

# REUNIÓN DE CONSENSO GANGLIO CENTINELA

## EN CARCINOMA DE MAMA

GERARDO HERNÁNDEZ, ALBERTO CONTRERAS, LUIS BETANCOURT, VÍCTOR ACOSTA, RAMÓN PÉREZ BRETT, ÁLVARO GÓMEZ, NINO FERRI, LUIS TORRES STRAUSS, CARLOS GADEA, RICARDO RAVELO, JUAN CARLOS POZO, RICARDO LÓPEZ, FELIPE SALDIVIA, AIXA MANZO, ITZA CONTRERAS, SARA OTT, MARJORIE CHAPARRO, MARÍA GABRIELA VILLEGAS, GOLDA CIOBATARU, MIGUEL BRACHO, ELENA MARÍN, CATHY HERNÁNDEZ, MIRIAM NARANJO DE GÓMEZ, GRACE SOCORRO, ENRIQUE LÓPEZ LOYO, MIGUEL SALOMÓN, JUAN JOSÉ RODRÍGUEZ, URMILA DOS RAMOS, CAROLINA MUÑOZ, MARÍA IGNACIA ARRIAGA G.

En la Sociedad Venezolana de Mastología, preocupados y conscientes de la importancia de la educación médica continua, se han venido reuniendo grupos de expertos con la finalidad de unificar pautas en diferentes temas inherentes a la especialidad. El 21 de marzo de 2009 un grupo de médicos (cirujanos, patólogos, especialistas en medicina nuclear y oncólogos médicos) bajo los auspicios de nuestra sociedad, se reunieron para establecer un consenso en la utilización del ganglio centinela en el cáncer de mama.

### CIRUGÍA

El conocer el estado ganglionar en el manejo del carcinoma mamario es importante y crucial para establecer el estadio, pronóstico y decidir los tratamientos adyuvantes. Aunque una disección axilar completa y el examen histológico de

los ganglios con hematoxilina y eosina, es la metodología ampliamente utilizada, la extensión de la linfadenectomía, en la búsqueda de precisar la presencia o no de enfermedad metastásica, se ha convertido en un punto controversial. Primer ganglio o grupo de ganglios en recibir el drenaje linfático del tumor: anatómicamente puede estar ubicado en la región axilar, mamaria interna, supraclavicular o intramamaria. Desde el punto de vista de procedimiento se considera ganglio centinela, todo ganglio donde la gamma sonda detecte más radioactividad y/o se aprecie teñido de azul o adonde haya un conducto linfático azulado. Este ganglio centinela eventualmente será predictor del estado de los demás ganglios axilares.

### INDICACIONES

1. Axila clínicamente negativa. (Evaluación imaginológica de ser posible).
2. Tumores hasta 5 cm con N0.
3. Carcinoma ductal *in situ*: tumores extensos clínica o imaginológica. Sospecha de invasión patológica. Casos que requieren mastectomía total.

---

Recibido: 09/02/2010 Revisado: 26/02/2010

Aceptado para publicación: 11/03/2010

Correspondencia: Sociedad Venezolana de Mastología.  
Torre del Colegio, piso 2 Of. C2 Av. José María Vargas,  
Santa Fe, Caracas, Venezuela. Tel:+5802129798635.

E-mail: [www.sovepem.org.ve](http://www.sovepem.org.ve).

---

## SITUACIONES ESPECIALES

4. Terapia sistémica primaria. A pesar de no constituir una indicación formal podrá realizarse como parte de un protocolo de trabajo, recomendándose validación previa de su efectividad antes de ser utilizada rutinariamente. No existe acuerdo sobre el tiempo de realización: pre o posterior a neoadyuvancia.
5. Embarazo: no hay contraindicación (Solo uso de radiofármaco).
6. Multicentricidad y multifocalidad.
7. Cirugías mamarias previas.
8. Cáncer de mama en hombres.
9. Remapeo de ganglio centinela.
10. Mastectomía reductora de riesgo.

## CONTRAINDICACIONES

1. Axila clínicamente positiva

## ASPECTOS TÉCNICOS

1. Es indispensable un diagnóstico previo de positividad para malignidad.
2. Se recomienda uso combinado de colorante más radio fármaco por ser una técnica más precisa.
3. Dosis del colorante 2 cm<sup>3</sup> (azul de linfazurina, azul patente).
4. El azul de metileno es un colorante vital que ha sido utilizado con éxito por varios grupos de trabajo. Se recomienda la presentación al 1 %, administrado en forma profunda en el tejido mamario. Están descritas necrosis con aplicación superficial.
5. Vía de administración: peritumoral, subdérmico, subareolar, a criterio del grupo de trabajo.

