

Sentinel-Lymphknotenbiopsie beim Mammakarzinom

Konsensusstatements der Schweizerischen Arbeitsgruppe Sentinel beim Mammakarzinom und der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO)

Ossi R. Köchli*, Igor Langer*, Gilles Berclaz*, Thomas Bischof, Renzo Brun del Re, Roger Burkhard, Jean-François Delaloye, Pierre-André Diener, Urs Haller, Gerhard Ries, Pierre Schäfer, Gabriel Schär, Hans C. Steinert, Stefanie von Orelli, Markus Zuber*

Präambel

Das Konsensusmeeting wurde am 5. Juni 2004 im BrustCentrum Zürich-Bethanien als Veranstaltung der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) durchgeführt. Das Expertenpanel war interdisziplinär und national ausgewogen zusammengesetzt und diskutierte an der Veranstaltung mit den anwesenden Teilnehmern die offenen Punkte anhand von vorbereiteten Konsensusstatements. Das vorliegende Konsensuspapier wurde von den vier Studienleitern zusammengestellt und den Panelmitgliedern in schriftlicher Form zur definitiven Genehmigung präsentiert und stellt in der jetzigen Form einen Konsens dieses Panels dar und nicht nur einen solchen der AGO, obwohl an dem von der AGO organisierten Meeting viele AGO-Mitglieder und -Vorstandsmitglieder beteiligt waren.

Warum ist ein solches Papier nötig? Die Nachfrage für klare Statements kam von den Kolleginnen und Kollegen, die Patientinnen mit Mammakarzinom operieren bzw. therapieren. Nach Abschluss der schweizerischen Multizenterstudie (AGO-Studien I und II) Ende 2003 stieg das Bedürfnis nach Klarheit, was aktuell nach nationalen und internationalen Erfahrungen für die Sentinelchirurgie beim Mammakarzinom gilt.

Das vorliegende Papier gliedert sich in 9 Teile:

1. Grundlagen, Definitionen, Begriffe, Erklärungen;
2. Strukturvoraussetzungen (Anforderungen an Operateure und die Behandlungsteams);
3. Indikationen und Kontraindikationen;
4. Operationstechnik und Identifikation des Sentinellymphknotens;
5. Histopathologische Aufarbeitung;
6. Nachsorge;
7. Dokumentation;
8. Patientinnenaufklärung;
9. Offene Fragen.

I. Grundlagen, Definitionen und Begriffe

Als Grundlagen für die Konsensusbildung lagen Fakten aus folgenden Quellen vor:

- Resultate der Schweizerischen Sentinelstudien AGO I und AGO II (www.sentinelnode.ch);
- Erfahrungen der aktiven Studienteilnehmer;
- Philadelphia Consensus Conference 2001 [1];
- Konsensus der Deutschen Gesellschaft für Senologie [2];
- Leitlinie der Schweizerischen Gesellschaft für Pathologie;
- internationale Literatur (siehe Literaturverzeichnis).

Definitionen und Begriffe

- Das Sentinelverfahren bzw. die «sentinel node»-Biopsie (SNB) ist ein diagnostisches Verfahren (Staging).
- Der Sentinellymphknoten oder «sentinel node» (SN) ist der erste Lymphknoten im Lymphabfluss eines Mammakarzinoms bzw. einer Brust.
- Der SN hat die grösste Wahrscheinlichkeit eines metastatischen Befalls.
- Es sind mehrere SN möglich.
- Der SN kann in folgenden anatomischen Regionen liegen: Level I–III nach Berg (häufig I–II), intramammär (selten), entlang der A. mammaria interna 2.–4. ICR (solitär <5%) und supraklavikulär (selten).
- Als SN werden entweder blaue und/oder heisse Lymphknoten bezeichnet, nachdem präoperativ ein radioaktiver Tracer und intraoperativ ein Farbstoff gespritzt wurden.
- Es ist möglich, dass nur eine zuführende Lymphbahn identifizierbar ist, ohne dass ein nachfolgender Lymphknoten blau gefärbt wird. In diesem Fall wird der Lymphknoten mit dem blauen, zuführenden Gefäss als SN bezeichnet.
- Das Sentinelverfahren unterscheidet die Lymphszintigraphie und die eigentliche SNB.

* Studienleiter der AGO-I- und AGO-II-Sentinelstudie beim Mammakarzinom.

Korrespondenz:
Prof. Dr. med. Ossi R. Köchli
Rämistrasse 35
CH-8001 Zürich

E-Mail: okoechli@aol.com

- Unter Lymphszintigraphie wird die Darstellung der funktionellen Lymphabflusswege eines Tumors bzw. einer Brust verstanden.
- Präoperativ erfolgt die Szintigraphie und intraoperativ wird die Gammasonde zur Darstellung verwendet.
- Der Nodalstatus einer Mammakarzinompatientin kann durch die selektive Entnahme des SN bestimmt werden, da der SN mit grösster Wahrscheinlichkeit die erste Metastase aufweist.
- Das Hauptziel der SNB (Indikationen) ist die möglichst vollständige Erfassung von Lymphknotenmetastasen im Abflussgebiet der Brust einer Patientin.
- Eine weitere Intention der SNB ist die Reduktion der Morbidität durch die axilläre Lymphknotenentfernung bei nodal-negativen Frauen.
- Die kontrollierte Einführung der Methode ist für die Qualität der Operation entscheidend. Sie setzt ein interdisziplinäres Zusammenarbeiten voraus, bedarf einer Lernphase, des Einhaltens eines definierten Protokolls und der Beachtung des Indikationsspektrums.
- Um eine hohe Reproduzierbarkeit der Methode zu garantieren, muss eine kontrollierte Einführung erfolgen. Die definierten Struktur- und Prozessqualitäten müssen eingehalten werden.

