficacy of breast cancer with sentinel lymphadenectomy. *Breast Cancer Res Treat*. 1999 Sep;57(2):221-9.
73. Kern KA. Sentinel lymph node mapping in breast cancer using subareolar injection of blue dye. *J Am Coll Surg*. 1999 Dec;189(6):539-45.
74. de Kanter AY, van Eijck CH, van Geel AN, Kruijt RH, Henzen SC, Paul MA, Eggermont AM, Wiggers T. Multicentre study of ultrasonographically guided axillary node biopsy in patients with breast cancer. *Br J Surg*. 1999 Nov;86(11):1459-62.
75. Reynolds C, Mick R, Donohue JH, Grant CS, Farley DR, Callans LS, Orel SG, Keeney GL, Lawton TJ, Czerniecki BJ. Sentinel lymph node biopsy with metastasis: can axillary dissection be avoided in some patients with breast cancer? *J Clin Oncol*. 1999 Jun;17(6):1720-6.
76. Eary JF, Mankoff DA, Dunnwald LK, Byrd DR, Anderson BO, Yeung RS, Moe RE. Sentinel lymph node mapping for breast cancer: analysis in a diverse patient group. *Radiology*. 1999 Nov;213(2):526-9.
77. Turner RR, Hansen NM, Stern SL, Giuliano AE. Intraoperative examination of the sentinel lymph node for breast carcinoma staging. *Am J Clin Pathol*. 1999 Nov;112(5):627-34.
78. Bembenek A, Reuhl T, Markwardt J, Schneider U, Schlag PM. Sentinel lymph node dissection in breast cancer. *Swiss Surg*. 1999;5(5):217-21.
79. Ratanawichitrasin A, Biscotti CV, Levy L, Crowe JP. Touch imprint cytological analysis of sentinel lymph nodes for detecting axillary metastases in patients with breast cancer. *Br J Surg*. 1999 Oct;86(10):1346-8.
80. Morrow M, Rademaker AW, Bethke KP, Talamonti MS, Dawes LG, Clauson J, Hansen N. Learning sentinel node biopsy: results of a prospective randomized trial of two techniques. *Surgery*. 1999 Oct;126(4):714-20; discussion 720-2.
81. Guenther JM. Axillary dissection after unsuccessful sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Am Surg*. 1999 Oct;65(10):991-4.
82. Cox CE, Bass SS, Boulware D, Ku NK, Berman C, Reintgen DS. Implementation of new surgical technology: outcome measures for lymphatic mapping of breast carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 1999 Sep;6(6):553-61.
83. Bobin JY, Zinzindohoue C, Isaac S, Saadat M, Roy P. Tagging sentinel lymph nodes: a study of 100 patients with breast cancer. *Eur J Cancer*. 1999 Apr;35(4):569-73.
84. Morgan A, Howisey RL, Aldape HC, Patton RG, Rowbotham RK, Schmidt EK, Simrell CR. Initial experience in a community hospital with sentinel lymph node mapping and biopsy for evaluation of axillary lymph node status in palpable invasive breast cancer. *J Surg Oncol*. 1999 Sep;72(1):24-30; discussion 30-1.
85. Linehan DC, Hill AD, Akhurst T, Yeung H, Yeh SD, Tran KN, Borgen PI, Cody HS 3rd. Intradermal radiocolloid and intraparenchymal blue dye injection optimize sentinel node identification in breast cancer patients. *Ann Surg Oncol*. 1999 Jul-Aug;6(5):450-4.
86. Jaderborg JM, Harrison PB, Kiser JL, Maynard SL. The feasibility and accuracy of the sentinel lymph node biopsy for breast carcinoma. *Am Surg*. 1999 Aug;65(8):699-703; discussion 704-5.
