

# Validación de la biopsia selectiva del Ganglio Centinela en pacientes con cáncer de mama en el complejo hospitalario Materno-Insular

Hernández, MJ<sup>1</sup>; Armas, FM<sup>1</sup>; Jiménez, C<sup>2</sup>; Vega, V<sup>3</sup>; Gutiérrez, I<sup>3</sup>; Pavcovich M<sup>4</sup>; Baez, B<sup>5</sup>; Asenjo, M<sup>6</sup>; Bustos, C<sup>6</sup>; Alemán, P<sup>7</sup>; Bonn, U<sup>8</sup>; Lloret, M<sup>9</sup>; Barata, T<sup>10</sup>; Afonso, R<sup>11</sup>; Murias, A<sup>11</sup>.

1. Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Universitario Insular de G.C.; 2. Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Materno Infantil.; 3. Servicio de Cirugía General y Digestiva. Hospital Universitario Insular de G.C.; 4. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Materno Infantil.; 5. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Insular de G.C.; 6. Servicio de Radiología. Hospital Materno Infantil.; 7. Servicio de Radiología. Hospital Universitario Insular de G.C.; 8. Servicio de Oncología Médica del Hospital Dr. Negrín.; 9. Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital General Dr. Negrín.; 10. Programa de detección precoz del Cáncer de Mama. Servicio Canario de Salud.; 11. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Insular de G.C.

## Resumen:

**Antecedentes:** La biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC), ha demostrado ser una técnica eficaz para determinar el estadio de los ganglios linfáticos regionales en pacientes con cáncer de mama. Es un procedimiento mínimamente invasivo que permite obviar la linfadenectomía axilar en pacientes sin afectación ganglionar.

**Métodos:** En este trabajo se presenta el proceso de validación de la BSGC realizado por el Comité de Patología Mamaria del Complejo Hospitalario Materno Insular. Desde Marzo de 2001 hasta Julio de 2003, se han estudiado 100 pacientes diagnosticadas de cáncer de mama en estadios iniciales (T1 y T2), a las cuales se les ha realizado la BSGC seguida del vaciamiento axilar correspondiente.

**Resultados:** Se identificó el ganglio centinela (GC) en todos los casos estudiados, y se extrajo una media de 1.95 ganglios por paciente (R=1-6). En 44 pacientes el GC presentó metástasis, y en 15 de éstos casos también se encontró extensión al resto de ganglios axilares. En las 66 pacientes restantes el GC estaba libre de enfermedad, y tan sólo en dos de estos casos existía afectación ganglionar axilar.

La sensibilidad global de la técnica fue de 95.65%, y la especificidad de 100%, con un valor predictivo positivo (VPP) de 100% y un valor predictivo negativo (VPN) de 96.43%. De haber estado validada la técnica se podía haber evitado la linfadenectomía axilar en más de la mitad de los casos (54%).

**Conclusiones:** La técnica de la BSGC en pacientes con cáncer de mama en estadios iniciales es un proceso seguro y eficaz del que se pueden beneficiar muchas pacientes, que proporciona además un estadiaje al alza de la enfermedad y disminuye la morbilidad asociada a la cirugía axilar.

## Palabras clave:

Cáncer de mama, ganglio centinela, linfadenectomía axilar.

## Introducción

El cáncer de mama es en la actualidad, la neoplasia más frecuente entre las mujeres de nuestro país<sup>1,2</sup>. En España se diagnostican 16000 casos nuevos al año, siendo la tasa de incidencia ajustada por edad de 70 por 100.000 habitantes<sup>3</sup> (79,4 en la Provincia de Las Palmas de GC)<sup>4</sup>. El riesgo de desarrollar cáncer de mama antes de los 75 años se sitúa en la provincia de Las Palmas de Gran Canaria en 1 de cada 14 mujeres, y en la de Sta. Cruz de Tenerife en una de cada 17<sup>5</sup>.

