

Biopsia del ganglio centinela en enfermas con cáncer de mama. Resultados de la fase de validación y efecto de la técnica de marcaje combinado en la identificación ganglionar y la concordancia histológica

Benigno Acea-Nebril, Paulino Pais-Silva^a, Isabel Uriarte-Uriarte^a, Carlos Pradas^b, Dolores Guitián-Barreiro^b, Berta Candia Bouso^c y Carlos Gómez Freijoso

Servicios de Cirugía General A. Hospital Juan Canalejo. ^aServicio de Medicina Nuclear. Centro Oncológico Regional de Galicia.

^bAnatomía Patológica. Hospital Juan Canalejo. ^cUnidad de Calidad. Hospital Juan Canalejo.

Resumen

Objetivo. Analizar la experiencia de los autores en la fase de validación de la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) en enfermas con cáncer de mama.

Pacientes y método. Estudio prospectivo no aleatorio para la evaluación de la BSGC en pacientes con diagnóstico histológico de carcinoma infiltrante de mama menor de 5 cm y sin afectación clínica axilar. En los primeros 58 casos el ganglio centinela (GC) se marcó mediante una inyección peritumoral de ⁹⁹Tc para, posteriormente, utilizar un marcaje combinado mediante la inyección isotópica peritumoral y la inoculación periareolar de colorante.

Resultados. Durante el período de estudio, se intervinieron a 142 pacientes de un carcinoma infiltrante de mama, de las cuales 92 cumplieron criterios de inclusión para la BSGC. El GC se identificó en 88 pacientes, lo que supone un éxito en el marcaje del 95,6%, si bien tras la introducción del marcaje combinado la identificación del GC se situó en el 100%. La validez de la BSGC pudo ser estudiada en 72 enfermas con linfadenectomía axilar (LA) simultánea a la BSGC y en la misma se evidenciaron dos falsos negativos (FN) durante la primera fase del estudio con marcaje isotópico, lo que supone una incidencia de FN del 2,7%. No se registraron FN durante la segunda fase del estudio con el método de marcaje combinado.

Conclusiones. Una vez superada la curva de aprendizaje, la BSGC es una alternativa razonable a la LA en enfermas seleccionadas con cáncer de mama. La combinación de isótopo y colorante para el marcaje del GC incrementa el éxito del hallazgo y disminuye el riesgo de FN.

Palabras clave: Cáncer de mama. Ganglio centinela. Linfadenectomía.

SENTINEL LYMPH NODE BIOPSY IN FEMALE PATIENTS WITH BREAST CANCER. RESULTS OF THE VALIDATION PHASE, EFFECT OF THE COMBINED TECHNIQUE IN LYMPH NODE IDENTIFICATION AND HISTOLOGICAL AGREEMENT

Objective. To analyze our experience in the validation phase of selective sentinel lymph node biopsy (SSLNB) in female patients with breast cancer.

Patients and methods. We performed a prospective nonrandomized study to evaluate SSLNB in patients with a histological diagnosis of infiltrating breast carcinoma of less than 5 cm and without clinical axillary involvement. In the first 58 patients, the sentinel node was mapped through peritumoral injection of Tc⁹⁹ in order to subsequently use combined mapping through peritumoral isotope injection and periareolar introduction of dye.

Results. One hundred forty-two female patients underwent surgery for infiltrating breast cancer during the study period, of whom 92 fulfilled the inclusion criteria for SSLNB. The sentinel node was identified in 88 patients, which represented a success rate of mapping of 95.6%, although after the introduction of combined mapping, identification was achieved in 100%. The validity of SSLNB was studied in 72 patients with axillary lymphadenectomy (AL) simultane-

Este estudio ha sido financiado por la Secretaría Xeral de Investigación e Desenvolvemento y el Servicio Galego de Saúde (SERGAS) a través de la ayuda PGIDTO1SAN00001PR.

Correspondencia: Dr. B. Acea Nebril.
Pza. del Exilio 3, 1.º A. 15179 Santa Cruz de Oleiros. La Coruña.