II. Strukturvoraussetzungen

A. Anforderungen an Operateure für die selbständige Durchführung der SNB

- 20 SNB mit einer Detektion >90% unter Assistenz eines erfahrenen SNB-Operateurs;
- das Beherrschen der Axilladisektion von Level I und II;
- der Besuch eines Kurses und Teilnahme an Studien wird empfohlen.

Diese Anforderungen sind in der heutigen Praxis flächendeckend in der Schweiz erfüllbar.

- Freiwillige Registration der Sentineloperateure auf der Internetseite www.sentinelnode.ch. Operateure, die die Lernphase abgeschlossen haben, können sich freiwillig auf dieser Informationsseite registrieren lassen. Eine Überprüfung der Kriterien kann durch die vier AGO-SN-Studienleiter verlangt werden.

B. Anforderungen an das Team (Struktur)

Generell

- Definierte Protokolle für den Operationsablauf, für die histologische Aufarbeitung und die Dokumentation;
- Möglichkeit der Gabe von radioaktiven Tracern und Möglichkeiten der Szintigraphie (BAG-Voraussetzungen);
- Gammasonde;
- interdisziplinäre Zusammenarbeit.

Nach der Einarbeitungsphase

- SNB mit Detektionsraten von >90% und einer axillären Rezidivrate <2% nach 2 Jahren;
- mindestens 20 SNB/Jahr/Team;
- Ziel: Bis in 2 bis 3 Jahren sollten Teams in regionalen Zentren formiert und definiert sein;
- die Teilnahme an Studien und/oder Protokollen ist empfehlenswert.

III. Indikationen

A. Gesicherte Indikationen

- Für Tumore ≤ 3 cm ist die Datenlage in der Literatur solide. Für grössere T2-Tumore ist die Perspektive der Evidenz optimistisch einzuschätzen. Für diese erweiterte Indikation fehlen jedoch Langzeitresultate.
- Klinisch nodal-negative Tumore: cN0.
- DCIS mit potentieller Mikroinvasion, z. B. bei palpablem Befund und grosser Zone von Mikroverkalkungen oder wenn eine Mastektomie erforderlich ist.

B. Nicht gesicherte Indikationen

Im Rahmen von Studien möglich

- T3-Tumore;
- Multizentrität;
- nach neoadjuvanter Chemotherapie;
- nach Chirurgie der Brust; Ausnahme: Probeexzision;
- vorausgegangene axilläre Chirurgie.

C. Kontraindikationen

- Klinisch positive Axilla (cN1); Ausnahme: vorausgegangene invasive Primärtumordiagnostik;
- Schwangerschaft;
- Allergie auf Marker.

D. Keine Kontraindikationen

- Multifokalität;
- Status nach Probeexzision bzw. Tumorektomie;
- Operationstyp (Tumorektomie oder Mastektomie);
- Patientenalter.

IV. Identifikation des SN und Operationstechnik**Präoperativ**

- Injektion eines radioaktiven Tracers (^{99m}Tc -markierte Kolloide) peritumoral und subdermal (AGO-Protokoll).
- Bei nichtpalpablen Befunden muss die Injektion sonographisch oder mammographisch gestützt, evtl. auch stereotaktisch erfolgen. Alternativ kommt die subareoläre Injektion in Frage.
- Aktivitätsmenge und Injektionszeitpunkt sind so zu wählen, dass zum Zeitpunkt der Operation eine ausreichende Radioaktivität im SN vorhanden ist (in der Regel am Tag vor der Operation mit 40–70 MBq mit einer Volumenmenge von 2 bis 4 ml).
- Eine Lymphszintigraphie zum Bildnachweis der Abflussströme nach Injektion des Tracers wird empfohlen (zur Vororientierung für den Operateur).
- Das Markieren der SN-Lage in der Axilla auf der Haut durch die Nuklearmediziner ist zur Orientierung des Operateurs vorteilhaft.

Intraoperativ

- Identifikation des SN mit der handgeführten Gammasonde (Planung der Schnittführung, kleine Inzision).
- Die Injektion eines blauen Farbstoffes (Isosulfanblau 1% oder Patentblau V) zur Anfärbung der Lymphbahnen wird empfohlen, weil die kombinierte Methode die Darstellung des SN erleichtert und die Treffsicherheit und damit die Identifikationsrate erhöht.

Operationstechnik

- Injektion von 2 bis 5 ml Farbstoff peritumoral und subdermal. Alternativ kann die Injektion auch subareolär erfolgen. Letztere Injektionstechnik ist aber schlechter belegt und sollte deshalb nicht prioritär eingesetzt werden. Cave: Tätowierung bei intradermaler Applikation.
- Einmassieren des Farbstoffes während 5 Minuten.
- Kurze Inzision in der Axilla über dem mit der Gammasonde lokalisierten Ort der höchsten Aktivität.
- Präparation des axillären Fettkörpers geführt durch die Gammasonde und unter Verfolgen der blaugefärbten Lymphgefäße.
- Messung der Radioaktivität vor Inzision, subkutan, über dem SN in situ und ex vivo. Ein Kollimator (intern oder aufgesetzt) der Gammasonde reduziert die Störung durch Streustrahlung und erleichtert die zielgenaue Detektion (evtl. Bleiplatte zum Abschirmen benutzen).
- Entfernen aller blauen und/oder heissen Lymphknoten.
- Nichtspeichernde Lymphknoten werden belassen.
- Inspektorisch und palpatorisch verdächtige, nicht blaugefärbte und nichtradioaktive Lymphknoten (blockierte Abflusswege!) gelten auch als «SN» und werden mitreseziert (nicht falsch-negativ!).
- Suche nach weiteren SN so lange, bis die Restaktivität in der Axilla auf unter 10% der maximalen axillären Countzahl gesunken ist.
- Die Palpation der Axilla ist ein integraler Teil der SNB.
- Werden aus irgendeinem Grund nichtblaue oder nichtheisse Lymphknoten nach der SNB zusätzlich entfernt, so werden diese als «Non-Sentinel-LK» bezeichnet.
- Im Anschluss an die SNB erfolgt die Entfernung des Primärtumors.
- Jeder SN wird getrennt asserviert und kann im Schnellschnitt untersucht werden.

