

Disección axilar selectiva en el cáncer de mama: la técnica del ganglio centinela

Dres. Bernardo Aizen⁽¹⁾; Fernando Simonet⁽²⁾; Fernando Lago⁽³⁾; Gonzalo Ardao⁽⁶⁾; Oscar Alonso⁽⁶⁾; Gabriela Díaz⁽⁶⁾; Gabriela Gualco⁽⁶⁾; Jorge Horvath⁽⁴⁾; Richard Viera⁽⁵⁾; Robinson Rodríguez⁽⁶⁾; Víctor Machin⁽⁶⁾; Dolly Barreto⁽⁶⁾; Alejandro Rodríguez⁽⁶⁾; Carlos Larrieux⁽⁶⁾; Karina Lombardo⁽⁶⁾; Guianeya Santander⁽⁶⁾; E. Lima⁽⁶⁾

Resumen

Se presenta la serie de validación de la técnica del ganglio centinela para el manejo selectivo de la axila en el cáncer de mama. Las tasas de identificación (95%) y el valor predictivonegativo (95%) avalan su eficacia en la predicción del compromiso axilar por carcinoma mamario.

Palabras Clave:

Biopsia del nódulo linfático centinela
Axila
Neoplasmas de la mama

Abstract

The paper reports initial experience with the technique involving identification of sentinel lymph

Presentado en la sesión científica de la Sociedad de Cirugía del Uruguay el 4 de julio de 2002.

- (1) Director Unidad de Mastología HCFFAA
- (2) Prof. Agdo. y Prof. Adj. Cátedra Medicina Nuclear - Facultad de Medicina
- (3) Jefe Servicio Anatomía patológica - HCFFAA
- (4) Jefe Diagnóstico Mamario - HCFFAA
- (5) Jefe Servicio Oncología - HCFFAA
- (6) Integrante de la Unidad de Mastología del HCFFAA

Correspondencia:

*Benito Blanco 986/102 CP 11.300 - Montevideo
Mail: mastologia@adinet.com.uy - Dr. B. Aizen
Montevideo Uruguay*

Trabajo de la Seccional de Mastología del Departamento de Cirugía del Hospital Central de las Fuerzas Armadas

ph node in selective management of axilla in patients suffering from breast cancer.

Identification rate (95 %) and predictive accuracy value (95 %) validates efficiency of procedure as adequate for prediction of Axillary status in breast carcinoma.

Key Words

Sentinel Lymph Node Biopsy
Axilla
Breast Neoplasms

Introducción

Los conceptos patológicos y terapéuticos del cáncer de mama están en continua evolución. Las campañas de tamizaje poblacional detectan lesiones tempranas, no palpables, en número creciente.

En ese sentido, las técnicas quirúrgicas buscan limitar la magnitud de las resecciones, preservando la estética sin desmedro del resultado oncológico.

De igual modo, la cirugía axilar redefine su rol (estadificador y/o terapéutico) y su magnitud.

Los autores presentan su experiencia inicial en el manejo selectivo de la axila en el cáncer de mama, mediante la identificación y estudio histológico del ganglio centinela, confrontando sus resultados con los del vaciamiento axilar total (serie de validación técnica)

Material y Método

En el período comprendido entre enero de 1998 y diciembre de 2000, 20 pacientes son objeto de resección y estudio histológico del ganglio centinela axilar, lo que es confrontado con el resultado histopatológico del vaciamiento axilar total (niveles I, II, III) practicado a continuación del precedente, en el mismo acto quirúrgico.

La experiencia se desarrolla en la Unidad de Mastología del Hospital Central de las Fuerzas Armadas, en colaboración con la Cátedra de Medicina Nuclear de la Facultad de Medicina.

La serie incluye lesiones menores de 2 cm. de diámetro (T1), en 16 casos y mayores en 3 (T2), el restante corresponde a una lesión mamaria central (Enfermedad de Paget) reseca un año antes del estudio axilar.

