

Ανασκόπηση

Χειρουργική Θεραπεία πρώιμου σταδίου καρκίνου του μαστού

Θ. Αργυρίου
Α. Παπαδόπουλος
Α. Σόρτης
Β. Ταρλατζής

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αυξανόμενη συχνότητα της χειρουργικής θεραπείας του καρκίνου του μαστού, με την τεχνική της διατήρησης του, συγκριτικά με τη μαστεκτομή, είναι μια σημαντική εξέλιξη στην πρωτογενή χειρουργική θεραπεία του καρκίνου του μαστού. Οι λεμφαδένες της σύστοιχης μασχालιαίας κοιλότητας συνιστούν ένα σημαντικό προγνωστικό παράγοντα στον πρωτογενή καρκίνο του μαστού. Ο λεμφαδενικός καθαρισμός της σύστοιχης μασχालιαίας κοιλότητας συνδέεται με μετεγχειρητική νοσηρότητα. Ο λεμφαδένας φρουρός είναι μια μικροεπεμβατική χειρουργική προσέγγιση που μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην ανεύρεση των διηθημένων λεμφαδένων, σε συγκεκριμένες περιπτώσεις καρκίνου του μαστού. Ο λεμφαδένας φρουρός καθιερώθηκε ως η μέθοδος σταδιοποίησης στα αρχικά στάδια καρκίνου του μαστού, μειώνοντας δραστικά τη ριζικότητα της επέμβασης, καθώς ο λεμφαδενικός καθαρισμός της σύστοιχης μασχालιαίας κοιλότητας λαμβάνει χώρα μόνο επί θετικού λεμφαδενα φρουρού. Η διεύρυνση των ορίων ένδειξης σταδιοποίησης με την αφαίρεση του λεμφαδένα φρουρού εμφανίζει συνεχώς νέα δυναμική.

Όροι ευρετηρίου: Καρκίνος του μαστού, μαστεκτομή, χειρουργική διατήρηση του μαστού, βιοψία λεμφαδένα φρουρού.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ριζική μαστεκτομή κατά Halsted υπήρξε για 80 έτη η θεραπεία εκλογής στον καρκίνο του μαστού. Η δυνατότητα διατήρησης του μαστού με την αφαίρεση τμήματος αυτού ήταν αδιανόητη. Το 1969 ενέκρινε η «World Health Organization Committee of Investigators for Evaluation of Methods of Diagnosis and Treatment of Breast Cancer» μια προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη που θα συνέκρινε τη διατήρηση του μαστού αφαιρώντας ένα τεταρτημόριο αυτού με τη ριζική μαστεκτομή. Οι πρώτοι ασθενείς χειρουργήθηκαν το 1973 φυσικά με επικουρική ακτινοβολία του εναπομείναντα μαστού και αφαίρεση των λεμφαδένων της σύστοιχης μασχάλης. Επί διηθημένων λεμφαδένων ελάμβαναν από το 1976 και επικουρική χημειοθεραπεία (adjuvant). Τα πρώτα αποτελέσματα δημοσιεύτηκαν το 1977 και το 1981 δείχνοντας τα ίδια ποσοστά επιβίωσης. Φυσικά η κριτική τότε εστιασθηκε στο μικρό διάστημα της μετεγχειρητικής παρακολούθησης. Το συνολικό ποσοστό θνησιμότητας μετά 20 χρόνια παρακολούθησης που παρουσίασε ο Veronesi ήταν για την ομάδα που χειρουργήθηκε ριζικά κατά Halsted 41,2% και μετά από διατήρηση

Α' Μαιευτική και Γυναικολογική κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο «Παπαγεωργίου», Θεσσαλονίκη

Αλληλογραφία:
Δρ. Θ. Αργυρίου
Μαιευτήρας Χειρουργός Γυναικολόγος
Μητροπόλεως 28, 54624 ΘΕΣΣ/ΝΙΚΗ
Τηλ. - Fax: 2310- 286130
E-mail: theodorarg@yahoo.gr
Κατατέθηκε: 13/1/09
Εγκρίθηκε: 18/3/09

του μαστού 41,7%. Από τον καρκίνο ήτανε 24,3% με 26,1%.