Respecto a la mortalidad los datos también son llamativos. El cáncer de mama provoca la muerte de 6000 mujeres al año en nuestro país<sup>3</sup>, y es la primera causa de muerte por cáncer entre las mujeres<sup>5</sup>. Sin embargo, la aplicación de programas de detección precoz junto con los avances diagnósticos y terapéuticos introducidos recientemente, han conseguido un aumento de la supervivencia, que en la actualidad se sitúa por encima del 70% a los cinco años del diag-

nóstico<sup>3</sup>. En España no existe un patrón geográfico claro, destacando únicamente la provincia de Las Palmas de Gran Canaria como área de mayor mortalidad (razón de tasas frente a España 1,3 a 10)<sup>3,6</sup>.

Todos estos datos hacen que deba considerarse el cáncer de mama como un problema de salud pública y al no existir posibilidades de prevención primaria, nos encontramos con que el screening y el diagnóstico precoz son las únicas herramientas para el control del mismo<sup>5</sup>. Gracias a la aplicación de estos programas de screening hemos asistido a un aumento significativo de los casos diagnosticados precozmente, con tumores de muy pequeño tamaño. En estas campañas, un porcentaje muy elevado de los tumores que se detectan miden menos de 2 cm, lo que lleva a que en muchos casos no se observe afectación ganglionar<sup>7</sup>.

Por otro lado, es bien sabido que el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama ha sufrido una evolución importante<sup>8,9</sup>, y desde la década de los noventa se ha ido instaurando el tratamiento conservador como de elección en el manejo del cáncer de mama en estadios iniciales.

Por otra parte, la linfadenectomía axilar ha formado siempre parte del tratamiento quirúrgico de la enfermedad, cumpliendo una triple función: de estadiaje, pronóstica y terapéutica (como control local de la enfermedad). Al aumentar los casos de diagnóstico precoz, ha aumentado el número de linfadenectomías innecesarias desde el punto de vista terapéutico, ya que no se encuentran ganglios afectados en muchas de ellas. Sin embargo la función de estadiaje y pronóstico sigue siendo fundamental, ya que por una parte el tratamiento sistémico dependerá del estadio de la enfermedad, y por otra es bien sabido que el factor pronóstico más importante es el número de ganglios axilares afectados<sup>10</sup>.

La biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) responde a la necesidad de adecuar el tratamiento quirúrgico de la axila a las pacientes que por haber sido diagnosticadas precozmente no presentarán afectación ganglionar. Es una técnica mínimamente invasiva

que permite realizar un correcto estadiaje de la enfermedad (en muchos casos al alza como veremos más adelante), y aporta la información pronóstica necesaria para instaurar un tratamiento adecuado. De esta forma se reserva la linfadenectomía axilar únicamente para los casos en que se requiera un control local de la enfermedad, por presentar metástasis ganglionares.

El concepto de ganglio centinela (GC) en el cáncer de mama se fundamenta en un modelo mecanicista<sup>11, 12</sup>. El argumento central se basa en que las células tumorales se diseminan ordenadamente a través del sistema linfático, y de esta forma, la afectación de los ganglios axilares no es un acontecimiento aleatorio sino que al contrario, se rige por un orden mecánico determinado por el flujo linfático entre el tumor y su primera estación ganglionar. Por lo tanto la diseminación linfática es ordenada y predecible, y las metástasis a saltos ("skip metastases") son infrecuentes<sup>13, 14, 15</sup>.

Así, se define el GC como el primer ganglio de una cadena que recibe el flujo linfático desde el tumor primario, y por lo tanto, el primero en acoger las células tumorales diseminadas por esta vía. El valor clínico del GC reside en su valor predictivo sobre el estado ganglionar axilar, ya que en el modelo actual de la enfermedad se acepta que si el GC no contiene células tumorales tampoco el resto de ganglios axilares presentarán afectación metastásica<sup>12</sup>.

El propósito de este estudio ha sido evaluar y validar la técnica que realizamos en el Complejo Hospitalario Materno-Insular para asegurar que efectivamente el GC predice el estado del resto de la axila, y puede evitar un número importante de linfadenectomías innecesarias.

