

# Validità dello studio del linfonodo sentinella nel trattamento del carcinoma della mammella

SALVATORE VIENI, CALOGERO CIPOLLA, SALVATORE FRICANO, CARMELA AMATO, GIUSEPPA GRACEFFA, LUIGI SANDONATO, GABRIELE PRINZI, STEFANIA LATTERI, MARIO ADELFO LATTERI\*

*Divisione di Chirurgia Generale ad Indirizzo Oncologico  
Dipartimento di Oncologia  
Università degli Studi di Palermo*

## Riassunto

Per evitare la dissezione ascellare in pazienti affette da carcinoma della mammella diagnosticato in fase precoce, da alcuni anni è stata proposta la metodica che prevede l'identificazione e la biopsia del linfonodo sentinella. Le tecniche di identificazione finora proposte prevedono l'impiego di un colorante vitale o di un tracciante radioattivo o di entrambi. Gli Autori riportano i risultati derivanti dalla loro esperienza circa la validità attribuibile alle metodiche di identificazione del linfonodo sentinella e circa la corrispondenza tra le caratteristiche istologiche di quest'ultimo e quelle dei rimanenti linfonodi asportati dal cavo ascellare. Lo studio è stato condotto su 230 pazienti con carcinoma della mammella T1-T2 (< 3 cm) sottoposte a procedura di identificazione e biopsia del linfonodo sentinella e, successivamente, a linfadenectomia ascellare fino al terzo livello linfonodale. Il linfonodo sentinella è stato identificato nel 64,3% dei casi con l'impiego della sola metodica di colorazione, nel 97,4% dei casi con l'impiego della linfoscintigrafia preoperatoria e nel 96,1% dei casi mediante rilevatore intraoperatorio di radioisotopi. Utilizzando le tre metodiche, l'identificazione del linfonodo sentinella è stata possibile nel 98,2% dei casi (226/230 pazienti). Il linfonodo sentinella è risultato metastatico nel 49,1% dei casi (111/226 pazienti) e negativo nel 50,9% dei casi (115/226 pazienti); l'incidenza di casi falsi negativi è stata del 2,6% (2/115 pazienti); il valore predittivo del linfonodo sentinella è stato complessivamente del 98,7%. In conclusione, il mapping linfatico in pazienti affette da carcinoma della mammella è sicuramente possibile in una elevatissima percentuale di pazienti ed in questo senso è sempre consigliabile l'impiego delle tre metodiche. Ugualmente elevata è risultata l'attendibilità diagnostica del linfonodo sentinella nella definizione dello status linfonodale ascellare. Allo stato attuale, tuttavia non sono ancora disponibili studi con periodi di osservazione sufficientemente lunghi per potere confermare il dato in maniera definitiva, per cui la linfadenectomia ascellare trova ancora indicazione nel trattamento chirurgico del carcinoma della mammella.

**Parole chiave:** linfonodo sentinella, carcinoma mammario, linfadenectomia ascellare

---

Corrispondenza a: Dott. Calogero Cipolla - Via Pietro Di Novo 5 - 90018 Termini Imerese (PA).

\* Con la collaborazione di Alberto Di Biasi e Carmelo Santostefano.

## Summary

**Validity of studying the sentinel lymph node in the treatment of breast cancer.** S. Vieni, C. Cipolla, S. Fricano, C. Amato, G. Graceffa, L. Sandonato, G. Prinzi, S. Latteri, M.A. Latteri

