

Cirugía y Cirujanos

Volumen **73**
Volume

Número **6**
Number

Noviembre-Diciembre **2005**
November-December

Artículo:

Mapeo linfático y linfadenectomía del ganglio centinela para evitar la disección axilar en mujeres con cáncer temprano de mama

Derechos reservados, Copyright © 2005:
Academia Mexicana de Cirugía

Otras secciones de
este sitio:

- 👉 Índice de este número
- 👉 Más revistas
- 👉 Búsqueda

*Others sections in
this web site:*

- 👉 *Contents of this number*
- 👉 *More journals*
- 👉 *Search*

Mapeo linfático y linfadenectomía del ganglio centinela para evitar la disección axilar en mujeres con cáncer temprano de mama

Dr. Sinuhé Barroso-Bravo,* Dr. Gelacio Zarco-Espinosa,* Dra. Isabel Alvarado-Cabrero,**
Dra. A. Gabriela Valenzuela-Flores,*** Dr. Pablo Pichardo-Romero,****
Acad. Dr. Arturo Sergio Rodríguez-Cuevas*

Resumen

El objetivo de este estudio es evaluar técnica y factibilidad de la combinación de mapeo linfático con linfadenectomía del ganglio centinela, para evitar la disección axilar en pacientes con cáncer de mama incipiente. Se trató de mujeres que acudieron al Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, del 1 de marzo de 2002 al 30 de abril de 2004. Se incluyeron mujeres con cáncer de mama y ganglios clínicamente negativos (N0), sin tratamiento ni biopsias previas. Todas fueron sometidas a mapeo linfático y linfadenectomía de los ganglios centinela, con azul patente o técnica doble azul y sonda gamma. Los ganglios centinela fueron evaluados con impronta transoperatoria y el resultado se tomó en cuenta para realizar la disección axilar. No se excluyó ningún caso. Se revisaron 60 mujeres con edad promedio de 51 años. El tamaño promedio del tumor primario fue de 1.9 cm; 9 % estaba en etapa EC-0, 33 % en EC-I y 58 % en EC-IIA. En todas las mujeres se encontró ganglio centinela. Se disecaron 95 ganglios centinela, para un promedio de 1.6 por procedimiento. En el informe histopatológico definitivo, 19 mujeres (32 %) resultaron con ganglios positivos a metástasis y 41 (68 %) con negativos. La correlación de los resultados de la impronta citológica transoperatoria con los resultados histopatológicos definitivos indicó un caso falso positivo y seis falsos negativos, para dar a la impronta citológica transoperatoria una sensibilidad de 68.4 %, especificidad de 97.5 %, valor predictivo positivo de 92.8 % y valor predictivo negativo de 86.9 %. La combinación de mapeo linfático, linfadenectomía del ganglio centinela e impronta citológica transoperatoria, permitió evitar la disección radical de axila en 68 % de las pacientes; únicamente en 10 % de la pacientes fue necesaria una segunda cirugía.

Palabras clave: mapeo linfático, linfadenectomía del ganglio centinela, tumores de mama.

Summary

Objective: To present the characteristics of women with early breast cancer and clinically negative ganglia who were submitted to LM and SLNB in order to select the positive cases for axillar dissection and to identify the negative cases.

Material and methods: Cases included patients who attended the Breast Tumor Service of the Oncology Hospital of the National Medical Center of the Mexican Social Security Institute from March 1, 2002 to April 30, 2004. Women with early breast cancer and clinically negative ganglia (N0) were included, without previous treatment and without previous biopsies. All cases were submitted to LM and SLNB with patent blue or double-blue technique and gamma probe. The lymph nodes were evaluated histopathologically and negative or positive results were considered, in order to determine whether or not to undertake the axillar dissection. No cases were excluded.

Results: Sixty cases were reviewed with an average age of 51 years. The average size of the ganglia was 1.9 cm, with stages EC-0: 9 %, EC-I: 33 %, EC-IIA: 58 %. Sentinel lymph nodes were found in 100 % and 95 ganglions were dissected, for an average of 1.6 per procedure. The histopathology was definitive in 19 women with metastasis (32 %) and in 41 women with negative ganglia (68 %). The results of transoperative histopathology were correlated with the histopathology report (one false positive case and six false negative cases), sensitivity of 68.4 %, specificity of 97.5 %, positive predictive value 92.8 % and negative predictive value 86.9 %.