Αυτά τα μακροχρόνια αποτελέσματα που παρουσίασε ο Veronesi συμφωνούσαν με αυτά άλλων πέντε μεγάλων μελετών που συνέκριναν τη μαστεκτομή με την διατήρηση του μαστού μετά την αφαίρεση ενός τμήματος αυτού. Η μεγαλύτερη από αυτές τις μελέτες, σχετικά με τον αριθμό των περιστατικών που στρατολογήθηκαν, η NSABP-06 παρουσίασε επίσης μετά από 20 έτη παρακολούθησης τα ίδια ποσοστά επιβίωσης συγκρίνοντας τις δύο ομάδες. Η “Denish Breast Cancer Cooperative Group” ανακοίνωσε μετά 40 μήνες μέσης παρακολούθησης 79% επιβίωση διατηρώντας το μαστό και 82% μετά από μαστεκτομή. Η “European Organization for Research and Treatment of Cancer” από το Amsterdam παρουσίασε μετά από 10 έτη παρακολούθησης τα ίδια ποσοστά επιβίωσης. Δύο μικρότερες μελέτες από το Gustave-Roussy-Institut από τη Γαλλία καθώς και από το “National Cancer Institute” του Bethesda συμφώνησαν επίσης μετά από 15 και 10 έτη παρακολούθησης αντίστοιχα, με τις προηγούμενες μελέτες. Όλα αυτά τα αποτελέσματα συνιστούν τη βάση της ευρύτατης αποδοχής που απολαμβάνει σήμερα η διατήρηση του μαστού αφαιρώντας ένα τμήμα αυτού, εκτός ειδικών περιπτώσεων, στη χειρουργική θεραπεία του. Δηλώνουν επίσης ότι οι αυξημένες τοπικές υποτροπές, που παρουσιάζονται μετά την τμηματεκτομή του μαστού, δεν επηρεάζουν σε τελική ανάλυση το προσδόκιμο επιβίωσης.

Φυσικά δεν επιτρέπεται να υποβαθμίζεται η σημασία μιας τοπικής υποτροπής της νόσου καθώς και ο ρόλος της ως αφετηρία νέων απομακρυσμένων μεταστάσεων. Επομένως η πλήρης αφαίρεση του όγκου σε υγιή όρια, παραμένει σε κάθε περίπτωση η απαραίτητη προϋπόθεση της χειρουργικής θεραπείας με διατήρηση του μαστού. Σήμερα η χειρουργική θεραπεία του διηθητικού καρκίνου του μαστού διενεργείται κατά τα 2/3 με την τεχνική διατήρησης του μαστού βάση δεδομένων που προκύπτουν από αναλύσεις έξι προοπτικών τυχαιοποιημένων μελετών. Η ένδειξη λαμβάνει κυρίως υπ’ όψιν τη σχέση του όγκου με το μέγεθος του μαστού καθώς και τη δυνατότητα της μετεγχειρητικής ακτινοβολίας του υπόλοιπου μαστού.

ΜΑΣΤΕΚΤΟΜΗ

Η τροποποιημένη ριζική μαστεκτομή κατά Patey διενεργείται επί σχετικών και απόλυτων αντενδείξεων για τη διατήρηση του μαστού. Η επέμβαση ξεκινάει με μια λοξή οβάλ πορεία της τομής από κάτω κεντρικά προς πλάγια κρανιακά, αφαιρώντας το μαζικό αδένια και την πρόσθια περιτονία του μείζονος θωρακικού μυός. Η επέμβαση κατά Rotter- Halsted με την αφαίρεση των μείζονος και ελάσσονος θωρακικών μυών, ενδείκνυται

στις πολύ σπάνιες περιπτώσεις όπου έχουμε πλήρη διήθηση των θωρακικών μυών.

ΔΙΑΤΗΡΗΣΗ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

Αφαίρεση του όγκου (“wide excision”)

Σε αυτή την επέμβαση αφαιρούμε όγκους του μαστού έως 5cm συμπεριλαμβανομένου ενός τμήματος υγιούς ιστού. Η προεγχειρητική ιστολογική τεκμηρίωση επιτρέπει τον καλύτερο προγραμματισμό του χειρουργείου. Η αφαίρεση πρέπει να γίνεται ακολουθώντας την κοντινότερη διαδρομή καθώς και να αποφεύγονται οι ακτινοειδείς τομές.