Su topografía es en el cuadrante supero externo en 15 casos, cuadrante infero externo en 3, cuadrante supero interno en un paciente y el ya señalado tumor central (figura 1)

La técnica de identificación es doble, con el uso del mapeo linfático por inyección de coloide radioactivo, simultáneamente con el uso de colorantes vitales (blue-dye), basándonos en consecuencia en la detección instrumental y visual simultánea.

La inyección de sustancia radioactiva es realizada en las 6-12hs. previas a la cirugía, mediante el uso de coloide de rhenio a dosis de 4 milicurie, en un volumen de 1cc, fraccionado en 5 punciones, cuatro de ellas peritumorales y la restante intradérmica.

Se comprueba el drenaje al ganglio centinela de la axila homolateral en 19 pacientes (figura2) y a la región subclavicular en el restante.

De igual modo y en el preoperatorio inmediato, se inyectan 2-3 cc de colorante vital (Pathen- blue al 2,5%) en topografía supralesional y subcutánea (figura 3) para evitar el eventual tatuaje permanente de la piel respectiva.

Figura 1. Topografía y tamaño lesional.



Figura 1. Topografía y tamaño lesional.

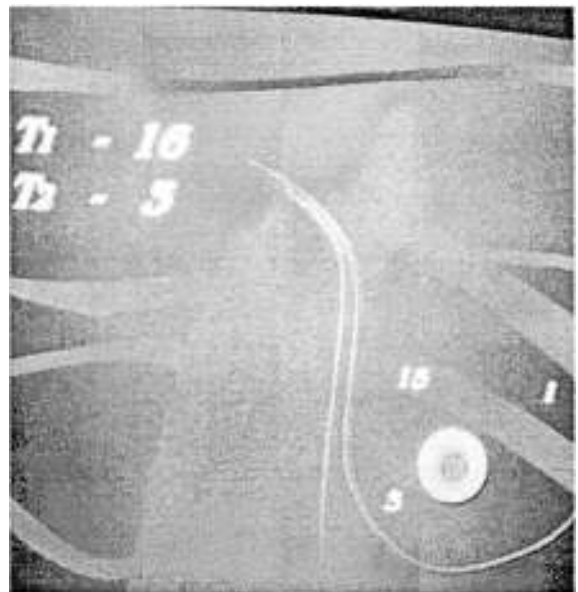


Figura 2. Linfografía preoperatoria. Migración a axila homolateral.



Figura 3. Inyección del colorante vital. Emplazamiento incisión axilar

En la paciente ya intervenida previamente, la inyección es periareolar externa (enfrentada a la axila)

Es de destacar que la difusión del colorante es favorecida por el masaje mamario suave en dirección a la axila homolateral.

El emplazado de la incisión es determinado por el área de mayor radioactividad detectada con la sonda del contador portátil.

Inmediatamente de efectuada la misma, el linfático aferente, teñido de azul, es claramente visible (figura 4), la disección en profundidad con guía instrumental y visual permite resear el "complejo ganglio centinela", que incluye todo el tejido coloreado y/o radioactivo (figura 5).

Es de destacar que la exploración digital completa la precedente y la presencia de nódulos palpables obliga a su extracción.

Por último la radioactividad residual de la axila debe ser inferior al 10% de la inicial, lo que certifica la resección completa y adecuada.

El ganglio centinela y el vaciamiento axilar total fueron procesados por separado (figura 6) tanto con técnicas de Hematoxilina- Eosina e Inmunoquímica por operadores independientes.



Figura 4. Incisión Linfático Aferente "azul"



Figura 5. Resección Complejo Ganglio Centinela "Azul"

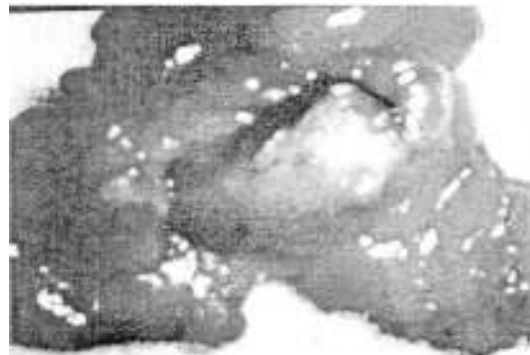


Figura 6. Pieza de resección. Complejo Ganglio Centinela Axilar diferido, el que hasta el presente no ha alterado sus resultados.