Since it was introduced in the 1990s, axillary sentinel lymph-node biopsy has been rapidly and widely adopted to avoid complete axillary dissection (though this is still the standard procedure). The aims of the study were two-fold: (i) to determine the value of different techniques of sentinel lymph-node identification and (ii) to verify the predictive value of such procedures through histological examination of the sentinel lymph node and axillary dissection in the same patients. Both sentinel lymph-node biopsy and axillary dissection were performed in 230 patients with T1 and T2 (< 3 cm) carcinoma of the breast. Preoperative lymphoscintigraphy was able to identify the sentinel lymph node in 97.4% of cases, but, with an intraoperative hand-held probe, it was possible to find the sentinel lymph node in 98.2% of cases (226/230 patients). The sentinel lymph node was metastatic in 49.1% of cases (111/226 patients) and negative in 50.9% (115/226). The incidence of false-negative cases was 2.6% (2/115 patients). The predictive value of the sentinel lymph node was 98.7%. Finally, lymph-node mapping is possible in a very high percentage of patients and therefore it is always advisable to use all three methods of identification together. The diagnostic reliability of sentinel lymph-node status is equally high. At present there no studies are available with a long-term follow-up to confirm these findings, and therefore axillary dissection is still the standard surgical treatment for breast cancer.

**Key words:** sentinel lymph node, breast cancer, axillary lymphadenectomy  
**Chir Ital 2004; 56, 2: 215-222**

## Introduzione

Il coinvolgimento metastatico dei linfonodi ascellari rappresenta il più importante fattore prognostico di sopravvivenza in pazienti con carcinoma primitivo della mammella<sup>1-4</sup> e consente una esatta programmazione della terapia adiuvante<sup>5-23</sup>. Le tradizionali indagini diagnostiche non sono in grado di fornire una precisa valutazione preoperatoria dello status linfonodale per cui l'unica procedura considerata fino ad oggi lo standard elettivo nella ricerca di metastasi ascellari da carcinoma della mammella rimane la dissezione linfonodale di I, II e III livello, seguita dall'esame istologico del campione chirurgico.

Per evitare la dissezione del cavo ascellare in pazienti affetti da carcinoma della mammella diagnosticato in fase precoce, da alcuni anni è oggetto di studio la metodica di identificazione ed asportazione del "linfonodo sentinella", ovvero della prima stazione linfatica verso la quale avviene il drenaggio della linfa proveniente dall'area sede del tumore<sup>6,9</sup>.

Il linfonodo sentinella è il presunto sito iniziale della malattia metastatica le cui caratteristiche istologiche riflettono quelle dei restanti linfonodi del ca-

vo ascellare. Teoricamente, la mancata invasione neoplastica del linfonodo sentinella dovrebbe garantire la stessa condizione nei restanti linfonodi regionali; infatti, solo in una percentuale di casi molto bassa (< 3%) può avvenire un salto linfonodale (*skip metastasis*).

Le tecniche di identificazione del linfonodo sentinella sperimentate ed attuate in molti centri prevedono l'utilizzo o di un colorante vitale<sup>6,11,13,14,21</sup>, o di un tracciante radioattivo<sup>5,10,12,15,18,19,22,23</sup> o di entrambi<sup>8,16,17,20</sup>. Numerosi studi hanno dimostrato un tasso di riconoscimento del linfonodo sentinella che varia dal 66% al 98% usando solamente colorante vitale<sup>6,11,13,14,21</sup>, dall'82% al 98% usando solamente il radiotracciante<sup>5,10,12,15,18,19,22,23</sup>, e dal 90% al 98% usando una combinazione del colorante e del radiotracciante<sup>8,16,17,20</sup>.

Dai dati riportati in letteratura, il valore predittivo del linfonodo sentinella risulta essere compreso tra il 95% ed il 100% dei casi, mentre l'incidenza dei falsi negativi varia dallo 0% al 15%<sup>5-23</sup>.

In questo studio viene riportata la nostra esperienza sulla biopsia del linfonodo sentinella effettuata in concomitanza ad una completa dissezione ascellare in donne affette da carcinoma della mam-

mella in stadio T1 o T2 (< 3 cm), con linfonodi ascellari clinicamente negativi.

L'obiettivo dello studio è stato quello di determinare l'accuratezza dell'associazione del radiotracciante e del colorante vitale nell'identificazione del linfonodo sentinella e valutare la predittività delle caratteristiche istologiche di quest'ultimo rispetto ai rimanenti linfonodi ascellari.