Conclusions: LM and SLNB avoided radical axillar dissection in 68 % of the cases and reduced the cost in 10 % of the cases.

Key words: Lymphatic mapping, sentinel lymph node biopsies, early breast cancers.

* Servicio de Tumores de Mama, Hospital de Oncología.

** Servicio de Patología, Hospital de Oncología.

*** Servicio de Medicina Nuclear, Hospital de Cardiología.

**** Servicio de Medicina Nuclear, Hospital de Oncología.

Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Solicitud de sobretiros:

Dr. Sinuhé Barroso-Bravo, Servicio de Tumores de Mama, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, 06725 México, D. F. Tel.: 5627 6900, extensiones 22690, 22691 y 22692.

E-mail: almavale@terra.com.mx

Recibido para publicación: 11-01-2005

Aceptado para publicación: 16-05-2005

Introducción

Sin duda, uno de los acontecimientos científicos que ha modificado sustancialmente el tratamiento del cáncer de mama durante la última década es el descubrimiento del ganglio centinela.¹⁻⁵

El mapeo linfático y la linfadenectomía del ganglio centinela se basan en el principio de que el drenaje linfático de la glándula mamaria llega siempre a un primer relevo ganglionar (representado por uno o varios ganglios centinela). De ahí que si el ganglio centinela no tiene metástasis, entonces el resto de ganglios tampoco y en caso de existir metástasis será necesario considerar que algún ganglio centinela es positivo.⁶⁻¹⁴

Es conocido que los pacientes con cáncer de mama incipiente y ganglios clínicamente negativos a metástasis (N0) tienen 15 a 30 % de posibilidad de metástasis ocultas en los ganglios linfáticos de la axila ipsolateral, por lo que el tratamiento quirúrgico estándar incluye el vaciamiento ganglionar linfático axilar electivo (disección ganglionar de axila para búsqueda de metástasis ocultas); la cirugía resulta innecesaria cuando los ganglios son negativos.

Dado que la disección axilar provoca secuelas de leves a severas en más de la mitad de las pacientes, el objetivo del empleo conjunto de mapeo linfático y linfadenectomía del ganglio centinela es seleccionar el grupo al que se le debe hacer el vaciamiento axilar.¹⁵⁻²¹

El mapeo linfático y la linfadenectomía del ganglio centinela acompañados de una linfocentellografía preoperatoria, dibujan el drenaje linfático a relevos primarios que en ocasiones se encuentran fuera de la axila; el más importante de éstos es el de los ganglios linfáticos de la mamaria interna, por lo que el hallazgo de ganglios centinela extraaxilares proporciona mayor información del comportamiento biológico de la enfermedad.²²⁻²⁴

Actualmente el vaciamiento ganglionar axilar es el aceptado como tratamiento de elección en pacientes con cáncer de mama incipiente y ganglios clínicamente negativos (N0), sin embargo, el mapeo linfático y la linfadenectomía del ganglio centinela para evitar el vaciamiento axilar es una conducta a punto de ser avalada en ensayos clínicos con alto nivel de evidencia.²⁵⁻²⁷

En la literatura existen estudios de casos que se han beneficiado con la combinación de mapeo linfático y linfadenectomía del ganglio centinela, sin merma para el control local o la supervivencia; aun cuando no son ensayos clínicos, el nivel de evidencia es seguro para considerar como elección evitar la disección axilar en enfermas con ganglio centinela negativo.²⁸⁻³⁰

Es muy importante hacer notar que antes de abandonar la disección axilar y adoptar el principio del ganglio centinela, se debe hacer la validación del método, que consiste en el mapeo linfático y la linfadenectomía del ganglio centinela más el vaciamiento ganglionar axilar. La validación permitirá al equipo

rebasar una curva de aprendizaje que al final definirá en el cirujano el hallazgo del ganglio centinela en más de 90 % de los casos y resultados falsos negativos en menos de 5 % (ganglio centinela negativo y ganglio centinela positivos); al médico nuclear, cuantificar el tamaño de la partícula del radioisótopo, el tiempo ideal de la linfocentellografía preoperatoria y la identificación de drenaje extraaxilar; y al patólogo, el uso de la impronta transoperatoria para determinar si el ganglio centinela es positivo o negativo.³¹⁻³⁵

El objetivo de este estudio es evaluar la técnica y factibilidad de la combinación de mapeo linfático y linfadenectomía del ganglio centinela como método para evitar la disección axilar en pacientes con cáncer de mama incipiente.