La identificación del mismo fue posible en el 95% de los casos (19/20), escapando a las posibilidades del procedimiento la paciente cuya migración se efectúa a la región subclavicular.

En 16 casos la detección fue visual e instrumental; en 4, que correspondieron al inicio de la experiencia, fue determinante la visualización del colorante azul.

De la comparación de los estudios histológicos, se destaca que el procedimiento tiene una eficacia del 95% (18/19) y un valor predictivo negativo del 95% (18/19), correspondiendo el falso negativo a la paciente con resección tumoral previa alejada.

Es de consignar que en el 66% de los casos (4/6), el ganglio marcado es el único positivo detectado luego del estudio axilar total.

Si bien el seguimiento es corto, a la fecha no se han detectado recidivas axilares.

De igual modo y con la prueba de validación concluida, el procedimiento es realizado posteriormente con criterio asistencial en 20 casos adicionales sin morbilidad detectable, con excepción de 2 seromas que requieren evacuación por punción.

En el presente, la resección ganglionar es sometida a estudio histológico por congelación, que de ser positiva determina la disección axilar total; el análisis intraoperatorio es confrontado con el estudio histológico.

Sin embargo, si éste detectara compromiso tumoral de adenopatías reseçadas que inicialmente se valoraron como negativas, se procede a cirugía axilar diferida, de lo que es advertida la paciente al inicio del tratamiento.

Comentario

El objetivo del vaciamiento axilar en la cirugía del cáncer de mama ha sido objeto de continua revisión y sus indicaciones estadificadoras y/o terapéuticas tiene detractores y defensores.

Es así que el análisis del National Cancer Data Base Study de 50.000 pacientes sometidas a cirugía conservadora con o sin disección axilar, demuestra un beneficio en la sobrevida del 10% a favor de los primeros (94% vs 85% a 10 años) lo que sugiere el valor terapéutico de la disección axilar.⁽¹⁾

En el mismo sentido, la sobrevida a largo plazo aumenta en la cirugía de las lesiones tempranas, en cuanto aumenta el número de adenopatías no colonizadas reseçadas (< 10 : 66% a 10 a; >15 : 82% a 10 a) lo que se postula sea debido al valor terapéutico de la resección de micrometástasis, presentes, pero no detectadas por las técnicas histológicas convencionales, siendo axilas "falsamente negativas".⁽²⁾

Un análisis detallado de los resultados del NSA-BP - B04 revela que las pacientes objeto de cirugía axilar tuvieron menores tasas de recidiva local pero sobre todo menor incidencia de fracasos sistémicos (metástasis) lo que objetiva el valor terapéutico que el estudio pretende soslayar.⁽³⁾

El estudio con técnicas de inmunohistoquímica de axilas declaradas por histología convencional detectó un 9% de micrometástasis y en su presencia la sobrevida a 5 años desciende (79% vs 88%)⁽⁴⁾

El vaciamiento axilar es terapéutico en presencia de metástasis ganglionares, con prolongación de la sobrevida 5-10% según estadio, e innecesario en axilas no colonizadas.⁽⁵⁾

Por otra parte, su morbilidad no es despreciable (dolor 30%; edema de brazo 15-30%; limitaciones de la motricidad 10-15%) lo que torna indispensable seleccionar sus indicaciones.⁽⁶⁾

El objetivo en consecuencia, es definir el compromiso axilar para proceder a su terapéutica quirúrgica en casos de metástasis ganglionares y abstenerse cuando no existiera.

El vaciamiento axilar, si es indicado, debe ser completo (niveles I, II, III).

El compromiso axilar detectable aumenta con el número de ganglios resecaados; es así que Borgen en lesiones tempranas destaca un 5% adicional de colonización axilar cuando la resección incluye más de 10 unidades. ⁽⁷⁾

Por otra parte, ⁽⁸⁾ se destaca que el vaciamiento axilar I, II logra adecuada información pronóstica en el 97,3% de los casos, pero es insuficiente como medida terapéutica, con hasta 31% de adenopatías colonizadas persistentes en los ganglios interpectorales o en el nivel III axilar.