Aceptado para su publicación en abril de 2002.

ous to the SSLNB and two false negatives were observed in the first phase with isotopic mapping, representing a false negative rate of 2.7%. No false negatives were detected in the second phase of the study with combined mapping.

Conclusions. Once the learning curve has been completed, SSLNB is a reasonable alternative to AL in selected patients with breast cancer. The combination of isotope and dye to map the sentinel lymph node increases identification and reduces the risk of false negatives.

Key words: Breast cancer. Sentinel lymph node. Lymphadenectomy.

Introducción

La linfadenectomía axilar (LA) constituye en la actualidad el mejor método diagnóstico para la evaluación pronóstica y la indicación del tratamiento adyuvante en enfermas con cáncer de mama. Sin embargo, dos hechos han contribuido a un replanteamiento en su indicación; por un lado, la morbilidad relacionada con la ablación ganglionar, especialmente el linfedema postoperatorio, que supone una constante preocupación para el cirujano y la paciente; por otro, el diagnóstico temprano de la enfermedad ha contribuido a que un número cada vez mayor de enfermas no presenten afectación ganglionar, lo que hace innecesaria esta técnica quirúrgica¹. Estas dos circunstancias han contribuido a que la LA se contemple como una técnica fútil y provista de morbilidad en enfermas con bajo riesgo de invasión ganglionar, y por ello se han iniciado diferentes estudios en la búsqueda de métodos alternativos a esta técnica quirúrgica. La biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) se ha propuesto como una opción diagnóstica en la evaluación ganglionar de enfermas con cáncer de mama, y para ello diversos estudios han analizado las dos cuestiones principales en la validación de esta técnica: el éxito en el hallazgo del ganglio centinela (GC) y su concordancia con el estatus ganglionar axilar².

El presente estudio expone la experiencia de los autores en la fase de validación de la BSGC en enfermas con cáncer de mama con el objeto de comentar diferentes aspectos vinculados a la aplicación de esta técnica en la práctica quirúrgica.

Pacientes y método

Se realiza un estudio prospectivo no aleatorio para la evaluación diagnóstica de la BSGC en enfermas con cáncer de mama durante un período de tiempo comprendido entre noviembre de 1999 y noviembre de 2001.

Pacientes

El grupo de estudio está formado por pacientes con diagnóstico histológico (biopsia con aguja 14 G o biopsia quirúrgica) de carcinoma de

mama con tumores menores de 3 cm (T₁ y algunos T₂) y sin evidencia de afectación clínica axilar (N₀). Se han excluido para este estudio aquellas pacientes con adenopatías axilares palpables (N₁₋₂), cáncer localmente avanzado (T₃₋₄), lesiones multicéntricas, tratamiento quimiorradioterápico preoperatorio, embarazo o lactancia, y la negativa personal a participar en el estudio. Todas las enfermas han sido informadas del contexto investigador del procedimiento y de los objetivos del estudio (Ley General de Sanidad, artículo 10) para, finalmente, solicitar su autorización mediante un documento de consentimiento informado específico para el mismo (COGDIC01) elaborado en colaboración con la Subdirección de Calidad del Complejo Hospitalario Juan Canalejo.

Método de marcaje

En las primeras 58 enfermas se ha realizado un marcaje isotópico mediante la administración de 1 mCi de tecnecio 99 en la región peritumoral, o en el lecho quirúrgico de la herida cuando se realizó una biopsia previa, el día anterior a la intervención. Posteriormente se efectuó una gammagrafía a los 60-90 min con objeto de visualizar el GC. A partir de la enferma número 59 se ha realizado un marcaje combinado, isotópico y colorante, mediante la administración de 2-3 cm³ de azul patente en la región periareolar. Tras la aplicación de un masaje local durante 5 min se procedía a la identificación del GC en la axila mediante una sonda Neoprobe 2000® (Neoprobe Corporation, Dublín, Irlanda) y se definió como GC aquel con un recuento isotópico 10 veces superior a la base y/o aquellos coloreados con azul patente o con un conducto linfático azulado. Finalmente se realizó una LA de los niveles I y II. Todas las enfermas han sido intervenidas quirúrgicamente por el mismo cirujano. La LA no se llevó a cabo en pacientes diagnosticadas de un carcinoma *in situ*, tumores con afectación ganglionar excepcional (carcinomas papilares intraquisticos), enfermas con elevado riesgo quirúrgico/anestésico para la LA o la negativa explícita de la paciente para su realización.

