

## REVISIÓN

# Localización de lesiones no palpables de mama mediante utilización de radiofármacos

M. J. Giménez-Climent, C. A. Fuster, M. V. Fliquete, C. Vázquez

*Servicios de Cirugía y Medicina Nuclear. Fundación Instituto Valenciano de Oncología. Valencia*

### RESUMEN

El desarrollo y difusión de la técnica de la mamografía ha dado lugar a que, en el último decenio, se haya observado un incremento del diagnóstico de lesiones mamarias de pequeño tamaño, muchas de ellas no palpables.

La localización de este tipo de lesiones precisa de técnicas de marcado que aseguren la máxima precisión para su correcta extirpación. Los avances de las técnicas de imagen como la ecografía y la estereotaxia digital, han conseguido este objetivo con gran exactitud pero en ocasiones, no están exentas de complicaciones.

El objetivo de este trabajo es una revisión y puesta al día de los resultados analizados en la literatura de una nueva técnica para la localización de las lesiones no palpables (LNP) conocida como *ROLL (Radioguided occult lesion localisation)*.

La técnica *ROLL* consiste en la utilización de radiofármacos para la localización de LNP. Es una técnica multidisciplinar en la que colaboran las especialidades de medicina nuclear, radiología, cirugía y anatomía patológica. Este procedimiento fue iniciado en el Instituto de Tumores de Milán en 1998, y está adquiriendo gran difusión por su gran precisión, pudiendo considerarse como una nueva alternativa para la correcta extirpación de este tipo de lesiones.

**Palabras clave:** Radiofármaco. Lesión no palpable. 99 m Tecnecio. Macroagregado. Albúmina coloidal.

### ABSTRACT

The development and diffusion of mammography technique in the last decade has led to an increase in the diagnosis of nonpalpable breast lesions (NPL).

The location of nonpalpable lesions labeling techniques

with a high level of precision are required to excise these lesions. The advances of image techniques such ultrasonography and digital mammography, have achieved this objective with high accuracy but they are not devoid of complications.

Radioguided occult lesion localisation (ROLL) is a new technique for the location of nonpalpable lesions. The aim of this work is to review the results published in the literature on this subject.

The ROLL technique consists in the use of a radioactive marker for NPL location. It is a multidisciplinary technique that involves the specialities of nuclear medicine, radiology, surgery and pathological anatomy. This procedure was initiated in the European Institute of Oncology of Milan in 1998 and has acquired great diffusion due to its great precision. Currently, it is considered as a new alternative for the correct removal of this type of lesions.

**Key words:** Radioactive maker. Nonpalpable lesion. 99m technetium. Macroagregate. Colloidal albumin.

### INTRODUCCIÓN

Los avances en las técnicas diagnósticas, así como los programas de detección precoz, han dado lugar a que un gran porcentaje de tumores malignos se diagnostiquen en etapas tempranas.

Un total de 8 estudios randomizados (1-8) han evaluado la mamografía de cribado en términos de reducción de mortalidad. En todos, excepto en dos estudios canadienses (3,4), se describe una reducción de la misma entre un 19-32% con respecto a los grupos control. No obstante, la evidencia es más contundente en lo que respecta a las mujeres mayores de 50 años, por lo que la recomendación en este grupo de edad es clara. No ocurre lo mismo en las mujeres de entre 40-50 años en las que el grado de evidencia es menor dada la mayor densidad glandular. En estos casos la mamografía debe complementarse, si es

Recibido: 22-02-06.

Aceptado: 27-03-06.

Correspondencia: M. Julia Giménez-Climent. Servicio de Cirugía. Instituto Valenciano de Oncología. C/ Profesor Beltrán Báguena, 8. 46009 Valencia. e-mail: julia.gimenezcliment@gmail.com

necesario, con otras pruebas de imagen (ecografía o resonancia magnética).

