

# Biópsia de linfonodo-sentinela em câncer de mama – Experiência pessoal

## *Sentinel lymph node biopsy in breast cancer – Personal experience*

### RESUMO

**Objetivos:** Avaliar o emprego da biópsia do linfonodo-sentinela em pacientes com câncer de mama em estágio inicial de uma clínica privada, analisando o índice de identificação do linfonodo-sentinela, o valor preditivo, a acurácia e o índice de complicações da técnica.

**Métodos:** Foram analisados 173 prontuários de pacientes que foram submetidas à técnica da biópsia do linfonodo-sentinela no período entre setembro de 2001 e setembro de 2004.

**Resultados:** Referente à curva de aprendizado (32 casos), o índice de identificação do linfonodo-sentinela foi de 90,6%, e o método apresentou um valor preditivo negativo de 95,4%, um valor preditivo positivo de 100% e uma acurácia de 96,5%. Considerando o total de 173 casos, os índices de identificação do linfonodo-sentinela e de complicações foram, respectivamente, 98,2% e 2,3%.

**Conclusão:** O estudo sugeriu que a Biópsia do Linfonodo Sentinela foi clinicamente útil, devido ao significativo índice de identificação do Linfonodo Sentinela e à baixa taxa de falso-negativo da curva de aprendizado, números que devem ser almejados pelos cirurgiões, para que possam substituir a linfadenectomia por tal técnica. A necessidade da experiência cirúrgica para o sucesso deste método é confirmada neste estudo pela mudança do índice de identificação de 90,6% na curva de aprendizado, para 98% quando consideradas todas as pacientes.

UNITERMOS: Câncer de Mama, Biópsia do Linfonodo-Sentinela.

### ABSTRACT

**Objectives:** To evaluate the use of sentinel lymph node biopsy in patients with initial breast cancer of a private clinic, analyzing the rate of identification of sentinel lymph node; the predictive value, the accuracy and the rate of complications of the method.

**Methods:** There were analyzed 173 files of patients that underwent sentinel lymph node biopsy in the period between September 2001 and September 2004.

**Results:** Regarding the learning curve (32 cases), the identification rate of sentinel lymph node was 90,6%; the method presented negative predictive value of 95,4%, positive predictive value of 100% and accuracy of 96,5%. Regarding the total 173 cases, the rates of identification and complications of the method were, respectively, 98,2% and 2,3%.

**Conclusions:** The study suggested that the sentinel lymph node biopsy was clinically useful, due the significant identification rate of the sentinel lymphnode and due the low rate of false-negative in the learning curve, rates that must be achieved by the surgeons, so they can replace lymphadenectomy by this technique. The need of surgical experience for the success of this method is confirmed in this study by the change of rate identification of 90,6%, in the learning curve, to 98% when considered all the patients.

KEY WORDS: Breast Cancer, Sentinel Lymph Node Biopsy.

**MÁRCIA INÊS BOFF** – Médica formada pela Universidade Luterana do Brasil (ULBRA).

**AIRTON STEIN** – Professor de Saúde Coletiva da ULBRA e FFFCMPA, Coordenador de Diretrizes Clínicas do Grupo Hospitalar Conceição.

**RICARDO ANTÔNIO BOFF** – Médico especialista em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia. Mestre em Saúde Pública pela Universidade de São Paulo (USP) e Universidade de Caxias do Sul (UCS).

**FRANCISCO CANCIAN** – Médico especialista em Ginecologia e Obstetrícia. Professor Adjunto da disciplina de Ginecologia e Obstetrícia da ULBRA.

Trabalho realizado em uma clínica privada de Ginecologia e Mastologia em Caxias do Sul – RS – 2005.