## Materiali e metodi

Dal gennaio 1997 al giugno 2003 sono state inserite in uno studio prospettico 230 pazienti con carcinoma infiltrante della mammella in stadio T1-T2, per le quali trovava indicazione la dissezione linfonodale ascellare.

L'età media delle pazienti è stata di 59,3 anni, con un range compreso tra i 35 ed i 75 anni. Non sono state incluse nello studio pazienti precedentemente sottoposte a biopsia incisionale od escissionale, quelle in gravidanza o in allattamento e quelle con interessamento linfonodale clinicamente evidente. Dallo studio sono inoltre state escluse le pazienti con tumore non infiltrante. Le dimensioni del tumore primario erano comprese tra 8 e 25 mm. A seconda della presentazione clinica del tumore si è optato per una quadrantectomia con linfadenectomia ascellare e radioterapia complementare in 162 pazienti (70,4%) e per una mastectomia totale con linfadenectomia ascellare in 68 pazienti (29,6%) (Tab. I).

**Tab. I. Caratteristiche dei 230 carcinomi mammari.**

	<i>N. paz.</i>
<b>Diametro</b>	
< 1 cm	27
da 1,1 cm. a 2 cm.	105
> 2 cm.	98
<b>Istopatologia</b>	
Carcinoma duttale infiltrante	164
Carcinoma lobulare infiltrante	21
Carcinoma duttale e lobulare inf.	22
Carcinoma mucinoso	12
Carcinoma midollare	6
Comedo-cribro-carcinoma	5
<b>Intervento chirurgico</b>	
Quadrantectomia + linfadenectomia ascellare	162 (70,4%)
Mastectomia totale con linfadenectomia ascellare	68 (29,6%)

Il giorno precedente l'intervento chirurgico le pazienti sono state sottoposte a linfoscintigrafia preoperatoria mediante inoculazione ipodermica di una piccola quantità di albumina colloidale marcata con Tc99m (5-7 MBq di Tc99m in 0,2 ml. di albumina colloidale) in corrispondenza della proiezione cutanea della neoplasia o in prossimità di essa. L'identificazione del linfonodo sentinella è avvenuta mediante acquisizione da parte della gamma camera di immagini scintigrafiche a 15, a 30 e 180 minuti dalla somministrazione del radiofarmaco, sia in proiezione anteriore che obliqua. Mediante una penna al cobalto è stata localizzata la proiezione cutanea del linfonodo sentinella e contrassegnata con inchiostro indelebile come punto di repere. Il linfonodo visualizzato alla linfoscintigrafia è stato generalmente uno; solo in due casi si è riscontrata la presenza di due linfonodi.

Circa venti minuti prima dell'intervento chirurgico sono state iniettate per via ipodermica 2-3 cc di colorante vitale (Patent blu o Dye blu) in più punti attorno alla neoplasia mammaria. Un leggero massaggio al di sopra dei punti di inoculo è stato eseguito per facilitare la diffusione del colorante nelle vie linfatiche.

Per l'esatta individuazione del linfonodo sentinella, è stata utilizzata una sonda per chirurgia radioguidata (Neoprobe 1000®) che è stata introdotta in una guaina sterile e posizionata in prossimità del repere cutaneo. Verificata la presenza di radioattività, è stata realizzata un'incisione di circa 2-3 cm. Con l'aiuto del colorante vitale e del segnale acustico emesso dalla sonda si è proceduto all'identificazione, isolamento ed asportazione del linfonodo sentinella. Subito dopo l'asportazione del linfonodo, la sonda è stata introdotta nel letto chirurgico per verificare l'eventuale presenza di radioattività residua. La sonda, inoltre, ha confermato la presenza di radioattività anche sul pezzo chirurgico asportato. Il linfonodo o i linfonodi radioattivi rilevati dalla sonda durante l'intervento chirurgico e/o evidenziati con il colorante vitale sono stati asportati e contrassegnati come un'unica entità denominata, appunto, "linfonodo sentinella".

