

КРИВОРОТЬКО П. В., ДАШЯН Г. А., ПАЛТУЕВ Р. М., ЗЕРНОВ К. Ю., БЕССОНОВ А. А., ТАБАГУА Т. Т., КОМЯХОВ А. В., ИВАНОВА О. А., ЖИЛЬЦОВА Е. К., ВОРОТНИКОВ В. В., НИКОЛАЕВ К. С., ТРУФАНОВА Е. С., ГИГОЛАЕВА Л. П., ХАДЖИМАТОВА Ш. М., БЕЛОБОРОДОВА К. А., АРТЕМЬЕВА А. С., БУСЬКО Е. А., НОВИКОВ С. Н., КАНАЕВ С. В., СЕМИГЛАЗОВ В. Ф.

KRIVOROTKO P. V., DASHYAN G. A., PALTUEV R. M., ZERNOV K. U., BESSONOV A. A., TABAGUA T. T., KOMIAHOV A. V., IVANOVA O. A., ZHILTSOVA E. K., VOROTNIKOV V. V., NIKOLAEV K. S., TRUFANOVA E. S., GIGOLAEVA L. P., HADJIMATOVA SH. M., BELOBORODOVA K. A., ARTEMIEVA A. S., BUSKO E. A., NOVIKOV S. N., KANAIEV S. V., SEMIGLAZOV V. F.

Биопсия сигнальных лимфатических узлов при раке молочной железы

Цитирование: Криворотько П. В., Дашян Г. А., Палтуев Р. М., Зернов К. Ю., Бессонов А. А. и др. Биопсия сигнальных лимфатических узлов при раке молочной железы // Злокачественные опухоли. – 2016. – № 4, спецвыпуск 1. С. – 4–8.

DOI: 10.18027/2224–5057–2016–4s1–4–8

Введение

За последние десятилетия в хирургическом лечении рака молочной железы появилась тенденция к органосохраняющему и все менее травматичному и калечащему этапу в многоступенчатой терапии этого заболевания. Выполнение подмышечной лимфодиссекции часто сопровождается такими осложнениями, как лимфостаз верхних конечностей, ограничение подвижности и болевые ощущения плечевого сустава, что, в ряде случаев, ведет к инвалидизации, при излечении от рака.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

рак молочной железы, биопсия сигнальных лимфоузлов

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России

Техника биопсии сигнальных лимфоузлов (БСЛУ) впервые была описана в 1994 году, ее целью являлась минимизация травматичности классической аксиллярной лимфодиссекции (АЛД) [4]. В 2011 году были представлены результаты крупного мета-анализа, оценивавшего клиническую эффективность и безопасность метода БСЛУ. Всего в анализ вошли 8560 пациенток из 8 исследований [5,6,7,8,9,10,11,37] (группа БСЛУ = 4301, группа АЛД – 4259). Чувствительность метода определения БСЛУ варьировала от 93 до 97.1%, а частота ложно-отрицательного результата от 5 до 22.9%. Не было обнаружено статистически достоверных различий в показателях общей выживаемости, безрецидивной выживаемости и регионарного рецидивирования в исследуемых группах [38].

Высокая частота ложно-отрицательного результата (до 22.9%) заставляет задуматься о рисках, однако практические наблюдения указывают на частоту подмышечного рецидива после БСЛУ от 0 до 3% [5,6,8,10]. Как и предполагалось, постоперационная морбидность (лимфедема, онемение или парестезии, нарушение или ограничение подвижности руки) были существенно выше в группе пациенток, подвергшихся АЛД [38]. Частота лимфедемы снизилась с 10–20% до 5–7%, онемение руки/боль с 31% до 11% [39]. Долгосрочный период наблюдения показал, что БСЛУ ассоциирована с меньшей частотой осложнений, нежели АЛД [40].

