

M. Rull¹,
M. Fraile²,
F. J. Julián¹,
F. Fusté³,
V. Vallejos²,
E. Castellà⁴,
M. Llatjós⁴,
A. Barnadas⁵,
A. Mariscal⁶,
A. Alastrué¹

Resultados de la biopsia del ganglio centinela en 100 pacientes con cáncer de mama

Results of sentinel node biopsy in 100 patients with breast cancer

SUMMARY

We report on the results of our group with the sentinel node biopsy (SNB) in 100 consecutive breast cancer patients. Radiocolloids and a gamma probe were used to perform lymphoscintigraphy and intraoperative localization of the SN. Histopathologic analysis included serial sectioning and immunostains for the SNs. Technical success rate was 97%. There were 2.0 ± 1.2 SNs per patient. In 23% of the cases the SN was unusually located (internal mammary chain, intramammary, etc.). Thirty seven patients had lymph-node metastases. SNB showed a sensitivity of 94.6%, negative predictive value of 96.8%, and a false-negative rate of 5.4%. Six patients were upstaged by the SNB (9.1% of those considered NO by axillary clearance). Our results confirm the value of the SNB, which will probably become an alternative to conventional axillary dissection in breast cancer.

Palabras clave

Key words

Servicios de:

¹ Cirugía General y Unidad de Patología Mamaria (UPM).
² Medicina Nuclear.
³ Ginecología y Obstetricia y UPM.
⁴ Anatomía Patológica y UPM.
⁵ Oncología Médica y UPM.
⁶ Radiología y UPM.
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.
Badalona (Barcelona).

Correspondencia:

M. Fraile.
Servicio de Medicina Nuclear.
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.
Ctra. Canyet, s/n.
08916 Badalona (Barcelona).

INTRODUCCIÓN

La biopsia del ganglio centinela (BGC) es una nueva modalidad de estadificación ganglionar del cáncer de mama que ha ido ganando aceptación por su elevada fiabilidad y que empieza a configurarse como una alternativa válida a la disección axilar convencional (VAX).¹ El objeto de este trabajo es presentar la experiencia de nuestro grupo pluridisciplinar en las primeras 100 pacientes con cáncer de mama en las que hemos podido comparar la BGC con el resto de ganglios linfáticos del VAX.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

En el Hospital Universitari Germans Trias i Pujol de Badalona se inició la biopsia del ganglio centinela en

cáncer de mama en octubre de 1997. Desde esa fecha hasta junio de 1999 se practicó BGC en 100 pacientes consecutivas junto con el vaciado axilar convencional a tres niveles (nivel III optativo). Se incluyeron pacientes diagnosticadas de cáncer de mama por citología-PAAF o «core-biopsia» en la Unidad de Patología Mamaria de nuestro centro programadas para tratamiento quirúrgico primario y portadoras de tumores considerados T1 o T2 (inferiores a 5 cm). Se excluyeron pacientes con adenopatías axilares palpables y PAAF positiva, pacientes con cáncer localmente avanzado o diseminado, cirugía axilar, radioterapia o quimioterapia previa. En todos los casos se obtuvo consentimiento informado.

La BGC se llevó a cabo exclusivamente con trazadores isotópicos, sin colorantes. Entre 1 y 20 horas antes de la cirugía se inyectaron tres dosis de



Fig. 1. Inyección peritumoral simple del trazador guiada por palpación.

11 MBq/2 ml del trazador coloideo linfático ^{99m}Tc -Lymphoscint (Sorin Radiofarmaci, S.r.l. Saluggia, Italia) intersticialmente alrededor del tumor (Fig. 1). La punción fue simple en los tumores palpables y se guió a través de las imágenes de la mamografía en los no palpables. Inmediatamente antes de la cirugía se practicó en todos los casos una linfogammagrafía, identificándose los GC y su localización (Fig. 2). Con esta información se procedió primero a la exéresis mamaria o tumoral, luego a la biopsia del GC y finalmente al vaciamiento axilar convencional. Para la

BGC se utilizó una sonda detectora gamma portátil (Navigator, USCC. EE. UU.), con la que se realizó rastreo intraoperatorio cuidadoso de las zonas de interés, previamente identificadas en la linfogammagrafía prequirúrgica (Fig. 3). Se consideró indicativo de ganglio centinela una relación de cuentas por segundo de 10 a 1 como mínimo respecto del tejido graso vecino (fondo).