Εφόσον ο όγκος βρίσκεται δίπλα στο δέρμα ή υπάρχει υπόνοια διήθησης αυτού θα πρέπει να αφαιρείται ατρακτοειδώς. Ο όγκος που αφαιρέθηκε θα πρέπει να σηματοδοτείται σε δύο τουλάχιστον σημεία. Επί μεγάλων όγκων η κινητοποίηση του μαζικού αδένια είναι επιβεβλημένη, ώστε να μη βρίσκονται υπό τάση τα χείλη του τραύματος μετά τη σύγκλισή τους.

Εκτομή τετατοκυκλίου

Εκτεταμένη αφαίρεση ιστού στα πλαίσια τετατοκυκλίου με ακτινοειδή τομή, έχοντας τον όγκο στο κέντρο του ιστού που αφαιρέθηκε. Επιβεβλημένη η κινητοποίηση του μαζικού αδένια καθώς και η μετατόπιση της θηλής με σαφώς λιγότερα καλό αισθητικό αποτέλεσμα από την προηγούμενη επέμβαση.

Διατήρηση του μαστού χωρίς αφαίρεση του όγκου

Η ακτινοθεραπεία χωρίς αφαίρεση του όγκου θα πρέπει να εφαρμόζεται μόνο στα περιστατικά εκείνα που είναι αδύνατο να χειρουργηθούν.

Η συμμόρφωση στους τακτικούς επανελέγχους συνιστά προϋπόθεση για τη διατήρηση του μαστού.

Είναι τεκμηριωμένο ότι για την αρνητική πρόγνωση δεν ευθύνεται αυτή καθ’ αυτή η υποτροπή της νόσου, αλλά η καθυστερημένη διάγνωσή της. Η επίδραση του μεγέθους της υποτροπής στην πρόγνωση είναι τεκμηριωμένη από πολλές μελέτες. Η πρόγνωση της υποτροπής που ανακαλύπτεται άμεσα είναι καλή συγκριτικά με την υποτροπή στο θωρακικό τοίχωμα μετά την αφαίρεση του μαστού. Η χρονική καθυστέρηση στη διάγνωση της υποτροπής δεν επιτρέπει την αποτελεσματική τοπική αντιμετώπιση της και οδηγεί στο θάνατο μέσω των απομακρυσμένων μεταστάσεων.

Προεγχειρητικό μαρκάρισμα και διεγχειρητική ακτινοσκόπηση

Για λόγους αρχής είναι επιβεβλημένο το προεγχειρητικό μαρκάρισμα του μη ψηλαφητού, αλλά μαστογραφικά, υπερηχογραφικά ή μέσω μαγνητικής τομογραφίας επιβεβαιωμένου, ενδεχομένως ιστολογικά τεκμηριω-

μένης διάγνωσης. Η ακριβής αφαίρεση του ιστού διασφαλίζεται μέσω της ακτινοσκοπησης του ιστού που αφαιρέθηκε.

ΛΕΜΦΑΔΕΝΕΚΤΟΜΗ

Ο λεμφαδενικός καθαρισμός της σύστοιχης μασχαλιαίας κοιλότητας με την αφαίρεση τουλάχιστον 8-16 λεμφαδένων από τα επίπεδα I και II εξακολουθεί να είναι σε πολλές περιπτώσεις αναπόσπαστο κομμάτι της μαστεκτομής καθώς και της τμηματεκτομής με διατήρηση του υπόλοιπου μαστού. Η επέμβαση στη μασχαλιαία κοιλότητα έχει διαγνωστική και θεραπευτική αξία. Συμβάλλει επίσης στην επιλογή της επικουρικής θεραπείας. Γυναίκες με πρωτογενή όγκο >10mm ή G-2 ή G-3 πρέπει να υπολογίζονται με ποσοστό 8-10% θετικών λεμφαδένων.