Следует отметить, что основной принцип, на котором основывается процедура БСЛУ, заключается во введении

в опухоль, окружающие опухоль ткани и/или в подкожную клетчатку, расположенную над опухолью, препарата-метки, который транспортируется по лимфатическим коллекторам к ЛУ, непосредственно связанному с первичным опухолевым очагом. Долгое время в качестве препарата метки использовались различные красители (лимфозурин, метиленовая синь и др.). Однако, невысокая точность исследований с мечеными красителями, связанная с трудностью визуализации глубоко расположенных СЛУ, или находящихся на значительном расстоянии от первичной опухоли, или локализованных за пределами подмышечной области послужила стимулом для поиска альтернативных путей их маркировки. На сегодняшний день, наиболее популярными препаратами-метками для проведения биопсии СЛУ являются коллоидные радиофармпрепараты (РФП), меченые ^{99m}Tc. Достаточно часто они используются самостоятельно или комбинируются с интраоперационным введением красителей [1,3].

ДУКТАЛЬНАЯ КАРЦИНОМА IN SITU

Аксиллярное стадирование при дуктальной карциноме in situ (DCIS) является предметом активного обсуждения, поскольку, по определению, такая опухоль не обладает способностью метастазировать ни в лимфоузлы, ни в другие органы, так как, в принципе, не имеет свойств инвазивности. При этом в литературе описывается минимальная частота

поражения лимфоузлов при DCIS. По всей видимости, это связано с наличием скрытых очагов инвазивного роста и/или участков микроинвазии. Для отдельных категорий пациентов с диагнозом DCIS БСЛУ может являться хорошей возможностью проведения точного стадирования, фактически микроинвазивного заболевания [12].

В 2008 году Intra [13] представил данные по изучению 854 случаев пациентов с DCIS. При морфологическом исследовании биоптатов и операционного материала инвазивный компонент не обнаруживался. Всем пациентам выполнялась лимфосцинтиграфия и БСЛУ. Метастазы в сигнальных лимфоузлах были обнаружены у 12 из 854 пациентов (1.4%), а изолированные опухолевые клетки еще у 4-х пациентов. Как показал многофакторный анализ, риск регионарного метастазирования не связан с гистологическим подтипом, наличием некроза, гистологической степенью злокачественности, статусом гормональных рецепторов, статусом рецепторов HER2, уровнем Ki67 и мультифокальностью. Только возраст (моложе 50 лет), клиническое проявление заболевания (опухоль выявленное при скрининге или пальпируемое новообразование) и размер опухоли (более 30 мм) представляются значимыми факторами риска локорегионарного метастазирования. В связи с этим, БСЛУ не должна считаться стандартной процедурой при лечении всех пациенток DCIS. Если отсутствие инвазивного компонента достоверно подтверждено (новообразование полностью удалено при эксцизионной биопсии или вакуум-аспирационной биопсии или даже трепан-биопсии), БСЛУ может не выполняться. Единственным показанием для выполнения БСЛУ при DCIS в соответствии с рекомендациями Европейского института онкологии (ЕИО), является неуверенность в отсутствии инвазивного компонента при исследовании залитого материала. Такое может наблюдаться при неполном иссечении новообразования в результате органосохраняющего лечения (позитивный край резекции или остаточные микрокальцинаты при послеоперационной маммографии) или при крупном солидном узле, а так же при мультифокальных кальцинатах, которые не были полностью удалены при вакуум-ассистированной биопсии. В таких случаях риск наличия инвазивного компонента связан с размером опухолевого узла и варьирует от 10 до 20% [14]. По мнению специалистов Европейского института онкологии во всех случаях, когда выполняется мастэктомия, показано выполнение БСЛУ с целью избежать повторной операции.

ПАРАСТЕРНАЛЬНЫЙ СИГНАЛЬНЫЙ ЛИМФОУЗЕЛ

Парастернальный сигнальный лимфоузел в старой классификации назывался интрамаммарным.