## Material y métodos

### - Sujetos

Entre los años 2001 y 2003 hemos estudiado un total de 100 pacientes diagnosticadas de cáncer de mama en estadios iniciales T1 y T2 (hasta 3 cm). Todas las pacientes eran mujeres con una media de edad de 58.3 años (R=28-80). Los criterios de inclusión para el estudio fueron los siguientes: carcinoma operable, estadio T1y T2 (menores de 3

cm), sin evidencia clínica de afectación ganglionar ni de extensión sistémica (N0, M0), y los de exclusión: carcinoma de mama multifocal, carcinoma inflamatorio, quimioterapia previa, cirugía o radioterapia mamaria o axilar previa, metástasis a distancia, embarazo y/o lactancia.

### - Técnica

El mismo día de la intervención se administró a todas las pacientes una inyección retroareolar de 0,8 mCi de nanocoloides de albúmina marcados con <sup>99m</sup>Tc (Nanocoll ). Tras la inyección se realizó un masaje en la zona, con el fin de facilitar el drenaje linfático de la solución inyectada hacia las estaciones ganglionares correspondientes.

Bajo visión gammagráfica se procedió a la localización del GC, con obtención de imágenes en proyección anterior, lateral y oblicua anterior (30°) utilizando una gammacámara monocabezal (SPX4 de General Electric, Colimador LEGP, Matriz 256x256). Se realizó el marcaje sobre la piel con tinta indeleble, con el objetivo de orientar el lugar de la incisión en el acto quirúrgico.

Durante la intervención y una vez realizada la exéresis del tumor primario, se realizó el abordaje axilar en el lugar marcado con tinta y se procedió a la localización y extracción del GC. Para ello se utilizó una sonda de rayos gamma en funda estéril capaz de detectar la radiación emitida desde el GC, y transformarla en señal acústica (Navigator Gamma Guidance System. Modelo GGS de USSC). Una vez extraído el GC y etiquetado como tal, se completó el vaciamiento axilar en todos los casos.

Para el análisis anatomopatológico (AP) del GC se incluyó el ganglio en su totalidad en cortes de 2mm. Se realizaron dos secciones seguidas, por bloque, una de ellas para tinción con hematoxilina-eosina (HE), y otra con citoqueratinas (CK). En los casos en que ambos análisis fueron negativos, se realizaron dos secciones adicionales seguidas de HE y CK a tres niveles distintos (cada nivel dita

entre sí 100 micras). El resto de los ganglios de la linfadenectomía se analizó con el procedimiento rutinario.

#### - Análisis estadístico

Para el análisis de los datos se consideró como GC a la primera estación ganglionar capaz de concentrar el radiotrazador administrado en cantidad suficiente como para ser detectado bajo visión gammagráfica y posteriormente en el quirófano con la sonda de rayos gamma.

Se definió como VP (verdadero positivo) a los casos en que el GC mostró afectación por metástasis tras el análisis anatómico-patológico, independientemente del resultado de la linfadenectomía, ya que el GC forma parte de la cadena axilar ganglionar y cuando está afectado se considera la linfadenectomía como positiva, aunque el resto de los ganglios estén libres de enfermedad. Se consideró VN (verdadero negativo) a los casos en que el GC no mostraba metástasis y el resto de la linfadenectomía tampoco.

Por las características del estudio no existen FP (falsos positivos), ya que el drenaje linfático de la solución desde el lugar de inyección hasta axila sólo es posible a través de los canales linfáticos que confluyen en las estaciones ganglionares correspondientes, y como ya hemos dicho un GC positivo obliga a considerar la linfadenectomía como positiva ya que forma parte de la misma. Los FN (falsos negativos) fueron aquellos en los que el GC resultó negativo tras el análisis anatómico-patológico y se encontró afectación metastásica en alguno de los ganglios del vaciamiento axilar.

Se utilizó el programa SPSSV.<sup>8</sup>, y se realizó estadística descriptiva, calculando la Sensibilidad de la técnica (S), la Especificidad (E), el Valor Predictivo Positivo y Negativo (VPP,VPN).