✉ Endereço para correspondência:

**Márcia Inês Boff**

Rua Fernandes Vieira, 570/303

Bairro Bom Fim

90035-090 – Porto Alegre – RS, Brasil

Fone: (54) 3225-2012

☎ (51) 9122-5568

para 9,74/100.000 entre os anos de 1979 e 2000. Para Porto Alegre, em 2003, foi estimada uma taxa de mortalidade de 31,44/100.000, a maior de todas as capitais (1). Para o ano de 2005, estima-se que o número de casos novos de câncer de mama no Brasil seja de 49.470, com um risco estimado de 53 casos a cada 100 mil mulheres. Os Estados de São Paulo, Rio de Janeiro e Rio Grande do Sul apresentam os riscos mais elevados do País (2). No mundo, o câncer de mama entre as mulheres é a segunda neoplasia maligna mais incidente. Estudos internacionais têm apresentado um aumento global na sobrevida das mulheres com tumor de mama, principalmente quando diagnosticado em estágios iniciais (3).

O *status* axilar é o fator prognóstico isolado mais importante nos tumores de mama iniciais. Faz parte do tratamento cirúrgico convencional a dissecação dos linfonodos axilares, como forma de estadiamento e terapêutica, proporcionando controle local para pa-

## **I**NTRODUÇÃO

Na população feminina brasileira, o câncer de mama é a neoplasia maligna mais freqüente, atingindo, prefe-

rencialmente, mulheres acima de 40 anos. Conforme dados do Instituto Nacional do Câncer (Inca, 2003), a taxa de mortalidade por câncer de mama entre mulheres passou de 5,77/100.000

Recebido: 5/8/2005 – Aprovado: 20/3/2006

cientes com axila comprometida (4). No entanto, com os avanços no rastreamento mamográfico e com o consequente aumento do diagnóstico de tumores em fases iniciais, constatou-se um baixo índice de acometimento axilar para tais lesões. Estudos reportam que, em tumores T1, as incidências de metástase ganglionar variam entre 24% e 31% e entre 6% e 21% para tumores de até 1 cm. Isso demonstra que a dissecação axilar total é desnecessária na maioria das pacientes com câncer de mama em estágio inicial (5).

Diante de tal constatação, a biópsia do linfonodo sentinela (BLS) vem se consolidando, nos últimos dez anos, como método de estadiamento e de substituição para o esvaziamento axilar total no tratamento dos cânceres de mama T1 e T2 pequenos (3 cm ou menos). O linfonodo sentinela (LS) é o primeiro linfonodo (ou linfonodos) axilar para onde drena a linfa e a metástase do câncer de mama, geralmente contido no nível I de Berg. Desse linfonodo, as metástases disseminam-se, consecutivamente, para outros linfonodos (4, 6). Na BLS, o LS é primeiramente identificado e ressecado. Se o exame patológico revelar ausência de metástase, considera-se que os demais linfonodos, localizados distalmente, também não estarão comprometidos. Por outro lado, a presença de metástase no LS é indicação de esvaziamento axilar e marcador de doença mais avançada (4, 6, 7).

As indicações clássicas para a realização da BLS consistem em axila clinicamente negativa, tumores T1 e T2 pequenos (3 cm ou menos), tumores primários de mama, câncer invasivo de mama e câncer de mama operável (6). Por outro lado, existem contra-indicações: axila clinicamente positiva (4, 6, 8, 9); tumores localmente avançados (8, 9); radioterapia prévia (4, 8); cirurgia axilar prévia (4, 8, 10); quimioterapia neo-adjuvante (8, 10); gestação e lactação (6); tumores multicêntricos e multifocais (6, 11), mamoplastia de aumento com próteses de silicone por incisão axilar (6) e alergias ao corante e/ou ao radiofármaco (6). São contra-indicações relativas: alto índice de

massa corporal e idade acima de 60 anos (9, 12); tumor primário nos quadrantes internos (13) e mamoplastia redutora prévia (6).