87. Burak WE Jr, Walker MJ, Yee LD, Kim JA, Saha S, Hinkle G, Olsen JO, Pozderac R, Farrar WB. Routine preoperative lymphoscintigraphy is not necessary prior to sentinel node biopsy for breast cancer. *Am J Surg*. 1999 Jun;177(6):445-9.
88. Rehman S, Sardi A, Spiegler E, Colandrea J, Frishberg D. Sentinel lymph node mapping for staging breast cancer: preliminary results of a prospective study. *Md Med J*. 1999 May-Jun;48(3):105-10.
89. Cserni G. Estimating the overlap between sentinel lymph nodes and axillary node samples in breast cancer. *Pathol Oncol Res*. 1999;5(2):129-33.
90. Kelley SW, Komorowski RA, Dayer AM. Axillary sentinel lymph node examination in breast carcinoma. *Arch Pathol Lab Med*. 1999 Jun;123(6):533-5.
91. Van Diest PJ, Torrença H, Borgstein PJ, Pijpers R, Bleichrodt RP, Rahusen FD, Meijer S. Reliability of intraoperative frozen section and imprint cytological investigation of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Histopathology*. 1999 Jul;35(1):14-8.
92. Pendas S, Dauway E, Cox CE, Giuliano R, Ku NN, Schreiber RH, Reintgen DS. Sentinel node biopsy and cytokeratin staining for the accurate staging of 478 breast cancer patients. *Am Surg*. 1999 Jun;65(6):500-5; discussion 505-6.

(Continúa)

ANEXO 2

ARTÍCULOS ACEPTADOS PARA LA REVISIÓN (Continuación)

93. Miner TJ, Shriver CD, Jaques DP, Maniscalco-Theberge ME, Krag DN. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: the role of previous biopsy on patient eligibility. *Am Surg.* 1999 Jun;65(6):493-8; discussion 498-9.
94. Winchester DJ, Sener SF, Winchester DP, Perlman RM, Goldschmidt RA, Motykie G, Martz CH, Rabbitt SL, Brenin D, Stull MA, Moulthrop JM. Sentinel lymphadenectomy for breast cancer: experience with 180 consecutive patients: efficacy of filtered technetium 99m sulphur colloid with overnight migration time. *J Am Coll Surg.* 1999 Jun;188(6):597-603.
95. Dunnwald LK, Mankoff DA, Byrd DR, Anderson BO, Moe RE, Yeung RS, Eary JF. Technical aspects of sentinel node lymphoscintigraphy for breast cancer. *J Nucl Med Technol.* 1999 Jun;27(2):106-11.
96. Cody HS 3rd, Hill AD, Tran KN, Brennan MF, Borgen PI. Credentialing for breast lymphatic mapping: how many cases are enough? *Ann Surg.* 1999 May;229(5):723-6; discussion 726-8.
97. Hill AD, Tran KN, Akhurst T, Yeung H, Yeh SD, Rosen PP, Borgen PI, Cody HS 3rd. Lessons learned from 500 cases of lymphatic mapping for breast cancer. *Ann Surg.* 1999 Apr;229(4):528-35.
98. Chu KU, Turner RR, Hansen NM, Brennan MB, Bilchik A, Giuliano AE. Do all patients with sentinel node metastasis from breast carcinoma need complete axillary node dissection? *Ann Surg.* 1999 Apr;229(4):536-41.
99. Linehan DC, Hill AD, Tran KN, Yeung H, Yeh SD, Borgen PI, Cody HS 3rd. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: unfiltered radioisotope is superior to filtered. *J Am Coll Surg.* 1999 Apr;188(4):377-81.
100. Czerniecki BJ, Scheff AM, Callans LS, Spitz FR, Bedrosian I, Conant EF, Orel SG, Berlin J, Helsabeck C, Fraker DL, Reynolds C. Immunohistochemistry with pancytokeratins improves the sensitivity of sentinel lymph node biopsy in patients with breast carcinoma. *Cancer.* 1999 Mar 1;85(5):1098-103.