6. Linfografía es recomendada en cirugía mamaria previa.
7. El tiempo ideal para el procedimiento con colorante oscila entre 5 a 20 min con radiofármaco colocado con anterioridad.
8. Es necesaria y recomendable la curva de aprendizaje hasta alcanzar cifras mayores o iguales a 95 % de identificación del ganglio centinela y tasa de falsos negativos iguales o menores del 5 %, esto es aplicable al resto del equipo multidisciplinario.
9. Se recomiendan realizar en centros dedicados a la práctica del método.
10. En casos de localización extra axilares, disección deseable de esos ganglios (mamaria interna).
11. Iniciar el procedimiento quirúrgico con la técnica de biopsia del ganglio centinela y luego la cirugía mamaria.
12. Es recomendable extraer cualquier ganglio no centinela que sea identificado durante el procedimiento.
13. El drenaje de la axila será opcional de acuerdo a criterio del cirujano.
14. Es recomendable la evaluación intraoperatoria del ganglio(s) centinela de acuerdo al criterio del equipo de trabajo (patólogos).
15. Ante la presencia de micro metástasis no hay evidencias que permitan hacer recomendación de consenso y la conducta dependerá de las pautas que maneje el grupo de trabajo. Compromiso de ganglios axilares no centinelas del 4 % al 20 %. *American Associated of Medical Oncology (ASCO)* recomienda disección axilar en casos de micro metástasis.
16. La inmuistoquímica no debe considerarse un procedimiento estándar en la evaluación del ganglio centinela y deberá corroborarse con los resultados de hematoxilina y eosina. El carcinoma lobulillar reviste características especiales.

## MEDICINA NUCLEAR

### TÉCNICAS DE DETECCIÓN DEL GANGLIO CENTINELA

La biopsia del ganglio centinela es actualmente un nuevo estándar para la estadificación de los ganglios axilares en cáncer de mama.

El mapeo linfático con linfadenectomía del ganglio centinela es un procedimiento seguro y asequible, suficientemente probado, ha soportado variaciones en la técnica y ha mostrado incrementar la seguridad de la estadificación al hacer un análisis patológico detallado. Tiene menor morbilidad que la disección ganglionar de la axila y ofrece cifras comparables con este procedimiento en cuanto a control local.

### RADIOTRAZADORES

Los radiotrazadores utilizados son esencialmente coloides marcados con pertecnetato  $^{99m}\text{Tc}$

Tipos de radiotrazadores

$^{99m}\text{Tc}$ -Sulfuro de antimonio

$^{99m}\text{Tc}$ -Sulfuro coloidal

Coloides basados en albúmina: nanocoloide, microagregados y macroagregados de albúmina marcados con  $^{99m}\text{Tc}$ , seroalbúmina humana -  $^{99m}\text{Tc}$  (HSA). Otros agentes:  $^{99m}\text{Tc}$ -dextrano,  $^{99m}\text{Tc}$ -fitato.

### MECANISMO DE ACCIÓN

Las partículas del radio trazador migran del espacio intersticial al interior de los vasos linfáticos y allí se mueven gracias a las contracciones y relajaciones rítmicas de la musculatura lisa de estos vasos. Una vez transportadas a los ganglios linfáticos son retenidas mediante atrapamiento o fagocitosis por los macrófagos. Los factores que influyen

en la migración del trazador radiactivo son: la actividad muscular y respiratoria, que aumenta la presión linfática y por lo tanto el flujo linfático.

La anestesia porque algunos anestésicos usados pueden disminuir el flujo linfático.

El tamaño de la partícula.

El número de partículas inyectadas.

Un ítem aparte merece el tamaño de las partículas. Las partículas con un diámetro en el orden de los nanómetros (nm), pueden atravesar la membrana capilar, lo que provocaría la ausencia de migración por vía linfática. Las partículas de tamaño superior, del orden de decenas de nanómetros, atraviesan los capilares linfáticos y las de tamaño mayor de 500 nm quedan retenidas en el espacio intersticial del punto de inyección y muestran escasa o nula migración. Se ha estimado que el tamaño óptimo para la detección del ganglio centinela es de 100 nm y 400 nm.

El Cuadro 1 muestra las características de las partículas y donde se utilizan más frecuentemente.