El vaciamiento axilar completo erradica la enfermedad a ese nivel y conlleva tasas de recidiva cercanas al 0%. ⁽⁹⁾

Si el objetivo es definir el estado de la axila para obrar en consecuencia, es claro que el examen físico, aun por medio de la palpación intraoperatoria es insuficiente, ya que el error predictivo es superior al 40%. ⁽¹⁰⁾

Otros ⁽⁵⁾, proponen obviar la cirugía axilar en tumores con baja incidencia estadística de colonización (T1a en ancianos: 2%; D.C.I.S: 0,5% - 1,3%; carcinoma microinvasor: 3,6% de N+).

Greco ⁽¹¹⁾ analiza las tasas de recidiva axilar a 5 años, destacando que en lesiones T1 a-b sin factores biológicos desfavorables, las mismas son inferiores al 2-5 %; en consecuencia postula omitir el vaciamiento en lesiones menores de 1 cm. y con este manejo ostenta tasas de recidiva axilar del 2% y de metástasis a distancia del 6%.

El uso de variables tumorales en la predicción de la colonización axilar es en todos los casos aproximado, aun en el cáncer ductal in situ, donde por defectos de tipificación histológica pueden detectarse adenopatías metastásicas en algunos casos.

Veronesi ⁽⁹⁾ introduce el concepto de la progresión ascendente y ordenada del compromiso ganglionar axilar; si el nivel I (llave de la axila) está colonizado, hay hasta 40% de adenopatías altas, mientras que si no lo está, la eventualidad de otras adenopatías metastásicas "salteadas" (skip metástases) es de sólo 1-2%.

En este sentido, el ganglio centinela es definido como la primera adenopatía regional tributaria de un tumor; su valor es que si no está colonizado, permite predecir la ausencia de compromiso de las restantes.

Si bien Cabañas y Morton publican su utilización en cáncer de pene y melanomas ⁽¹²⁻¹³⁾, es Krag en 1993 ⁽¹⁴⁾ quien introduce su aplicabilidad en la patología mamaria.

El principio metodológico consiste en inyección de sustancia radioactiva o colorantes vitales en topografía tumoral y su detección en la región ganglionar correspondiente; la adenopatía así resecaada y su estudio histológico revela el eventual compromiso ganglionar, indicador de disección axilar total, o lo excluye y la desaconseja. ^(15, 16, 17, 18)

La técnica consiste en la inyección adyacente al tumor de sustancias radioactivas (albúmina humana marcada con Tecnesio 99) en el período de las 6-12 horas previas a la cirugía y el análisis de su migración por linfografía con gammacámara.

El sitio inicial de drenaje regional señala el emplazamiento de la incisión, el tejido axilar con señal acústica detectada por la sonda del instrumento portátil es así resecaado.

De igual modo, la técnica del colorante vital (Isosulfan blue al 1%, Pathen Blue al 2,5%) consiste en la inyección subcutánea supratumoral de este, el que difunde y colorea de azul el linfático aferente y la adenopatía a estudiar, las que son resecaadas.

La técnica del colorante vital mejora con la experiencia, Giuliano reporta 65,5% de identificación inicial que llegan a valores cercanos al 100% en la segunda centena de casos realizados. ⁽¹⁷⁾

En cuanto a la técnica radioisotópica, la misma implica la resección de toda adenopatía con conteo superior en 10% al basal; el incluir la resección de las adenopatías "tibias" baja la incidencia de falsos negativos del 13 al 6%. ⁽¹⁹⁾

Por último, los mejores resultados se logran con la combinación de ambos procedimientos. El Me-

morial Hospital (New York) reporta tasas de identificación del 80% con el uso de colorantes y 85% con radioisótopos; la combinación de ambos métodos logra tasas de detección del 93%.⁽¹⁵⁾

En igual sentido, Carlson publica tasas de identificación más altas y menos incidencia de falsos negativos con la técnica combinada (5%), que con la radioisotópica pura (11%).⁽²⁰⁾