La reducción de la mortalidad se debe en gran parte a la detección de lesiones de pequeño tamaño y, por tanto, de mejor pronóstico. Pero en muchos casos se trata de lesiones no palpables (LNP), por lo que ha sido necesario el desarrollo de técnicas de marcado para poder acceder a su extirpación completa con márgenes adecuados cuando tenemos confirmación histopatológica de malignidad.

Mientras que para el diagnóstico de las LNP se han desarrollado multitud de técnicas (punción con aguja fina radio-dirigida o eco-dirigida, punción con aguja gruesa, mamotomo, etc.), para la extirpación quirúrgica completa de una LNP de aspecto maligno según la clasificación BIRADS o con confirmación diagnóstica previa, básicamente existen dos modelos de marcado: los metálicos (9) y los de carbono al 4% (10). Los primeros, con sus múltiples variantes, son más fáciles de seguir en el quirófano que las soluciones de carbono, aunque pueden tener complicaciones como sangrado, infección, neumotórax y, sobre todo movilización, especialmente en mamas grasas, lo cual conlleva resecciones más amplias prolongando el tiempo de intervención y anestesia.

La localización de las LNP con carbono son más inocuas y no requieren su colocación en los momentos previos a la cirugía, además de no moverse (11), pero pueden dificultar la evaluación histológica de la lesión.

### TÉCNICA ROLL PARA LOCALIZACIÓN DE LESIONES NO PALPABLES DE MAMA

En 1998 el Instituto de Tumores de Milán publicó una nueva técnica para la localización de LNP mediante la inyección intralesional de radiofármacos (12): *ROLL* (*radioguided occult lesion localisation*).

Los radiofármacos se definen como cualquier producto que, cuando está preparado para su uso con una finalidad diagnóstica o terapéutica, contiene uno o más radionucleidos (isótopos radiactivos). Están compuestos por dos partes bien diferenciadas: una molécula de soporte, que condiciona la ruta metabólica del producto, y el radionucleido, que emite la radiación permitiendo la detección externa del radiofármaco y la valoración del proceso estudiado cualitativa y/o cuantitativamente.

El radionucleido utilizado tanto para los estudios linfogammagráficos como para la localización de LNP es el tecnecio ( $^{99m}\text{Tc}$ ) que emite radiación gamma. Las moléculas de soporte aprobadas para la realización de linfogammagrafía en España según la normativa legal (13) son el coloide de sulfuro y el coloide de albúmina y se diferencian por el tamaño de sus partículas.

La localización de LNP mediante *ROLL* requiere la coordinación de varias especialidades: radiología, medicina nuclear, cirugía y anatomía-patológica.

Asimismo, el tratamiento de este tipo de lesiones con esta técnica, tal como ocurre con las clásicas, implica una

serie de premisas como son: la correcta localización de la lesión, su completa exéresis quirúrgica y la obtención de márgenes adecuados.

Para la correcta localización de la LNP interviene en primer lugar el radiólogo que, bien mediante ecografía o bajo control radiológico, localiza la lesión. El especialista en medicina nuclear, maneja el radiofármaco que es inyectado en el lecho de la misma. Dado que los radiofármacos son radiotransparentes, se puede emplear en la misma inyección un pequeño volumen de contraste radiológico. De este modo, es posible controlar la punción correcta del radiotrazador sobre la LNP tanto mediante mamografía como con la lectura de la actividad isotópica en la gammacámara.

Por lo que respecta al volumen y tamaño de la molécula, la técnica, descrita en su inicio para esta indicación por el Instituto Europeo de Tumores, se realizó con macroagregados de albúmina marcados con  $^{99m}\text{Tc}$ , con un tamaño de partícula de 10-150  $\mu\text{m}$ , diluido en 0,05 cc de suero fisiológico (12).

La localización de la LNP en quirófano se realiza utilizando una sonda detectora de radiación gamma. El punto de máxima actividad corresponde al centro de la lesión, pudiéndose realizar la incisión quirúrgica en el lugar más próximo al mismo, aunque este no la condiciona.