L'intervento chirurgico si è concluso con l'asportazione della neoplasia mammaria mediante quadrantectomia o mastectomia e la completa rimozione dei linfonodi ascellari di I, II e III livello.

## Risultati

Il linfonodo sentinella è stato evidenziato mediante l'associazione delle tre metodiche di identificazione (linfoscintigrafia preoperatoria, rilevamento

intraoperatorio dei raggi gamma, colorante vitale) in 226 dei 230 pazienti (98,2%).

Mediante linfoscintigrafia preoperatoria il linfonodo sentinella è stato evidenziato in 224 pazienti (97,4%). La sonda manuale per raggi gamma ha permesso l'identificazione intraoperatoria del linfonodo sentinella in 221 casi (96,1%), mentre il colorante vitale in 148 casi (64,3%) (Tab. II). Nei 221 casi in cui la captazione della radioattività è stata possibile, la ricezione del rilevatore portatile di radioisotopi variava da 10 a 1800 counts/sec. In 8 dei 221 casi identificati intraoperatoriamente con il rilevatore portatile di radioisotopi risultavano contemporaneamente radioattivi 2 linfonodi.

**Tab. II. Identificazione del linfonodo sentinella mediante le diverse metodiche**

<i>Tecnica di identificazione del L.S.</i>	<i>N. paz.</i>	<i>%</i>
Linfoscintigrafia preoperatoria	224	97,4
Sonda manuale per chirurgia radioguidata	221	96,1
Colorante vitale	148	64,3
Linfoscintigrafia preoperatoria + sonda manuale per chirurgia radioguidata + colorante vitale	226	98,2

L'esame istologico del linfonodo sentinella è stato effettuato sempre su sezioni seriate consecutive, utilizzando colorazione in immunistochemica con anticorpi monoclonali anticitocheratine. Il linfonodo sentinella è risultato metastatico in 111 dei 226 pazienti (49,1%) in cui è stato identificato. In 68 di essi (61,2%) il linfonodo sentinella era l'unico linfonodo metastatico, nei rimanenti 43 pazienti (38,8%) l'invasione neoplastica interessava altri linfonodi del cavo ascellare.

Il linfonodo sentinella è risultato negativo in 115 pazienti (50,9%): in 112 pazienti (97,4%) tutti i restanti linfonodi del cavo ascellare sono risultati negativi, mentre in 3 pazienti (2,6%) con linfonodo sentinella esente da alterazioni tumorali, altri linfonodi ascellari sono risultati positivi per metastasi. In 2 dei 3 pazienti con falsa negatività del linfonodo sentinella, l'esame istologico evidenziava la presenza di carcinoma duttale infiltrante multifocale.

In conclusione, quindi, il valore predittivo del linfonodo sentinella è risultato molto elevato, (98,7%) essendo stata documentata solo in tre casi su 226 (1,3%) una discordanza tra l'esame istologico del linfonodo sentinella nei confronti dei restanti linfonodi ascellari (Tab. III).

**Tab. III. Concordanza tra esame istologico del linfonodo sentinella ed esame istologico dei restanti linfonodi ascellari.**

<i>Linf. sentinella</i>		<i>Linf. ascellari</i>		<i>N. pazienti</i>
Positivo	111 (49,1%)	Positivi	43 (38,8%)	68 (61,2%)
		Negativi	68 (61,2%)	
Negativo	115 (50,9%)	Negativi	112 (97,4%)	3 (2,6%)
		Positivi	3 (2,6%)	
Totale	226 (100%)			

### Discussione

Il coinvolgimento metastatico dei linfonodi ascellari rappresenta il più importante fattore prognostico di sopravvivenza in pazienti con carcinoma primitivo della mammella<sup>(1-4)</sup>. Sebbene il rilevamento di metastasi ascellari rimanga essenziale per determinare lo stadio ed il trattamento dei pazienti affetti da carcinoma della mammella, le indicazioni per una completa dissezione del cavo ascellare rimangono controverse. Sembra infatti improbabile che la linfadenectomia ascellare abbia un reale beneficio terapeutico per la maggior parte delle pazienti con carcinoma della mammella e linfonodi ascellari negativi, specialmente quando il diametro tumorale sia inferiore al centimetro.