Las piezas de biopsia del GC y del VAX fueron remitidas al Servicio de Anatomía Patológica, donde se siguió un protocolo establecido para el presente estudio. El tumor mamario primitivo y el VAX fueron tratados de forma rutinaria, incluyendo bisección y tinción con H&E para los ganglios axilares no centinela. Los GC fueron incluidos en su totalidad, realizándose secciones de aproximadamente 1 mm de grosor y de cada bloque parafinado se obtuvieron tres laminillas con diversos cortes realizados a distintos niveles. Las muestras fueron teñidas con H&E y analizadas por dos patólogos. En casos de duda se practicó inmunohistoquímica (antiqueratina de alto y bajo PM, clonas MNF 116 y LP34, Dako A/S, Dinamarca).

Para el análisis de los resultados se consideraron los siguientes conceptos: eficacia técnica, el cociente entre número de pacientes en las que se consiguió detectar y biopsiar al menos un GC y el total de pacientes incluidas. Verdadero negativo (VN) si el GC fue negativo y el resto del vaciamiento axilar convencional fue negativo. Verdadero positivo (VP) si al menos uno de los GC fue positivo. Por definición se

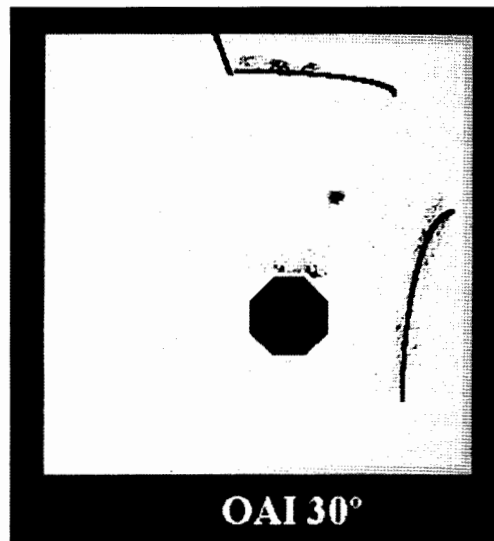
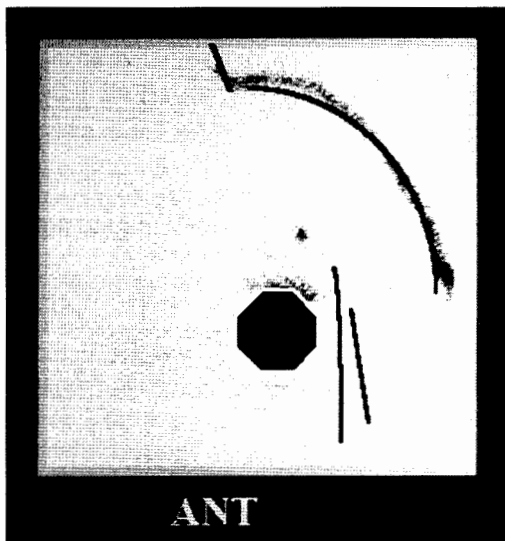


Fig. 2. Linfogammagrafía prequirúrgica en proyección anterior (ANT) y oblicua anterior izquierda a 30° (OAI 30°) que muestran drenaje típico de un tumor localizado en cuadrante superoexterno hacia un único ganglio centinela axilar a nivel I.