Material y métodos

Se hace una descripción de una serie de casos seleccionados que acudieron al Servicio de Tumores de Mama del Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, del 1 de marzo de 2002 al 30 de abril de 2004.

Se incluyeron todas las mujeres con cáncer de mama y ganglios clínicamente negativos (N0), sin tratamiento previo ni biopsias previas mayores de 6 cm. Todos los casos fueron sometidos a mapeo linfático y linfadenectomía de los ganglios centinela con azul patente o técnica doble azul y sonda gamma. Los ganglios centinela fueron evaluados con impronta transoperatoria y el resultado positivo o negativo se tomó en cuenta para realizar o evitar la disección axilar. No se excluyó ningún caso.

Mapeo ganglionar con azul patente

Diez a 20 minutos antes de la cirugía, a cada paciente se le aplicaron 2 ml de azul patente V (Laboratorio Guerbet, Aulnay-Sous-Bois, France), en localización intradérmica subareolar, distribuyendo el colorante de manera uniforme y dirigiéndolo hacia los cuadrantes externos de la mama donde se encuentra el tumor primario. Se procedió a la búsqueda del ganglio centinela sobre la línea axilar anterior, tomando como referencia el borde externo del pectoral mayor en su tercio inferior; se identificaron los vasos linfáticos aferentes teñidos y se disecaron los ganglios centinela teñidos de azul.

Linfogammagrafía preoperatoria y mapeo linfático con sonda gamma

La linfogammagrafía se realizó en el Departamento de Medicina Nuclear 12 a 14 horas antes de la cirugía; a cada paciente se le administró una inyección intradérmica de coloide de renio marcado con Tc-99m a dosis de 3mCi en un volumen de 0.2 ml, perilesional o alrededor de la cicatriz quirúrgica.

A los 5 y 60 minutos se tomaron imágenes gammagráficas estáticas en proyección anterior y lateral durante 10 minutos. Se identificaron y localizaron los ganglios centinela, anotando su número y el sitio donde migraron; sobre la piel se marcó el lugar con tinta china. Una vez en el quirófano, con una sonda gamma para cirugía radioguiada (C-Trak MR) y con base en la linfogammagrafía y posterior a la aplicación del azul patente, se realizó la búsqueda de los ganglios centinela. El sitio que mostraba radiactividad fue incidido. Una vez reseca- dos los ganglios centinela fueron enviados para estudio transoperatorio.

Impronta citológica transoperatoria del ganglio centinela

Los ganglios centinela fueron recibidos en fresco y seccionados a varios niveles siguiendo el eje mayor a intervalos de 2 a 3 mm para hacer improntas de cada rebanada obtenida. Cuando los ganglios centinela fueron menores de 2 mm se cortaron en dos mitades haciendo una impronta de cada mitad. Las laminillas resultantes fueron fijadas en alcohol y teñidas con hematoxilina y eosina.

Resultados

Se revisaron 60 mujeres con cáncer de mama, con edad promedio de 51 años (rango de 38 a 88), 51 fueron sometidas a cirugía conservadora, seis a mastectomía simple y tres a mastectomía que respetaba piel con reconstrucción inmediata.

El tamaño promedio del tumor primario fue de 1.9 cm (rango de 0.1 a 4); en cinco mujeres (9 %) el tumor se encontraba en etapa EC-0 (TisN0M0); en 20 (33 %), en etapa EC-I (T1N0M0) 20/60; en 35, en etapa EC-IIA (T2N0M0). En todas se halló ganglio centinela. La técnica con azul patente se llevó a cabo en 17 pacientes (28 %) y con azul patente más sonda gamma en 43 (72 %).