#### Resultados

Tras el análisis AP se objetivó que el tamaño tumoral medio fue de 1.98 cm. El 85% de los casos resultaron ser carcinomas ductales

infiltrantes (CDI) y el resto correspondió a otros tumores.

El GC se localizó gammagráficamente y se pudo extraer en todos los casos, obteniendo una media de 1.95 ganglios por paciente (R=1-6). Los resultados obtenidos tras el análisis AP se muestran en la Tabla I.

De las 100 pacientes estudiadas 44 presentaron metástasis en el ganglio centinela (VP). De este grupo 15 pacientes presentaban también afectación metastásica en alguno de los ganglios del vaciamiento axilar, y en las 29 restantes sólo estaba afectado el centinela.

De las 56 pacientes sin metástasis en el ganglio centinela, sólo dos tenían metástasis ganglionares en el resto del vaciamiento axilar (FN), y las 54 restantes no presentaba afectación de ninguno de los ganglios aislados (VN).

Sensibilidad de la técnica S = 95,65% (44/44+2). Especificidad = 100% (54/54+0). VPP = 100% (44/44+0). VPN = 96,43% (54/54+2).

El GC fue capaz de predecir el estado del resto de la axila en el 98% de los casos, tal y como muestra la Tabla II. Los dos falsos negativos se presentaron al inicio de la curva de aprendizaje. Uno de ellos resultó ser un CLI (carcinoma lobulillar infiltrante) de 2,4 cm, y el otro un CDI que tras el análisis AP medía 3 cm.

De haber estado validada la técnica se podía haber evitado la linfadenectomía en 54 pacientes (54%), ya que en todos estos casos fue negativo el análisis del GC y en el vaciamiento axilar tampoco se encontró extensión de la enfermedad.

En 29 pacientes sólo fue positivo el GC, siendo el resto del vaciamiento axilar negativo, lo que demuestra la fiabilidad de la técnica y refuerza la teoría de que la diseminación linfática es ordenada y predecible.

#### Conclusiones

La identificación y estudio del GC mediante la inyección de coloides marcados con <sup>99m</sup>Tc, es una técnica útil en el estadije del cáncer de mama en estadios iniciales, y permite obviar la linfadenectomía en aquellos casos en los que el análisis del GC es negativo<sup>16</sup>. Además, la administración retroaxilar del radiotrazador no precisa la localización del tumor con otros

métodos, y requiere una única inyección<sup>17</sup>.

La ventaja fundamental de la BSGC se centra en las propias pacientes, al desaparecer las complicaciones vinculadas a la linfadenectomía (seromas, síndrome doloroso axilar, limitaciones en la movilidad del hombro, parestesias, linfedema...). Además, al ser una técnica mínimamente invasiva posibilita el tratamiento ambulatorio de estas pacientes, y disminuye el tiempo quirúrgico y las cargas asistenciales ya que requiere mínimos cuidados postoperatorios.

El principal inconveniente de la BSGC es la presencia de un falso negativo. Para la mayoría de los autores se trata de una complicación propia de la curva de aprendizaje cuya incidencia es mínima una vez que el equipo ha adquirido la experiencia suficiente en el manejo de la técnica. Las consecuencias de un falso negativo se traducen en dos hechos: un control axilar defectuoso y una inadecuada estadificación de la enfermedad, lo que conllevaría una recidiva axilar y a una incorrecta valoración del tratamiento adyuvante.

El objetivo de este estudio ha sido validar la BSGC en pacientes con cáncer de mama en estadios iniciales, y evaluar el valor predictivo del GC tras su análisis histopatológico. Para ello hemos seguido las recomendaciones del Consenso Nacional sobre Ganglio Centinela en Cáncer de Mama, celebrado en Salamanca en Octubre de 2001, que contó con la presencia de la Asociación Española de Cirujanos, la Sociedad Nacional de Medicina Nuclear y La Sociedad Española de Anatomía Patológica. En ella participaron los principales hospitales españoles en los que se realiza la BSGC, y se dictaron las recomendaciones a seguir por los grupos que quisieran validar sus resultados e implantar la técnica<sup>18</sup>.