Fig. 3. Rastreo intraoperatorio mediante la sonda portátil a través de una pequeña disección axilar para acceder a un ganglio centinela a nivel I.

acepta que la técnica del ganglio centinela no tiene resultados falsamente positivos, ya que una metástasis única en el GC se considera N1, aunque el resto de ganglios sea negativo. Falso negativo (FN) si el GC fue negativo, siendo positivo al menos uno de los ganglios del vaciamiento axilar. Sensibilidad, el cociente entre VP y el total de positivos (VP+FN). Tasa de FN, el cociente entre FN y el total de positivos (VP+FN). Valor predictivo negativo, el cociente entre VN y el total de negativos (VN+FN). Casos reestadificados al alza fueron aquellos que resultaron positivos por el análisis del GC y que de otra manera hubieran sido negativo si sólo se hubiera practicado VAX. Se incluyeron en esta categoría GC positivos en localizaciones no abarcadas por el VAX como la intramamaria en pacientes sometidas a tumorectomía, mamaria interna o bien pacientes con micrometástasis (diámetro inferior a 0,2 mm) demostradas únicamente por cortes seriados y/o inmunohistoquímica sólo en el GC.

RESULTADOS

En la tabla 1 se resumen las principales características de nuestro grupo de estudio. Las 100 pacientes tenían entre 37 y 86 años (media: 60,2). Setenta y nueve presentaban tumores palpables y 90 tumores unifocales. Se practicó cirugía conservadora en 51 casos. El tamaño tumoral medio fue de 1,8±1,1 cm. En

TABLA 1
PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL GRUPO DE ESTUDIO

Parámetro	Número	Media (± DE)
Edad	—	60,2
Tamaño tumoral	—	1,8±1,1
Tumores palpables/no palpables	79/21	—
Tumores unifocales/multifocales	90/10	—
Distribución por cuadrantes:		
— C. superoexterno	43	
— C. internos	16	
— C. centrales	32	
— C. inferoexterno	9	
Tipos histológicos:		
— Ca. ductal infiltrante	84	
— Ca. ductal <i>in situ</i>	5	
— Ca. lobulillar	5	
— Ca. medular	4	
— Otros	2	

el 84% de los casos se trataba de carcinoma ductal infiltrante, mientras que hubo un 5% de carcinoma lobulillar, un 5% de carcinoma ductal *in situ*, un 4% de carcinoma medular y un 2% de otros. En la distribución por cuadrantes predominó el superoexterno (43%).

En la tabla 2 se resumen los resultados de la BGC en nuestro grupo de estudio. La eficacia técnica global fue del 97%. El número de ganglios centinela por paciente fue de 2,0±1,2 y en el resto del VAX se recuperaron 12,4±5,4 ganglios no centinela. El 75% de los ganglios centinela se localizó a nivel axilar I, pero se apreciaron importantes variantes como la aparición de drenaje en mamaria interna en el 17% de los casos, ganglios centinela intramamarios en el 3%, drenajes múltiples en el 2% y drenaje a nivel III directo en el 1%.

TABLA 2
RESULTADOS DE LA BIOPSIA DEL GANGLIO CENTINELA

Parámetro	Número (%)	Media (± DE)
Ganglios centinela por pacientes	—	2,0±1,2
Ganglios no centinela por paciente	—	12,4±5,4
Localización de los ganglios centinela:		
— Nivel axilar I	73 (75)	
— Cualquier nivel + mamaria interna	17 (17)	
— Cualquier nivel + intramamario	4 (4)	
— Drenaje complejo (NI-II-III)	2 (2)	
— Nivel III directo	1 (1)	

TABLA 3
**RESULTADOS DE LA BIOPSIA DEL GANGLIO CENTINELA
 EN COMPARACIÓN CON EL VACIADO AXILAR**

Parámetro	Número (%)
Eficacia técnica	97/100 (97)
Ganglios centinela positivos/total	49/214 (23)
Ganglios no centinela positivos/total	101/1.255 (8)
Pacientes:	
— Verdaderos positivos	35
— Verdaderos negativos	60
— Falsos negativos	2
Sensibilidad	35/37 (94,6)
Valor predictivo negativo	60/62 (96,8)
Tasa de falsos negativos	2/37 (5,4)
Ganglio centinela único positivo	20/35 (57)
Ganglio centinela único positivo por micro- metástasis	5/35 (14)
Pacientes reestadiadas por el GC	6/66 (9)