A substituição da dissecação axilar pela BLS deve ocorrer quando o cirurgião atingir um índice de identificação do LS de 90% e de falso-negativo menor que 5%. Enquanto tais valores não forem alcançados, a equipe cirúrgica deve realizar dissecação axilar tradicional concomitantemente à aplicação da técnica. Esse período denomina-se curva de aprendizado (6).

Basicamente, são três os métodos de identificação do LS: injeção de corante, injeção de substância radioativa ou associação dos dois métodos (6). Os corantes que podem ser utilizados são o isosulfan ou o azul-patente. Giuliano (14) obteve expressivos índices de identificação entre 68% e 99% com o uso do corante. Com resultados semelhantes, Veronesi et al. (15) aplicaram a técnica utilizando somente o radioisótopo tecnécio. A associação das duas técnicas mostrou-se contraditória. A porcentagem de identificação do LS, em estudo de Bass et al. (16), foi maior com as técnicas usadas isoladamente. Por outro lado, a taxa de falso-negativo foi menor com a associação das duas técnicas empregadas por Wong et al (9).

Tão importante quanto identificar o LS e dissecá-lo é a sua análise anatomopatológica. Com a BLS, o patologista terá apenas um ou um número pequeno de linfonodos para examinar mais detalhadamente, ao invés de uma quantidade maior proveniente da dissecação axilar total. Com isso, a sensibilidade aumenta em comparação à histologia de rotina (4).

Assim que o LS (ou os linfonodos-sentinela) é identificado e retirado pelo cirurgião, é enviado ao patologista, que inicia o exame *intra-operatório*, realizando cortes de 2 mm em cada linfonodo. Após, é feita a análise citológica (*imprints*) de cada fatia e, a seguir, cortes de congelamento de cada fatia para avaliação histológica. No material submetido ao *imprint*, são realizadas duas colorações – uma rápida com corante metacromático (*Instant Prov*) e outra com hematoxilina eosina

(HE). Nas lâminas obtidas por congelamento, também se aplica HE. Utilizando-se ambos os métodos – citologia e corte de congelamento –, o risco de falso-negativo diminui. Se até esse momento houver positividade, o esvaziamento axilar é então realizado. Na obtenção de um resultado negativo, o cirurgião cessa o procedimento cirúrgico. No entanto, o material é posteriormente incluso em parafina e corado novamente com HE. Caso houver positividade a partir daí, o mastologista é comunicado, e a paciente é então submetida a outra intervenção cirúrgica, para esvaziamento axilar (6).

Questiona-se a segurança da histologia por congelamento intra-operatória ao detectar focos de micrometástases que, segundo Huvos et al. (17), são tumores menores de 2 mm em um único linfonodo (4). Porém, o prognóstico de tal achado é controverso. Em estudo realizado pelo grupo do Projeto Nacional de Tratamento Cirúrgico da Mama (NSABP) (18), o prognóstico de pacientes com foco de micrometástases foi o mesmo daquelas com linfonodos negativos. Por outro lado, o Grupo de Estudo Internacional de Câncer de Mama (IBSCG) (19) demonstrou sobrevida livre de doença e sobrevida global maiores em pacientes sem comprometimento metastático axilar do que naquelas com micrometástases. Esse grupo, a partir de um trial multicêntrico, está tentando elucidar tal questão. Dados preliminares demonstram igualdade de resultados e poucos casos de recidiva axilar no braço em que não se realizou dissecação axilar (20).

A imuno-histoquímica (IHC) e técnicas da biologia molecular, como a reação em cadeia de polimerase-transcriptase reversa (RT-PCR), demonstraram habilidade em detectar micrometástases nos últimos anos (21).

Diante de tais considerações, pode-se considerar que a BLS é um procedimento multidisciplinar, envolvendo mastologistas, radiologistas, patologistas e profissionais da medicina nuclear. No entanto, o aspecto mais relevante no uso da BLS é que o sucesso da técnica está relacionado com a curva de aprendizado do cirurgião (6).