Присутствие парастернального сигнального лимфоузла по данным предоперационной лимфосцинтиграфии становится все более частой находкой в клинической практике [2]. Нет единого мнения относительно того, как интерпретировать информацию, полученную при биопсии парастернального сигнального лимфоузла при принятии решения о тактике хирургического лечения. Вопрос о том, необходимо ли выполнять аксиллярную лимфодиссекцию при наличии поражения парастернального сигнального лимфоузла, остается открытым. [15,16]

Крупное исследование под руководством Сох проводилось в Moffit Cancer Center [15]. Были ретроспективно изучены медицинские карты пациентов, проходивших лечение в период с 1994 по октябрь 2005 года. Из 15 000 пациентов, были выделены только пациенты с опухолью T 1-T 2. У 91 пациентки определялись парастернальные лимфоузлы, у 8 из них имелся изолированный парастернальный лимфоузел с метастатическим поражением и при этом отсутствовало

поражение подмышечных лимфоузлов. У 18 из 91 пациентов имелось метастатическое поражение парастернального лимфоузла и поражение подмышечных лимфоузлов. У 62 пациентов (69%) имелось только поражение подмышечных лимфоузлов, парастернальные лимфоузлы были интактны. При сравнении пациенток с изолированным поражением парастернального лимфоузла и пациенток с N1 в аксиллярных лимфоузлах, было установлено, что последние имели значительно худший прогноз по показателям общей и безрецидивной выживаемости. Так же не было установлено взаимосвязи между изолированным поражением парастернального лимфоузла и аксиллярных лимфоузлов.

M. Intra и соавт. [17] произвели ретроспективный анализ данных 9632 пациентов, проходивших лечение в ЕИО с 2001 по 2006 гг., у 22 пациентов (0.2%) обнаруживалось клиническое вовлечение парастернальных лимфоузлов. В 4х случаях парастернальные лимфоузлы не были идентифицированы при выполнении хирургического вмешательства, в 3-х случаях хирург принял решение не иссекать его. В 15 случаях производилось одновременное иссечение сигнального лимфоузла в подмышечной области и парастернального сигнального лимфоузла. Позитивный парастернальный сигнальный лимфоузел был обнаружен у 6 пациентов, у 3-х из них поражение было менее 0.2 мм. У 9 пациентов парастернальный лимфоузел не был поражен. Подмышечные лимфоузлы не были поражены у всех 15 пациенток. В двух случаях при поражении парастернального лимфоузла и в 1 случае без поражения парастернального лимфоузла была произведена подмышечная лимфодиссекция и подмышечные лимфоузлы во всех случаях оказались непораженными. Спустя 24 месяца не отмечено ни одного случая регионарного рецидива.

Исходя из вышеуказанных данных, можно прийти к заключению, что при идентификации сигнальных парастернальных лимфоузлов и подмышечных лимфоузлов, необходимо проводить биопсию и тех и других, однако решение о необходимости выполнения полной аксиллярной лимфодиссекции должно базироваться исключительно на результатах исследования статуса сигнального подмышечного лимфоузла. При наличии позитивного парастернального лимфоузла без поражения подмышечных лимфоузлов аксиллярная лимфодиссекция не оправданна. При визуализации «горячего» лимфоузла по данным лимфосцинтиграфии рекомендуется его удаление при наличии технической возможности для уточнения стадии заболевания и оптимизации местного контроля. Исследование свежезамороженного материала в этом случае может не проводиться, так как от его результатов не изменится тактика в отношении аксиллярных лимфоузлов.

МУЛЬТИЦЕНТРИЧНЫЙ РМЖ

На сегодняшний день опубликовано несколько исследований, демонстрирующих частоту успешности выполнения, чувствительность и негативную предсказательную ценность, а так же точность БСЛУ при мультицентричном РМЖ. Она оказывается идентичной таковой при моноцентричном или унифокальном РМЖ [18,19]. В 2006 году Gentilini и соавт. [20] был опубликован отчет о лечении 42 пациенток с мультицентричным РМЖ. Все они подверглись БСЛУ, а аксиллярная лимфодиссекция выполнялась только при наличии поражения СЛУ. В 25 случаях использовалась однократная субаролярная инъекция, двойная перитуморальная инъекция РФП использовалась у 17 пациенток. Частота определения СЛУ была идентичной у пациенток, получивших одну или две инъекции. Ни одного случая аксиллярного рецидива в течение 24 месячного периода наблюдения не отмечено.