El uso combinado de ambos trazadores, el colorante y coloides marcados, ha demostrado un aumento en la detección del ganglio centinela. Se podrá efectuar el mapeo linfático con colorante (azul patente), con radioisótopo o combinación de ambos. La técnica combinada es lo ideal, pero no indispensable. El sitio de la inyección (periareolar o peritumoral) de estos productos será elección del grupo de trabajo. El colorante se debe inyectar de 10 a 15 minutos antes del inicio de la cirugía.

Las ventajas que aportan los radiotrazadores respecto a los colorantes vitales son las siguientes:

Aportan una imagen del mapeo linfático del tumor a través de la linfocintigrafía. Indican cuáles son las estaciones de drenaje y el número y localización del ganglio centinela en esa estación porque permite explorar otras cadenas de drenaje como la cadena mamaria interna o la supraclavicular, sobre todo en casos de drenaje múltiple.

Al precisar la localización del ganglio

**Cuadro 1.** Tipos de Radio trazadores utilizados en la detección de ganglio centinela

Radio trazador	Tamaño de partícula (nm)	% partículas	Lugar de utilización
Trisulfito de antimonio	3-30	100	Australia
Nanocoloide de albúmina	< 80	95	Europa
	80-100	4	
	> 100	1	
Seroalbúmina humana	2-3	100	

centinela, permiten realizar una incisión más pequeña, solo para acceder a este.

La señal acústica ofrece una guía auditiva adicionalmente el monitor de la gamma sonda muestra la lectura directa del número de cuentas (cps) y cuando se combina con el colorante, se obtiene una guía visual y acústica, que repercute en una mayor rapidez en la localización.

Los radiotrazadores pueden inyectarse el día anterior o unas horas antes.

## VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

No existe consenso en la vía de administración más adecuada del radio trazador, aunque en mama este punto ha sido ampliamente estudiado, todavía no existe acuerdo sobre la metodología más óptima, de manera que cada centro aplica la que mejor resultado aporta a su equipo.

**Cuadro 2.** Recomendaciones

Variedad	Vía de administración
Tumores palpables	Peri-tumoral o sub-areolar
Tumores no palpables	Guiado por ecografía, mamografía o sub-areolar
Cirugías previas	Peri-cicatricial, subareolar o intradérmico en CSE orientado a la axila

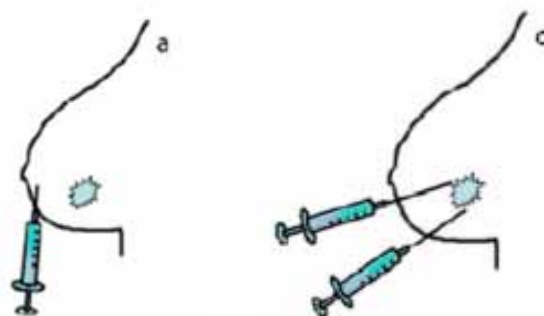


Figura 1. Esquema de las diferentes vías de administración. a. Sub-areolar b. Peritumoral.

## DESCRIPCIÓN DE LOS MÉTODOS

Se considera que la inyección puede ser superficial o profunda:

**INYECCIÓN SUPERFICIAL:** se realiza subdérmica, intradérmica, subareolar o periareolar. Se basa en que la mama y su tejido cutáneo comparten los vasos linfáticos debido a que esta procede embriológicamente del ectodermo. Es la vía de administración más sencilla y la que garantiza mayor porcentaje de drenaje a la región axilar, por la riqueza de vasos linfáticos de la piel. Su principal desventaja es el pobre drenaje hacia ganglios extra-axilares.

**INYECCIÓN PROFUNDA:** se realiza peritumoral. Se basa en que la inyección cercana al tumor será la que mejor recoja la vía linfática de este. Además esta vía de administración tiene en cuenta la linfangiogénesis originada por los factores de crecimiento del endotelio vascular expresados por el tumor. Se inyecta el trazador alrededor de la lesión tumoral, preferiblemente con un volumen abundante, de hasta 2 mL. Su principal desventaja es la dificultad para visualizar ganglios intramamarios o la detección intraoperatoria de ganglios centinela cercanos al punto de inyección.

La escogencia del volumen de inyección y la dosis empleada, deberán individualizarse en función del tiempo transcurrido desde la inyección hasta la detección intraoperatoria.

## RECOMENDACIÓN

Tiempo de inyección antes de la cirugía: de 2 a 24 horas

Volumen: Menor de 2 mL

Actividad:

El mismo día de la cirugía 500 uCi a 1 mCi.