O objetivo deste trabalho é avaliar o emprego da BLS em pacientes de uma clínica privada, analisando o índice de identificação do LS e o valor preditivo, a acurácia e as complicações da técnica.

## MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo, de delineamento transversal e com o uso de dados secundários, foi realizado em uma clínica privada de ginecologia e mastologia. Este obteve aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Luterana do Brasil, sendo protocolado com o número 2004-407 H no dia primeiro de abril de 2005.

Foram analisados 173 prontuários de pacientes que foram submetidas à técnica da BLS no período entre setembro de 2001 e setembro de 2004. Os critérios de inclusão foram: pacientes portadoras de tumores únicos de mama T1 ou T2 pequenos (menores de 3 cm) e axila clinicamente negativa, sem tratamento prévio com quimioterapia ou radioterapia, sem cirurgia axilar prévia e sem relato de alergia ao corante azul patente, e o critério de exclusão, pacientes gestantes.

É apresentada, a seguir, a descrição do método da BLS realizado nas pacientes analisadas no estudo. Em todas, foi injetado corante azul patente na região peritumoral, sendo o local posteriormente massageado e, após 5 a 10 minutos, a incisão axilar foi realizada. A incisão, de aproximadamente 2 cm, foi feita entre os músculos grande peitoral e grande dorsal, logo abaixo da região pilosa. Após identificação e secção da gordura subcutânea e da fásia clavideltopeitoral, obteve-se acesso ao conteúdo axilar. Identificou-se o vaso linfático corado de azul, certificou-se de que se tratava do vaso linfático aferente e, conseqüentemente, visualizou-se o linfonodo-sentinela (LS). Dissecou-se o LS e enviou-se o mesmo para exame anatomopatológico transoperatório por congelamento. O tumor primário da mama foi ressecado conforme indicações prévias (seto-rectomia ou mastectomia). Quando a

análise transoperatória detectava metástases ou micrometástases no LS, o esvaziamento axilar era realizado no mesmo tempo cirúrgico. Quando o achado era negativo, finalizava-se a cirurgia.

Foi utilizada estatística descritiva e apresentada tabela de contingência, na qual se calculou o valor preditivo e a acurácia do teste.

## RESULTADOS

Dos 173 prontuários analisados, 32 eram de pacientes que foram submetidas à BLS com dissecação axilar complementar (curva de aprendizado). Dessas 32, em 29 houve identificação do LS, ou seja, um índice de identificação de 90,6%. Das 29, em 7, o LS estava comprometido por metástase na análise anatomopatológica transoperatória e teve confirmação histológica definitiva posterior (inclusão em parafina). Dentre os 7 casos, em 3 o LS era o único comprometido e em 4, havia outros linfonodos comprometidos, além do LS. Em 22, o LS era negativo para metástases, com confirmação pelo anatomopatológico da axila, exceto por 1 caso, em que a axila estava comprometida, com metástase no III nível de Berg, representando um índice de falso-negativo de 3,4%.

Pode-se calcular, referente à curva de aprendizado, que o método da BLS possui uma sensibilidade de 87,5%, especificidade de 100%, valor preditivo negativo (VPN) de 95,4%, valor preditivo positivo (VPP) de 100% e acurácia de 96,5% (Tabela 1).

Nas demais 141 pacientes, somente foi empregada a técnica da BLS. O

LS foi identificado em todas as pacientes, portanto com um índice de identificação de 100%. Diante do total de 173 pacientes, o índice de identificação do LS foi de 98,2% (170 casos).

Em 3 casos (1,7%) houve reação alérgica cutânea e, em 1 caso (0,57%), reação anafilática severa, prontamente revertida pelo anestesista, configurando um índice de complicações relacionado ao corante azul patente de 2,3%.