V. Histopathologische Aufarbeitung**Grundsatz und Definitionen**

- Die systematische Aufarbeitung der SN soll grundsätzlich gemäss den Leitlinien zur Qualitätssicherung der Schweizerischen Gesellschaft für Pathologie (SGPath) erfolgen [4].

| | | |
|--|-------------------|------------|
| Makrometastasen | >0,2 cm | pN1 |
| Mikrometastasen | >0,2 mm – ≤0,2 cm | pN1 mi |
| Isolierte Tumorzellen (ITC) | | |
| Einzelne oder in Gruppen nachgewiesene Tumorzellen mit einer Grösse von ≤0,2 mm. | | |
| Der Nachweis gelingt selten in der HE-Färbung. Sie werden wie bei meistens notwendigem immunhistochemischen Nachweis klassiert | | pN0 (i+) |
| Nachweis mit molekularen Methoden | | pN0 (mol+) |

Die morphologische Klassifikation erfolgt gemäss der TNM-Klassifikation maligner Tumoren [3].

Histopathologische Aufarbeitung

Das Ziel ist eine optimale morphologische Aufarbeitung zum Nachweis von makroskopischen und mikroskopischen Metastasen.

Schnellschnitt

- Schnellschnitte können nach Absprache mit den lokalen Pathologen zur Reduktion der Rate von Zweitoperationen eingesetzt werden. Um eine optimale Aufarbeitung ohne Gewebeverlust zu erreichen, ist eine intraoperative makroskopische Beurteilung empfehlenswert. Bei makroskopisch positivem Lymphknoten oder tumorverdächtigem Herdbefund soll ein Schnellschnitt durchgeführt werden. Wenn kein Schnellschnitt erfolgt, ist das Resultat der makroskopischen Beurteilung dem Operateur sofort mitzuteilen.
- Makrometastasen können im Schnellschnitt zuverlässig erfasst werden.
- Die Erfassung von Mikrometastasen im Schnellschnitt ist nicht zuverlässig (Detektionsrate etwa 20%).

Vorteil der intraoperativen Untersuchung ist die Reduktionsrate der Zweitoperation.

Nachteile des Schnellschnittverfahrens

1. Keine optimale Schnittqualität durch Gefrierartefakte.
2. Gewebeverlust durch Schnellschnitt: Der Gewebeverlust pro untersuchtes Gewebestück beträgt 200–300 Mikrometer (z.B. bei zwei Lymphknotenhälften 400–600 Mikrometer). Durch Gewebeverlust wegen Schnellschnitts können Mikrometastasen verpasst werden!
3. Eine Mikrometastase im Schnellschnitt (1 HE-Schnitt) kann in der definitiven Aufarbeitung mittels Stufenschnitten am eingebetteten Gewebe zu einer Makrometastase werden.

Die intraoperative Schnellschnittuntersuchung hat eine Falsch-negativ-Rate für die Detektion von:

- Makrometastasen: wenige Prozent (in der AGO-Studie 2%);
- Mikrometastasen: 15–30%.

Es handelt sich beim Schnellschnittverfahren um eine suboptimale Untersuchungstechnik, welche die Notwendigkeit einer möglichen Zweitoperation nicht ausschliesst. Die Patientin muss präoperativ bei gewünschtem Schnellschnitt auch über die Nachteile dieser Untersuchung informiert werden.

Vorgehen bei der histopathologischen Aufarbeitung (gemäss Leitlinie der Schweizerischen Gesellschaft für Pathologie):

- Lymphknoten ≥ 5 mm werden längs halbiert. Grössere Lymphknoten werden in 2–3 mm grosse Scheiben zerlegt. Beide Hälften bzw. alle Scheiben werden aufgearbeitet.
- Lymphknoten < 5 mm werden als Ganzes eingebettet.
- Die Aufarbeitung erfolgt gemäss Variante A mit Schnellschnitt oder entsprechend Variante B ohne Schnellschnitt. Schnellschnitte sind nicht obligat, aber vor allem bei makroskopischem Tumorverdacht empfohlen. Es resultiert eine Reduktion von Zweitoperationen.
- Bei einer Makrometastase im Schnellschnitt (Variante A) wird vom eingebetteten Gewebe ein HE-Schnitt angefertigt.
- Bei Bearbeitung ohne Schnellschnitt (Variante B) wird bei nachgewiesener Makrometastase im ersten HE-Schnitt die Untersuchung abgeschlossen.
- Bei tumornegativen ersten Schnittpräparaten oder Verdacht auf Mikrometastase wird der SN auf Stufenschnitten vollständig untersucht, der Stufenabstand beträgt maximal 250 Mikrometer. Von jeder Schnittstufe wird ein HE-Schnitt gefärbt. Wenn Karzinomzellen entdeckt werden, wird die Untersuchung beendet.
- Wenn keine Metastase oder nur verdächtige Zellen nachweisbar sind, dann wird an Leerschnitten der Schnittstufen eine Immunhistochemie mit ortsüblichen Zytokeratinmarkern durchgeführt.
- Im histologischen Bericht wird die Diagnose mit Differenzierung gemäss TNM angegeben:

- Isolierte Tumorzellen (ITC) $\leq 0,2$ mm
pN0 (i+) / pN0 (mol+)
- Mikrometastasen $> 0,2$ mm – $\leq 0,2$ cm
pN1mi
- Makrometastasen $> 0,2$ cm
pN1

VI. Nachsorge

- In der Nachsorge ist die Erfassung der axillären Rezidive nach SN-Verfahren und die Morbidität mit Erfassung der Lymphödemrate und der Dokumentation der Schulterbeweglichkeit von Bedeutung.
- Es können die üblichen Kriterien der Nachsorge eingesetzt werden.