Al día siguiente de 1,5 a 3 mCi

El masaje pos-inyección aumenta la visualización del drenaje del 81 % al 91 %

## LINFOCINTIGRAFÍA

Un aspecto controvertido de la técnica de detección del ganglio centinela es la realización o no de la linfocintigrafía, que permite obtener un mapeo linfático del drenaje del tumor, nosotros recomendamos su realización porque permite documentar la migración axilar y otras rutas de drenaje.

Se recomiendan imágenes estáticas, en las proyecciones oblicuas anteriores, con eventual marcación en piel.

## DETECCIÓN INTRAOPERATORIA

Para la detección intraoperatoria se pueden usar:

Sondas detectoras (Gamma sondas)

Gamma cámaras portátiles

Se recomienda conocer el manejo de las gamma sondas especialmente el ajuste del pico de energía del  $^{99m}\text{Tc}$  (140 KeV) y la ventana del isótopo (20 %).

## PROTECCIÓN RADIOLÓGICA

En la actualidad la técnica de detección del ganglio centinela utiliza fundamentalmente radio trazador, lo que ha suscitado el estudio del riesgo laboral para el equipo quirúrgico y el patólogo.

Teniendo en cuenta que para los trabajadores no profesionalmente expuestos (cirujano, patólogo e instrumentista), el límite de dosis efectiva anual es de 1 mSv, podrían realizarse hasta 3 000 procedimientos anuales, con dosis bajas, siendo las manos la zona con mayor dosis absorbida. Para el patólogo la exposición viene principalmente determinada por el momento en que se realiza el estudio histológico de la tumoración primaria, que acumula el 95 % de la actividad inyectada. Es decir, que la dosis efectiva es 20 veces superior en los casos en los que la resección es a las 4 horas posterior a la inyección respecto a los que se realizan a las 24 horas. No ocurre lo mismo con el ganglio centinela, que en cualquier situación supone una exposición muy por debajo de la permitida.

Con respecto a la paciente, los estudios dosimétricos han demostrado que esta técnica es perfectamente segura en pacientes embarazadas, la dosis efectiva al feto (mRem) depende de la edad gestacional, en un feto de 3, 6 y 9 meses de gestación respectivamente, es de 0,08, 0,23 y 0,27mRem cuando se inyecta 0,1 mCi y de 0,38, 1,14 y 1,37, si se inyectan 0,5 mCi, recomendándose realizar la intervención quirúrgica el mismo día de la inyección y usar la menor dosis posible.

Varios autores han llegado a las mismas conclusiones sobre la baja exposición a radiaciones a la que se exponen los implicados en la realización de esta técnica.

Como recomendaciones para la buena práctica del ganglio centinela tenemos:

Inyectar el radiofármaco en lo posible en el departamento de Medicina Nuclear (se elimina el transporte del mismo).

La técnica de inyección debe cumplir con las normas de radio protección.

De ser posible conocer las dosis de exposición del grupo de trabajo, de acuerdo al volumen de casos manejados y verificar si amerita clasificar dicho personal como ocupacionalmente expuesto (POE).

Conocer las legislaciones respectivas y definir las dosis del POE.

## ANATOMÍA PATOLÓGICA

## RECOMENDACIONES

## REQUISITOS

Información en relación al lado y tamaño tumoral.

Diagnóstico histológico previo de carcinoma. Requisito indispensable.

El patólogo debe tener información de la variedad histológica del tumor.

Los procedimientos de biopsia previa, percutánea o incisional, no deben ser factores perturbadores para el diagnóstico de metástasis, sin embargo, deben tenerse en cuenta maniobras particularmente traumáticas para la adecuada interpretación de los hallazgos histopatológicos.

El método de marcaje, sea mediante radioisótopos o colorantes, no afecta el estudio anatómo-patológico.

## MÉTODOS DE ESTUDIO

Per-operatorio para diagnóstico preliminar.

Definitivo para diagnóstico en bloques de parafina

Prequirúrgico

Prequimioterapia

Posquimioterapia.

## EXAMEN MACROSCÓPICO

Será invariable cualquiera sea la modalidad escogida, per operatorio o definitivo.

Él o los ganglios serán seccionados en tantos fragmentos como lo permita el tamaño del o los ganglios recibidos, las secciones deben ser de 2 mm de espesor promedio.

Estudio peroperatorio:

Estudio microscópico: Citológico { Frotis por aposición  
Raspronta

Histológico mediante corte por congelación.

Indicaciones: está justificado o indicado, solamente si el resultado de esta consulta modifica el tratamiento quirúrgico a realizar en el momento, tal como la disección axilar.