## DISCUSSÃO

A busca pelo aperfeiçoamento cirúrgico na pesquisa do LS, ao longo da última década, fez com que tal método apresentasse altos índices de sensibilidade e de valor preditivo negativo, percentuais esses que comprovam sua validade (6).

É de extrema importância o conceito de que o *status* axilar é o fator prognóstico isolado de maior relevância no câncer de mama inicial. Muitos estudos demonstram que a BLS é altamente preditiva da presença ou da ausência de envolvimento tumoral axilar, tendo em vista que a experiência do cirurgião mastologista em identificar o LS é fundamental para alcançar tal valor (4,6).

Sendo assim, o objetivo primordial da técnica é a correta identificação do LS. O volume operado de casos pelo cirurgião parece ser um fator muito importante, como demonstram estudos publicados por Giuliano et al. (14). Na primeira série de 124 pacientes, o LS foi identificado em 52% dos casos. Na segunda série de 50 pacientes, foi identificado em 70% e, em uma terceira

Tabela 1 – Curva de aprendizado

Análise histológica intra-operatória	Análise histológica definitiva Inclusão em parafina		
	Axila comprometida	Axila não comprometida	Total
LS comprometido	7	0	7
LS não comprometido	1	21	22
Total	8	21	29

série, com 100 casos, houve 94% de identificação. Posteriormente, nas últimas 160 pacientes, somente em uma delas não foi identificado o LS (14).

O ideal é que o cirurgião seja capaz de identificar o LS em mais de 90% das pacientes e, mais importante ainda, que seus índices de falso-negativos sejam inferiores a 5% (6). Para alcançar tal objetivo, o número necessário de BLS ainda é controverso. Morton (22) recomenda de 60 a 80 casos, enquanto Giuliano (14) sugere de 20 a 30 casos. Em um estudo prospectivo e multiinstitucional publicado por McMasters (23), envolvendo 226 cirurgiões, com seleção de 2.148 pacientes, foi observado um aprimoramento na identificação do LS e dos índices de falso-negativos após a realização de 20 casos.

No presente estudo, o índice de identificação no total de 173, foi de 98,2%, ou seja, em somente 3 casos não foi localizado o LS, sendo esses pertencentes à curva de aprendizado (primeiros 32 casos). Nesses, foi realizada a linfadenectomia convencional. Esses números, que se equiparam com os da literatura, confirmam que o treinamento da equipe cirúrgica é extremamente importante para a obtenção de resultados bem-sucedidos.

A identificação do LS pode variar com a utilização de diferentes métodos (corante ou radiofármaco) e/ou sua associação (6).

Borgstein et al. (24), utilizando linfocintilografia e rastreamento com o gama-probe, obtiveram certeza em 98,4% dos seus casos. O'Hea et al. (25) usaram as três técnicas associadas e consideraram que o uso de corante vital e a localização do radioisótopo com o probe são técnicas que se complementam, tendo conseguido localizar o LS em 93% dos casos, cuja acurácia foi de 95%. Miltenburg et al. (26), numa metanálise incluindo 11 estudos com 912 casos, que usaram azul vital e radiofármaco, referem 84% de localizações e uma concordância de 98%. Tanto Winchester et al. (27) quanto Miner et al. (28), usando apenas o 99m tecnécio, obtiveram sucesso em 97% e, em 98%, uma acurácia superior a 95%.

Reynolds et al. (29), usando apenas o azul vital, obtiveram mapeamento em 97,8% e acurácia em 97%. Nos et al. (30) mostraram-se estimulados com os resultados obtidos usando somente azul patente, isto é, embora com 87,7% de índice de identificação, a acurácia foi de 97,1%. Giuliano (14), que também usou somente azul patente, apresenta resultados satisfatórios, com variações entre 68% e 99% na probabilidade de se encontrar o LS.

A identificação do LS em 98,2% dos casos no presente trabalho foi com o emprego único de azul patente, com acurácia de 96,5%.

Tal acurácia obtida é semelhante à de outros trabalhos.