L'affinamento delle tecniche di imaging radiologico e l'esecuzione di importanti programmi di screening mammografico hanno reso possibile, negli ultimi decenni, la diagnosi di lesioni neoplastiche della mammella in una fase sempre più precoce tanto da stimare che nel prossimo decennio le dimensioni delle neoplasie mammarie diagnosticate saranno inferiori ai 2 cm. nel 75% dei casi, con un considerevole aumento delle lesioni non palpabili. Essendo le dimensioni tumorali direttamente correlate al rischio di colonizzazione neoplastica linfonodale, è lecito ritenere che sempre più frequentemente verranno riscontrati linfonodi esenti da metastasi, rendendo discutibile l'indicazione ad eseguire una linfadenectomia ascellare che risulterebbe di fatto un "over-treatment" rispetto allo stadio della malattia. Recenti studi hanno dimostrato che l'interessamento metastatico dei linfonodi ascellari non supera il 5% nei carcinomi al di sotto di 0,5 cm. e il 10% nei tumori fino a 1 cm di diametro.

Ad oggi, però, è ancora impossibile identificare preoperatoriamente le pazienti con linfonodi ascellari interessati da diffusione metastatica. L'esame fisico, infatti, si è dimostrato inattendibile: i linfonodi

ascellari clinicamente indenni sono nel 35% dei casi metastatici, mentre il 25% dei linfonodi aumentati di volume non contiene cellule tumorali. Anche la diagnostica per immagini ha dato risultati insoddisfacenti: sia la mammografia, che la tomografia computerizzata, che la risonanza magnetica nucleare sono inadeguate nel distinguere linfonodi metastatici da quelli che non lo sono, mentre la tomografia ad emissione di positroni (PET) sembra essere utile solo quando i linfonodi patologici hanno dimensioni maggiori di 1 cm.

Per evitare la dissezione del cavo ascellare in pazienti affette da carcinoma della mammella, alcuni Autori hanno utilizzato la metodica di identificazione ed asportazione del cosiddetto "linfonodo sentinella", ovvero della prima stazione linfatica verso la quale avviene il drenaggio della linfa proveniente dall'area sede del tumore<sup>6,9</sup>. La biopsia del linfonodo sentinella costituisce una metodica di facile esecuzione, dotata di elevato valore predittivo sullo stato linfonodale ascellare, che potrebbe evitare la linfadenectomia nelle pazienti con linfonodi sentinella esenti da metastasi.

Dai risultati del nostro studio, peraltro in accordo con quanto riportato in letteratura, appare evidente come la linfoscintigrafia preoperatoria e l'utilizzo del rivelatore portatile di radioisotopi abbia reso particolarmente semplice ed accurata l'identificazione del linfonodo sentinella. Nella procedura di identificazione mediante inoculo ipodermico di colorante vitale, adottata per la prima volta per il melanoma, si ha lo svantaggio di dovere ricercare alla cieca il linfonodo sentinella con conseguente minore probabilità di localizzazione. Ciò è dimostrato da importanti studi sulla biopsia del linfonodo sentinella mediante inoculo di colorante vitale, condotti da Giuliano e coll.<sup>6</sup>, in cui l'identificazione è avvenuta nel 65% circa dei casi. L'unico vantaggio di quest'ultima metodica, rispetto alla linfoscintigrafia ed alla successiva localizzazione radioguidata, consiste nel potere eseguire la procedura alcuni minuti prima dell'intervento.