- Eine besondere onkologische Nachsorge ist wegen der SNB nicht nötig, weil nach heutigem Wissensstand die axilläre Rezidivrate nicht erhöht ist.
- Die Nebenwirkungen des Farbstoffes muss die Patientin kennen (temporäre partielle Hautverfärbung, blauer Urin, evtl. allergische Reaktion u. a.).

VII. Dokumentation

Das SN-Verfahren erfordert die Dokumentation folgender Parameter der operierten Patientinnen:

- Stammdaten;
- onkologische Befunde des Primärtumors und SN sowie einer allfälligen Axilladisektion Level I und II;
- Angabe der Art und Grösse der SN-Metastase (Mikro/ITC);
- Art und Technik der Identifikation (Kolloid/Farbstoff);
- Morbidität;
- adjuvante Therapiemassnahmen;
- Nachsorge.

Die histologische Dokumentation erfolgt entsprechend der aktuellen TNM-Klassifikation.

Das Resultat der Lymphszintigraphie sollte im Operationsbericht oder in der Patientinnenakte dokumentiert sein.

Dokumentation der Counts (z. B. pro 10 Sekunden) im Rahmen der Detektion der einzelnen SN im Vergleich zum Primärtumor sowie Angabe der Restaktivität nach Entfernung und Angabe über Lokalisation der SN (Level I–III).

VIII. Patientinnenaufklärung

Folgende Punkte müssen angesprochen werden:

- Hinweis auf die Neuartigkeit der Methode mit fehlenden Langzeitresultaten (5 und 10 Jahre).
- Hinweis auf die Alternative: volle axilläre Dissektion mit potentiellen Folgeschäden.
- Über den Grad der eigenen Erfahrung sollte informiert werden (z. B. während Lernphase).
- Erfolgt der Sentinelteil der Brustoperation durch einen ausgebildeten Kollegen, so soll dies der Patientin präoperativ mitgeteilt werden.
- Es sollte über das ganze Komplikationsspektrum der axillären Lymphknotenentfernung informiert werden.
- Die möglichen Konsequenzen einer falschnegativen histologischen Schnellschnittuntersuchung müssen der Patientin bekannt sein.
- Es muss informiert werden, dass sowohl eine radioaktive Substanz als auch Farbstoff gespritzt werden.

IX. Offene Fragen

1. Das therapeutische Vorgehen bei der postoperativen Diagnose von Mikrometastasen bzw. isolierten Tumorzellen nach Aufarbeitung des SN ist laut heutigem Wissen noch nicht klar definiert. In Frage kommt in erster Linie eine Zweitoperation mit Ausräumung sämtlicher axillärer Lymphknoten oder keine Operation mit Überwachung der Patientin im Rahmen der üblichen Nachsorge. In der Schweiz ist eine IBCSG-Studie, die diese Fragestellung untersucht, aktiviert. Ausserhalb von Studien muss der Entscheid individuell angepasst erfolgen. Die Patientin sollte über diese Problematik informiert werden, auch über das Faktum, dass bei einem Verzicht auf eine Ausräumung möglicherweise weitere Metastasen in situ belassen werden.
2. Das Vorgehen bei parasternaler Drainage ist ebenfalls noch nicht abschliessend beurteilbar. Der Entscheid zur Biopsie und/oder parasternalen Radiotherapie ist auch individuell zu fällen. Es gibt zurzeit keine Fakten, die das eine oder andere Vorgehen bevorzugen würden.

X. Literatur

- 1 Schwartz GF, Giuliano AE, Veronesi U. Consensus Conference Committee. Proceedings of the consensus conference on the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast April 19 to 22, 2001, Philadelphia, Pennsylvania. *Hum Pathol* 2002;33(6):579-89.
- 2 Kühn T, Bembek A, Buchels H, Decker T, Dunst J, Mullerleile U, et al.; German Breast Society. Sentinel node biopsy in breast cancer. *Nuklearmedizin* 2004;43(1):4-9.
- 3 Wittekind C, Meyer HJ, Bootz F. TNM-Klassifikation maligner Tumoren. 6. Auflage. Berlin, Heidelberg, New York: Springer; 2002. S. 9-12 und 124-5.
- 4 SGPPath. Qualitätssicherung SGPPath. 7. Oktober 2002. www.sgpath.ch. Mamma: S. 75-81 (Reg. 14). www.sgpath.ch/docs/Dquali071002.pdf.
- Albertini JJ, Lyman GH, Cox C, Yeatman T, Balducci L, Ku N, et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *J Am Med Assoc* 1996;276:1818-22.
- Alex JC, Krag DN. The gamma-probe-guided resection of radiolabeled primary lymph nodes. *Surg Oncol Clin North Am* 1996;5:33-41.