La detección mediante la sonda permite al cirujano delimitar con precisión el área que se debe resear. Tras su extirpación, se puede marcar la pieza quirúrgica con clips metálicos o puntos de referencia con el fin de orientarla para su estudio histopatológico, o bien tomar un fileteado de los márgenes del lecho de la tumorectomía, remitiéndolos por separado. El procedimiento finaliza con la realización de una radiografía de control del material extirpado (siempre que la lesión sea senovisible o haya sido marcada con contraste radiológico durante la técnica) que nos asegure su completa exéresis con margen adecuado.

El estudio histopatológico debe incluir la tinción de los bordes de la pieza quirúrgica con tinta china, con el fin de poder medir la distancia de la lesión a los márgenes (de gran relevancia sobre todo en el caso de los carcinomas ductales *in situ*). El patólogo puede también obtener imágenes radiológicas de los distintos cortes histológicos cuando existan dudas en las lesiones de pequeño tamaño y difícil evaluación.

La utilización de radiofármacos en la práctica clínica tiene su justificación por las ventajas para el paciente, pero crea cierta inquietud en el personal sanitario por lo que respecta a las medidas de radioprotección. Es importante destacar que tanto la técnica *ROLL* como la biopsia selectiva del ganglio centinela no precisan medidas de radioprotección por las bajas dosis de actividad que se emplean (14,15). La dosis absorbida por el tejido sano es escasa (media 0,45 mGy, rango 0,05-3 mGy). La dosis absorbida por la mano del cirujano en 100 intervenciones es de 0,45 mGy, lo cual representa un 1,1% de la dosis límite anual aceptada para la población general. Como referencia, la dosis absorbida en la mama en un estudio radiológico de cribado es de 1,5-8 mGy.

En el año 2002, el Instituto Europeo de Oncología publicó los resultados de esta técnica en 812 pacientes con LNP. (16) La colocación del radiotrazador fue correcta en el 94,6% de los casos, lo que permitió la extirpación completa con margen de la lesión.

Otros autores han obtenido resultados similares que se pueden resumir en un total de 1.192 procedimientos de los cuales en un 22% se trataba de patología benigna y en un 78% de tumores malignos. La resección completa de la lesión se consiguió en conjunto en el 85,6% de los casos (Tabla I).

### ANÁLISIS COMPARATIVO ENTRE EL MARCADO CON ARPÓN Y LA TÉCNICA ROLL

En 1999 la sección de senología del Instituto Europeo de Oncología (17), publicó el primer estudio comparativo entre la técnica ROLL y la biopsia dirigida con arpón, analizando los resultados en 30 pacientes en cada grupo. Se comparó la distancia entre el centro de la lesión y los márgenes, y la concentricidad (diferencia entre la máxima y mínima distancia entre el borde de la lesión y el margen). El estudio concluyó que, con la técnica ROLL, se reduce el volumen de la pieza de extirpación encontrándose esta más centrada en la misma.

Zgajnar y cols. (18) analizaron los resultados con la técnica ROLL en 51 pacientes con LNP con diagnóstico de malignidad y lo compararon con los obtenidos previamente mediante la biopsia con arpón (19). Existen diferencias estadísticamente significativas al comparar el peso de la pieza de extirpación en ambos grupos, siendo este menor cuando se utiliza la técnica ROLL ( $p = 0,002$ ). Las tumorectomías realizadas mediante ROLL tienen en mayor porcentaje los márgenes negativos ( $p = 0,005$ ).

Nadeem y cols. (20) estudian 65 pacientes con LNP mediante ROLL y comparan los resultados con los obtenidos en las últimas 65 biopsias realizadas mediante marcado con arpón. Aprecian diferencias significativas en el tiempo quirúrgico ( $p < 0,001$ ) y en los márgenes libres ( $p < 0,001$ ) a favor de la técnica ROLL, aunque el peso de las piezas quirúrgicas es similar en ambas técnicas, siendo el volumen de las mismas algo menor en las obtenidas mediante ROLL.