Se disecaron 95 ganglios centinela para un promedio de 1.6 por procedimiento. En el reporte histopatológico definitivo resultaron 19 mujeres con ganglios positivos a metástasis (32 %) y 41 mujeres con ganglios negativos (68 %).

La correlación de los resultados de impronta citológica transoperatoria con el resultado histopatológico definitivo in-

dicó un caso falso positivo y seis falsos negativos, para dar a la impronta citológica transoperatoria sensibilidad de 68.4 %, especificidad de 97.5 %, valor predictivo positivo de 92.8 % y valor predictivo negativo de 86.9 % (cuadro I).

Es importante mencionar que cinco de seis casos falsos negativos fueron micrometástasis difíciles de encontrar en la impronta citológica transoperatoria. De esos seis casos, cuatro fueron sometidos a disección de axila en una segunda cirugía y en dos por morbilidad asociada fueron dejados en vigilancia. En los cuatro en los que se realizó disección axilar los ganglios no centinela fueron negativos.

Hubo seis casos con micrometástasis y sólo dos detectados en el examen transoperatorio, ninguno tuvo metástasis en los ganglios no centinela. De los casos con ganglio centinela positivo en el reporte histopatológico definitivo, a 17 se les realizó disección axilar con hallazgos de metástasis en ganglios no centinela en tres (17.6 %), es decir, 14 (82.2 %) no tuvieron metástasis en ganglios no centinela.

No se presentó morbilidad en los casos sin disección axilar y hasta el momento todas las pacientes están vivas y sólo se ha informado una recurrencia axilar acompañada de recurrencia local, sin embargo, por el corto tiempo de seguimiento es prematuro indicar cifras de control local y de supervivencia.

Conclusiones

El porcentaje de pacientes (32 %) con metástasis ganglionares axilares correlaciona con lo indicado en la literatura para el tamaño promedio del tumor primario encontrado en esta serie: 1.9 cm.³⁶ El empleo conjunto de mapeo linfático, linfadenectomía de los ganglios centinela e impronta citológica transoperatoria, permitió evitar la disección radical de axila a 41 mujeres (68 %), con la inherente disminución de la morbilidad.

En nuestra serie, seis de 60 casos (10 %) debieron ser sometidos a segunda cirugía por falla en el diagnóstico transoperatorio, similar a lo indicado previamente en la literatura.²⁸⁻³⁰ Fue evidente la dificultad para obtener el diagnóstico de micrometástasis en la impronta citológica transoperatoria, ya que en esta serie fueron las micrometástasis la principal causa de falsos negativos (88 %), a pesar de lo cual las cifras de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y nega-

Cuadro I. Correlación de la impronta transoperatoria y el reporte histopatológico definitivo

	Hematoxilina-eosina Definitivo positivo	Hematoxilina-eosina Definitivo negativo	Total
Impronta positiva	13	1	14
Impronta negativa	6	40	46
Total	19	41	60

tivo permanecieron dentro de lo informado en la literatura.³⁷⁻³⁸ Es interesante hacer notar que de los cinco casos con micrometástasis al ganglio centinela (> 0.2 mm y < 2 mm), ninguno presentó metástasis a los ganglios axilares en la pieza de la disección axilar, por lo que será necesario tener un número mayor de casos para determinar si es indispensable completar la disección axilar.

Por otra parte, de los casos con ganglios centinela positivos sólo 18 % tuvo metástasis en ganglios no centinela de la pieza de disección axilar, lo cual indica que hay un subgrupo de pacientes en quienes las metástasis están confinadas al ganglio centinela y que en teoría no requerirían disección axilar. Deberemos esperar resultados de series grandes para identificar factores predictivos de riesgo de metástasis en ganglios no centinela y así seleccionar con precisión las candidatas a sólo linfadenectomía del ganglio centinela; mientras tanto, todas las pacientes con ganglios centinela positivos requieren disección radical de axila.³⁹

Para determinar las cifras de hallazgo del ganglio centinela, sensibilidad y especificidad de la impronta citológica, es menester seleccionar adecuadamente a las enfermas candidatas al procedimiento.