- Allred DC, Elledge RM. Caution concerning micrometastatic breast carcinoma in sentinel lymph nodes. *Cancer* 1999;86(6):905-7.
- ASCO. Recommended breast cancer surveillance guidelines. *J Clin Oncol* 1997;15:2149-56.
- Barnwell JM, Arredondo MA, Kollmorgen D, et al. Sentinel node biopsy in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1998;5:126-30.
- Bass SS, Cox CE, Ku NN, Berman C, Reintgen DS. The role of sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *J Am Coll Surg* 1999;189(2):183-94.
- Baxter N, McCready D, Chapman JA, Fish E, Kahn H, Hanna W, et al. Clinical behavior of untreated axillary nodes after local treatment for primary breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1996;3:235.
- Bedrosian I, Reynolds C, Mick R, Callans LS, Grant CS, Donohue JH, et al. Accuracy of sentinel lymph node biopsy in patients with large primary breast tumors. *Cancer* 2000;88(11):2540-5.
- Berclaz G, Crazzolara AO, Altermatt HJ, Aebi S, Fey MF, Hanggi W, Dreher E. Sentinel lymphadenectomy: an alternative to axillary lymphadenectomy in breast carcinoma. *Schweiz Med Wochenschr* 1998;128(44):1730-6.
- Borgstein P, Meijer S. Historical perspective of lymphatic tumour spread and the emergence of the sentinel node concept. *Eur J Surg Oncol* 1998;24(2):85-9.
- Borgstein PJ, Meijer S, Pijpers R. Intradermal blue dye to identify sentinel lymph-node in breast cancer. *Lancet* 1997;349:1668-9.
- Borgstein PJ, Meijer S, Pijpers RJ, van Diest PJ. Functional lymphatic anatomy for sentinel node biopsy in breast cancer: echoes from the past and the periareolar blue method. *Ann Surg* 2000;232(1):81-9.
- 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.
- Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977;39:456-66.
- Cabanes PA, Salmon RJ, Vilcoq JR, Durand JC, Fourquet A, Gautier C, Asselain B. Value of axillary dissection in addition to lumpectomy and radiotherapy in early breast cancer. *Lancet* 1992;339:1245-8.
- Cady B, Stone, Schuler JG, Thakur R, Wanner MA, Lavin PT. The new era in breast cancer: Invasion, size, and nodal involvement dramatically decreasing as a result of mammographic screening. *Arch Surg* 1996;131:307.
- Chao C, Wong SL, Ackermann D, Simpson D, Carter MB, Brown CM, et al. Utility of intraoperative frozen section analysis of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Am J Surg* 2001;182(6):609-15.
- Chu KU, Turner RR, Hansen NM, Brennan MB, Bilchik A, Giuliano AE. Do all patients with sentinel node metastasis from breast carcinoma need complete axillary node dissection? *Ann Surg* 1999;229(4):536-41.
- Cibull ML, for the College of American Pathologists Surgical Pathology Committee. Handling sentinel lymph node biopsy specimens. *Arch Pathol Lab Arch* 1999;123:620-1.
- Cody HS 3rd, Hill AD, Tran KN, Brennan MF, Borgen PI. Credentialing for breast lymphatic mapping: how many cases are enough? *Ann Surg* 1999;229(5):723-6.
- Cox CE, Bass SS, McCann CR, Ku NN, Berman C, Durand K, et al. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer. *Annu Rev Med* 2000;51:525-42.
- 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.
- Creager AJ, Geisinger KR. Intraoperative evaluation of sentinel lymph nodes for breast carcinoma: current methodologies. *Adv Anat Pathol* 2002;9(4):233-43.
- Cremonesi M, Ferrari M, Sacco E, Rossi A, De Cicco C, Leonardi L, et al. Radiation protection in radioguided surgery of breast cancer. *Nucl Med Commun* 1999;20(10):919-24.
- Crossin JA, Johnson AC, Stewart PB, Turner WW Jr. γ -probe-guided resection of the sentinel lymph node in breast cancer. *Am Surg* 1998;64:666-8.
- Cserni G. A model for determining the optimum histology of sentinel lymph nodes in breast cancer. *J Clin Pathol* 2004;57(5):467-71.
- Cserni G. Complete sectioning of axillary sentinel nodes in patients with breast cancer. Analysis of two different step sectioning and immunohistochemistry protocols in 246 patient. *J Clin Pathol* 2002;55(12):926-31.
- Cserni G. Metastases in axillary sentinel lymph nodes in breast cancer as detected by intensive histopathological work up. *J Clin Pathol* 1999;52(12):922-4.
- Cserni G, Szekeres JP. Internal mammary lymph nodes and sentinel node biopsy in breast cancer. *Surg Oncol* 2001;10(1-2):25-33.
- Czerniecki BJ, Scheff AM, Callans LS, Spitz FR, Bedrosian I, Conant EF, et al. Immunohistochemistry with pancytokeratins improves the sensitivity of sentinel lymph node biopsy in patients with breast carcinoma. *Cancer* 1999;85(5):1098-103.
- Diel IJ, Kaufmann M, Solomayer EF, Wallwiener D, Gollan C, Goemer R et al. Prognostische Bedeutung des Tumorzellnachweises im Knochenmark im Vergleich zum Nodalstatus beim primären Mammakarzinom. *Geburtsh u Frauenheilk* 1997;57:1-9.
- Dixon M. Sentinel node biopsy in breast cancer. A promising technique, but it should not be introduced without proper trials. *Br Med J* 1998;317(7154):295-6.
- Dowlatshahi K, Fan M, Bloom KJ, Spitz DJ, Patel S, Snider HC Jr. Occult metastases in the sentinel lymph nodes of patients with early stage breast carcinoma: a preliminary study. *Cancer* 1999;86(6):990-6.