Nella nostra esperienza, in 224 pazienti (97,4%) l'identificazione del linfonodo sentinella è avvenuta mediante linfoscintigrafia preoperatoria, in 221 pazienti (96,1%) è avvenuta mediante rilevamento intraoperatorio del radioisotopo con sonda per chirurgia radioguidata, mentre la visualizzazione del linfonodo colorato si è avuta soltanto in 148 pazienti (64,3%), valore perfettamente sovrapponibile ai dati della letteratura. Adottando l'esecuzione delle tre metodiche, l'identificazione del linfonodo sentinella è stata possibile nel 98,2% dei casi. Il dato è peraltro in accordo con quello recentemente pubblicato relativamente ad

uno studio condotto al Memorial Sloan Kettering Cancer Center in cui si è registrata una percentuale di identificazione del linfonodo sentinella del 98% mediante l'utilizzo combinato del colorante vitale e del rilevamento intraoperatorio mediante rivelatore portatile di radioisotopi<sup>24</sup>. Nella nostra esperienza abbiamo inoltre constatato come la sonda manuale gamma-rilevatrice sia facilmente adoperabile dal chirurgo che, utilizzandola, riesce a localizzare con estrema precisione la sede del linfonodo sentinella.

L'identificazione del linfonodo sentinella è risultata particolarmente indaginoso quando il tumore primario era localizzato in prossimità del linfonodo stesso, per la diffusione della radioattività e della colorazione vitale attorno alla sede di iniezione dei traccianti, con infiltrazione non elettiva delle strutture linfonodali.

Un'altra condizione di mancato riconoscimento del linfonodo sentinella è stata osservata da altri Autori nei casi in cui una precedente asportazione della neoplasia mammaria aveva determinato un vistoso rimaneggiamento cicatriziale ed una probabile interruzione dei vasi linfatici. Per tale motivo abbiamo escluso dal nostro studio pazienti sottoposte in precedenza a parziale o completa exeresi della neoplasia mammaria.

Il valore predittivo del linfonodo sentinella nei confronti dei restanti linfonodi ascellari è risultato del 98,7%, percentuale analoga ad altri studi riportati in letteratura (Tab. IV). Questo valore è abbastanza alto tanto da potere affermare che la dissezione del cavo ascellare probabilmente non è necessaria in pazienti con linfonodo sentinella negativo. Allo stato attuale, tuttavia, non sono ancora disponibili studi con periodi di osservazione sufficientemente lunghi per potere confermare il dato in maniera definitiva, per cui la linfadenectomia ascellare trova ancora indicazione nel trattamento chirurgico del carcinoma della mammella.

**Tab. IV. Valore predittivo e percentuale di identificazione del linfonodo sentinella negli studi più recenti.**

	N. paz.	N. paz. con L.S. identificato	Valore predittivo
Barnwell et al. <sup>16</sup>	42	38 (90%)	100%
Snider et al. <sup>25</sup>	80	70 (88%)	99%
Veronesi et al. <sup>26</sup>	376	371 (98,7%)	95,5%
Van der Ent et al. <sup>27</sup>	70	70 (100%)	93%
Hill et al. <sup>28</sup>	492	458 (93%)	90%
Miner et al. <sup>29</sup>	82	80 (98%)	98%
Winchester et al. <sup>30</sup>	180	162 (90%)	96%

Abbiamo osservato falsa negatività del linfonodo sentinella in 3 casi (2,6%), in 2 dei quali il referto istologico del tumore primario evidenziava multifocalità. Così come altri Autori, riteniamo che i tumori multifocali coinvolgano verosimilmente più vasi linfatici e conseguentemente più linfonodi.

Un ulteriore aspetto che a nostro avviso va considerato è rappresentato dal notevole contenimento del costo globale che l'applicazione su larga scala di questa metodica potrà determinare. Tuttavia, prima di diffondere la biopsia del linfonodo sentinella nella pratica clinica, è auspicabile che la tecnica venga validata da studi clinici randomizzati che raffrontino questa metodica con la classica linfoadenectomia.