Fraile y cols. (21) publican sus primeros resultados con la técnica ROLL en 65 pacientes diagnosticadas de cáncer de mama no palpable. El análisis comparativo se llevó a cabo con un grupo de 168 pacientes diagnosticadas de cáncer de mama, que habían sido programadas para la biopsia selectiva del ganglio centinela y en las que la localización de la LNP se había realizado mediante marcado con arpón. Se analizaron dos parámetros: el diámetro de la pieza de extirpación y la afectación microscópica de los márgenes. No hubo diferencias significativas en ambas técnicas. Sin embargo, los autores destacan la mayor facilidad de exéresis con la técnica ROLL y la posibilidad de combinar en un solo procedimiento, la localización de la LNP y del GC.

Dos de los trabajos que analizan comparativamente el ROLL con el marcado mediante arpón, uno de ellos europeo del *Nottingham Breast Institute* (22) y otro americano del *Lee Moffitt Cancer Center* (23), merecen especial atención al ser prospectivos y randomizados (Tabla II). En el análisis de los resultados, el estudio europeo (22) encuentra diferencias significativas en la dificultad para la localización de la LNP a favor del ROLL, no habiendo diferencias en los márgenes adecuados al comparar ambas técnicas. El estudio americano (23) destaca como más importante una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a los márgenes de resección adecuados a favor del ROLL.

La valoración global de todos los estudios analizados (Tabla II) lleva a la conclusión de que mediante ROLL se consigue la localización de las LNP de forma más precisa, obteniéndose márgenes libres en mayor porcentaje de pacientes que con el marcado con arpón.

### LOCALIZACIÓN CONJUNTA DE LESIÓN NO PALPABLE Y GANGLIO CENTINELA (GC)

La publicación del método de inyección intralesional de los radiocoloides en la biopsia selectiva del ganglio centinela, llevada a cabo por el grupo del *Netherlands Cancer Institute* de Amsterdam (24), dio pie a la utilización conjunta de ambas técnicas para la localización de las LNP y el ganglio centinela: SNOLL (*sentinel node occult lesion localisation*).

Tabla I. Resultados de las series analizadas en cuanto al estudio histopatológico de los márgenes de la pieza quirúrgica

| Autor y ref.                                    | N            | Benignas % | Malignas % | Exéresis completa % |
|---|--------------|------------|------------|---------------------|
| De Cicco C ( <i>Q J Nucl Med</i> ) (16)         | 816          | 47,4       | 52,6       | 94,6                |
| Zgajnar J ( <i>Neoplasma</i> ) (18)             | 110          | 53,6       | 46,4       | 80                  |
| Cortes M ( <i>Rev Esp Med Nucl</i> ) (27)       | 61           | 52,5       | 47,5       | 76                  |
| Fraile M ( <i>Cir Esp</i> ) (21)                | 65           | 0          | 100        | 80                  |
| Feggi L ( <i>Eur J Nucl Med</i> ) (25)          | 73           | 0          | 100        | 94,5                |
| Cortes M ( <i>Rev Esp Med Nucl</i> ) (28)       | 31           | 0          | 100        | 93,5                |
| Audisio RA ( <i>Ann R Coll Surg Engl</i> ) (29) | 36           | 0          | 100        | 80,5                |
| <b>Total</b>                                    | <b>1.192</b> | <b>22</b>  | <b>78</b>  | <b>85,6</b>         |

**Tabla II. Resultados de los cuatro estudios comparativos de biopsia con arpón de LNP y biopsia mediante utilización de radiofármacos**

| Autor y ref.                               | B arpón/resec. completa | ROLL/resec. completa |
|--|-------------------------|----------------------|
| Rampaul RS ( <i>Br J Surg</i> 2004) (22)   | 47/44 (93,6%)           | 48/46 (95,8%)        |
| Zgajnar J<br>www.neoplasma.sk/get.asp (18) | 96/43 (44%)             | 51/36 (70%)          |
| Gray RJ ( <i>Ann Surg</i> 2001) (23)       | 26/11 (43%)             | 35/26 (74%)          |
| Fraile M ( <i>Cir Esp</i> 2005) (21)       | 168/117 (69,6%)         | 65/52 (80%)          |
| Nadeem R ( <i>Breast</i> 2005) (20)        | 65/37 (57%)             | 65/54 (83%)          |
| <b>Total</b>                               | <b>402/252 (62,7%)</b>  | <b>264/214 (81%)</b> |