ПАЦИЕНТКИ С ПРЕДШЕСТВОВАВШИМ ХИРУРГИЧЕСКИМ ВМЕШАТЕЛЬСТВОМ НА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЕ

В исследовании, проведенном в Миланском институте Viale и соавт [21] включавшем 4351 пациентов, факторами, ассоциированными с риском поражения сигнального лимфоузла, оказались размер опухоли и наличие перитуморальной инвазии в сосуды. Так же, в рамках проведенной данной группой работы была выделена когорта пациенток, проходивших лечение с 1997 года по 2004 г. г. и подвергшихся эксцизионной биопсии. БСЛУ выполнялась после введения радиофармпрепарата в область локализации рубца после предшествовавшего вмешательства. Сигнальный лимфоузел был идентифицирован в 99% случаев. В 70% случаев сигнальный лимфоузел не был поражен. Среди 161 пациентки с поражением сигнального лимфоузла, сигнальный лимфоузел оказывался единственным пораженным в 61,5% случаев. При среднем периоде наблюдения в 2 года, имели место 4 случая аксиллярного рецидива. Биопсия сигнального лимфоузла может быть выполнена даже после ампутации молочной железы (например, по поводу опухоли, ошибочно определенной как DCIS) при возникновении рецидива в коже. В 2007 году Intra [22] был опубликован отчет об успешном использовании БСЛУ у 4-х таких пациентов. В 2-х случаях сигнальный лимфоузел был не пораженным и лимфодиссекция не выполнялась.

ПРЕДШЕСТВОВАВШИЕ ЭСТЕТИЧЕСКИЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА НА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЕ

В ретроспективном исследовании Rodriguez Fernandez [23] были изучены результаты лечения 70 пациентов, подвергшихся БСЛУ по поводу РМЖ, развившегося после предшествовавшего эстетического вмешательства. У 50 пациенток ранее была выполнена аугментация, а у 20 – редукционная маммопластика. Лимфосцинтиграфия позволила идентифицировать сигнальный лимфоузел у всех 70 пациентов (100%). У 49 пациенток (65%) сигнальные лимфоузлы не были поражены. У 2-х пациентов (3%) были определены изолированные опухолевые клетки, у 23 (32%) имелось поражение лимфоузла, при этом у 5 из них – только микрометастатическое. После 19-месячного среднего периода наблюдения не было отмечено случаев аксиллярного рецидива. Таким образом, ни предшествовавшее хирургическое вмешательство с лечебной целью, ни эстетическая хирургия в анамнезе не являются противопоказанием для процедуры БСЛУ.

ПОВТОРНАЯ БИОПСИЯ СИГНАЛЬНОГО ЛИМФОУЗЛА

В 2007 году M. Intra опубликовал результаты проспективного исследования, проводившегося в период с января 2000 года по октябрь 2006. 65 пациентам с ипсилатеральным рецидивом инвазивного рака молочной железы без клинически пальпируемых аксиллярных лимфоузлов было предложено проведение хирургического лечения с повторной биопсией аксиллярных лимфоузлов [24]. У 47 женщин изначально имел место инвазивный РМЖ, у 18 – DCIS. Успешность идентификации сигнального лимфоузла в данной группе составила – 97% (сигнальный лимфоузел был определен у 63 пациенток). У 5 из этих 63, помимо аксиллярного лимфоузла определялся дополнительный лимфоотток: в надключичные л/у – у 1 пациентки, в парастеральные – у 4-х. Не выполнялась полная аксиллярная лимфодиссекция 57 пациенткам. По прошествии среднего периода наблюдения в 45 месяцев в данной группе не было документировано ни одного случая аксиллярного рецидива. Таким образом, вне зависимости от того,

проводилась ли лучевая терапия, процент идентификации сигнального лимфоузла оставался высоким (97%).