Em um estudo prospectivo realizado por Rubio et al. (31), em 55 pacientes com câncer de mama invasor operável e axila clinicamente negativa, após a identificação e a retirada do LS, foi feita dissecação axilar dos níveis I e II de Berg. Em 53 (96,3%), foi identificado o LS. A sensibilidade foi de 88,2%, e a especificidade, de 100%. O valor preditivo negativo foi de 94,6%, e a acurácia do método, 96,2%. Em outro estudo prospectivo realizado por Snider et al. (32), a BLS teve acurácia em predizer o *status* axilar em 99% dos casos. Veronesi et al. (33), em 2003, compararam a BLS seguida de dissecação axilar no câncer de mama com biópsia do LS, sendo a paciente submetida a esvaziamento axilar, se houve positividade do LS para metástases. A acurácia no grupo da BLS com dissecação axilar posterior foi de 96,6% (249 do total de 257 pacientes). A sensibilidade foi de 91,2%, e a taxa de falso-negativo, de 8,8%.

Bass et al. (16) identificaram o LS em 1.098 (95,7%) das 1.147 pacientes envolvidas. Nas 49 (4,3%), em que falhou a identificação, foi realizado esvaziamento axilar, detectando-se metástase em 10 (20,4%). Das 1.098 pacientes que tiveram o LS identificado, 783 (71,3%) tiveram a BLS negativa para metástases. Configurando a fase I do estudo, dessas 783 pacientes, 120 (15,3%) foram submetidas à dissecação axilar total. Das 120, 119 tiveram a confirmação da negatividade na análise

se anatomopatológica do conteúdo axilar. Portanto, em apenas uma paciente houve falso-negativo ( $1/120 = 0,83\%$ ). Na fase II, as 663 (84,7%) remanescentes das 783, foram somente observadas após a BLS. Não houve recorrência num seguimento de 20 meses. Os linfonodos dessas pacientes foram examinados no intra-operatório por congelação e após por IHC.

Em estudo conduzido por Xavier et al. (34), no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, envolvendo 56 pacientes com tumor inicial de mama, foi utilizada a associação do radiofármaco (dextran 500 marcado com 99m tecnécio) com corante azul patente. A sensibilidade e a especificidade do método foram de 95,6% e 100%, respectivamente. O valor preditivo negativo e a acurácia foram de 97% e 98,2%, respectivamente.

Os resultados do trabalho em questão são compatíveis com os dos estudos citados acima, demonstrando mais uma vez a real validade da técnica da BLS.

Além das complicações inerentes a qualquer procedimento cirúrgico, existem situações específicas relacionadas à pesquisa do LS. A morbidade relacionada à dissecação do LS é mínima, especialmente quando comparada com a tradicional linfadenectomia axilar. Reações adversas ao azul patente podem ocorrer durante o mapeamento do LS. Conforme dados obtidos do Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (25) no período entre setembro de 1996 e agosto de 2000, 1,6% das pacientes tiveram reação alérgica durante o procedimento. A maior parte das reações (69%) produziu urticária, *rash* generalizado ou prurido. Casos de reação anafilática ao isosulfan foram relatados em 1,1%.

O índice de complicações na casuística apresentada também foi baixo (2,3%), sendo que em apenas um caso houve reação anafilática severa.

O estudo apresentado sugeriu que a BLS foi clinicamente útil, devido ao significativo índice de identificação do LS (90,6%) e à baixa taxa de falso-negativo (3,4%) da curva de aprendizado, números que devem ser almejados

pelos cirurgiões, para que possam substituir a linfadenectomia por tal técnica. O aumento do índice de identificação do LS para 98,2%, ao analisar o total de casos, ratificou a necessidade da experiência cirúrgica para o êxito do procedimento.

A busca incessante pela melhora da auto-estima e da imagem corporal das pacientes evidenciou-se, na década de 80, com a introdução da cirurgia conservadora no tratamento do câncer de mama por Veronesi (35).