Debe examinarse microscópicamente, citológico o histológicamente cada una de las secciones en las cuales fue dividida él o los ganglios recibidos para estudiar.

En caso de estudio citológico, evaluación de cada una de las caras, de cada uno de los fragmentos en los cuales fue seccionado él o los ganglios.

Sugerencia importante la selección estricta del o los ganglios.

Los métodos de coloración pueden ser los utilizados usualmente para estudios peroperatorios, que proporcionen un resultado en corto tiempo.

### **INMUNOHISTOQUÍMICA**

No se ha demostrado su beneficio para recomendarla como método de rutina intraoperatorio.

### **ESTUDIO DEFINITIVO**

Se deben estudiar todos los ganglios recibidos.

De ser positivo macroscópicamente él o algunos de los ganglios, de estos en particular, debe hacerse el muestreo tradicional.

Deben incluirse en parafina, para estudio histológico, todos los fragmentos en los cuales se ha dividido él o los ganglios que macroscópicamente no tengan evidencia de metástasis.

Se realizarán cortes seriados, en tres (3) niveles, coloreados con hematoxilina y eosina.

Esta modalidad de diagnóstico permite una mejor evaluación eliminando la posibilidad de falsos negativos.

### **INMUNOHISTOQUÍMICA**

No se realizará en los casos que se evidencie la metástasis con las coloraciones de rutina (hematoxilina y eosina).

Se realizará en todos los ganglios negativos con H-E independientemente de la variedad histológica.

### **REPORTE**

Debe reportarse el número de ganglios examinados y número de ganglios metastásicos.

Características de las metástasis (micro-metástasis, macrometástasis, infiltración tumoral

transcapsular). Micrometástasis, aquellas iguales o mayores de 0,2 mm e iguales o menores de 2 mm. Debe especificarse el tamaño de las micro metástasis.

El hallazgo de células epiteliales sueltas o grupos de ellas menores de 0,2 mm deben ser reportados de manera descriptiva, así como los embolismos tumorales sub capsulares.

## **ONCOLOGÍA MÉDICA**

### **GENERALIDADES**

Existe suficiente evidencia científica para considerar realizar técnica de ganglio centinela en los pacientes con carcinoma de mama, por lo tanto debe ser aceptado como procedimiento estándar en pacientes con axila clínica y radiológicamente negativas.

Forma parte de los factores que deben tomarse en cuenta para el estadiaje del carcinoma de mama, y además para decidir si un paciente requiere tratamiento sistémico. Aquellos pacientes con hematoxilina negativos, debe considerarse realizar inmunohistoquímica para corroborar la ausencia de micro metástasis.

Los pacientes con ganglio centinela positivo, ya sea por coloración con hematoxilina y/o inmunohistoquímica se recomienda realizar disección axilar.

### **CLASIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD GANGLIONAR POR TÉCNICA GANGLIO CENTINELA**

Recomendamos seguir la clasificación de la UICC

Consideramos enfermedad micro metastásica aquella enfermedad entre 0,2 mm a 2 mm (pN1micro).

Aquella con enfermedad igual o menor a 0,2 mm es un grupo que se clasifica separadamente (pN1tc: células tumorales aisladas).

Aquella enfermedad ganglionar mayor de 2

mm se considera macrometástasis (pN1 o mayor).

## RECOMENDACIONES TERAPÉUTICAS

### PACIENTES QUE HAN RECIBIDO TRATAMIENTO SISTÉMICO PRIMARIO O NEOADYUVANTE

En pacientes que recibieron tratamiento neoadyuvante, la incidencia de falsos negativos puede ir de 0 % a 30 %. No existen suficientes estudios prospectivos como para recomendar la técnica de ganglio centinela en este grupo de pacientes.

## TRATAMIENTO SISTÉMICO

En aquellos pacientes con pN1c, la decisión de aplicación de tratamiento sistémico debe basarse en la presencia de otros factores de riesgo ya establecidos.

Aquellos pacientes con micrometástasis mayor de 0,2 mm recomendamos tratamiento sistémico similar a los pacientes con enfermedad macro metastásica, siguiendo las recomendaciones del consenso de tratamiento adyuvante para pacientes con axila positiva.

En pacientes con macrometástasis, debe recibir tratamiento sistémico adyuvante siguiendo las recomendaciones del consenso de tratamiento adyuvante para pacientes con axila positiva.