Κατά το συμβατικό λεμφαδενικό καθαρισμό της σύστοιχης μασχαλιαίας κοιλότητας αυξάνεται η πιθανότητα επιπλοκών με αύξηση της νοσηρότητας. Συχνά εμφανίζονται πόνοι κατά την κίνηση του βραχίονα με περιορισμό της λειτουργικότητάς του, αίσθημα υπαισθησίας στην περιοχή της τομής και λεμφοίδημα του συγκεκριμένου άκρου, ακόμα και συμπτωματολογία άσχετα από τη δραστηριότητα του βραχίονα. Ο λεμφαδένας φρουρός ("sentinel lymph node biopsy") συνιστά μια εναλλακτική μικροεπεμβατική μέθοδο στο λεμφαδενικό καθαρισμό της σύστοιχης μασχαλιαίας κοιλότητας. Επί αρνητικού λεμφαδένα φρουρού η περιεγχειρητική καθώς και η μετεγχειρητική νοσηρότητα είναι σημαντικά μειωμένες. Όπως και ο κλασικός λεμφαδενικός καθαρισμός, ο λεμφαδένας φρουρός συμβάλλει στη σταδιοποίηση και τον τοποπεριοχικό έλεγχο της νόσου επί ιστολογικά τεκμηριωμένου καρκίνου του μαστού, καθώς και στην επιλογή της επικουρικής θεραπείας. Η ανίχνευση του γίνεται μετά προεγχειρητικής υποβολής σε έγχυση ραδιενεργούς ουσίας και/ή διεγχειρητική έγχυση χρωστικής ουσίας στο συγκεκριμένο μαστό. Στην πρώτη περίπτωση το προεγχειρητικό σπινθηρογράφημα του λεμφικού συστήματος επιτρέπει το δερματικό μαρκάρισμα πάνω από τον ύποπτο λεμφαδένα, κάτι που διευκολύνει το διεγχειρητικό εντοπισμό του με την ειδική κεφαλή. Σκοπός του μαρκάριατος του λεμφαδένα φρουρού είναι η πλήρης σήμανση των λεμφαδενικών μεταστάσεων σε ασθενείς με θετικούς λεμφαδένες. Επί θετικού λεμφαδένα φρουρού μέσω διεγχειρητικής ταχείας βιοψίας διενεργείται άμεσα ο κλασικός λεμφαδενικός καθαρισμός της σύστοιχης μασχαλιαίας κοιλότητας. Η μείωση της νοσηρότητας σε αυτή την περίπτωση βασίζεται στη μικρότερη τομή καθώς και στην αφαίρεση συνολικά λιγότερων λεμφαδένων συγκριτικά με τον κλασικό λεμφαδενικό καθαρισμό.

Αξιολόγηση της μεθόδου

Συγκριτικά με το συμβατικό λεμφαδενικό καθαρισμό ανευρίσκονται με το λεμφαδένα φρουρό μετά από

έγχυση 99 m Tc το 95% των λεμφαδένων με μεταστάσεις από καρκίνο του μαστού. Το ποσοστό ανίχνευσης ανέρχεται στο 98% με την επιπλέον έγχυση χρωστικής ουσίας. Άρα με το συνδυασμό των δύο μεθόδων έχουμε ποσοστό <3% ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων. Οι ως τώρα δημοσιευμένες μελέτες για το λεμφαδένα φρουρό τεκμηριώνουν κατηγορηματικά τη σημασία του αρνητικού λεμφαδένα φρουρού. Παρά την αξιολόγηση του λεμφαδένα φρουρού ως βασική διαδικασία στη σταδιοποίηση του καρκίνου του μαστού υπάρχουν ακόμα πολλές ερωτήσεις που θα πρέπει να απαντηθούν σχετικά με τη μέθοδο, μέσω προοπτικών τυχαιοποιημένων μελετών.

Συγκεφαλαίωση

Ο λεμφαδένας φρουρός έχει καθιερωθεί στην πρωτογενή χειρουργική θεραπεία του καρκίνου του μαστού χωρίς κλινικά διηθημένους μασχαλιαίους λεμφαδένες. Επί κανονικής ροής της λέμφου του μαστού εμφανίζεται ως εφαρμόσιμη και ογκολογικά αποδεκτή προσέγγιση σε μεγαλύτερους όγκους. Στα πλαίσια προοπτικών τυχαιοποιημένων μελετών, μένει να απαντηθεί το ερώτημα της εφαρμογής της μεθόδου μετά πρωτογενή συστηματική θεραπεία.

Αποδεκτές ενδείξεις

Ο λεμφαδένας φρουρός είναι αποδεκτή μέθοδος βάσει διεθνών κατευθυντήριων γραμμών (π.χ. St. Gallen/San Antonio) σε ασθενείς με μικρό (T1 και T2) καρκίνο του μαστού και κλινικά μη διηθημένους μασχαλιαίους λεμφαδένες. Για τούτο υπάρχουν στοιχεία από προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες. Οι Αμερικανοί όμως δε βλέπουν κανένα περιορισμό σε ότι αφορά το μέγεθος του όγκου.