Estudio anatomopatológico

La pieza quirúrgica se remitió al Servicio de Anatomía Patológica en forma para ser evaluada. Si el GC era menor de 0,5 cm, se incluía en su totalidad; si su tamaño oscilaba entre 0,5 y 1 cm, se cortaba por la mitad, y si sus dimensiones eran mayores de 1 cm se cortaba en secciones de 0,3 cm de grosor, aproximadamente. Luego se procedió a un estudio protocolizado del GC. Una primera sección se teñía con hematoxilina-eosina (H-E) y otra, al mismo nivel, se dejaba sin teñir. Esta sección teñida con H-E era analizada por el patólogo y, si era positiva, no se continuaba el estudio histológico. En caso contrario se procedía a cortar 5 secciones más a intervalos de 250 mm y en cada intervalo un cristal se teñía con H-E y otro se dejaba para inmunohistoquímica (IHQ), junto al cortado anteriormente. La finalidad de este procedimiento era evitar en lo posible la presencia de un falso negativo (FN), bien por un problema de muestreo (seriación), bien por una limitación en la sensibilidad de la técnica (mayor en el caso de la IHQ que en la H-E).

El estudio inmunohistoquímico se realizó con el anticuerpo AE1-AE3, un anticuerpo constituido por un *pool* de queratinas tras tratamiento con calor y a una dilución de 1:50.

Método de evaluación

Se han establecido los siguientes criterios para la evaluación de la BSGC:

1. Éxito del marcaje, definido como la capacidad de la técnica para marcar el GC con isótopo o teñirlo con colorante. Se expresa como el porcentaje de pacientes en las que se identifica y/o visualiza uno o más GC tras su marcaje.

2. Validez de la BSGC. Establece la concordancia histológica entre el GC y el resto de los ganglios de la LA. Se expresa como el porcentaje de pacientes con identificación de GC en las que coincide el resultado histológico del GC con el resto de ganglios de la LA (acuerdos positivos/negativos). A partir de estos datos se establecen los valores predictivos y la exactitud en la estadificación de la prueba.

TABLA 1. Características del grupo de estudio y su influencia en el éxito del marcaje y falsos negativos

	N.º de casos	Éxito del marcaje (%)	Falsos negativos (%)
Síntoma			
No palpable (mamografía)	39	92,3	2,6
Masa	53	98,1	1,9
Estado menstrual			
Premenopáusica	35	100	0
Posmenopáusica	57	92,4	3,5
Localización tumoral			
Cuadrante superoexterno	38	92,1	5,2
Cuadrante superointerno	19	94,4	5,2
Cuadrante inferoexterno	13	100	0
Cuadrante inferointerno	12	100	0
Retroareolar	10	100	0
Biopsia escisional previa			
No	57	94,7	3,5
Sí	35	97,1	0
Tamaño tumoral			
Tis	6	100	(*)
Tmic	3	100	0
T1a	7	100	0
T1b	19	94,7	0
T1c	27	100	3,7
T2	30	90	3,3
Tipo histológico			
Ductal <i>in situ</i>	6	100	(*)
Ductal infiltrante	67	94	1,5
Lobulillar infiltrante	10	100	10,1
Otros	9	100	0
Grado histológico			
I	36	100	2,7
II	29	86,2	3,4
III	18	100	0
Estadio			
0	6	100	(*)
I	37	97,2	0
Ila	35	97,1	5,7
Ilb	14	85,7	0

*No se realizó linfadenectomía axilar.