Los resultados de la BGC se compararon con el vaciado axilar convencional (tabla 3). En total se recuperaron 1.469 ganglios, de los cuales 214 fueron centinela (1.255 ganglios no centinela). Los 150 ganglios metastásicos mostraron una clara tendencia a concentrarse en los GC. La frecuencia de GC positivos fue del 23% (49/214), mientras que la frecuencia de ganglios no centinela positivos fue sólo del 8%. Esta diferencia es estadísticamente significativa (Chi cuadrado, 45,9; $p < 0,001$). En el análisis por pacientes (97 casos evaluables) se apreciaron 35 casos verdaderamente positivos, 60 verdaderos negativos y dos falsos negativos, lo que equivale a sensibilidad del 94,6%, valor predictivo negativo del 96,8% y tasa de falsos negativos del 5,4%. En el 57% de los verdaderos positivos el ganglio centinela fue el único ganglio afectado (en el 14% sólo por micrometástasis). Se reestadiaron al alza seis pacientes: cinco por micrometástasis en el GC y uno por CG intramamario positivo con VAX negativo.

DISCUSIÓN

De acuerdo con la hipótesis del ganglio centinela, el flujo de linfático eferente de los tumores mamarios no se distribuye al azar, sino que sigue un patrón, primero hacia un ganglio concreto, que es el receptor primario, y posteriormente a otros ganglios secundarios y terciarios.² Bastante antes del advenimiento de la BGC ya se había descrito un cierto orden o patrón

de progresión linfática metastásica.³ La localización y biopsia de esta «primera estación» ganglionar nos permite predecir la existencia o no de metástasis linfáticas, ya que el GC es el que tiene las máximas probabilidades de albergar una diseminación inicial.⁴ Caso de validar la técnica, un ganglio centinela negativo implicaría prescindir del VAX como método de estadificación, habida cuenta además que algunos autores ponen en duda la necesidad del mismo en la mayoría de pacientes con cáncer de mama.^{5,6}

La BGC empezó a aplicarse al cáncer de mama a principios de esta década por el grupo de Giuliano,⁷ basándose en la inyección peritumoral intraoperatoria de colorantes vitales: azul de isosulfán o azul vital V (que tiñen de azul el vaso linfático aferente y parte del ganglio de drenaje). Posteriormente muchos otros grupos han podido comprobar su elevado valor predictivo negativo, cercano al 100%, es decir, que un ganglio centinela negativo predice efectivamente la negatividad del resto de los ganglios axilares. Además, como en nuestra serie, en la mitad o más de los casos positivos el ganglio centinela es el único ganglio afectado (tabla 4).

Para la biopsia del ganglio centinela precisamos de algún sistema suficientemente fiable de detección durante el acto operatorio que nos permita distinguirlo del resto de ganglios regionales y que facilite su biopsia selectiva. La eficacia técnica de la BGC con colorantes no alcanza los niveles óptimos conseguidos por los trazadores isotópicos,⁸⁻¹¹ preconizados ya por Krag et al en 1993, conjuntamente con la sonda detectora gamma portátil.¹² El modo de acción de estos trazadores es físico, ya que se introducen en las vías linfáticas por hiperpresión intersticial. Poco después se localizan y permanecen en el ganglio centinela, lo cual va a permitir posteriormente tanto la linfogammagrafía prequirúrgica como el rastreo linfático intraoperatorio.¹³ La linfogammagrafía prequirúrgica nos proporciona un mapa previo del drenaje linfático de cada paciente y la posibilidad de localizar ganglios centinela en el territorio de la mama interna, ganglios intramamarios, apicales, en la pared torácica, etc., que deben ser biopsiados.^{2,14-17} Además nos permite realizar un marcaje cutáneo de la zona quirúrgica de interés que facilita y acorta el acto operatorio.¹⁸ La cirugía puede demorarse varios horas (hasta 24), ya que las características operativas de los trazadores lo permiten.^{19,20} Ello tiene evidentes ventajas logísticas para los servicios quirúrgicos,