Αντενδείξεις

Ως αντενδείξεις θεωρούνται τώρα οι κλινικά ύποπτοι για διήθηση μασχαλιαίοι λεμφαδένες, ο φλεγμονώδης καρκίνος του μαστού, η χειρουργική θεραπεία του DCIS με διατήρηση του μαστού (δεν έχει ένδειξη η σταδιοποίηση της μασχάλης), εκτεταμένο χειρουργείο του ίδιου μαστού ή της μασχάλης στο παρελθόν ή ενδομαστική μετάσταση. Μία εγκυμοσύνη θεωρείται επίσης αντένδειξη, αν και οι πρώτες μελέτες αρχίζουν να σχετικοποιούν τις επιφυλάξεις.

Λεμφαδένας φρουρός και πρωτογενής συστηματική θεραπεία

Λόγω ασαφών στοιχείων δεν ενδείκνυται η βιοψία του λεμφαδένα φρουρού σε συνδυασμό με πρωτογενή συστηματική θεραπεία, κάτι που αποτελεί αντικείμενο κλινικών μελετών (π.χ. SENTINA στην Γερμανία και GANEA στην Γαλλία).

Summary**Argyriou T, Papadopoulou A, Sortis A, Tarlatzis V.****Primary surgical treatment in early-stage breast cancer.****Helen Obstet Gynecol 21(2):129-134, 2009**

Increasing the frequency of breast conserving therapy, comparing with mastectomy, is an important milestone in the primary surgical treatment of breast cancer. Axillary nodal status is one of the most important prognostic factors in primary breast cancer. The systematic axillary dissection produces a significant postoperative morbidity. Sentinel node excision (SLNE) is a minimally invasive surgical procedure that can be applied to identify the nodal status in breast cancer in a targeted fashion. SLNE is established as the standard procedure for axillary staging in primarily operable, early breast cancer and substantially attenuates the radicality of surgery, since complete axillary lymph node dissection (ALND) is carried out only in node-positive patients. Extension of the spectrum of indications for SLNE has been discussed.

Keywords: Breast cancer, mastectomy, breast conserving surgery, sentinel node biopsy, staging.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Abrams, J., T. Chen, R. Giusti. Special communication from the National Cancer Institute. Survival after breast sparing surgery versus mastectomy. J. Nat. Cancer Inst. 1994; 86:1672-1673
- Arriagada R, Le MG, Rochard F, Contesso G. Conservative treatment versus mastectomy in early breast cancer: patterns of failure with 15 years of follow-up data Institut Gustave-Roussy Breast Cancer Group. J Clin Oncol 1996; 14:1558-1564
- Blichert-Toft M, Rose C, Anderson JA, Overgaard M, Axelsson CK, Anderson KW, Mouridsen HT. Danish randomized trial comparing breast conservation therapy with mastectomy: six years of life-table-analysis. Danish Breast Cancer Cooperative Group. J Natl Cancer Inst Monogr 1992; 11:19-25
- Bergkvist L, Frisell J, Liljegren G et al. Multicentre study of detection and false-negative rates in sentinel node biopsy for breast cancer. Br J Surg 2001; 88:1644-1648
- Bauerfeind I, Uncht M Schwangerschaft und Mammakarzinom – ein Ueberblick. Geburtsh Frauenheilkd 2003; 63:417-425
- Bauerfeind I, Kuehn T (2007) Stellenwert der Sentinel-Node-Biopsie im Rahmen neoadjuvanter Therapiekonzepte beim Mammakarzinom: Ueberblick und aktuelles Studienkonzept. Geburtsh Frauenheilkd
- Borgstein PJ, Meijer S, Pijpers RJ, Diest PJ van (2000) Functional lymphatic anatomy for sentinel node biopsy in breast cancer: echoes from the past and the periareolar blue method. Ann Surg 232:81-89
- Changsri C, Prakash S, Sandweiss L, Bose S Prediction of additional axillary metastasis of breast cancer following sentinel lymph node surgery. Breast J 2004; 10:392-397
- Carter, C., C. Allen, D. Henson: Relation of tumor size, lymphnode status and survival in 24740 breast cancer cases. Cancer 1989; 63:181-187
- Duda VF, Schulz-Wendtlund R. Mammadiagnostik – Komplementaerer Einsatz aller Verfahren. Berlin, Heidelberg: Springer – Verlag 2004
- European Guidelines for Quality Assurance in breast Cancer Screening and Diagnosis,
- Fleising A, Fallowfield LJ, Langridge CL et al. Post-operative arm morbidity and quality of life. Results of the ALMANAC randomized trial comparing sentinel node biopsy with standard axillary treatment in the management of patients with early stage breast cancer. Breast Cancer Res treat 2006; 95:279-293
- Fourth Edition, European Communities 2006
- Fischer U. ACR BI-RADS . Stuttgart: Thieme – Verlag 2006
- Fisher B, Anderson S, Bryant J et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. N Engl J Med 2002; 347:1233-1241
- Gentilini O, Trifiro G, Soteldo J et al. Sentinel lymph node biopsy in multicentric breast cancer. The experience of the European Institute of Oncology. Eur J Surg Oncol. 2006; 32:507-510
- Gallegos – Hernandez JF. Lymphatic mapping and biopsy of sentinel lymph node in patients with breast cancer. Results of the first phase of a study. Cir Cir. 2004; 72 :357- 360
- Gennari R, Galimberti V, De Cicco C et al. Use of technetium-99m-labeled colloid albumin for pre-operative and intraoperative localization of nonpalpable breast lesions. J Am Coll Surg. 2000; 190:692-698
- Houvenaeghel G, Nos C, Mignotte H et al. Micro-metastases in sentinel lymph node in a multicentric study: predictive factors of nonsentinel lymph node involvement-groupe des chirurgiens de la federation des centres de lutte contre le cancer. J Clin Oncol. 2006; 24:1814-1822
- Hoelzel D, Engel J, Schmidt M, Sauer H. Modell zur primären und sekundären Metastasierung