- Dupont E, Cox CE, Nguyen K, Salud CJ, Peltz ES, Whitehead GF, et al. Utility of internal mammary lymph node removal when noted by intraoperative gamma probe detection. *Ann Surg Oncol* 2001;8(10):833-6.
- Dupont EL, Salud CJ, Peltz ES, Nguyen K, Whitehead GF, Ku NN, et al. Clinical relevance of internal mammary node mapping as a guide to radiation therapy. *Am J Surg* 2001;182(4):321-4.
- Feldman SM, Krag DN, McNally RK, Moor BB, Weaver DL, Klein P. Limitation in gamma probe localization of the sentinel node in breast cancer patients with large excisional biopsy. *J Am Coll Surg* 1999;188(3):248-54.
- Fisher B, Redmond C, Fisher ER, Bauer M, Wolmark N, Wickersham DI, et al. Ten-year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. *N Engl J Med* 1985; 312:674-81.
- Gemignani ML, Cody HS 3rd, Fey JV, Tran KN, Venkatraman E, Borgen PI. Impact of sentinel lymph node mapping on relative charges in patients with early-stage breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2000;7(8):575-80.
- Gerber B, Krause A, Muller H, Richter D, Reimer T, Makovitzky J, et al. Simultaneous immunohistochemical detection of tumor cells in lymph nodes and bone marrow aspirates in breast cancer and its correlation with other prognostic factors. *J Clin Oncol* 2001;19(4):960-71.
- Giuliano AE, Barth AM, Spivack B, Beitsch PD, Evans SW. Incidence and predictors of axillary metastasis in T₁ carcinoma of the breast. *J Am Coll Surg* 1996;183:185-9.
- 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(3):394-9; discussion 399-401.
- Giuliano AE, Haigh PI, Brennan MB, Hansen NM, Kelley MC, Ye W, et al. Prospective observational study of sentinel lymphadenectomy without further axillary dissection in patients with sentinel node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:2553-9.
- Giuliano AE, Jones RC, Brennan M. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:2345-50.
- Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994; 220:391-401.
- Glass EC, Basisinski JE, Krasne DL, Giuliano AE. Radiation Safety considerations for sentinel node techniques. *Ann Surg Oncol* 1999;6(1):10-1.
- Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Senn HJ. Meeting highlights: International consensus panel on the treatment of primary breast cancer. *J Nat Cancer Inst* 1998;90:1601-8.
- Grant RN, Tabah EJ, Adair FE. The surgical significance of the subareolar lymph plexus in cancer of the breast. *Surgery* 1953;33:71-8.
- 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.
- Gulec SA, Moffat FL, Carroll RG, Krag DN. Gamma probe guided sentinel node biopsy in breast cancer. *Q J Nucl Med* 1997;41(3):251-61.
- Gulec SA, Moffat FL, Carroll RG, Serafini AN, Sfakianakis GN, Allen L, et al. Sentinel lymph node localization in early breast cancer. *J Nucl Med* 1998;39(8):1388-93.
- Guller U, Nitzsche E, Moch H, Zuber M. Is positron emission tomography an accurate non-invasive alternative to sentinel node biopsy in breast cancer patients? *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:1040-3.
- Guller U, Nitzsche EU, Schirp U, Viehl CT, Torhorst J, Moch H, et al. Selective axillary surgery in breast cancer patients based on positron emission tomography with 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose: not yet! *Breast Cancer Res Treat* 2002;71(2):171-3.
- Haffty BG, Ward B, Pathare P, Salem R, McKhann C, Beinfield M, et al. Reappraisal of the role of axillary lymph node dissection in the conservative treatment of breast cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:691-700.
- Haid A, Tausch C, Lang A, Lutz J, Fritzsche H, Peschina W, et al. Is sentinel lymph node biopsy reliable and indicated after preoperative chemotherapy in patients with breast carcinoma? *Cancer* 2001;92(5):1080-4.
- Harris JR, Lippmann ME, Veronesi U, Willett W. Breast cancer (3). *N Engl J Med* 1992;327:473-80.
- Hill AD, Tran KN, Akhurst T, Yeung H, Yeh SD, Rosen PP, et al. Lessons learned from 500 cases of lymphatic mapping for breast cancer. *Ann Surg* 1999;229(4):528-35.
- Jannink I, Fan M, Nagy S, Rayudu G, Dowlatshahi K. Serial sectioning of sentinel nodes in patients with breast cancer: A pilot study. *Ann Surg Oncol* 1998;5(4):310-4.
- Jansen L, Doting MH, Rutgers EJ, de Vries J, Olmos RA, Nieweg OE. Clinical relevance of sentinel lymph nodes outside the axilla in patients with breast cancer. *Br J Surg* 2000;87(7):920-5.
- Kern KA. A rational approach to internal mammary node biopsy in the era of lymphatic mapping for breast cancer. *J Surg Oncol* 2002; 79(1):5-9.
- Keshtger MRS, Ell PJ. Sentinel lymph node detection and imaging. *Eur J Nucl Med* 1998;24:57-67.
- Kim CJ, Cox C, Dupont E, Reintgen DS. Accurate staging of women with breast cancer. *J Surg Oncol* 2002;79(1):2-4.
- Kocher T, Zuber M, Harder F. Die minimal-invasive Chirurgie beim Mammakarzinom. *Ther Umsch* 1997;54:540-4.
- Kocher T, Zuber M, Langer I, Harder F. Significance of endoscopic axillary dissection in invasive breast carcinoma after introduction of the "sentinel lymph node" method. *Swiss Surg* 2000; 6(3):121-7.
- Köchli OR. Developments in minimally invasive breast surgery – overview and our own experience: new diagnostic and therapeutic challenges in breast cancer. *Gynakol Geburtshilf Rundsch* 2000;40(1):3-12.