La técnica inicialmente se realizó en el Instituto Europeo del Cáncer mediante la inyección por vía intratumoral de una mezcla de macroagregados (0,2 ml) y microagregados (0,2 ml) de albúmina coloidal marcada con 99 m Tc. Los macroagregados, con molécula de mayor tamaño, permanecerían en el punto de inyección, mientras que los microagregados, difundirían a través de los linfáticos hasta el ganglio centinela (GC).

En 2001, Luciano Feggi (25) propuso para SNOLL la utilización de un solo radiofármaco compuesto de coloide de albúmina marcado con alta actividad y concentración de 99 m Tc (*Nanocoll*, *Nycomed Amersham Sorin*, Saluggia, Italia) y con un tamaño medio de partícula menor de 80 µm. El radiotrazador es inyectado, utilizando un volumen total de 0,3-0,4 ml, de forma que la mitad de la dosis se administra por vía intratumoral y la otra mitad más superficial, por vía subdérmica, pero próxima al tumor. La tasa de detección de la LNP fue del 100% y del GC del 97,3% (Tabla III).

Posteriormente, de Ciccio (26) publicó un estudio comparativo analizando la técnica en función de tres vías de inyección y utilizando los dos tipos de radiotrazador, de forma única o combinada, en un total de 227 pacientes distribuidos del siguiente modo:

—Grupo I. Inyección de macroagregados de albúmina intratumoral y nanocoll peritumoral.

—Grupo II. Macroagregados de albúmina intratumoral y nanocoll por vía subdérmica.

—Grupo III. Una sola inyección de nanocoll intratumoral.

En el grupo I la tasa de detección del GC fue del 80,6%; en el grupo II del 98,8% y en el grupo III del 88,6% siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ). El autor concluyó que la inyección realizada en el grupo II representa el método más preciso para la localización conjunta de la LNP y el GC (SNOLL).

Actualmente (como queda reflejado en la tabla III), no hay acuerdo en cuanto a la utilización de un solo radiofármaco para la localización de la LNP y el GC o, si es necesaria la utilización de moléculas de distinto tamaño para que la técnica tenga una mayor eficacia en cuanto a la localización conjunta.

## CONCLUSIONES

La técnica *ROLL* para la localización de LNP de mama es, al menos, tan eficaz como las técnicas habituales, según muestran los resultados de la literatura.

La tasa global de resecciones completas con margen libre es superior con *ROLL* que con la biopsia dirigida con arpón (80 vs. 62,7%).

La utilización de radiotrazadores permite en un solo proceso la localización de la lesión maligna no palpable y la biopsia del ganglio centinela.

No es necesario adoptar medidas precisas especiales de radioprotección ya que la radiación absorbida por los profesionales y personal auxiliar implicados dista mucho de las dosis mínimas aceptadas.

La dificultad de esta técnica estriba en la necesidad de disponer de un servicio de medicina nuclear y la coordinación de las cuatro especialidades implicadas.

**Tabla III. Radiofármacos y tasa de detección de LNP y GC**

| Autor y Ref.  | N          | Radiofármaco                          | TD LNP %    | TD GC %     |
|---|------------|---------------------------------------|-------------|-------------|
| Feggi L ( <i>Eur J Nucl Med</i> ) (25)                  | 73         | NC                                    | 100         | 97,3        |
| Patel A ( <i>Eur J Surg Oncol</i> ) (30)                | 20         | NC + contraste RX                     | 100         | 100         |
| De Ciccio C. ( <i>Eur J Nucl Med Mol Imaging</i> ) (26) | 227        | G I: MA intratumoral + NC peritumoral | 100         | 80,6        |
|   |            | G II: MA intratumoral + NC subdérmico |             | 98,8        |
|   |            | G III: NC intratumoral                |             | 88,6        |
| Fraile M ( <i>Cir Esp</i> ) (21)                        | 65         | NC                                    | 100         | 98,5        |
| Cortes M ( <i>Rev Esp Med Nucl</i> ) (28)               | 31         | MA + NC                               | 93,5        | 90          |
| <b>Total</b>  | <b>416</b> |                                       | <b>98,7</b> | <b>93,4</b> |