Resultados

Características de las pacientes

Un total de 142 enfermas con diagnóstico histológico de cáncer de mama fueron intervenidas quirúrgicamente durante el período de estudio. De este grupo, se indicó el estudio del GC en 92 pacientes, siendo excluidas 50 enfermas por no cumplir los criterios de inclusión antes mencionados. De las 92 enfermas incluidas en el estudio se dispone de LA como estándar para la comparación en 72 casos, ya que en 16 no se realizó LA (6 carcinomas ductales *in situ*, dos carcinomas papilares intraquísticos, 8 enfermas ASA III-IV) y en 4 no se logró identificar el GC.

En el grupo de estudio, la edad media de las pacientes fue de 57,3 años (rango: 25-82 años) predominando en la presentación clínica las lesiones no palpables (52%) sobre los tumores palpables (48%). El tamaño medio de estos tumores fue de 1,5 cm, siendo la lesión de menor tamaño de 1 mm y la mayor de 3 cm (tabla 1). El estudio patológico reveló un predominio del carcinoma ductal infiltrante como tipo histológico más frecuente (70%), seguido del carcinoma lobulillar infiltrante (10%). La mayo-

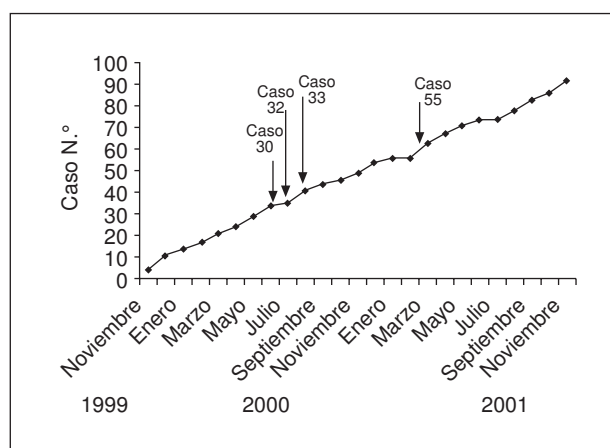


Fig. 1. Fracasos en el marcaje del ganglio centinela en la curva de casos acumulados.

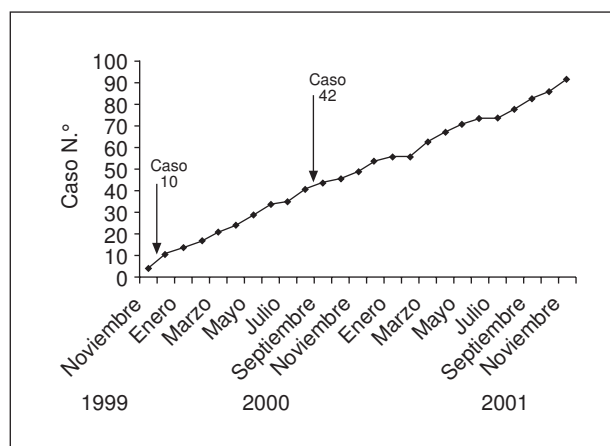


Fig. 2. Falsos negativos en la curva de casos acumulados.

ría de los tumores evidenciaron una buena diferenciación histológica (39% de grado I y 31% de grado II). La cirugía conservadora se practicó en el 61% de los casos. Durante el postoperatorio 18 enfermas (19,5%) sufrieron algún tipo de complicación; éstas se distribuyeron en 16 seromas axilares, un hematoma y un absceso.

Éxito del marcaje

El GC pudo ser identificado durante el acto quirúrgico en 88 enfermas de las 92 incluidas en el estudio, lo que supone un éxito en el marcaje del 95,6%. La media de GC extirpados fue de 1,9, con un rango comprendido entre uno y 7 GC. En 4 pacientes el GC no pudo ser identificado y se correspondieron con los casos 30, 32, 33 y 55, todos ellos con marcaje isotópico (fig. 1). Estas 4 enfermas se sometieron a una LA de niveles I y II, en dos de ellas no existió afectación ganglionar, mientras que en las dos restantes se demostró afectación neoplásica ganglionar. La evaluación del éxito del marcaje en los últimos 33 casos (desde el caso 59 al 92) marcados con colorante e

isótopo evidenció una identificación del GC en el 100% de las pacientes marcadas.