БСЛУ У ПАЦИЕНТОК С РМЖ НА ФОНЕ БЕРЕМЕННОСТИ

Симуляционное исследование [25] показало, что радиационная нагрузка для плода во время проведения процедуры лимфосцинтиграфии является минимальной. В настоящее время БСЛУ с использованием РФП предлагается беременным пациенткам во многих лечебных учреждениях. Gentilini [25] сообщает о 45 случаях лечения пациентов с РМЖ на фоне беременности в период с апреля 2001 по сентябрь 2007 года. Только в 12 случаях стадия заболевания позволяла выполнить БСЛУ. В 11 случаях беременность разрешилась рождением здорового ребенка. В 1 случае в возрасте 3х месяцев ребенку потребовалось хирургическое вмешательство по поводу врожденного порока сердца. Однако, этот порок был заподозрен по данным УЗИ на 21-й недели беременности, еще до проведения лимфосцинтиграфии и БСЛУ. В течение периода наблюдения (среднее значение – 32 месяца) не было отмечено случаев аксиллярного рецидива у пациенток без поражения лимфоузлов по данным БСЛУ.

ОПТИМАЛЬНОЕ ВРЕМЯ ПРОВЕДЕНИЯ БСЛУ, ДО ИЛИ ПОСЛЕ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ?

Неoadьювантная системная терапия широко применяется для лечения местно-распространенных процессов, но все чаще используется и при первично операбельном РМЖ [27]. Существующие рекомендации предлагают использовать биопсию сигнальных лимфоузлов при клиническом и/или гистологически/цитологически подтвержденном отсутствии метастатического поражения регионарных лимфоузлов до проведения системного лечения. В случае клинического поражения и/или обнаружения поражения по результатам цитологического/гистологического исследования биоптатов из лимфоузлов предлагается выполнять аксиллярную лимфодиссекцию после завершения неoadьювантной терапии [28, 29]. Тем не менее, вопрос оптимального времени выполнения вмешательства на подмышечной области остается объектом дискуссий.

Появляется все больше убедительных доказательств в пользу того, что БСЛУ может эффективно выполняться у пациенток с клинически N0 по итогам неoadьювантной терапии. У этой категории пациенток можно обойтись без дополнительного отдельного вмешательства. На сегодняшний день опубликовано 5 мета-анализов, оценивающих точность выполнения БСЛУ после неoadьювантной терапии [30–33]. Несмотря на то, что интерпретация данных ограничивается небольшим размером популяций, ретроспективным характером исследований и широким диапазоном вариабельности в результатах определения сигнального лимфоузла, частота идентификации и частота ложно-отрицательного результата оказались идентичными таковым у пациенток, подвергающихся БСЛУ до проведения системного лечения [34]. И, все же, необходимы дополнительные исследования проспективного характера, так как влияние системного лечения на лимфоотток подмышечной области остается мало изученным, как и механизмы регресса опухолевого поражения лимфоузлов. Ряд авторов предлагают обсуждать возможность БСЛУ после неoadьювантной терапии с пациентами, желающими избежать дополнительного вмешательства при изначальной клинической стадии N0. Вторым противоречивым моментом является выполнение БСЛУ и отказ от аксиллярной лимфодиссекции у пациенток с клинической стадией N0 по результатам неoadьювантной

терапии. Одна из групп пациенток в клиническом исследовании SENTINA была представлена такой категорией больных (n=592). Частота обнаружения сигнального лимфоузла составила 80.1%, частота ложно-негативного результата – 14.2%. Хотя эти показатели оказались хуже, нежели у пациенток первично проходивших БСЛУ до проведения системного лечения, частота обнаружения повышалась при использовании комбинации краситель + РФП (87.7% против 77.4%), а частота ложно-отрицательного результата снижалась по мере увеличения числа удаленных и исследованных лимфоузлов (при 1 узле – 24.3%, при 2х – 18.5%, при 3х – 7.3%) [34]. Эти наблюдения подтверждаются данными исследования ACOSOG Z1071, проспективного многоцентрового исследования с участием пациенток с РМЖ с изначально подтвержденной стадией cN1. У этой категории после БСЛУ выполнялась аксиллярная лимфодиссекция. Частота ложно-отрицательного результата составила 12.6% при удалении 2х и более лимфоузлов. Частота ложно-отрицательного результата значительно снижалась при использовании двойного метода определения (10.8% против 20.3%) и при увеличении количества удаленных и исследованных лимфоузлов (2 узла – 21.1% против 9.1% при удалении более 3х л. у.) [35]. Однако, на сегодняшний день нет данных о качестве местного контроля, и даже при увеличении количества удаляемых лимфоузлов и использовании двойного метода идентификации, поэтому методика сегодня нельзя широко рекомендовать.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С момента появления органосохраняющих операций биопсия сигнальных лимфоузлов при раке молочной железы – второе наиболее значимое достижение в хирургическом лечении. Биопсия сигнальных лимфоузлов стала стандартным способом регионарного стадирования у пациенток с РМЖ во всем мире. Данная процедура обладает таким же уровнем доказательности с меньшим количеством осложнений, улучшает качество жизни пациенток.