En los puntos 21, 22 y 23 de este Consenso se recomienda que "la acreditación para realizar la técnica debe ser personal y de grupo, y afectará a cirujanos, médicos nucleares y patólogos", y que "cada grupo debe validar la técnica mediante unos resultados mayores de un 90% de localización y menores o iguales al 5% de falsos negativos, en un número de 50 casos". A este

	Linfadenectomía (+)	Linfadenectomía (-)	Total
GC (+)	15	29	44
GC (-)	2	54	56
Total	17	83	100

TABLA 1

Relación entre GC (glangio centinela) y la linfadenectomía. GC (+): metástasis en el GC. GC (-): GC libre de enfermedad. Linfadenectomía (+): afectación metastásica de ganglios no centinelas. Linfadenectomía (-): ganglios axilares no centinelas libres de enfermedad.

	Linfadenectomía (+)	Linfadenectomía (-)	Total
GC predice la axila	44 (VP)	54 (VN)	98
GC no predice	2 (FN)	0 (FP)	2
Total	46	54	100

TABLA 2

Valor de predicción del GC (glangio centinela) con respecto a la linfadenectomía)

respecto, habría que comentar que el número de pacientes necesarios para validar la técnica ha sido una cuestión ampliamente discutida, que ha obligado a la celebración de consensos similares al de Salamanca en el ámbito internacional. Así, la American Society of Breast Surgeons publicó en septiembre de 2000 sus recomendaciones en las que aconseja la realización de al menos 30 casos con una identificación superior al 85% y menos de un 5% de falsos negativos, mientras que la Canadian Medical Association por su parte defiende que 20 casos son suficientes, con el mismo porcentaje de identificación y de falsos negativos.

Independientemente de las discrepancias existentes sobre el número de casos necesarios, en lo que sí hay acuerdo es en el hecho de que existe una curva de aprendizaje que se debe realizar antes de abandonar la linfadenectomía axilar sistemática<sup>19</sup>. En nuestro trabajo hemos seguido las recomendaciones citadas en cuanto al número de casos necesarios (100 pacientes, 50 en cada uno de los hospitales), y los resultados superan a los aconsejados por el Consenso de Salamanca (100% de identificación, 2% de falsos negativos).

Con respecto a la realización de la técnica, en dicho Consenso se recomienda la utilización de colorante para mejorar el porcentaje de identificación del GC (puntos 2, 10, 11 y 12). En nuestro trabajo no

ha sido necesario, ya que se detectó el GC y se pudo extraer posteriormente en quirófano en todos los casos estudiados. También debemos apuntar que la actividad del radiotrazador administrado, a pesar de ser menor de la aconsejada (0,8 mCi), ha sido suficiente para la localización del GC en todas las pacientes (punto 6).

Sin embargo, en cuanto al lugar de inyección existe más controversia (punto 8). Ha sido un tema bastante discutido durante mucho tiempo, y aunque en el Consenso no se contempla esta vía de administración, a nivel internacional se acepta actualmente que esta técnica es válida, y hay trabajos que defienden que puede ser incluso superior<sup>20, 21, 22</sup>. Estos trabajos se basan en el hecho demostrado de que el drenaje linfático de la mama es recolectado en primer lugar en el plexo retroareolar de Sappey, y desde allí conducido hasta la axila, a través de uno o varios canales linfáticos. La inyección del radiotrazador en dicha región retroareolar, sería entonces un procedimiento válido, e incluso en ocasiones superior, al realizado con la administración peritumoral<sup>23</sup>. Además esta vía de administración parece apropiada en todos los casos, independientemente de la localización del tumor primario, o de su tamaño.