TABLA 4
RESULTADOS EN LA LITERATURA BIOPSIA GC CÁNCER DE MAMA (>50 p)

Autor	N	T. tumor (cm)	Eficacia (%)	NGC	GC único+ (%)	Sensibilidad (%)
Albertini, 1996	62	2,2	92	2,2	67	100
Giuliano, 1997	107	2,1	93	1	67	100
Roumen, 1997	83	2,1	79,5	2	52	96
O'Hea, 1998	60	<2:79%	93	2,2	—	85
Snider, 1998*	80	1,3	88	2,2	54	93
Nwariaku, 1998	119	2,1	81	1,8	69	96
Rubio, 1998	55	2	96,3	1,7	60	88
Borgstein, 1998	130	2,1	89	1,5	59	98
Krag, 1998*	443	1,9	93	1,1	60	93
Hill, 1999	104/500	<2:89%	93	2,1	61	89
Veronesi, 1999	376	<2:69%	98,7	2,0	40	93
Total						91

*Estudio multicéntrico.

puesto que podemos programar la intervención a lo largo de ese intervalo sin pérdida de calidad en el proceso. En condiciones técnicas correctas la eficacia técnica del método isotópico podría acercarse al 100%.^{1, 15, 21, 22} No obstante, algunos autores aconsejan utilizar la técnica combinada con colorantes, ya que en sus manos mejora la eficacia técnica.^{16, 23} Un aspecto importante a considerar es la vía de administrador del trazador. Se ha descrito la vía peritumoral, que es la de mayor aceptación, junto a la inyección subdérmica^{16, 24} o intratumoral.²⁵

El desarrollo de la BGC ha ido condicionando la utilización de procedimientos histopatológicos especiales que permiten no sólo catalogar correctamente como positivos o negativos a los ganglios centinela, sino incluso mejorar la estadificación gracias a la detección de micrometástasis (microestadificación). Utilizando cortes seriados y tinción con hematoxilina-eosina e inmunohistoquímica para citoqueratinas el estudio reciente de Schreiber et al²⁶ revela una tasa de reestadificación del 9,4% en pacientes consideradas inicialmente como N0. La microestadificación es más importante en pequeños tumores (*in situ* y T1). Se especula que las micrometástasis ocultas podrían explicar por qué una proporción significativa de pacientes en estadio I presentan recidivas a lo largo de su curso evolutivo. En otro estudio Kelley et al confirman el valor de la microestadificación.²⁷ Ya desde sus inicios la facilidad con que se detectan micrometástasis confirió un importante valor añadido a las BGC,^{8, 21, 28} dado el demostrado valor pronóstico del

las mismas.²⁹⁻³¹ En el GC pueden concentrarse recursos y técnicas histológicas que permiten una óptima estadificación y que no pueden aplicarse masivamente al resto de los ganglios axilares, ya que sería inasumible para cualquier laboratorio de histopatología.

La experiencia internacional acumulada en la literatura, incluyendo series de más de 50 pacientes,^{9, 10, 15, 16, 21, 28, 32, 33, 35} puede verse resumida en la tabla 4. Es notable la homogeneidad de los hallazgos y la elevada sensibilidad de la técnica. Nuestra propia experiencia confirma el valor de la biopsia del ganglio centinela en el cáncer de mama, ya que conseguimos una correcta estadificación con cirugía menos agresiva. Sólo las pacientes con ganglio centinela positivo serían sometidas posteriormente a vaciado axilar convencional, ahorrándonos en el resto sus conocidos efectos detrimentales.³⁶

Pensamos que en un futuro más o menos inmediato la biopsia del ganglio centinela tenderá a generalizarse como alternativa a la linfadenectomía axilar. No obstante, esta generalización debería hacerse con cautela. Igual que en otras técnicas quirúrgicas, existe una «curva de aprendizaje» que debe superarse antes de su aplicación asistencial. Los centros de referencia habrán de pasar por una fase de validación en la que se demuestren las ventajas de la biopsia del ganglio centinela en un número considerable de pacientes, alcanzándose confianza estadística de sensibilidad y valor predictivo negativo. Un parámetro clave, la tasa de falsos negativos, deberá ser igual o inferior al 5-6%, que es una cifra aceptada

para el vaciamiento axilar convencional.³⁷ En todo caso sería imprudente no completar un período de aprendizaje suficiente (entre 50 y 80 casos), ya que el abandono precoz del vaciado axilar en manos inexpertas incluso podría tener un efecto negativo sobre la supervivencia.³⁸