Выполнение этой менее инвазивной процедуры целесообразно по ряду причин:

1. Удаление лимфоузлов производится с целью точного стадирования, а не с лечебной целью.
2. Риск ложно-отрицательного результата не превышает 6%, а частота появления аксиллярных метастазов при негативном сигнальном лимфоузле оказалась еще ниже – 0.9% при среднем периоде наблюдения в 48 месяцев (по данным исследования когорты в 3548 пациентов [41]).

Внедрение процедуры биопсии сигнальных лимфоузлов стало революционной инновацией на пути минимизации объема хирургического лечения. Как функциональная концепция, БСЛУ получила широкую доказательную базу и сегодня считается применимым методом во многих клинических ситуациях, при которых ранее она считалась невыполнимой. БСЛУ сегодня можно назвать золотым стандартом при хирургическом лечении раннего рака молочной железы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дашян Г. А., Криворотько П. В., Новиков С. Н., Крживицкий П. И., Донских Р. В., Рогачев М. В., Брянцева Ж. В., Труфанова Е. С., Канаев С. В., Семиглазов В. Ф. Биопсия сигнальных лимфатических узлов при раке молочной железы. Учебно-методическое пособие, СПб.: НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова, 2015. – С. 17–30.
2. Канаев С. В., Новиков С. Н., Крживицкий П. И., Криворотько П. В., Семиглазов В. Ф., Ильин Н. Д., Брянцева Ж. В. Возможности ОФЭКТ-КТ в диагностике опухолевого поражения подмышечных лимфоузлов у больных раком молочной железы. Вопросы онкологии, 2014. N2. – С.51–56.
3. Семиглазов В. Ф., Канаев С. В., Криворотько П. В., Новиков С. Н., Жукова Л. А., Крживицкий П. И. Методические вопросы биопсии сигнальных лимфоузлов у больных раком молочной железы. Вопросы онкологии. 2013. Т. 59. № 2. С. 90–94.
4. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. Ann Surg. 1994;220:391–8. discussion 398–01.
5. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, Leitch AM, Saha S, McCall LM, Morrow M. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis. JAMA. 2011;305:569–575.
6. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Costantino JP, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2010;11:927–933.
7. Canavese G, Catturich A, Vecchio C, Tomei D, Gipponi M, Villa G, Carli F, Bruzzi P, Dozin B. Sentinel node biopsy compared with complete axillary dissection for staging early breast cancer with clinically negative lymph nodes: results of randomized trial. Ann Oncol. 2009;20:1001–1007.
8. Purushotham AD, Upponi S, Klevesath MB, Bobrow L, Millar K, Myles JP, Duffy SW. Morbidity after sentinel lymph node biopsy in primary breast cancer: results from a randomized controlled trial. J Clin Oncol. 2005;23:4312–4321.
9. Veronesi U, Viale G, Paganelli G, Zurrada S, Luini A, Galimberti V, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: ten-year results of a randomized controlled study. Ann Surg. 2010;251:595–600.
10. Fleissig A, Fallowfield LJ, Langridge CI, Johnson L, Newcombe RG, Dixon JM, Kissin M, Mansel RE. Post-operative arm morbidity and quality of life. Results of the ALMANAC randomised trial comparing sentinel node biopsy with standard axillary treatment in the management of patients with early breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2006;95:279–293.
11. Zavagno G, De Salvo GL, Scalco G, Bozza F, Barutta L, Del Bianco P, Renier M, Racano C, Carraro P, Nitti D, GIVOM Trialists A randomized clinical trial on sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection in breast cancer: results of the Sentinella/GIVOM trial. Ann Surg. 2008;247:207–213.
12. Yen TW, Hunt KK, Ross MI, Mirza NQ, Babiera GV, Meric-Bernstam F, Singletary SE, Symmans WF, Giordano SH, Feig BW, Ames FC, Kuerer HM. Predictors of invasive breast cancer in situ: a guide to selective use of sentinel lymph node biopsy in management of ductal carcinoma in situ. J Am Coll Surg. 2005;200:516–26.
13. Intra, Mattia MD, Rotmensz, Nicole MSc, Veronesi, Paolo MD, Colleoni, Marco MD, Iodice, Simona MSc, Paganelli, Giovanni MD, Viale, Giuseppe MD, FRCPATH, Veronesi, Umberto MD.