Por otro lado, es importante la interacción adecuada entre cirujano, médico nuclear y patólogo, y que cada grupo de trabajo lleve a cabo un proceso de validación de sus resultados para así evitar disección ganglionar innecesaria en 68 % de las pacientes, con un costo menor de segundas cirugías en 10 % de los casos.

Referencias

1. Derossis AM, Fey J, Young H, Yeh SD, Heerdt AS, Petrek J, Vanzee KJ, Montgomery LL, Burgen PI, Cady HS 3rd. A trend analysis of the relative value of blue dye and isotope localization in 2,000 consecutive cases of sentinel node biopsy for breast cancer. *J Am Coll Surg* 2001;193(5):473-478.
2. Tafra L, Lannin D, Swanson MS, Van Eyk JJ, Verbanac KM, Chua AN, Ng PC, et al. Multicenter trial of sentinel node biopsy for breast cancer using both technetium sulfur colloid and isosulfan blue dye. *Ann Surg* 2001;233(1):51-59.
3. O'Hea BJ, Hill AD, El-Shirbiny AM, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: initial experience of Memorial Sloan Kettering Cancer Center. *J Am Coll Surg* 1998;186:423-427.
4. Miltenburg DM, Miller C, Karamlou TB, Bruniciardi FC. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *J Surg Res* 1999;84:138-142.
5. Schwartz GF, Giuliano AE, Veronesi U. Proceeding of the consensus conference on the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast, April 19-22, 2001, Philadelphia, Pennsylvania. *Cancer* 2002;13:2542-2551.
6. Hsueh EC, Hansen N, Giuliano AE. Intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymph node dissection in breast cancer. *CA Cancer J Clin* 2000;50:579.
7. Borgstein PS, 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):81-89.
8. Giuliano AE, Jones RC, Brennan M, Stetman R. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:2345-2350.
9. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, et al. The sentinel node in breast cancer. A multicenter validation study. *N Engl J Med* 1998;339:941-946.
10. Cox CE, Pendes S, Cox JM, et al. Guidelines for sentinel node biopsy and lymphatic mapping of patient with breast cancer. *Ann Surg* 1998;227:645-653.
11. De Gicco C, Cremonesi M, Luimi A, et al. Lymphoscintigraphy and radioguided biopsy of the sentinel axillary node in breast cancer. *J Nucl Med* 1998;39:2080-2084.
12. Flett MM, Going JJ, Stanton PD, Cooke TG. Sentinel node localization in patients with breast cancer. *Br J Surg* 1998;85:991-993.
13. Maffali L, Sturn E, Roselli M, Fontanelli R, Pauwels E, Bombardieri E. State of the art of sentinel node biopsy in oncology. *Tumori* 2000;86(4):263-272.
14. Veronesi U, Galimberti V, Zurrada S, Pigatto F, Veronesi D, Robertson C, et al. Sentinel lymph node biopsy as an indicator for axillary dissection in early breast cancer. *Eur J Cancer* 2001;37:454-458.
15. Bland KI, Scott-Conner CE, Menck H, Winchester DP. Axillary dissection in breast-conserving surgery for stage I and II breast cancer: a national cancer database study of patterns of omission and implications for survival. *J Am Coll Surg* 1999;188:586-595.
16. Orr RK. The impact of prophylactic axillary node dissection on breast cancer survival: a Bayesian metaanalysis. *Ann Surg Oncol* 1999;6:109-116.
17. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 1989;63:181.
18. Aitken RJ, Gayes MN, Rodsen A, et al. Arm morbidity within a trial of mastectomy and either node sample with selective radiotherapy or axillary clearance. *Br J Surg* 1989;76:568-571.
19. Liljegren G, Holmberg L. Arm morbidity after sector resection and axillary dissection with or without postoperative radiotherapy in breast cancer stage I. Results from a randomized trial Uppsala-Orebro Breast Cancer Study Group. *Eur J Cancer* 1997;33:193-199.
20. Ivens D, Hoe AL, Podd TJ, Hamillton CR, Taylor I, Roy GT. Assessment of morbidity from complete axillary dissection. *Br J Cancer* 1992;66:136.
21. Kissing MW, Guerci de Ila Rovere G, Easton D, Westbury G. Risk of lymphoedema following the treatment of breast cancer. *Br J Cancer* 1986;73:580.
22. Estourgie SH, Nieweg OE, Valdes Olmos RA, Rutgers EJ, Kroon BB. Lymphatic drainage patterns from the breast. *Ann Surg* 2004;239:232-237.
23. Uren RF, Howman-Giles R, and Renwick SB, et al. Lymphatic mapping of the breast: locating the sentinel lymph nodes. *World J Surg* 2001;25:789-793.
24. Byrd DR, Dunnwald LK, Mankoff DA, et al. Internal mammary lymph node drainage using patterns in patients with breast cancer documented by breast lymphoscintigraphy. *Ann Surg Oncol* 2001;8:234-240.
25. Ross MI. Sentinel node dissection in early-stage breast cancer: ongoing prospective randomized trials in the USA. *Ann Surg Oncol* 2001;9(suppl):77S-81S.
26. Krag DN, Julian TB, Harlow SP, Weaver DL, Ashikaga T, Bryant J, Single RM, Wolmark N. NSABP-32: Phase III, randomized trial comparing axillary resection with sentinel lymph node dissection: a description of the trial. *Ann Surg Oncol* 2004;11(3):208S-210S.
27. Grantley Gill P. Sentinel lymph node biopsy versus axillary clearance in operable breast cancer: the RACS SNAC trial, a multicenter randomized trial of the Royal Australian College of Surgeons (RACS)