Recientes publicaciones revelan tasas de identificación con técnicas combinadas del 97% (1940/2000), sin embargo destacan que con la experiencia el valor del colorante pierde significación y la tasa de detección exclusiva del mismo cae del 12% al 2%.⁽²¹⁾

Los autores destacan que la inyección debe hacerse en topografía tumoral⁽²²⁾, ya que si es alejada puede determinarse aparición de hasta un 50% de falsos centinelas; la experiencia del M.D Anderson Cancer Center resalta el valor del abordaje periareolar en todos los casos, con el consiguiente beneficio en portadores de lesiones no palpables.^(23, 24)

La difusión del radiocoloide se ve facilitada por su inyección intradérmica (97%) con respecto a la peritumoral (78%) y es recomendada por muchos.^(24, 25, 26) La inyección del colorante vital debe ser hecha en el tejido celular subcutáneo para evitar el tatuaje de la piel, que en algunos casos puede ser definitivo.

El así llamado ganglio centinela corresponde en realidad a un complejo linfo-adiposo que incluye 1,8 +/- 1,1 ganglios promedio, los mismos se topografían en el 90% en el nivel I de la axila, pero en el 20% de los casos corresponde a la segunda adenopatía identificada^(15, 27). Las mismas son con frecuencia múltiples (más de 4 en el 15% de los casos) y solo la resección de todo tejido azul o con señal radioactiva asegura la correcta estadificación axilar.⁽²⁸⁾

En caso de positividad, el ganglio centinela es la única adenopatía axilar metastásica en el 40 - 60% de los casos^(27, 29), sin embargo Morrow je-

rarquiza que hasta en el 50% de las pacientes hay otras metástasis ganglionares que obligan a la disección axilar total.⁽³⁰⁾

El estudio histopatológico del ganglio resecado es al inicio por congelación con técnicas convencionales (hematoxilina-eosina), su negatividad lleva a la histología diferida donde a la precedente se le agrega la inmunohistoquímica y la reacción en cadena de la transcriptasa inversa (RT - PCR).

El estudio histológico por congelación detecta solo la mitad de los positivos⁽¹⁵⁾ siendo los restantes evidenciados por técnica inmunohistoquímica (10%) y RT-PCR (30%).

La especificidad de las técnicas precedentes es tal que la detección de mamaglobina (M.M.G), específica del tejido mamario adulto, por técnica de RT-PCR, no registra falsos negativos en el estudio histológico ganglionar. Sin embargo, las técnicas de inmunohistoquímica detectan células epiteliales pero no aseguran su carácter maligno y se postula que las mismas pueden ser de origen embólico por los procedimientos invasivos percutáneos previos.^(31,32)

La escuela de Milán jerarquiza el diagnóstico intraoperatorio⁽³³⁾, con técnica de congelación en nitrógeno líquido y con múltiples secciones ganglionares (c/50um, mínimo 30) logran el diagnóstico con técnicas histológicas convencionales en el 96,7% de los casos y en solo 3 pacientes (4%) la inmunohistoquímica fue confirmatoria pero no alteró el resultado de la precedente.

En su serie el valor predictivo negativo del diagnóstico por congelación fue del 94,1%.

Recientes publicaciones actualizan su experiencia con una incidencia de falsos negativos de solo el 2,7%⁽³⁴⁾ Otros⁽³⁵⁾, cuestionan esta conducta y reservan el diagnóstico intraoperatorio para lesiones de mayor tamaño (T2) ya que en tumores iniciales sus resultados no son concluyentes y es el estudio histológico diferido el que puede excluir con seguridad la necesidad de vaciamiento axilar.⁽³¹⁾

La presencia de micrometástasis ganglionares (menores de 1-2 mm) es de valor oncológico, tan-

to pronóstico como terapéutico, controversia que escapa a esta publicación; de todos modos su detección en el centinela predice otras metástasis axilares en el 7% de los casos, mientras que las macro metástasis lo hacen en el 55%.⁽³⁶⁾

Giuliano y col. cuestionan la indicación de cirugía axilar total cuando el centinela solo detecta microcolonización. En su serie, destaca 16% de micrometástasis la que en el 42% de los casos fueron detectadas por inmunohistoquímica y en el 15% en forma exclusiva por ésta.