NC = Nanocoll; MA = Macroagregados de albúmina; TD = Tasa de detección.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Saphiro S. Periodic screening for breast cancer. The HIP randomized controlled trial. Health insurance plan. *J Natl Cancer Ins Monogr* 1997; 22: 27-30.
2. Alexander FE, Anderson TJ, Brown HK, Forrest AP, Hepburn W, Kirkpatrick AE, et al. 14 years of follow-up from the Edinburgh randomized trial of breast cancer screening. *Lancet* 1999; 353: 1903-8.
3. Miller AB, To T, Baines CJ, Wall C. The canadian national breast screening study-1: breast cancer mortality after 11 to 16 years of follow-up. A randomized screening trial of mammography in women aged 40 to 49 years. *Ann Intern Med* 2002; 137: 305-12.
4. Miller AB, To T, Baines CJ, Wall C. Canadian national breast screening study-2 13 years results of a randomized trial in women aged 50-59 years. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92 (18): 1490-9.
5. Duffy SW, Tabar L, Chen HH, Holmqvist M, Yen MF, Abdsalah S, et al. The impact of organized mammography service screening on breast carcinoma mortality in seven Sweden counties. *Cancer* 2002; 95: 458-69.
6. Andersson I, Janzon L. Reduced breast cancer mortality in women under age 50: update results from the Malmo Mammographic Screening Program. *J Natl Cancer Inst monogr.* 1977; 22: 63-7.
7. Bjurstan N, Bjorneld L, Duffy SW. The Gothenburg breast screening trial: first results on mortality, incidence and mode of detection for women ages 39-49 years a randomization. *Cancer* 1977; 80: 2091-9.
8. Tabar L, Vitak B, Chen HH, Duffy SW, Yen MF, Chiang CF, et al. Swedish two-county trial twenty years later. Update mortality results and new insights from long-term follow-up. *Radiol Clin North Am* 2000; 38 (4): 625-51.
9. Kopans DB. Colocación de agujas para biopsia por métodos guiados por imagen. En: La mama. Kopans DB. Editorial Marban; 1999.
10. Langlois S, Carter ML. Carbon localisation of impalpable mammographic abnormalities. *Australas Radiol* 1991; 35: 237-41.
11. Canavese G, Catturich A, Vecchio C, Tomei D, Estieme M, Moresco L, et al. Preoperative localization of nonpalpable lesions in breast cancer by charcoal suspension. *Eur J Surg Oncol* 1995; 21: 47-9.
12. Luini A, Zurrada S, Galimberti V, Paganelli G. Radioguided surgery of occult breast lesions. *Eur J Cancer* 1998; 34: 204-5.
13. Cortés-Blanco A, Esteban J. Radiofármacos de uso humano: marco legal e indicaciones clínicas autorizadas en España. *Seguridad Nuclear* 2003; 26: 5-15.
14. Cremoseri M, Ferrari M, Sacco E, Rossi A, Cicco C, Leonardi L, et al. Radiation protection in radioguided surgery of breast cancer. *Nucl Med Comm* 1999; 20: 919-24.
15. Ferrari M, Cremoseri M, Sacco E, Rossi A, Leonardi L, Luini A, et al. Radioprotezione nell'impiego dei traccianti nella chirurgia radioguidata della mammella. *Radiol Med* 1998; 96: 607-11.
16. De Cicco C, Pizzamiglio M, Trifiso G, Luini A, Ferrari M, Prisco G, et al. Radioguided occult lesion localisation (ROLL) an surgical biopsy in breast cancer. Technical aspects. *Q J N Med* 2002; 46 (2): 145-51.