Por todo lo anterior, la administración retroareolar del radiotrazador presenta varias ventajas res-

pecto las otras vías de administración propuestas por el Consenso:

- 1) se trata de una inyección única.
- 2) el paciente recibe menor dosis de radiación.
- 3) no precisa localización del tumor con otras técnicas, por lo que es más fácil su administración por el médico nuclear.
- 4) la imagen de la inyección no interfiere con la de los ganglios axilares en aquellos casos en los que el tumor está localizado cerca de la axila<sup>17, 24</sup>.

En cuanto al tamaño tumoral máximo en el que se puede aplicar la BSGC tampoco existe acuerdo internacional. En el Consenso de Salamanca se recomienda excluir todos los tumores mayores de 3 cm, ya que las probabilidades de afectación ganglionar aumentan de forma directamente proporcional al tamaño del tumor y puede existir invasión masiva del GC que impida la concentración del radiotrazador necesaria para localizarlo. Analizando los casos de falsos negativos obtenidos en nuestra serie encontramos que uno de ellos medía 2,4 cm, y el otro 3cm. Esto nos ha llevado a implantar la técnica de la BSGC asistencial en nuestro centro, en principio solo a tumores menores de 2 cm (T1).

Una de las ventajas de la BSGC es el hecho demostrado de que mejora el estadiaje de la enfermedad, debido a que el estudio AP del GC es más preciso y exacto que el realizado en una linfadenectomía tradicional<sup>25</sup>. De esta forma el estudio exhaustivo del GC por parte del servicio de Anatomía Patológica, mediante la utilización de inmunohistoquímica, han permitido la detección de células tumorales aisladas, también llamadas submicrometástasis o nidos celulares (< 0,02 cm). Desde esta forma la tasa de reestadiaje por micrometástasis aumenta considerablemente y esto supone un beneficio añadido de la técnica, ya que lesiones que no podían ser detectadas anteriormente constituyen en la actualidad el punto de partida para tomar decisiones trascendentes en el proceso terapéutico.

Este hecho ha tenido tal repercusión que ha sido contemplado en la revisión de la clasificación

TNM realizada por el American Joint Committee on Cancer Staging System for Breast Cancer en septiembre de 2002<sup>26</sup>. En dicha revisión se ha acordado por ejemplo una nomenclatura para aquellas lesiones identificadas mediante inmunohistoquímica o técnicas moleculares, pero con resultado negativo en el estudio tradicional con HE.

Por lo tanto, a excepción de la actividad administrada y de la vía de inyección, hemos seguido las recomendaciones del citado Consenso Nacional de Salamanca sobre

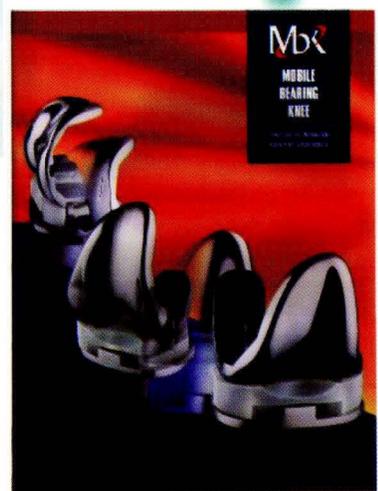
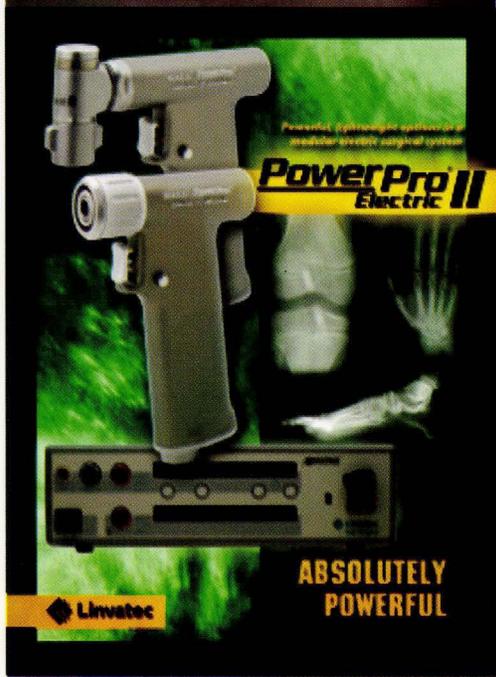
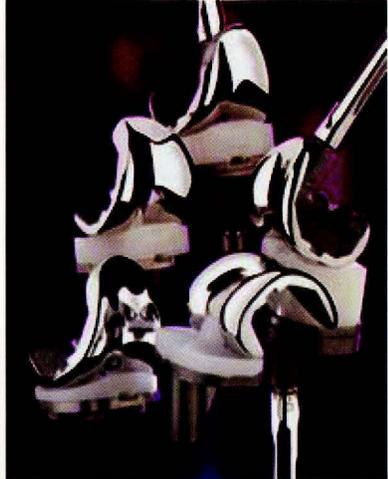
Ganglio Centinela en Cáncer de Mama, y hemos obtenido buenos resultados en la fase de validación de la técnica (100 casos, 100% de detección, 2% de falsos negativos). Por lo tanto desde Julio de 2003 ofertamos a las pacientes que acuden a nuestro centro diagnosticadas de cáncer de mama T1 N0 M0, la posibilidad de sustituir la linfadenectomía axilar por la BSGC, con todas las ventajas que ello conlleva.