- section of breast surgery, in collaboration with the national health and medical research council clinical trial center. *Ann Surg Oncol* 2004;11(3):216S-221S.
28. Motomura K, Komoike Y, Nagumo S, Kasugai T, Hasegawa Y, Inaji H, Nagachi S, Kojama H. Sentinel node biopsy to avoid axillary lymph node dissection in breast cancer. *Breast Cancer* 2002;9(4):337-343.
 29. Reumen RM, Kuijt GP, Liem IH, van Beek M. Treatment of 100 patients with sentinel node negative breast cancer without further axillary dissection. *Br J Surg* 2001;88(12):1639-1643.
 30. 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;18:2553-2559.
 31. Orr RK, Hoehn JL, Nananda FC. The learning curve for sentinel node biopsy in breast cancer. Practical considerations. *Arch Surg* 1999;134(7):764-767.
 32. Hill ADK, Tran KN, Akhurst T, et al. Lesson learned from 500 cases of lymphatic mapping for breast cancer. *Ann Surg* 1999;229:528-535.
 33. Marioni G, Erba P, Villa G, Gipponi M, Boni G, Button F, Castagnola F, Paganelli G, Strauss HW. Lymphoscintigraphic and intraoperative detection of the sentinel lymph node in breast cancer patients: the nuclear medicine perspective. *J Surg Oncol* 2004;85(3):112-122.
 34. Turner RR, Giuliano AE, Hoon DS, et al. Pathologic examination of sentinel lymph node for breast carcinoma. *World J Surg* 2001;25:798-805.
 35. Kollias J, Gill PG, Chatterton B, Raymond W, Collins PJ. Sentinel node biopsy in breast cancer: recommendations for surgeon, pathologists, nuclear physicians and radiologists in Australia and New Zealand. *Aust NZ J Surg* 2000;70(2):132-136.
 36. Silverstain MJ, Chaban AB, Friedman P, et al. Predicting axillary nodal positivity in 2282 patients with breast carcinoma. *World J Surg* 2001;25:767-772.
 37. Mullenix PS, Carter PL, Martin MJ, Steele SR, Scoll CL, Walts MJ, Beitter AL. Predictive value intraoperative touch preparation analysis of sentinel lymph nodes for axillary metastases in breast cancer. *Am J Surg* 2003;185(5):420-424.
 38. Shirov SA, Creager AJ, Geisinger K, Perrier N, Sheen P, Levine EA. Intraoperative analysis of sentinel lymph nodes by imprint cytology for cancer of the breast. *Am J Surg* 2002;184:424-427.
 39. Krag D. Minimal invasive staging for breast cancer: clinical experience with sentinel lymph node biopsy. *Semin Oncol* 2001;28(3):221-228.