17. Luini A, Zurrada S, Paganelli G, Galimberti V, Sacchini V, Monti S, et al. Comparison of radioguided excision with wire localization of occult breast lesions. *Br J Surg* 1999; 86: 522-5.
18. Zgajnar J, Hocevar M, Frkovic-Grazio S, Hertl K, Schwarzbartl-Perec A, Schweiger E, et al. Radioguided occult lesion localization (ROLL) of the nonpalpable breast lesions. <http://www.neoplasma.sk/get.asp>.
19. Basic N, Zgajnar J, Hocevar M, Rener M, Frkovic-Grazio S, et al. Breast biopsy with wire localization: factors influencing complete excision of nonpalpable carcinoma. *Eur Radiol* 2002; 12: 2684-9.
20. Nadeem R, Chagla LS, Harris O, Desmond S, Thind R, Titterrell C, et al. Occult breast lesions: a comparison between radioguided occult lesion localisation (ROLL) vs. wire-guided lumpectomy (WGL). *Breast* 2005; 14 (4): 283-9.
21. Fraile M, Mariscal A, Lorenzo C, Solá M, Julián FJ, Gubern JM, et al. Radiolocalización de lesiones mamarias no palpables combinada con la biopsia del ganglio centinela en mujeres con cáncer de mama. *Cir Esp* 2005; 77 (1): 36-9.
22. Rampaul RS, Bagnall M, Burrell H, Pindor SE, Evans AJ, Macmillan RD. Randomized clinical trial comparing radioisotope occult lesion localization and wire-guided excision for biopsy of occult breast lesions. *Br J Surg* 2004; 91 (12): 1575-7.
23. Gray RJ, Salud C, Nguyen K, Dauway E, Friedland J, Berman C, et al. Randomized prospective evaluation of a novel technique for biopsy or lumpectomy of nonpalpable breast lesions: radioactive seed versus wire localization. *Ann Surg* 2001; 8: 711-5.
24. Valdés-Olmos RA, Jansen L, Hoefnagel CA, Nieweg OE, Muller SH, Rutgers JL, et al. Evaluation of mammary lymphoscintigraphy by a single intratumoral injection for sentinel node identification. *J Nucl Med* 2000; 41: 1500-6.
25. Feggi L, Basaglia E, Corcione S, Querzoli P, Soliani G, Ascanelli S, et al. An original approach in the diagnosis of early breast cancer: use of the same radiopharmaceutical for both non-palpable lesions and sentinel node localisation. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 1589-96.
26. De Cicco C, Trifiro G, Intra M, Marotta G, Ciprian A, Frasson A, et al. Optimised nuclear medicine method for tumor marking and sentinel node detection in occult primary breast lesions. *Eur J Nucl Med Imaging* 2004; 31 (3): 349-54.
27. Cortés M, Pardo R, Soriano A, García A, Ruiz M, Poblete V, et al. Radioguided occult breast lesion location (ROLL). *Rev Esp Med Nucl* 2005; 24 (6): 374-9.
28. Cortes M, Bajén MT, Gil M, Benito E, Moreno A, Gumá A, et al. Localización simultánea de neoplasias de mama no palpables y estudio del ganglio centinela (GC) mediante técnicas radioisotópicas. *Rev Esp Med Nucl* 2005; 24 (2): 101-6.
29. Audiso RA, Nadeem R, Harris O, Desmond S, Thind R, Chagla LS. Radioguided occult lesion localisation (ROLL) is available in the UK for impalpable breast lesions. *Ann R Coll Surg Engl* 2005; 87 (2): 92-5.
30. Patel A, Pain SJ, Britton P, Sinnatamby R, Warren R, Brow L, et al. Radioguided occult lesion localisation (ROLL) and sentinel node biopsy for impalpable invasive breast cancer. *Eur J Sur Oncol* 2004; 30 (9): 918-23.