- 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(14):941-6.
- 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(6):335-9.
- Langer I, Zuber M, Kochli OR, Kocher T, Muller-Brand J, Torhorst J, Harder F. Validation study of the sentinel lymph node (SLN) method in invasive breast carcinoma. Personal data and review of the literature. *Swiss Surg* 2000; 6(3):128-36.
- Lee AHS, Ellis LO, Pinder SE, Barbera D, Elston CW. Pathological assessment of sentinel lymph-node biopsies in patients with breast cancer. *Virchows Arch* 2000;436:97-101.
- Liberman L. Pathologic analysis of sentinel lymph nodes in breast carcinoma. *Cancer* 2000; 88(5):971-7.
- Lyew MA, Gamblin TC, Ayoub M. Systemic anaphylaxis associated with intramammary isosulfan blue injection used for sentinel node detection under general anesthesia. *Anesthesiology* 2000; 93(4):1145-6.
- McMasters 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. *N Engl J Med* 1998;339:990-5.
- McMasters KM, Tuttle TM, Carlson DJ, Brown CM, Noyes RD, Glaser RL, et al. 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;18:2560-6.
- McMasters KM, Wong SL, Chao C, Woo C, Tuttle TM, Noyes RD, et al.; University of Louisville Breast Cancer Study Group. Defining the optimal surgeon experience for breast cancer sentinel lymph node biopsy: a model for implementation of new surgical techniques. *Ann Surg* 2001; 234(3):292-9; discussion 299-300.
- McMasters KM, Wong SL, Martin RC 2nd, Chao C, Tuttle TM, Noyes RD, et al.; University of Louisville Breast Cancer Study Group. Dermal injection of radioactive colloid is superior to peritumoral injection for breast cancer sentinel lymph node biopsy: results of a multiinstitutional study. *Ann Surg* 2001;233(5):676-87.
- Meyer JS. Sentinel lymph node biopsy: strategies for pathologic examination of the specimen. *J Surg Oncol* 1998;69(4):212-8.
- Miltenburg DM, Miller C, Karamlou TB, Brunnicardi FC. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *J Surg Res* 1999; 84(2):138-42.
- Miner TJ, Shriver CD, Flicek PR, Miner FC, Jaques DP, Maniscalco-Theberge ME, Krag DN. Guidelines for the safe use of radioactive materials during localization and resection of the sentinel lymph node. *Ann Surg Oncol* 1999;6(1):75-82.
- 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(6):493-8; discussion 498-9.
- Morrow M. Role of axillary dissection in breast cancer management. *Ann Surg Oncol* 1996; 3:233-4.
- Morrow M, Rademaker AW, Bethke KP, Talamonti MS, Dawes LG, Clauson J, Hansen N. Learning sentinel node biopsy: results of a prospective randomized trial of two techniques. *Surgery* 1999;126(4):714-20; discussion 720-2.
- Morton DL, Ollila DW. Critical review of the sentinel node hypothesis. *Surgery* 1999;126(5):815-9.
- Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, Foshag IJ, Cochran AJ. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992;127:392-9.
- Nason KS, Anderson BO, Byrd DR, Dunnwald LK, Eary JF, Mankoff DA, et al. Increased false negative sentinel node biopsy rates after preoperative chemotherapy for invasive breast carcinoma. *Cancer* 2000;89(11):2187-94.
- Nieweg OE. Lymphatics of the breast and the rationale for different injection techniques. *Ann Surg Oncol* 2001;8(9 Suppl):71S-73S.
- Nieweg OE, Rutgers EJ, Jansen L, Valdes Olmos RA, Peterse JL, Hoefnagel KA, Kroon BB. Is lymphatic mapping in breast cancer adequate and safe? *World J Surg* 2001;25(6):780-8.
- Nieweg OE, Tanis PJ, Rutgers EJ. Summary of the Second International Sentinel Node Conference. *Eur J Nucl Med* 2001;28(5):646-9.
- Noguchi S, Aihara T, Motomura K, Inaji H, Imaoka S, Koyama H. Detection of breast cancer micrometastases in axillary lymph nodes by means of reverse transcriptase-polymerase chain reaction. *Am J Path* 1996;148:649-56.
- Paganelli G, De Cicco C, Cremonesi M, Prisco G, Calza P, Luini A, Zucali P, Veronesi U. Optimized sentinel node scintigraphy in breast cancer. *Q J Nucl Med* 1998;42(1):49-53.
- Pendas S, Dauway E, Cox CE, Giuliano R, Ku NN, Schreiber RH, Reintgen DS. Sentinel node biopsy and cytokeratin staining for the accurate staging of 478 breast cancer patients. *Am Surg* 1999; 65(6):500-5.
- Perre CI, Hoefnagel CA, Kroon BBR, Zoetmulder FAN, Rutgers JT. Altered lymphatic drainage after lymphadenectomy or radiotherapy of the axilla in patients with breast cancer. *Br J Surg* 1996;83:1258.
- Pijpers R, Meijer S, Hoekstra OS, Collet GJ, Comans EF, Boom RP, et al. Impact of lymphoscintigraphy on sentinel node identification with technetium-99m-colloidal albumin in breast cancer. *J Nucl Med* 1997;38(3):366-8.
- Ravdin PM, De Laurentiis M, Vendely T, Clark GM. Prediction of axillary lymph node status in breast cancer patients by use of prognostic indicators. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:1771-5.
- Recht A, Houlihan MJ. Axillary lymph nodes and breast cancer. A review. *Cancer* 1995;76:1491-512.
- Relihan N, McGreal G, Kelly J, Ryan D, O'Sullivan GC, Redmond HP. Combined sentinel lymph-node mapping and bone-marrow micrometastatic analysis for improved staging in breast cancer. *Lancet* 1999;354(9173):129-30.