Estas últimas se asociaron a axilas libres de colonización en el 94% de las pacientes y la disección global es cuestionable a su juicio.⁽³⁷⁾

Las contraindicaciones del procedimiento se resumen en el cuadro 1, según fueron definidas en la reunión de Consenso Norteamericano en 1998.⁽³⁸⁾

<p>GANGLIO CENTINELA CONTRAINDICACIONES Adenopatías palpables Tumor multicéntrico Tumor mayor 5 cm. Radioterapia previa Cirugía previa Consenso USA - 1998</p> <p style="text-align: center;">Cuadro 1</p>
--

Contraindicaciones

Es de destacar que la cirugía y la radioterapia efectuada en los 6 meses previos contraindican la técnica y altera los resultados, lo que ocurrió en el falso negativo de la presente serie; por el contrario, las biopsias histológicas percutáneas, por disparo automático o asistidas por vacío, no afectan sus conclusiones.⁽³⁹⁻⁴⁰⁾

Por último, el cáncer ductal in situ voluminoso y de alto grado es candidato al procedimiento por la incidencia de adenopatías axilares (0,5-2%).⁽⁵⁾

El valor estadificador y terapéutico de la cirugía mamaria interna es aun controversial⁽⁴¹⁾; la pesquisa del centinela a ese nivel revela 12% de positividad (10/80) sin embargo 60% de las lesiones están topografiadas en el cuadrante superior y externo de la mama y todas se acompañan de axila colonizada.⁽⁴²⁾

En base a consideraciones de costo beneficio, se propone la ultrasonografía axilar y punción citológica ecoguiada de adenopatías sospechosas de ser metastasiadas, los autores⁽⁴³⁾ reportan 86% de acierto con la técnica, con lo que puede omitirse la identificación del ganglio centinela para proceder de inicio a la disección axilar total, con la consecuente reducción de costos.

Los resultados del procedimiento lo avalan. El Memorial Hospital de Nueva York^(21, 29, 44) reporta tasas de identificación del 93%, único positivo del 61% y falsos negativos del 5%; recientes revisiones de 2000 procedimientos, revelan efectividad del 95%.

Es de destacar, que la tasa de falsos negativos del 5% compara favorablemente con el 10% publicado respecto al vaciamiento ganglionar total en esa institución en el pasado, lo que se explica por el estudio más detallado de pocas adenopatías, impracticable para la valoración axilar total.

De igual modo, es de consignar que el falso negativo real es del 0,7% en lesiones T1 (5/15%) y 1-2 % en T2 (5%/20-40%) que lo hacen aceptable.

El Instituto Europeo de Oncología reporta tasas de identificación del 98%, eficacia del 97,5% y único ganglio positivo del 40%, es de destacar que en lesiones tempranas (T1) el acierto diagnóstico es del 100%.⁽¹⁸⁾

El análisis de 3244 biopsias realizadas en el período de 5 años revela 99% de identificación y solo 2,7% de falsos negativos, sin recidivas detectables en seguimiento de 39 meses promedio.^(18,34)

Giuliano y colaboradores⁽⁴⁵⁾ reportan tasas de identificación del 100%, con valor predictivo del

99%, 66% de único positivo y seguimiento libre de recidiva superior a 40 meses.

Por último, una revisión multiinstitucional del National Cancer Institute (USA) publica efectividad del 98,4% y falsos negativos del 4,4%.⁽⁴⁶⁾

La jerarquía, magnitud y resultados publicados certifican la validez del procedimiento.

Con Borgen⁽⁴⁴⁾, concluiremos que la detección y estudio del ganglio centinela es al momento, el mejor método disponible para determinar la colonización ganglionar axilar en el cáncer de mama y proceder a su tratamiento quirúrgico si existiera.

El manejo selectivo de la axila, en base a esta técnica, ha sustituido, a nuestro juicio, al vaciamiento axilar rutinario en el carcinoma mamario, en muchos casos innecesario y con frecuencia mórbido.