101. Feldman SM, Krag DN, McNally RK, Moor BB, Weaver DL, Klein P. Limitation in gamma probe localization of the sentinel node in breast cancer patients with large excisional biopsy. *J Am Coll Surg.* 1999 Mar;188(3):248-54.
102. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Galimberti V, Luini A, Zurrida S, Robertson C, Sacchini V, Veronesi P, Orvieto E, De Cicco C, Intra M, Tosi G, Scarpa D. Sentinel lymph node biopsy and axillary dissection in breast cancer: results in a large series. *J Natl Cancer Inst.* 1999 Feb 17;91(4):368-73.
103. Rubio IT, Korourian S, Cowan C, Krag DN, Colvert M, Klimberg VS. Sentinel lymph node biopsy for staging breast cancer. *Am J Surg.* 1998 Dec;176(6):532-7.
104. Nwariaku FE, Euhus DM, Beitsch PD, Clifford E, Erdman W, Mathews D, Albores-Saavedra J, Leitch MA, Peters GN. Sentinel lymph node biopsy, an alternative to elective axillary dissection for breast cancer. *Am J Surg.* 1998 Dec;176(6):529-31.
105. Rubio IT, Korourian S, Cowan C, Krag DN, Colvert M, Klimberg VS. Use of touch preps for intraoperative diagnosis of sentinel lymph node metastases in breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 1998 Dec;5(8):689-94.
106. De Cicco C, Cremonesi M, Luini A, Bartolomei M, Grana C, Prisco G, Galimberti V, Calza P, Viale G, Veronesi U, Paganelli G. Lymphoscintigraphy and radioguided biopsy of the sentinel axillary node in breast cancer. *J Nucl Med.* 1998 Dec;39(12):2080-4.
107. Sandrucci S, Mussa A. Sentinel lymph node biopsy and axillary staging of T1-T2 N0 breast cancer: a multicenter study. *Semin Surg Oncol.* 1998 Dec;15(4):278-83.
108. Canavese G, Gipponi M, Catturich A, Di Somma C, Vecchio C, Rosato F, Tomei D, Cafiero F, Moresco L, Nicolo G, Carli F, Villa G, Buffoni F, Badellino F. Sentinel lymph node mapping opens a new perspective in the surgical management of early-stage breast cancer: a combined approach with vital blue dye lymphatic mapping and radioguided surgery. *Semin Surg Oncol.* 1998 Dec;15(4):272-7.
109. De Cicco C, Chinol M, Paganelli G. Intraoperative localization of the sentinel node in breast cancer: technical aspects of lymphoscintigraphic methods. *Semin Surg Oncol.* 1998 Dec;15(4):268-71.
110. Snider H, Dowlatshahi K, Fan M, Bridger WM, Rayudu G, Oleske D. Sentinel node biopsy in the staging of breast cancer. *Am J Surg.* 1998 Oct;176(4):305-10.
111. Kapteijn BA, Nieweg OE, Petersen JL, Rutgers EJ, Hart AA, van Dongen JA, Kron BB. Identification and biopsy of the sentinel lymph node in breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 1998 Oct;24(5):427-30.
112. Ratanawichitrasin A, Levy L, Myles J, Crowe JP. Experience with lymphatic mapping in breast cancer using isosulfan blue dye. *J Womens Health.* 1998 Sep;7(7):873-7.
113. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, Moffat F, Klimberg VS, Shriver C, Feldman S, Kusminsky R, Gadd M, Kuhn J, Harlow S, Beitsch P. The sentinel node in breast cancer—a multicenter validation study. *N Engl J Med.* 1998 Oct 1;339(14):941-6.
114. Gulec SA, Moffat FL, Carroll RG, Serafini AN, Sfakianakis GN, Allen L, Boggs J, Escobedo D, Pruett CS, Gupta A, Livingstone AS, Krag DN. Sentinel lymph node localization in early breast cancer. *J Nucl Med.* 1998 Aug;39(8):1388-93.