Validez de la prueba

La concordancia histológica entre el GC y la LA pudo realizarse en 72 enfermas, y en ella se evidenciaron dos FN (casos 10 y 42), lo que supone una incidencia del 2,7% sobre el total del grupo y del 6,8% sobre el total de enfermas con afectación ganglionar axilar (fig. 2). La concordancia histológica se produjo, por tanto, en 70 enfermas (41 verdaderos negativos y 29 verdaderos positivos). En 15 pacientes (20,8%) el GC fue el único ganglio axilar afectado por la infiltración neoplásica (tabla 2). La validez de la técnica para el grupo de estudio se situó en el 97,2%, con un valor predictivo negativo del 95,3%. Al igual que en la evaluación del éxito del marcaje, tras la instauración del marcaje combinado se evidenciaron una validez técnica y un valor predictivo negativo del 100% a partir del caso 59 como consecuencia de la ausencia de FN durante esta última fase del estudio (tabla 3).

Discusión

El concepto de GC en el cáncer de mama se fundamenta en un modelo mecanicista³. 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 linfáticos 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. Se define al GC como el primer ganglio de una cadena linfática que recibe el flujo linfático desde el tumor primario y, por tanto, el primero en acoger las células tumorales diseminadas por

el sistema linfático. 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 no contiene células tumorales, tampoco el resto de ganglios axilares presentarán enfermedad metastásica.

El estudio sistemático del drenaje axilar en enfermas con cáncer de mama fue iniciado por Haagensen⁴ en 1972 mediante el marcaje con azul vital durante la mastectomía. Sin embargo, debemos destacar aquí la contribución realizada por el grupo español de Vendrell et al⁵, quienes en 1971 publicaron en esta Revista su experiencia en el análisis del drenaje fisiológico de la mama a través de un estudio gammagráfico con ¹⁹⁸Au. En 1991, Giuliano et al⁶ inician el estudio del GC en enfermas con cáncer de mama mediante la tinción del GC con azul de isosulfán con la intención de obviar la LA sin perder las ventajas de la estadificación axilar. Tres años más tarde publican su experiencia en 174 pacientes, a quienes realizan BSGC seguida de LA con una identificación del 66% y 5 FN. Posteriormente, en 1995, este equipo⁷ comparó los resultados histológicos de 162 enfermas sometidas a BSGC seguida de LA con otro grupo de 134 pacientes a quienes se realizó LA. En el primer grupo se emplearon técnicas de H-E y de IHQ para el estudio histológico ganglionar, mientras que en el segundo grupo de enfermas sólo se empleó la H-E para el análisis patológico. El resultado final puso de manifiesto una mayor incidencia de metástasis ganglionares en las enfermas sometidas a BSGC seguida de LA (42%) que en el grupo sometido a LA habitual (28%), diferencias que fueron atribuidas a una mayor detección de micrometástasis en el primer grupo por la utilización de la IHQ. Estos resultados han impulsado el empleo de la IHQ en el estudio patológico del GC, ya que incrementa la seguridad de la técnica haciéndola más fiable que el estudio sistemático de una linfadenectomía convencional con H-E. Así, según la experiencia de Turner et al⁸, cuando el GC está libre de tumor tanto en el estudio con H-E como el llevado a cabo con IHQ, la probabilidad de presentar afectación en otros ganglios no centinelas es del 0,09%.

Simultáneamente a los estudios de Giuliano et al, el grupo de Krag⁹ inició su experiencia en la BSGC mediante el marcaje con trazadores isotópicos. En 1993 publican su experiencia inicial en 22 enfermas sometidas a marcaje con sulfuro de tecnecio pocas horas antes de la cirugía, y sus resultados demostraron una mayor identificación del GC (82%) y la ausencia de FN. Posteriormente, en 1996, Albertini et al¹⁰ publican la primera experiencia en el marcaje combinado del GC con colorante e isótopo demostrando un incremento en la identificación del GC que, por primera vez, supera el 90% (92% en la experiencia de los autores). Desde entonces se ha discutido la idoneidad de combinar el colorante y el isótopo para el marcaje del GC, no existiendo unanimidad ni estandarización en la metodología del marcaje, ya que la mejor técnica parece depender de la experiencia y entrenamiento del cirujano y su equipo. El principal inconveniente en la utilización simple del colorante es que presenta una mayor dificultad para el inicio del aprendizaje en la técnica. Por su parte, el marcaje isotópico requiere una infraestructura (servicio de medicina nuclear, sonda de detección) que no se encuentra disponible en todos