Sin embargo, se debe estar atento al resultado de los numerosos estudios en curso, para valorar definitivamente este concepto aplicable hoy en día en los grandes centros de tratamiento de la patología tumoral de la mama.

Bibliografía

- Bland K.I, Scott-Conner E.H, Menck H. Axillary dissection in breast conserving surgery for stage I and II breast cancer, A National Cancer Data Base study of omission and implications for survival- J.Am. Coll.Surg. 1999. 188:586.
- Sosa J.A, Drener-West.M, Gusev Y. Association between extent of axillary lymph node dissection and survival in patients with stage I breast cancer-Ann. Surg. Oncol. 1998. 5:140.
- Moore M.P, Kinne D.W. Axillary lymphadenectomy: a diagnostic and therapeutic procedure. J. Surg. Oncol 1997. 66:2.
- International (Ludwig) Breast Cancer Study Group. Prognostic importance of occult axillary lymph node micrometastases from breast cancers. Lancet 1990. 335:1565.
- Morrow M. 10th International Congress of Breast Diseases of the Senologic International Society- Porto- Portugal. 1998.
- Warmuth M.A, Bowen. G, Prosnitz L.R. Complications of axillary lymph node dissection of carcinoma of the breast: A report based on a patient survey. Cancer 1998. 83:1362.
- Port E.R, Tan L.K, Borgen P.I. Incidence of axillary lymph node metastases en T1a and T1b breast carcinoma. Ann. Surg. Oncol. 1998. 5:23.
- Senofsky G.M, Moffat F.L, Davis K. Total axillary lymphadenectomy in the management of breast cancer. Arch. Surg. 1991. 126:1336.
- Veronesi U., Galimberti U., Zurrieda S. Prognostic significance of number and level of axillary node metastases in breast cancer. The Breast 1993. 2:224.
- Christensen S.B., Jansson C. Axillary biopsy compared with dissection in the staging of lymph nodes in operable breast cancer. Eur. J.Surg. 159:159; 1993.
- Greco M.; Agresti R., Cascinelli N. Breast cancer patients treated without axillary surgery: clinical implications and biological analysis. Ann. Surg. 2000. 232:1.
- Cabañas R. An approach for the treatment of penile carcinoma. Cancer 1977. 39:456.
- Morton D.L, Wen D.R, Wong J.E. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. Arch. Surg. 1992. 127:392.
- Krag D.N, Weaver D.L., Alex J.C. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. Surg. Oncol . 1993. 2:335.
- O'Hea B., Mill K., Cody III H.S. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: Inicial experience at Memorial Sloan Kettering Cancer Center. J Ann Coll. Surg. 1998. 186:423.
- Turner R.R., Ollilla D.W., Giuliano A.E. Histopathologic validation of the sentinel lymph node hypothesis for breast carcinoma. Ann. Surg. 1997. 226:271.
- Giuliano A., Kirgan D., Guerther. M. Lymphatic Mapping and Sentinel Lymphadenectomy for breast cancer. Ann Surg. 1994. 220:391.
- Veronesi U., Paganelli G., Galimberti U. Sentinel node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph nodes. Lancet 1997. 349:1864.
- Martin R.C., Edwards M.J, Wong S.L. Practical guidelines for optimal gamma probe detection of sentinel lymph nodes in breast cancer. Surgery 2000. 128:139.
- Mc Masters K.M, Tuttle T.M., Carlson D.J. 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. 18:2560.
- Derossis A.M., Borgen P.I, Cody III H.S. A trend analysis of the relative value of sentinel biopsy for breast cancer. J. Am. Coll. Sur. 2001. 193:473.