Reconhecendo-se que a dissecação axilar está associada a morbidades significativas e que, por vezes, é realizada desnecessariamente, a biópsia do linfonodo-sentinela desenvolveu-se e proporcionou melhora importante na qualidade de vida das pacientes com tumor de mama. Além disso, a pesquisa do linfonodo-sentinela possibilitou melhorias e refinamentos à análise anatomopatológica desses linfonodos, devido ao emprego de múltiplos cortes histológicos e à utilização de técnicas complementares sofisticadas, como a imuno-histoquímica.

Por tais razões, a biópsia do linfonodo-sentinela é considerada como um dos grandes avanços produzidos na área cirúrgica do câncer de mama no século XX, com impacto semelhante àquele originado pela adoção da cirurgia conservadora para um grupo selecionado de pacientes.

#### AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu irmão, Dr. Ricardo Antônio Boff, por sua orientação e por disponibilizar os prontuários de sua clínica. Ao meu professor Dr. Airton Stein, agradeço pela dedicação em inúmeros encontros até finalizar este trabalho.

Márcia Inês Boff

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Estimativas da incidência e mortalidade por câncer no Brasil. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativas/2003>. Acesso em: 20 out.2004.
2. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Estimativa 2005. Incidência de câncer no Brasil. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativas/2005>. Acesso em: 13 fev. 2005.
3. PARKIN DM. Cancer burden in the year 2000. The global picture. *Eur J Cancer* 2001; 37: S4-S66.
4. BORGHETTI KM, BARBOSA FS, CALLEFFI M et al. Linfonodo Sentinela: Uma Alternativa para o Esvaziamento Axilar? *Revista Brasileira de Mastologia* 2000; 10: 148-155.
5. ORUCEVIC A, REDDY VB, BLOOM KJ et al. Predictors of Lymph Node Metastasis in T1 Breast Carcinoma, Stratified by Patient Age. *The Breast Journal* 2002; 8:349-355.
6. SHWARTZ GF, GIULIANO AE, VERONESI U et al. Proceedings of the Consensus Conference on the Role of Sentinel Lymph Node Biopsy in Carcinoma of the Breast. April 19-22, 2001, Philadelphia, PA, USA. *The Breast Journal* 2002;8 -126-138.
7. URBAN CA, LIMA RS, JUNIOR ED et al. Ethics in Sentinel Node Biopsy in Breast Cancer: An Open Question. *The Breast Journal* 2002;8:253-257.
8. GALEB NA, GARRIDO MM, DE LUCA LA et al. Estudos das Técnicas para Pesquisa do Linfonodo Sentinela no Câncer de Mama. *Revista Brasileira de Mastologia* 2000; 10:107-114.
9. WONG SL, EDWARDS MJ, CHAO C et al. The Effect of Lymphatic Tumor Burden on Sentinel Lymph Node Biopsy Results. *The Breast Journal* 2002; 8:192-198.
10. LYMAN GH, GIULIANO AE, SOMERFIELD MR et al. American Society of Clinical Oncology Guideline Recommendations for Sentinel Lymph Node Biopsy in Early-Stage Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:7703-7720.
11. SCHRENK P. Sentinel-Node Biopsy in Axillary Lymph Node Staging for Patients with Multicentric Breast Cancer. *Lancet*, 2003.
12. DEROSSIS AM. Obesity influences outcome of sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Am Coll Surg* 2003;197:896-901.
13. ALLWEIS TM. Current controversies in sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *The Breast Journal* 2003; 12:163-171.
14. GIULIANO AE. Mapping a Pathway for Axillary Staging: A Personal Perspective on the Current Status of Sentinel Node Dissection for Breast Cancer. *Arch Surg* 1999;195-199.
15. VERONESI U, PAGANELLI G, VIALE G 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.
16. BASS SS, LYMAN GH, MCCANN CR et al. Lymphatic Mapping and Sentinel Lymph Node Biopsy. *The Breast Journal* 1999; 5:288-295.
17. HUVOS AG, HUTTER RVP, BERG JW. Significance of axillary macrometastases and micrometastases in mammary cancer. *Ann Surg* 1971;173:44-46.
18. FISHER ER, PALEKAR A, ROCKETTE H, REDMAND C, FISHER B. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (protocol nº 4) V. Significance of axillary nodal micro-and macrometastases. *Cancer* 1978; 42:2032-2038.
19. INTERNATIONAL (LUDWING) BREAST CANCER STUDY GROUP. Prognostic importance of occult axillary lymph node micrometastases from breast cancers. *Lancet* 1990; 335:1565-1568.
20. VIALE G, MAIORANO E, MAZZAROL G et al. Histologic detection and clinical implications of micrometastases in sentinel lymph node for patients with breast carcinoma. *American Cancer Society* 2001; 1:378-384.
21. SIZIOPIKOU KP, SCHNITT SJ, CONNOLLY JL, HAYES DF. Detection and Significance of Occult Axillary Metastatic Disease in Breast Cancer Patients. *The Breast Journal* 1999; 5:221-229.
22. MORTON M. Intraoperative Lymphatic Mapping and Sentinel Lymphadenectomy: Community Standard Care or Clinical Investigation? *Cancer J Sci Am* 1997; 328-330.
23. McMASTERS KM, WONG SL, CHAO C et al. Defining the Optimal Surgeon Experience for Breast Cancer Sentinel Lymph Node Biopsy. A Model for Implementation of New Surgical Techniques. *Ann Surg* 2001; 292-300.
24. BORGSTEIN PJ, PIJERS 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.
25. O'HEA BJ, HILL AD, EL SHIRBINY AM 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.
26. MILTENBURG DM, MILLER C, KARALLOU TB et al. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *J Surg Res* 1999; 84:138-42.
27. WINCHESTER DJ, SENER SF, WINCHESTER DP et al. Sentinel lymphadenectomy for breast cancer: experience with 180 consecutive patients; efficacy of filtered technetium 99m sulphur co-