## Conclusioni

I nostri risultati sono decisamente positivi. Il mapping linfatico in pazienti affetti da carcinoma della mammella è sicuramente possibile e di facile attuazione.

Il successo ottenuto dalla combinazione delle tre metodiche di identificazione del linfonodo sen-

tinella è maggiore rispetto all'utilizzo di una sola metodica. Le tre tecniche, quindi, devono ritenersi complementari. Dai risultati ottenuti ed in accordo con quanto riportato in letteratura<sup>8,16,17,20</sup>, appare evidente che il linfonodo sentinella sia altamente predittivo nei confronti della totalità dei linfonodi del cavo ascellare. Le skip metastasis probabilmente riflettono l'incapacità di tracciare con precisione il flusso di drenaggio linfatico a partenza dal tumore mammario. Le eventuali false negatività del linfonodo sentinella, inoltre, potrebbero scaturire da un inadeguato studio istologico ed immunoistochimico, piuttosto che da meccanismi di salto linfonodale.

L'asportazione del solo linfonodo sentinella, con una corretta informazione sullo stadio della malattia, ha la capacità di diminuire la morbilità evitando, in alcuni casi, le note complicanze di una completa linfoadenectomia ascellare. Se i risultati saranno confermati da studi clinici randomizzati con periodi di osservazione sufficientemente lunghi, potremo affermare che la biopsia del linfonodo sentinella in pazienti affetti da carcinoma della mammella rappresenta un importante passo avanti verso terapie chirurgiche sempre più conservative.

## Bibliografia

1. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 1989; 63: 181-7.
2. Fisher ER, Sass R, Fisher B. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Project for Breast Cancers (protocol no. 4). X. Discriminants for tenth year treatment failure. *Cancer* 1984; 53: 712-23.
3. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immunotherapy. Part I. *Lancet* 1992; 339: 1-15.
4. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy. Part II. *Lancet* 1992; 339: 71-85.
5. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel node in breast cancer using gamma probe. *Surg Oncol* 1993; 2: 335-40.
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, Krasne DL. Improved axillary staging of breast cancer with sentinel lymphadenectomy. *Ann Surg* 1995; 222: 394-401.
8. Albertini JJ, Lyman GH, Cox C, Yeatman T, Balducci L, Ku N, Shivers S, Berman C, Wells K, Rapaport D, Shons A, Horton J, Greenberg H, Nicosia S, Clark R, Cantor A, Reintgen DS. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *JAMA* 1996; 276: 1818-22.
9. 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.

10. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, Viale G, Zurrada S, Bedoni M, Costa A, de Cicco C, Geraghty JG, Luini A, Sacchini V, Veronesi P. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet* 1997; 349: 1864-7.
11. Guiliano AE, Jones RC, Brennan M, Statman R. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2345-50.
12. Pijpers R, Meijer S, Hoekstra OS, Collet GJ, Comans EF, Boom RP, van Diest PJ, Teule GJ. Impact of lymphoscintigraphy in sentinel node identification with technetium-99m-colloidal albumin in breast cancer. *J Nucl Med* 1997; 38: 366-8.
13. Guenther JM, Krishnamoorthy M, Tan LR. Sentinel lymphadenectomy for breast cancer in a community managed care setting. *Cancer J Sci Am* 1997; 3: 336-40.
14. Dale PS, Williams JT. Axillary staging utilizing selective sentinel lymphadenectomy for patients with invasive breast carcinoma. *Am Surg* 1998; 64: 28-32.
15. Borgstein PJ, Pijpers R, Comans EF, van Diest PJ, Boom RP, Meijer S. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: guidelines and pitfalls of lymphoscintigraphy and gamma probe detection. *J Am Coll Surg* 1998; 186: 275-83.
16. Barnwell JM, Arredondo MA, Kollmorgen D, Gibbs JF, Lamonica D, Carson W, Zhang P, Winston J, Edge SB. Sentinel node biopsy in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1998; 5: 126-30.
17. O'Hea BJ, Hill ADK, El-Shirbiny AM, Yeh SD, Rosen PP, Coit DG, Borgen PI, Cody HS. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: initial experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *J Am Coll Surg* 1998; 186: 423-7.
18. Miner TJ, Shriver CD, Jacques DP, Maniscalco-Theberge ME, Krag DN. Ultrasonographically guided injection improves localization of the radiolabeled sentinel lymph node in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1998; 5: 315-21.
19. Offodile R, Hoh C, Barsky SH, Nelson SD, Elashoff R, Eilber FR, Economou JS, Nguyen M. Minimally invasive breast carcinoma staging using lymphatic mapping with radiolabeled dextran. *Cancer* 1998; 82: 1704-8.
20. Cox CE, Pendas S, Cox JM, Joseph E, Shons AR, Yeatman T, Ku NN, Lyman GH, Berman C, Haddad F, Reintgen DS. Guidelines for sentinel node biopsy and lymphatic mapping of patients with breast cancer. *Ann Surg* 1998; 227: 645-53.
21. Koller M, Barsuk D, Zippel D, Engelberg S, Ben-Ari G, Papa MZ. Sentinel lymph node involvement: a predictor for axillary node status in breast cancer. Has the time come? *Eur J Surg Oncol* 1998; 24: 166-8.
22. Crossin JA, Johnson AC, Stewart PB, Turner WW jr. Gamma-probe-guided resection of the sentinel lymph node in breast cancer. *Am Surg* 1998; 64: 666-9.
23. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, Moffat F, Klimberg VS, Shriver C, Feldman S, Kusminsky R, Gadd M, Kuhn J, Harlow S, Beitsch P. The sentinel node in breast cancer: a multicenter validation study. *N Engl J Med* 1998; 339: 941-95.
24. Derossis AM, Fey J, Yeung H, Yeh SD, Heerdt AS, Petrek J, VanZee KJ, Montgomery LL, Borgen PI, Cody HS. A trend analysis of the relative value of blue dye and isotope localization in 2000 consecutive cases of sentinel node biopsy for breast cancer. *J Am Coll Surg* 2001; 193: 473-8.
25. Snider H, Dowlathshahi K, Fan M, Bridger WM, Rayudu G, Oleske D. Sentinel node biopsy in the staging of breast cancer. *Am J Surg*. 1998; 176: 305-10.
26. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Galimberti V, Luini A, Zurrada S, Robertson C, Sacchini V, Veronesi P, Orvieto E, De Cicco C, Intra M, Tosi G, Scarpa D. Sentinel lymph node biopsy and axillary dissection in breast cancer: results in a large series. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 368-73.
27. van der Ent FW, Kengen RA, van der Pol HA, Hoofwijk AG. Sentinel node biopsy in 70 unselected patients with breast cancer: increased feasibility by using 10 mCi radiocolloid in combination with a blue dye tracer. *Eur J Surg Oncol* 1999; 25: 24-9.
28. Hill AD, Tran KN, Akhurst T, Yeung H, Yeh SD, Rosen PP, Borgen PI, Cody HS. Lessons learned from 500 cases of lymphatic mapping for breast cancer. *Ann Surg*. 1999; 229: 528-35.
29. Miner TJ, Shriver CD, Jaques DP, Maniscalco-Theberge ME, Krag DN. Sentinel Lymph node biopsy for breast cancer: the role of previous biopsy on patient eligibility. *Am Surg* 1999; 65: 493-8; discussion 498-9.

30. Winchester DJ, Sener SF, Winchester DP, Perlman RM, Glodschmidt RA, Motikye G, Martz CH Sentinel lymphadenectomy for breast cancer: experience with 180 consecutive patients: efficacy of filtered technetium 99m sulphur colloid with overnight migration time. *J Am Coll Surg* 1999; 188: 597-603.