22. Canavese G, Gipponi M., Caturich A. Pattern of lymphatic drainage to the sentinel lymph node in breast cancer patients. *J. Sur. Oncol.* 2000. 74:69.
23. Klimberg J.S, Rubio I., Hery R. Subaerolar versus peritumoral injection for localization of the sentinel lymph node. *Ann. Surg.* 1999. 229:860.
24. Tuttle M.O, Zogakis T.G, Singletary E. A review of technical aspects of sentinel lymph node identification for breast cancer. *J. Am. Coll. Surg.* 2002. 195:261.
25. Linehan D.C, Hill A.D.K, Akhurst J. Intradermal radiocolloid and intraparenchymal blue dye injections optimize sentinel node identification in breast cancer patients. *Am. Surg. Oncol.* 1999. 6:450.
26. Tuttle M.O, Zogakis T.G, Dunst C.M. A review of technical aspects of sentinel lymph node identification for breast cancer. *J. Am. Coll. Surg.* 2002. 195:261.
27. Giuliano A.E, Jones R.C, Brennan M. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 1997. 15:2345.
28. Mc Carter M.D, Yeung M., Fey J. The breast cancer patient with multiple sentinel nodes. When to stop? *J. Am. Coll. Surg.* 2001. 492:692.
29. Hill A, Tran B.A, Cody III H.S. Lessons learned from 500 cases of lymphatic mapping for breast cancer. *Ann. Surg.* 1999. 229:528.
30. Morrow M. Is axillary dissection necessary after positive sentinel node biopsy. *Ann Surg. Oncol.* 2001. 8:74.
31. Noguchi M. Sentinel lymph node biopsy and breast cancer. *Br. J. Surg.* 2002. 89:21.
32. Branagan G, Hughest D., Crane Robinson C. Detection of micrometastases in lymph nodes from patients with breast cancer. *Br. J. Surg.* 2002. 89:86.
33. Viale G, Bosari S., Mazzaroli G. Intraoperative examination of axillary sentinel lymph nodes in breast carcinoma patients. *Cancer* 1999. 85:2433..
34. Veronesi U., Zurrieda S., Mazzaroli G. Extensive frozen section examination of axillary nodes to determine selective axillary dissection. *World J. Surg.* 2001. 25:806.
35. Wliser M.R, Borgen P.I., Cody III H.S. Is routine intraoperative frozen section examination of sentinel lymph node in breast cancer worthwhile. *Ann. Surg. Oncol.* 2000. 7:651.
36. Chu K.U, Turner R.R, Hansen N.M. Do all patients with sentinel node metastases from breast carcinoma need complete axillary dissection? *Am. Surg.* 1999. 229:536
37. Kamath U.I, Giuliano r., Dauwary E.L. Characteristics of the sentinel lymph node in breast cancer predicts further involvement of higher echelon nodes in the axilla: a study to evaluate the need for complete axillary lymph node dissection. *Arch. Surg.* 2001. 136:688.
38. Giuliano A. 87th Annual Clinical Congress. American College of Surgeons. New Orleans. USA. 2001
39. Feldman S.M, Krag D.N, Mac Nally R.K. Limitation in gammaprobe localization of the sentinel node in breast cancer patients with large excisional biopsy. *J. Am. Coll. Surg.* 1999. 188:248.
40. Haig P.I, Hansen N.M, Giuliano A.E. Biopsy method and excision volume do not affect success rate of subsequent sentinel lymph node dissection in breast cancer. *Ann. Surg. Oncol.* 2000. 7:21.
41. Veronesi U. The dissection of internal mammary nodes does not improve the survival of breast cancer patients: 30 years results of a randomized trial. *Eur. J. Cancer* 1999. 35:1320.
42. Johnson N., Soot L., Nelson J. Sentinel node biopsy and internal mammary lymphatic mapping in breast cancer. *Am. J. Surg.* 2000. 179:386.
43. Motomura K., Imai M., Komaie Y. Gamma probe and ultrasonographically guided fine needle aspiration biopsy of sentinel lymph nodes in breast cancer patients. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2001. 27:141.
44. Gemignani M.L, Borgen P.I. Is there a role for selective axillary dissection in breast cancer. *World J. Surg.* 2001. 25: 809.
45. Giuliano A.E, Haig P.I, Brennan M.B. Porspective observational study of sentinel lymphadenectomy without further axillary dissection in patients with sentinel node negative breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2000. 18:2553.
46. Krag. D., Marlov S., Weaver D. Radiolabeled sentinel node biopsy: Collaborative Trail with the National Cancer Institute. *World J. Surg.* 2001. 25:823.