RESUMEN

Comunicamos los resultados obtenidos con la biopsia del ganglio linfático (BGC) en 100 pacientes consecutivas con cáncer de mama en las que además se realizó vaciado axilar. Se utilizaron exclusivamente trazadores isotópicos y sonda gamma para la linfogammagrafía y el rastreo intraoperatorio. El análisis histopatológico incluyó cortes seriados e inmunohistoquímica para citoqueratinas en los GC. Los resultados mostraron una eficacia técnica del 97%. El número de GC por paciente fue de $2,0 \pm 1,2$. En el 23% de las pacientes se encontraron GC fuera de la localización habitual (mamária interna, intramamarios, etc.). En total, 37 pacientes mostraron metástasis ganglionares. La sensibilidad de la BGC fue del 94,6%, el valor predictivo del 96,8% y la tasa de falsos negativos del 5,4%. Se reestadiaron al alza seis pacientes (9,1% de las consideradas N0 por el vaciado axilar). Nuestros resultados confirman el valor de la BGC, que en el futuro tenderá a sustituir a la linfadenectomía axilar convencional.

REFERENCIAS

- Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, Viale G, Zurrída S, Bedoni M, et al. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with negative lymph-nodes. *Lancet* 1997;349:1864-7.
- Nieweg OE, Jansen L, Valdés Olmos RA, Rutgers EJT, Peterse JL, Hoefnagel KAA, et al. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Eur J Nucl Med* 1999;26:S11.
- Veronesi U, Luini A, Galimberti S, Marchini V, Sacchini V, Rilke F. Extent of metastatic axillary involvement in 1,446 cases of breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1990; 16:127-33.
- 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.
- Cady B. Case against axillary lymphadenectomy for most patients with infiltrating breast cancer. *J Surg Oncol* 1997;66:7-10.
- Haffty BG, MacKhann C, Beinfeld M, Fischer D, Fischer JJ. Breast conservation therapy without axillary dissection. A rational treatment strategy in selected patients. *Arch Surg* 1993;128:1315-9.
- Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994;220:391-401.
- Cox CE, Pendas S, Cox JM, Joseph E, Shons AR, Yeatman T, et al. Guidelines for sentinel node biopsy and lymphatic mapping of patients with breast cancer. *Ann Surg* 1998;227:645-53.
- Albertini JJ, Lyman GH, Cox C, Yeatmen T, Balducci L, Ku N, et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *JAMA* 1996; 276:1818-22.
- O'Hea BJ, Hill ADK, El-Shirbiny AM, Yeh SDJ, Rosen PP, Coit DG, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: initial experience at Memorial Sloan Kettering Cancer Center. *J Am Coll Surg* 1998;186:423-7.
- Barnwell JM, Arredondo MA, Kollmorgen D, Gibbs JF, Lamonica D, Carson W, et al. Sentinel node biopsy in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1998;5:126-30.
- Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma-probe. *Surg Oncol* 1993;2:335-40.
- Alazraky NP, Eshima D, Herda SC, Murray DR, Vansant JP, Taylor AT. Lymphoscintigraphy, the sentinel node concept and the intraoperative gamma probe in melanoma, breast cancer and other potential cancers. *Semin Nucl Med* 1997;27:55-67.
- Glass EC, Essner R, Giuliano AE. Sentinel node localization in breast cancer. *Semin Nucl Med* 1999;29: 57-68.
- Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Galimberti V, Luini A, Zurrída S, et al. Sentinel lymph node biopsy and axillary dissection in breast cancer: results in a large series. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:368-73.
- Hill ADK, Tran KN, Akhurst T, Yeung H, Yeh SDJ, Rosen PP, et al. Lessons learned from 500 cases of lymphatic mapping for breast cancer. *Ann Surg* 1999;229: 528-35.
- Fraile M, Rull M, Julián FJ, Castellà E, Barnadas A, Alastrué A. Biopsia selectiva del ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama. Primeros resultados. *Med Clín (Barc)* 1999;113:52-3.
- Uren RF, Howman-Giles RB, Shaw HM, Thompson JF, Malouf D, Ramsey-Steward G, et al. Mammary lymphoscintigraphy in breast cancer. *J Nucl Med* 1995;36: 1775-80.
- Krag D, Weaver D, Ashikaga T, Moffat F, Klimberg VS, Shriver C, et al. The sentinel node in breast cancer. A multicenter validation study. *N Engl J Med* 1998; 339:941-6.
- Winchester DJ, Sener SDF, Winchester DP, Perlman RM, Goldschmidt RA, Morykie G, et al. 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.
- 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.
- Miner TJ, Shriver CD, Jaques DP, Maniscalco ME, Krag DN. Ultrasonographically guided injection improves localization of the radiolabeled sentinel lymph node in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1998;5:315-21.