Por último no podemos olvidar que el abandono de la linfadenectomía axilar estándar para la estadificación del cáncer de mama, y la ins-

tauración de la BSGC en la práctica quirúrgica supone una responsabilidad profesional, ética y legal que en todo momento debe cumplir las exigencias de la buena práctica clínica, el respeto a la dignidad de la persona y su derecho a la toma de decisión, y enmarcarse en el contexto de la legalidad. Para ello es necesario discutir todos los aspectos involucrados en la validación de esta nueva técnica diagnóstica para garantizar la seguridad de la BSGC en la enferma y el cumplimiento de las obligaciones éticas y jurídicas del profesional que la realiza.

## BIBLIOGRAFÍA

- Parkin M.D., Sterjernward J., et al. Estimates of World Wide frequency of twelve major cancers. *Bull World Health Organ* 1984;62:163-182.
- Sánchez Villegas A., Martínez González M.A., et al. Epidemiología y prevención del cáncer de mama. *Estilos de vida y salud pública*. Newbook Editions 1999;4:49-50.
- Berrino F., Capocaccia R., et al. Survival of Cancer patients in europe: the EURO CARE -2 Study. IARC Scientific Publications N0 151, Lyon, 1999.
- Registro Poblacional de Cáncer de la Comunidad Autónoma de Canarias. Dirección General de Salud Pública. Incidencia de Cáncer en las Islas de Gran Canaria y Tenerife. 1996.
- Jiménez Medina C., López Bonilla A., García Hernández J.A. Efectividad y controversias en el screening del cáncer de mama. *Canarias Médica* 2003. 16;2:58-63.
- Mortalidad por Cáncer y otras Causas en España Año 2000. Área de epidemiología Ambiental y Cáncer. Centro Nacional de Epidemiología. en: <http://193.146.50.130/cancer/mort2000.txt>.
- Alberro Adúriz JA. Coordinador unidad de mama. Instituto Oncológico de Guipuzkoa. El ganglio centinela en cáncer de mama. Disponible en: <http://www.wiley.co.uk/genetherapy.txt>
- Veronesi U, Salvadori B, Luini A, Banfi A, Zucali R, Del Vecchio M et al. Conservative treatment of early breast cancer. Long-term results of 1232 cases treated with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy. *Ann Surg*. 1990 Mar;211(3):250-9.
- Veronesi U, Zucali R, Luini A. Local control and survival in early breast cancer: the Milan trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1986 May;12(5):717-20.
- Zurrida S, Morabito A, Galimberti V. Importance of the level of axillary involvement in relation to traditional variables in the prognosis of breast cancer. *Int J Oncol* 1999;15:475-80.
- Sakorafas G., Tsiotou A. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Am Surg* 2000;66:667-674.
- Acea Nebrija B., Candia Bouso B., Sobrido Prieto M., Ramos Boyero M. Biopsia del Ganglio Centinela en enfermas con cáncer de mama. Estudio de evaluación de la técnica desde los criterios de la medicina basada en la evidencia. López Artes Gráficas. A Coruña 2003;1:17-18.