115. Flett MM, Going JJ, Stanton PD, Cooke TG. Sentinel node localization in patients with breast cancer. *Br J Surg.* 1998 Jul;85(7):991-3.
116. Crossin JA, Johnson AC, Stewart PB, Turner WW Jr. Gamma-probe-guided resection of the sentinel lymph node in breast cancer. *Am Surg.* 1998 Jul;64(7):666-8; discussion 669.
117. Paganelli G, De Cicco C, Cremonesi M, Prisco G, Calza P, Luini A, Zucali P, Veronesi U. Optimized sentinel node scintigraphy in breast cancer. *Q J Nucl Med.* 1998 Mar;42(1):49-53.
118. Miner TJ, Shriver CD, Jaques DP, Maniscalco-Theberge ME, Krag DN. Ultrasonographically guided injection improves localization of the radiolabeled sentinel lymph node in breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 1998 Jun;5(4):315-21.
119. Ollila DW, Brennan MB, Giuliano AE. Therapeutic effect of sentinel lymphadenectomy in T1 breast cancer. *Arch Surg.* 1998 Jun;133(6):647-51.

(Continúa)

ANEXO 2

ARTÍCULOS ACEPTADOS PARA LA REVISIÓN (Continuación)

120. Koller M, Barsuk D, Zippel D, Engelberg S, Ben-Ari G, Papa MZ. Sentinel lymph node involvement—a predictor for axillary node status with breast cancer—has the time come? *Eur J Surg Oncol.* 1998 Jun;24(3):166-8.
121. O'Hea BJ, Hill AD, El-Shirbiny AM, Yeh SD, Rosen PP, Coit DG, Borgen PI, Cody HS 3rd. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: initial experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *J Am Coll Surg.* 1998 Apr;186(4):423-7.
122. Barnwell JM, Arredondo MA, Kollmorgen D, Gibbs JF, Lamonica D, Carson W, Zhang P, Winston J, Edge SB. Sentinel node biopsy in breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 1998 Mar;5(2):126-30.
123. Borgstein PJ, Pijpers R, Comans EF, van Diest PJ, Boom RP, Meijer S. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: guidelines and pitfalls of lymphoscintigraphy and gamma probe detection. *J Am Coll Surg.* 1998 Mar;186(3):275-83.
124. Guenther JM, Krishnamoorthy M, Tan LR. Sentinel lymphadenectomy for breast cancer in a community managed care setting. *Cancer J Sci Am.* 1997 Nov-Dec;3(6):336-40.
125. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, Viale G, Zurrida S, Bedoni M, Costa A, de Cicco C, Geraghty JG, Luini A, Sacchini V, Veronesi P. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet.* 1997 Jun 28;349(9069):1864-7.
126. Giuliano AE, Jones RC, Brennan M, Statman R. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *J Clin Oncol.* 1997 Jun;15(6):2345-50.
127. Pijpers R, Meijer S, Hoekstra OS, Collet GJ, Comans EF, Boom RP, van Diest PJ, Teule GJ. Impact of lymphoscintigraphy on sentinel node identification with technetium-99m-colloidal albumin in breast cancer. *J Nucl Med.* 1997 Mar;38(3):366-8.
128. Albertini JJ, Lyman GH, Cox C, Yeatman T, Balducci L, Ku N, Shivers S, Berman C, Wells K, Rapaport D, Shons A, Horton J, Greenberg H, Nicosia S, Clark R, Cantor A, Reintgen DS. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *JAMA.* 1996 Dec 11;276(22):1818-22.
129. Giuliano AE, Barth AM, Spivack B, Beitsch PD, Evans SW. Incidence and predictors of axillary metastasis in T1 carcinoma of the breast. *J Am Coll Surg.* 1996 Sep;183(3):185-9.
130. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg.* 1994 Sep;220(3):391-8; discussion 398-401.
131. Liberman L, Cody HS, Hill AD, Rosen PP, Yeh SD, Akhurst T, Morris EA, Abranson AF, Borges PI, Dershow DD. Sentinel lymph node biopsy after percutaneous diagnosis of nonpalpable breast cancer. *Radiology* 1999;211:835-44.
132. Uren RF, Howman-Giles R, Renwick SB, Gillet D. Lymphatic mapping of the breast: Locating the sentinel lymph nodes. *World J Surg* 2001; 25: 789-93.
133. Wong SL, Chao C, Edwards MJ, Tuttle TM, Noyes RD, Carlson DJ et al. Accuracy of sentinel lymph node biopsy for patients with T2 and T3 breast cancers. *Am Surgeon* 2001; 67: 522-8.
134. Fernández A, Cortés M, Benito E, Azpeitia D, Prieto L, Moreno A et al. Gamma probe sentinel node localization and biopsy in breast cancer patients treated with a neoadjuvant chemotherapy scheme. *Nucl Med Commun* 2001; 22: 361-6.
135. 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.
136. 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.
137. Valdés-Olmos RA, Tanis PJ, Hoefnagel CA, Nieweg OE, Muller SH, Rutgers EJT. Improved sentinel node visualization in breast cancer by optimizing the colloid particle concentration and tracer dosage. *Nucl Med Commun* 2001; 22: 579-86.
138. Klimberg VS, Rubio IT, Henry R, Cowan C, Colvert M and Korourian Subareolar versus peritumoral injection for location of the sentinel lymph node. *Ann Surg* 1999; 229(6):860-5.
139. Bass SS, Lyman GH, McCann CR, KU NN, Berman C et al. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy. *The Breast Journal* 1999;5:288-95.
140. Bass SS, Dauway E, Mahatme A, Ku NN, Berman C et al. Lymphatic mapping with sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancers < 1 centimeter. *Ann Surg* 1999;65:857-61.
141. Roumen RM, Valkenburg JGM and GeuskensLM. Lymphoscintigraphy and feasibility of sentinel node biopsy in 83 patients with primary breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1997;23:495-502.
142. Dowlatshahi K, Fan M, Bloom KJ, Spitz DJ, Patel S and Snider HC. Occult metastases in the sentinel lymph nodes of patients with early stage breast carcinoma. *Cancer* 1999;86:990-6.
143. Kane JM, edge SB, Winston JS, Watroba N, Hard TC. Intraoperative pathologic evaluation of a breast cancer sentinel lymph node biopsy as a determinant for synchronous axillary lymph node dissection. *Ann Surg Oncol* 2001;8:361-7.
144. Vazquez Forner C, Gimenez Climent J, Fliquete Peris MV, Fuster Diana C, Mas Arcas C, Vazquez Albaladejo C. [Locating the sentinel node in breast cancer by gamma probe and staining agent. Preliminary study]. *Rev Esp Med Nucl.* 2000 Jun;19(3):207-10. Spanish.
145. Fraile M, Rull M, Julian JF, Castella E, Barnadas A, Alastrue A. [Selective biopsy of the sentinel ganglion in patients with breast cancer. Initial results]. *Med Clin (Barc).* 1999 Jun 19;113(2):52-3. Spanish.
146. Munoz A, Escobedo A, Benito E, Azpeitia D, Recaj M, Ricart Y, Martin-Comin J. [Radioisotopic localization of the sentinel lymph node in breast cancer. Preliminary results]. *Rev Esp Med Nucl.* 1999;18(1):37-42. Spanish.
147. Barbera L, Illanes L, Terrier F. Ganglio centinela en cáncer de mama. Abordaje multidisciplinario; análisis crítico de la curva de aprendizaje; resultados obtenidos con un radiofármaco no utilizado anteriormente. *Rev Esp Med Nucl.* 2001;20: 269-75.