TABLA 2. Concordancia histológica en las pacientes del estudio

Resultado global de la concordancia histológica
Verdaderos negativos: 41 enfermas
Verdaderos positivos: 29 enfermas
Falsos negativos: 2 enfermas
Resultados parciales de la concordancia histológica
GC- Gax-: 41 enfermas
GC- Gax+: 2 enfermas
GC+ Gax-: 15 enfermas
GC+ Gax+: 14 enfermas

GC: ganglio centinela; Gax: ganglios axilares.

TABLA 3. Evolución en el éxito del marcaje y la concordancia histológica tras la incorporación del colorante en el método de marcaje

	Isótopo (casos 1-58)	Isótopo + colorante (casos 59-92)
Éxito del marcaje	93,1%	100%
Concordancia histológica		
Falsos negativos	2	0
Valor predictivo negativo	93,7%	100%
Exactitud de la estadificación	95,9%	100%

los centros hospitalarios. En general, las revisiones¹¹⁻¹⁵ que han evaluado la BSGC demuestran una mayor identificación del GC en aquellos estudios donde el marcaje se ha llevado a cabo mediante la combinación de ambas técnicas. Así, en el metaanálisis efectuado por Sandrucci et al¹¹ la identificación media del GC en los grupos que utilizaron colorante, isótopo y la combinación de ambos fue del 80, el 91 y el 93%, respectivamente. También el metaanálisis de Miltenburg et al¹² demostró un mayor éxito en la identificación del GC en los grupos que utilizaron la técnica combinada (94%) frente a los que usaron el marcaje simple con colorante o isótopo. Estos resultados han modificado la metodología en el marcaje de algunos grupos que sólo empleaban el colorante, como es el caso de Giuliano et al y que actualmente utilizan la técnica combinada en los tumores localizados en los cuadrantes internos. En nuestra experiencia ha existido un incremento en la detección del GC y la concordancia histológica desde la introducción de la técnica combinada en el marcaje ganglionar. Si bien es cierto que desde la introducción del colorante la eficacia en la detección y la concordancia han sido del 100%, creemos que dicha mejora no puede ser atribuida únicamente al cambio efectuado en el método de marcaje. Efectivamente, dicho cambio ha acontecido en el caso 59, en un momento en el cual el grupo ya ha superado su curva de aprendizaje y, por tanto, la mejora que se observa en la segunda parte del estudio no sólo refleja la influencia del marcaje combinado, sino también la experiencia adquirida por el grupo en la realización de la BSGC.

Una vez alcanzados los patrones óptimos de identificación y concordancia histológica durante la fase de validación, el paso siguiente es el inicio de la fase terapéutica para la supresión de la LA sistemática en las enfermas sin afectación neoplásica del GC. Las dos situaciones ideales para el inicio de la fase terapéutica serían la inclusión de las enfermas en un ensayo clínico o en la utilización tutelada de la técnica, con el objeto de obtener información objetiva sobre la técnica y, al mismo tiempo, ofrecer a las pacientes garantías éticas y legales. El ensayo clínico precisa de un volumen de enfermas suficiente para completar los dos grupos principales del estudio, los dirigidos a la BSGC y a la LA, lo cual obliga a la mayoría de los equipos a unificarse en torno a un grupo multicéntrico para la obtención de un número suficiente de casos. Por su parte, la utilización tutelada de la técnica por la Administración sanitaria es un mecanismo excepcional que en pocas ocasiones podrá ser concedido a un grupo. Finalmente, contemplamos la opción más utilizada en el contexto quirúrgico: la validación a partir de un registro consecutivo de casos. La principal desventaja de este procedimiento reside en que la responsabilidad de la validación queda en manos de los profesionales que la utilizan y, por ello, éstos deberán garantizar en todo momento aquellos aspectos vinculados con la eficacia de la técnica y experiencia del grupo, así como los relacionados con las obligaciones éticas y jurídicas en la introducción de un nuevo procedimiento diagnóstico. Dentro del contexto hospitalario se recomienda la protocolización del procedimiento con el fin de perfilar los criterios de se-