- Roderick R, Turner RR, David W, Ollila DW, David L, Krasne DL, Giuliano AE. Histopathologic validation of the sentinel lymph node hypothesis for breast carcinoma. *Ann Surg* 1997;226:271-8.
- Roumen RM, Geuskens LM, Valkenburg JG. In search of the true sentinel node by different injection techniques in breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol* 1999;25(4):347-51.
- Roumen RM, Kuijt GP, Liem IH, van Beek MW. Treatment of 100 patients with sentinel node-negative breast cancer without further axillary dissection. *Br J Surg* 2001;88(12):1639-43.
- 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(6):532-7.
- Schreiber 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(1):95-101.
- Schrenk P, Hatzl-Griesenhofer M, Shamiyeh A, Waynad W. Follow-up of sentinel node negative breast cancer patients without axillary lymph node dissection. *J Surg Oncol* 2001;77(3):165-70.
- Schrenk P, Rieger R, Shamiyeh A, Wayand W. Morbidity following sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection for patients with breast carcinoma. *Cancer* 2000;88(3):608-14.
- Schrenk P, Wayand W. Sentinel-node biopsy in axillary lymph-node staging for patients with multicentric breast cancer. *Lancet* 2001;357:122.
- Silverstein MJ, Gierson ED, Waisman JR, Senofsky GM, Colburn WJ, Gamagami P. Axillary lymph node dissection for T1a breast carcinoma. Is it indicated? *Cancer* 1994;73:664.
- Singletary SE, Allred C, Ashley P, Bassett LW, Berry D, Bland KI, et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20(17):3628-36.
- Singletary SE, Greene FL. Revision of breast cancer staging: the 6th edition of the TNM Classification. *Semin Surg Oncol* 2003;21(1):53-9.
- Singletary SE, Greene FL, Sobin LH. Classification of isolated tumor cells. *Cancer* 2003;98(12):2740-1.
- Tiourina T, Arends B, Huysmans D, Rutten H, Lemaire B, Muller S. Evaluation of surgical gamma probes for radioguided sentinel node localisation. *Eur J Nucl Med* 1998;25(9):1224-31.
- Torrenga H, Rahusen FD, Meijer S, Borgstein PJ, van Diest PJ. Sentinel node investigation in breast cancer: detailed analysis of the yield from step sectioning and immunohistochemistry. *J Clin Pathol* 2001;54(7):550-2.
- Turner RR, Giuliano AE. Intraoperative pathologic examination of the sentinel lymph node. *Ann Surg Oncol* 1999;5(8):670-2.
- Turner RR, Giuliano AE, Hoon DS, Glass EC, Krasne DL. Pathologic examination of sentinel lymph node for breast carcinoma. *World J Surg* 2001;25(6):798-805.
- Turner RR, Hansen NM, Stern SL, Giuliano AE. Intraoperative examination of the sentinel lymph node for breast carcinoma staging. *Am J Clin Pathol* 1999;112(5):627-34.
- Turner RR, Ollila DW, Krasne DL, Giuliano AE. Histopathologic validation of the sentinel lymph node hypothesis for breast carcinoma. *Ann Surg* 1997;226(3):271-6; discussion 276-8.
- Turner RR, Ollila DW, Stern S, Giuliano AE. Optimal histopathologic examination of the sentinel lymph node for breast carcinoma staging. *Am J Surg Pathol* 1999;23(3):263-7.
- Turner-Warwick RT. The lymphatics of the breast. *Br J Surg* 1959;46:574-82.
- Uren RF, Howman-Giles RB, Thompson JF, Malouf D, Ramsey-Stewart G, Niesche FW, Renwick SB. Mammary lymphoscintigraphy in breast cancer. *J Nucl Med* 1995;36(10):1775-80.
- Van Diest PJ, Torrenga H, Borgstein PJ, Bleichrodt RP, Rahusen FD, Meijer S. Reliability of intraoperative frozen section and imprint cytological investigation of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Histopathology* 1999;35(1):14-8.
- Veronesi U, Galimberti V, Zurrada S, Pigatto F, Veronesi P, Robertson C, et al. Sentinel lymph node biopsy as an indicator for axillary dissection in early breast cancer. *Eur J Cancer* 2001;37(4):454-8.
- Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, Viale G, Zurrada S, Bedoni M, et al. Sentinel node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph nodes. *Lancet* 1997;349:1864-7.
- Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Galimberti V, Luini A, Zurrada S, et al. Sentinel lymph node biopsy and axillary dissection in breast cancer: results in a large series. *J Natl Cancer Inst* 1999;91(4):368-73.
- Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrada S, Galimberti V, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 2003;349(6):546-53.
- Viale G, Bosari S, Mazzarol G, Galimberti V, Luini A, Veronesi P, Paganelli G, Bedoni M, Orvieto E. Intraoperative examination of axillary sentinel lymph nodes in breast carcinoma patients. *Cancer* 1999;85(11):2433-8.
- Weaver DL. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: creating controversy and defining new standards. *Adv Anat Pathol* 2001;8(2):65-73.
- Weaver DL, Krag DN, Ashikaga T, Harlow SP, O'Connell M. Pathologic analysis of sentinel and nonsentinel lymph nodes in breast carcinoma. *Cancer* 2000;88:1099-107.
- Wong JH, Cagle LA, Morton DL. Lymphatic drainage of skin to a sentinel lymph node in a feline model. *Ann Surg* 1991;214:637-41.
- Zuber M, Harder F. Breast carcinoma: sentinel lymph node – watchman of intact regional lymph nodes. *Schweiz Rundsch Med Prax* 2001;90(19):835-8.