- Veronesi U, Paganelli G. A randomized comparison of sentinel-node Biopsy with Routine Axillary dissection in Breast Cancer. *N Eng J Med* 349;6: 546-553. Agosto 2003.
- Veronesi U, Luini A, Galimberti V, Marchini S, Sacchini V, Rilke F. Extent of axillary involvement in 1446 cases of breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1990;16:127-33
- Rossen PP, Lesser ML, Kiune DW, Beattie EJ. Discontinuous or "skip" metastases in breast carcinoma. Analysis of 1228 axillary dissections. *Ann Surg* 1983 Mar;197(3):276-83.
- Armas FM, Hernández MJ, Lloret M, Vega V, Jiménez c, Gutiérrez I, Pavcovich M, Baez B, Asenjo M, Bustos C, Alemán P, Bonn U, Afonso R, Murias A. Avances en el tratamiento conservador del cáncer de mama. Validación de la biopsia del ganglio centinela. *Revista de oncología*. Vol 5, Supl 4, Octubre 2003: 24).
- Armas FM, Hernández MJ, Perera CR., Rodríguez JM., Isla G. Validación de la linfogammagrafía con inyección retroareolar única para la localización del ganglio centinela en el cáncer de mama. *Rev Esp Med Nucl*, 2003;22(3):171-95.
- Reunión Nacional Consenso de Salamanca sobre Ganglio Centinela y Cáncer de Mama. Disponible en: <http://www.semm.es/prof/informescongresos/reunionconsenso.html>
- Tafra L. The learning curve and sentinel node biopsy. *Am J surg* 2001 Oct;182(4):347-50.)
- 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).
- Beitsch PD, Clifford E, Whitworth P, Abarca A. Improved lymphatic mapping technique for breast cancer. *Breast J* 2001 Jul-Aug;7(4):219-23).
- Zavagno G, Meggiolaro F, Rossi CR, Casara D, Pescarini L, Marchet A, Denetto V, et al. Subareolar injection for sentinel lymph node location in breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2002 Nov; 28(7):701-4.
- Mignotte H, Treilleux I, Chassagne-Clement C, Bem C, López R, Martin X, Bremond A. Interest of periareolar injection for colorimetric detection of sentinel node in breast cancer. *Bull Cancer* 2000 Jul;87 (7-8):600-3
- Hernández MJ, Armas FM, Jiménez c, Vega V, Gutiérrez I, Pavcovich M, Baez B, Murias A. Estudio preliminar de la biopsia del ganglio centinela en cáncer de mama en el Complejo Hospitalario Materno Insular. *Onc Mol* 2002. ICIC. Primera Conferencia Atlántica del Cáncer;47:279-80.
- Meijer s, Torrenga H, van der Sijp JR. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002 May 18;146(20):942-6
- Singletary S, Allred C, Ashley P, Bassett LW, Berry D, Bland KI, et al. Revision of the American joint Committee on Cancer Staging System for Breast Cancer. *J Clin Oncol*, sep 2002. 20(17); 3628-36.



**ACJ** sociedad anónima

**ACJ** sociedad anónima

Trasera Avenida El Paso  
 Polígono 7 - Parcela 9  
 Polígono Los Majuelos  
 Tlf.: 902 280 202 - Fax: 922 311 111  
 38108 La Laguna  
 Santa Cruz de Tenerife

Avenida Rafael Cabrera, 14 - Entresuelo  
 Tlf.: 902 384 186 - Fax: 928 383 526  
 35002 Las Palmas de Gran Canaria  
 Las Palmas

[www.acjsa.com](http://www.acjsa.com)