- beim Mammakarzinom und dessen klinische Bedeutung. *Strahlenther Onkol.* 2001; 177:10-20
21. Intra M, Trifiro G, Viale G et al. Second biopsy of axillary sentinel lymph node for reappearing breast cancer after previous sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol.* 2005; 12:895-899
 22. Jacobson JA, Danforth DN, Cowan KH et al. Ten-year results of a comparison of conservation with mastectomy in the treatment of stage I and II breast cancer. *N Engl J Med* 1995; 332:907-911
 23. Kim T, Giuliano AE, Lyman GH. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early stage breast carcinoma: a metaanalysis. *Cancer.* 2006; 106:4-16
 24. Knauer M, Konstantiniuk P, Haid A et al. Multicentric breast cancer: a new indication for sentinel node biopsy- a multi -institutional validation study. *J Clin Oncol.* 2006; 24:3374-3380
 25. Kuehn T, Vogl FD, Helms G et al. Sentinel Node-Biopsy is a reliable method for axillary staging in breast cancer: results from a large prospective German multi-institutional trial. *Eur J Surg Oncol.* 2004; 30:252-259
 26. Kuehn T, Bembenek A, Decker T et al. Consensus Committee of the German Society of Senology. A concept for the clinical implementation of sentinel lymph node biopsy in patients with breast carcinoma with special regard to quality assurance. *Cancer.* 2005; 103:451-461
 27. Koechli OR, Langer I, Berclaz G et al. Sentinel Lymphknotenbiopsie beim Mammakarzinom. Konsensusstatements der Schweizerischen Arbeitsgemeinschaft Sentinel beim Mammakarzinom und der AGO der SGGG. *Senologie.* 2005; 2:14-17
 28. Kreienberg R, Kopp I, Albert U et al. Interdisziplinäre S3-Leitlinie fuer Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Muenchen,: Zuckschwerdt Verlag GmbH;2008
 29. Kim T, Giuliano AE, Lyman GH. Lymphatic Mapping and Sentinel Lymph Node Biopsy in Early-Stage Breast Carcinoma, A Metanalysis. *Cancer* 2006; 106:4-16
 30. Kuehn T, Bembenek A, Buechels H et al. Sentinel-Node-Biopsie beim Mammakarzinom: Interdisziplinär abgestimmter Konsensus der Deutschen Gesellschaft fuer Senologie fuer der klinischen Routine. *Geburtsh Frauenheilk* 200; 63:835-840
 31. Kuehn T (fuer das Konsensuspanel der Deutschen Gesellschaft fuer Senologie). Sentinel-Node-Biopsie beim Mammakarzinom: Interdisziplinär abgestimmter Konsensus der Deutschen Gesellschaft fuer Senologie fuer eine qualitaetsgesicherte Anwendung in der klinischen Routine. *Geburtsh Frauenheilkunde* 2003; 63:835-840
 32. Kuehn T, Bembenek A, Decker T et al. Consensus Committee of the German Society of Senology. A concept for the clinical implementation of sentinel lymph node biopsy (SLNB) in breast cancer patients with special regard to quality assurance. *Cancer* 2005; 103:451 – 461
 33. Kosciely S, Tubiana M. The link between local recurrence and distant metastases in human breast cancer. *Int J Radiation Oncology Biol Phys.* 1999; 43:11-24
 34. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR et al. American Society of Clinical Oncology Guideline Recommendations of Sentinel Lymph Node Biopsy in Early Stage Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:7703-7720
 35. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early stage breast cancer. *J Clin Oncol.* 2006; 24:210-211
 36. Nathanson SD, Wachna DL, Gilman D et al. Pathways of lymphatic drainage from the breast. *Ann Surg Oncol.* 2001; 8:837-843
 37. McMasters KM, Wong SL, Martin RC et al. 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; 233:676-687
 38. Mirzaei, Rodrigues M, Hoffman B et al. Sentinel Lymph node detection with large human serum albumin colloid particles in breast cancer. *Eur Nucl Med Imaging.* 2003; 30:874-878
 39. Meric F, Mirza NQ, Vlastos G et al. Positive surgical margins and ipsilateral breast tumor recurrence predict disease-specific survival after breast-conserving therapy. *Cancer.* 2003; 97:926-933
 40. Morrow M, Rademaker AW, Bethke KP Learning sentinel node biopsy : results of a prospective randomized trial of two techniques. *Surgery.* 1999; 126:714-720
 41. Patey, D. H., W. H. Dyson: The prognosis of carcinoma of the breast in relation to the type of operation performed. *Brit j. Cancer.* 1947; 2:7-13
 42. Pijpers R, Meijer S, Hoekstra OS et al. Impact of lymphoscintigraphy on sentinel node identification with technetium – 99m –colloidal albumin in breast cancer. *J nucl Med.* 1997; 38:366-368
 43. Roumen RM, Geuskens LM and Valkenburg JG. In search of the true sentinel node by different injection techniques in breast cancer patients *Eur J Surg Oncol.* 1999; 25:347-351
 44. Roterberg K, Blumenroether M, Darnedde T,