23. Daway EL, Giuliano R, Haddad F, Pendas S, Costello D, Cox CE, et al. Lymphatic mapping in breast cancer. *Hemat Oncol Clin North Am* 1999;13:349-71.
24. Paganelli G, Chicco C, Cremonesi M, Prisco G, Calza P, Luini A, et al. Optimised sentinel node scintigraphy in breast cancer. *Q J Nucl Med* 1998;42:49-53.
25. Jager PL, Doting MHE, Jansen L, et al. Sentinel node localisation in breast cancer [abstract]. *Eur J Nucl Med* 1998;25:838.
26. Shreiber RH, Pendas S, Ku NN, Reintgen DS, Shons AR, Berman C, et al. Microstaging of breast cancer patients using cytokeratin staining of the sentinel lymph node. *Ann Surg Oncol* 1999;6:95-101.
27. Kelley SW, Komorowski RA, Dayer AM. Axillary sentinel lymph node examination in breast carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 1999;123:533-5.
28. Giuliano AE, Jones RC, Brennan M, Statman R. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:2345-50.
29. International (Ludwig) Breast Cancer Study Group. Prognostic importance of occult axillary lymph node micrometastases from breast cancers. *Lancet* 1990;335:1565-8.
30. Neville AM, Price KN, Gelber RD, Godhirsch A. Axillary node micrometastases and breast cancer. *Lancet* 1991;337:1110.
31. Dowlathshahi K, Fan M, Snider HC, Habib FA. Lymph node micrometastases from breast carcinoma. *Cancer* 1997;80:1188-97.
32. Roumen RMH, Valkenburg JGM, Geuskens LM. Lymphoscintigraphy and feasibility of sentinel node biopsy in 83 patients with primary breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1997;23:495-502.
33. 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.
34. Nwariaku FE, Euhus DM, Beistch PD, Clifford E, Erdman CE, Mathews D, et al. Sentinel lymph node biopsy, an alternative to elective axillary dissection for breast cancer. *Am J Surg* 1998;176:529-31.
35. Rubio IT, Korourian S, Cowan C, Krag DN, Colvert M, Klimberg VS. Sentinel lymph node biopsy for staging breast cancer. *Am J Surg* 1998;176:532-7.
36. Ivens D, Hoe AL, Podd TJ, Hamilton CR, Taylor I, Royle GT. Assessment of morbidity from complete axillary dissection. *Br J Cancer* 1992;66:136-8.
37. McMaster KM, Giuliano AE, Ross MI, Reintgen DS, Hunt KK, Byrd DR, et al. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer. Not yet the standard of care. *New Engl J Med* 1998;339:990-5.
38. Orr RK, Hoehn JL, Nananda F. The learning curve for sentinel node biopsy in breast cancer. Practical considerations. *Arch Surg* 1999;134:764-7.