lección para la BSGC, las pautas de acreditación en la técnica, el circuito de la paciente y la estandarización en la metodología de la técnica quirúrgica, el marcaje isotópico y el estudio anatomopatológico. Dicho protocolo deberá estar en conocimiento de las comisiones clínicas hospitalarias pertinentes (Comisión de Tumores y/o de Investigación) con representación de la dirección médica del centro y del comité asistencial de ética. En nuestra opinión la piedra angular de este proceso es la información a la enferma y el reconocimiento explícito de su autonomía para la toma de decisión. En este nuevo modelo de relación médico-enferma, el profesional facilita una información objetiva de la técnica, precisando su estadística personal sobre el éxito en la detección y especialmente en la frecuencia de falsos negativos, y la enferma discute y selecciona la opción que más se aproxime a sus valores y preferencias. Finalmente, es imprescindible la certificación por escrito de este proceso informativo en un documento de consentimiento informado específico para la BSGC, donde queden reflejados todos los aspectos vinculados a esta técnica.

Bibliografía

1. Acea Nebril B, Sogo Manzano C, Gómez Freijoso C. Linfadenectomía axilar en los carcinomas no infiltrantes de mama. *Cir Esp* 1999; 65:421-7.
2. Ramos Boyero M, González-Orus Marcos JM, Gómez Alonso A. Linfadenectomía axilar y biopsia del ganglio centinela en el tratamiento del cáncer de mama. *Cir Esp* 1999;66:333-8.
3. Sakorafas G, Tsiotou A. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Am Surg* 2000;66:667-74.
4. Haagensen CD. Lymphatics of the breast. En: Haagensen CD, Feind CR, Herter FP, Slanetz CA, Weinberg JA, editors. *The lymphatics in Cancer*. Philadelphia: WB Saunders Co., 1972.
5. Vendrell-Torne E, Setoain-Quinquer J, Doménech-Torne J, Piulachs P. Estudio por gammagrafía con Au 198 del drenaje linfático fisiológico de la mama. *Cir Esp* 1971;25:385-400.
6. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994;220:391-401.
7. Giuliano AE, Dale PS, Turner RR, Morton DL, Evans SW, Krasner DL. Improved axillary staging of breast cancer with sentinel lymphadenectomy. *Ann Surg* 1995;222:394-401.
8. Turner RR, Ollila DW, Krasne DL, Giuliano AE. Histopathologic validation of the sentinel lymph node hypothesis for breast carcinoma. *Ann Surg* 1997;226:271-8.
9. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT. Surgical resection and radiolocalization of sentinel node in breast cancer using gamma probe. *Surg Oncol* 1993;2:335-40.
10. Albertini JJ, Lyman GH, Cox C. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patients with breast cancer. *JAMA* 1996;276: 1818-22.
11. Sandrucci S, Csalegno P, Percivale P, Mistrangelo M, Bombardieri E, Bertoglio S. Sentinel lymph node mapping and biopsy for breast cancer. A review of the literature relative to 4791 procedures. *Tumori* 1999;85:425-34.
12. Miltenburg D, Miller C, Karamlou T, Brunicardi C. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *J Surg Res* 1999; 84:138-42.
13. Hsueh E, Turner R, Glass E. Sentinel node biopsy in breast cancer. *J Am Coll Surg* 1999;189:207-13.
14. Von Smitten K. Sentinel node biopsy in breast cancer. *Acta Oncol* 1999;38(Suppl 13):33-6.
15. Hill A, Mann B, Borgen P, Cody H. Sentinel lymphatic mapping in breast cancer. *J Am Coll Surg* 1999;188:545-9.