- lloid with overnight migration time. *J Am Coll Surg* 1999; 1186:597-603.
28. MINER TJ, SHRIVER CD, JAQUES DP et al. Ultrasonographically guided injection improves localization of the radiolabeled sentinel lymph node in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1998; 5:315-21.
29. REYNOLDS C, MICK R, DONOHUE JH et al. Sentinel lymph node biopsy metastasis: can axillary dissection be avoided in some patients with cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:720-6.
30. NOS C, BOURGEOIS D, FRENEAUX P et al. Identification of sentinel lymph node in breast cancer: experience from the Institut Curie. *Bull Cancer* 1999; 86:580-4.
31. RUBIO IT, KOROURIN S. Sentinel Lymph Node Biopsy for Staging Breast Cancer. *Am J Surg* 1998;176:532-537.
32. SNIDER H, DOWLATS SHAHI K. Sentinel Node Biopsy in the Staging of Breast Cancer. *Am J Surg* 1998;176:305-10.
33. VERONESI U, PAGANELLI G, VIALE G et al. A Randomized Comparison of Sentinel-Node Biopsy with Routine Axillary Dissection in Breast Cancer. *New Engl J Med* 2003; 349:546-553.
34. XAVIER NL, AMARAL AA, CERSKI CTS et al. Sentinel lymph node identification and sampling in women with early breast cancer using Tc 99m labelled dextran 500 and patent blue V dye. *J Nucl Med* 2001; 22:109-17.
35. VERONESI U, SALVADORI B, LUINI A et al. Breast conservation is a safe method in patients with small cancer of the breast: long-term results of three randomised trials on 1973 patients. *Eur J Cancer* 1995; 31:1574-9.