- Kuehn T Sentinel node-biopsie in der klinischen Routine: 4-jaehrige Erfahrung bei 768 Mammkarzinom-Patientinnen. *Senologie*. 2006; 3:144
45. Smidt ML, Janssen CM, Kuster DM et al. Axillary recurrence after a negative sentinel node biopsy for breast cancer: incidence and clinical significance. *Ann Surg Oncol*. 2005; 12:9
46. Van Dongen JA Voogd AC, Fentiman IS et al. Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for research and Treatment of Cancer 10801 trial. *J Natl Cancer Inst*. 2000; 92:1143-1150
47. Veronesi U et al. Twenty-year-follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N. Engl J Med*. 2002; 347:1227-1232
48. Vicini FA, Kestin L, Huang R, Martinez A. Does local recurrence affect the rate of distant metastases and survival in patients with early-stage breast carcinoma treatment with breast-conserving therapy. *Cancer*. 2003; 97:910-919
49. Van Zee KJ, Manasseh DE, Bevilacqua JB. A monogram for predicting the likelihood of additional nodal metastases in breast cancer patients with a positive sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2003; 10:1140-1151
50. Veronesi U, Paganelli G, Viale G et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 349:546-553
51. Veronesi U, Galimberti V, Mariani L et al. Sentinel node biopsy in breast cancer: early results in 953 patients with negative sentinel node biopsy and no axillary dissection. *Eur J Cancer*. 2005; 41:197-198
52. Viale G, Maiorano E, Pruneri G et al. Predicting the risk for additional axillary metastases in patients with breast carcinoma and positive sentinel node biopsy. *Ann Surg*. 2005; 241:319-325
53. Wilhelm AJ, Mijinhout GS, Frassen EJ. Radiopharmaceuticals in sentinel lymph-node- detectional overview. *Eur J Nucl Med*. 1999; 26:S36-42
54. Xing Y, Foy M, Cox DD et al. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy in patients with breast cancer. *Br J Surg*. 2006; 93:539-546