- Sentinel node biopsy is not a standard procedure in ductal carcinoma in situ of the breast: the experience of the European Institute of Oncology on 854 patients in 10 years. *Ann Surg*. 2008;247:315–9.
14. Jackman RJ, Burbank F, Parker SH, Evans WP, 3rd, Lechner MC, Richardson TR, Smid AA, Borofsky HB, Lee CH, Goldstein HM, Schilling KJ, Wray AB, Brem RF, Helbich TH, Lehrer DE, Adler SJ. Stereotactic breast biopsy of nonpalpable lesions: determinants of ductal carcinoma in situ underestimation rates. *Radiology*. 2001;218:497–502.
 15. Cox CE, Cox JM, Ramos D, Meade TL. Intramammary sentinel lymph nodes: what is the clinical significance? *Ann Surg Oncol*. 2008;15:1273–4.
 16. Galimberti V, Veronesi P, et al. Stage migration after biopsy of internal mammary chain lymph nodes in breast cancer patients. *Ann Surg Oncol*. 2002;9:924–8.
 17. Intra M, Garcia-Etienne CA, Renne G, Trifirò G, Rotmensz N, Gentilini OD, Galimberti V, Sagona A, Mattar D, Sangalli C, Gatti G, Luini A, Veronesi U. When sentinel lymph node is intramammary. *Ann Surg Oncol*. 2008;15:1304–8.
 18. Shrenk P, Wayand W. Sentinel-node biopsy in axillary lymph-node staging for patients with multicentric breast cancer. *Lancet*. 2001;357:122.
 19. Kumar R, Jana S, Heiba SI, Dakhel M, Axelrod D, Siegal B, et al. Retrospective analysis of sentinel node localization in multifocal, multi-centric, palpable, or non palpable breast cancer. *J Nucl Med*. 2003;44:7–10.
 20. Gentilini O, Trifirò G, Soteldo J, Luini A, Intra M, Galimberti V, Veronesi P, Silva L, Gandini S, Paganelli G, Veronesi U. Sentinel lymph node biopsy in multicentric breast cancer. The experience of the European Institute of Oncology. *Eur J Surg Oncol*. 2006;32:507–10.
 21. Viale G, Zurrada S, Maiorano E, Mazzarol G, Pruned G, Paganelli G, Maisonneuve P, Veronesi U. Predicting the status of axillary sentinel lymph nodes in 4,351 patients with invasive breast carcinoma treated in a single institution. *Cancer*. 2005;103:492–500.
 22. Intra M, Veronesi P, Gentilini OD, Trifirò G, Berrettini A, Cecilio R, Colleoni M, Rietjens M, Luini A, Paganelli G, Veronesi U. Sentinel lymph node biopsy is feasible even after total mastectomy. *J Surg Oncol*. 2007;95(2):175–9. doi: 10.1002/jso.20670.
 23. Rodriguez Fernandez J, Martella S, Trifirò G, Caliskan M, Chiffti C, Brenelli F, Botteri E, Rossetto F, Rotmensz N, Rietjens M, Veronesi P. Sentinel node biopsy in patients with previous breast aesthetic surgery. *Ann Surg Oncol*. 2009;16:989–92.
 24. Intra M, Trifirò G, Galimberti V, Gentilini O, Rotmensz N, Veronesi P. Second axillary sentinel node biopsy for ipsilateral breast tumour recurrence. *Br J Surg*. 2007;94:1216–9.
 25. Gentilini O, Cremonesi M, Trifirò G, Ferrari M, Baio SM, Caracciolo M, et al. Safety of sentinel node biopsy in pregnant patients with breast cancer. *Ann Oncol*. 2004;15:1348–51.
 26. Gentilini O, Cremonesi M, Toesca A, Colombo N, Peccatori F, Sironi R, Sangalli C, Rotmensz N, Pedroli G, Viale G, Veronesi P, Galimberti V, Goldhirsch A, Veronesi U, Paganelli G. Sentinel lymph node biopsy in pregnant patients with breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37:78–83.