## REFERENCIAS

- Hernández G, Arcia F, Acosta V, Troconis JR, Ferri N, Betancourt L, et al. Cáncer de mama estadio I-II. Reunión de consenso. *Rev Venez Oncol.* 2006;18(2):125-133.
- Hernández G, Maccarone B, Arcia F, Acosta V, Moreno L, Paredes R, et al. Cáncer de mama estadio III y IV. Reunión de consenso. *Rev Venez Oncol.* 2007;19(3):264-273.
- Bianchi G, García J, Gómez M, Parada D, López-Loyo E, Gómez A, et al. Recomendaciones para Venezuela del grupo de consenso de inmunohistoquímica pronóstica en cáncer de mama. *Rev Venez Oncol.* 2007;19(4):353-358.
- Contreras A, Hernández G, Acosta V, Betancourt L, Bracho M, Briceño M, et al. Evaluación inicial y seguimiento de la paciente con cáncer de mama. Reunión de consenso. *Rev Venez Oncol.* 2009;21(2):113-119.
- Eshima D, Fauconnier T, Eshima LA, Thornback JR. Radiopharmaceuticals for lymphoscintigraphy: Including dosimetry and radiation considerations. *Semin Nucl Med.* 2000;30:25-32.
- Vásquez A, Piera C. Coloides en linfogammagrafia: aplicación al ganglio centinela. *Rev Esp Med Nucl.* 1999;18:457-464.
- Strand SE, Bergqvist L. Radiolabeled colloids and macromolecules in the lymphatic system. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst.* 1989;6:211-238.
- Torrenge H, Meijer S, Fabry H, Van Der Sijp J. Sentinel node biopsy in breast cancer patients: Triple technique as a routine procedure. *Ann Surg Oncol.* 2004;11:2315-2355.
- Derossis AM, Fey J, Yeung H, Yeh SDJ, Heerdt AS, Petrek J, et al. A trend analysis of the relative value of blue and isotope localization in 2 000 consecutive cases of sentinel node biopsy for breast cancer. *J Am Coll Surg.* 2001;193:473-478.
- Bostick PJ, Giuliano AE. Vital dyes in sentinel node localization. *Semin Nucl Med.* 2000;30:18-24.



11. Borgstein PJ, Meijer S, Pijpers R. Intradermal blue dye to identify the sentinel lymph node in breast cancer. *Lancet*. 1997;349:1668-1669.
12. Kopans DW. Anatomía, histología y patología. En: Kopans DW, editor. *La mama en imagen*, 2ª edición. Madrid, España: Marban; 1999.p.3-27.
13. Roumen RMH, Geuskens LM, Valkenburg JG. In search of the true sentinel node by different injection techniques in breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol*. 1999;25:347-351.
14. Estourgie SH, Nieweg OE, Valdés-Olmos RA, Rutgers EJT, Kroon BBR. Lymphatic drainage patterns from the breast. *Ann Surg*. 2004;239:232-237.
15. Shen P, Glass EC, Di Fronzo LA, Giuliano AE. Dermal versus intraparenchymal lymphoscintigraphy of the breast. *Ann Surg Oncol*. 2000;8:241-248.
16. Nieweg OE, Estourgie SH, Valdés-Olmos RA. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy. En: Ell PJ, Gambhir SS, editores. *Nuclear medicine in clinical diagnosis and treatment*. 3ª edición. EE.UU: Churchill Livingstone; 2004.
17. Waddington WA, Keshtgar MR, Taylor I, Lakhani SR, Short MD, Ell PJ. Radiation safety of the sentinel lymph node technique: In breast cancer. *Eur J Nucl Med*. 2000;27:377-391.
18. Cremonesi M, Ferrari M, Sacco E, Rossi A, De Cicco C, Leonardi L, et al. Radiation protection in radio-guided surgery of breast cancer. *Nucl Med Commun*. 1999;20:919-924.
19. Kanter AY, Arends PP, Eggermont AM, Wiggers T. Radiation protection for the sentinel node procedure in breast cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2003;29(4):396-399.
20. de Kanter AY, van Geel AN, Paul MA, van Eijck CH, Henzen-Logmans SC, Kruijt RH, et al. Controlled introduction of the sentinel node biopsy in breast cancer in a multi-centre setting: The role of a coordinator for quality control. *Eur J Surg Oncol*. 2000;26(7):652-656.
21. Motta C, Turra A, Farina B, Ostan A, Ramella S, Cartia GL. Radioguided surgery of breast cancer: Radiation protection survey. *Tumori*. 2000;86(4):372-374.