 27. Kaufmann M, von Minckwitz G, Mamounas EP, Cameron D, Carey LA, Cristofanilli M, et al. Recommendations from an international consensus conference on the current status and future of neoadjuvant systemic therapy in primary breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2012;19:1508–1516.
 28. Gradishar WJ, Anderson BO, Blair SL, Burstein HJ, Cyr A, Elias AD, et al.: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN guidelines) Breast Cancer, version 1,2014.
 29. Members of the German AGO Breast Committee.: Diagnosis and Treatment of Patients with Primary and Metastatic Breast Cancer. Guidelines of the AGO Breast Committee 2013.
 30. Kelly AM, Dwamena B, Cronin P, Carlos RC. Breast cancer sentinel node identification and classification after neoadjuvant chemotherapy: systematic review and meta analysis. *Acad Radiol*. 2009;16:551–563.
 31. Xing Y, Foy M, Cox DD, Kuerer HM, Hunt KK, Cormier JN. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy in patients with breast cancer. *Br J Surg*. 2006;93:539–546.
 32. van Deurzen CH, Vriens BE, Tjan-Heijnen VC, van der Wall E, Albrechts M, van Hilligersberg R, Monnikhof EM, van Diest PJ. Accuracy of sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients: a systematic review. *Eur J Cancer*. 2009;45:3124–3130.
 33. Tan VK, Goh BK, Fook-Chong S, Khin LW, Wong WK, Yong WS. The feasibility and accuracy of sentinel lymph node biopsy in clinically node-negative patients after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Surg Oncol*. 2011;104:97–103.
 34. Morrow M, Dang CT. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy: a new standard for patients with axillary metastases? *JAMA*. 2013;310:1449–1450.
 35. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, Fleige B, Hausschild M, Helms G, et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol*. 2013;14:609–618.
 36. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, Fleige B, Hausschild M, Helms G, et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol*. 2013;14:609–618.
 37. Gill G, SNAC Trial Group of the Royal Australasian College of Surgeons (RACS) and NHMRC Clinical Trials Centre Sentinel-lymph-node-based management or routine axillary clearance? One-year outcomes of sentinel node biopsy versus axillary clearance (SNAC): a randomized controlled surgical trial. *Ann Surg Oncol*. 2009;16:266–275.
 38. Wang Z, Wu LC, Chen JQ. Sentinel lymph node biopsy compared with axillary lymph node dissection in early breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;129:675–689.
 39. Rao R, Euhus D, Mayo HG, Balch C. Axillary node interventions in breast cancer: a systematic review. *JAMA*. 2013;310:1385–1394.
 40. De Gournay E, Guyomard A, Coutant C, Boulet S, Arveux P, Causeret S, et al. Impact of sentinel biopsy on long-term quality of life in breast cancer patients. *Br J Cancer*. 2013;109:2783–2791.
 41. Veronesi U, Galimberti V, Paganelli G, Maisonneuve P, Viale G, Orecchia R, Luini A, Intra M, Veronesi P, Caldarella P, Renne G, Rotmensz N, Sangalli C, De Brito Lima L, Tullii M, Zurrada S. Axillary metastases in breast cancer patients with negative sentinel nodes: a follow-up of 3,548 cases. *Eur J Cancer*. 2009;45:1381–8.