

GERSON JACOB DELAZERI<sup>1</sup>

NILTON LEITE XAVIER<sup>2</sup>

CARLOS HENRIQUE MENKE<sup>3</sup>

ANA CRISTINA BITTELBRUNN<sup>4</sup>

BERNARDO LEÃO SPIRO<sup>5</sup>

MARCOS PRETTO MOSMANN<sup>6</sup>

MÁRCIA SILVEIRA GRAUDENZ<sup>7</sup>

# Injeção intraoperatória de dextran-500-<sup>99m</sup>Tc para identificação do linfonodo sentinela em câncer de mama

*Intraoperative injection of technetium-<sup>99m</sup>-dextran 500 for the identification of sentinel lymph node in breast cancer*

## Artigo original

### Palavras-chave

Neoplasias da mama/diagnóstico  
Biópsia de linfonodo sentinela/métodos  
Dextranos/administração & dosagem  
Dextranos/uso diagnóstico  
Excisão de linfonodo  
Período intraoperatório

### Keywords

Breast neoplasms/diagnosis  
Sentinel lymph node biopsy/methods  
Dextrans/administration & dosage  
Dextrans/diagnostic use  
Lymph node excision  
Intraoperative period

## Resumo

**OBJETIVO:** avaliar a eficácia da injeção intraoperatória para identificação do LS em câncer de mama com o uso do Dextran 500-<sup>99m</sup>Tc e analisar o tempo para marcação do linfonodo sentinela (LS) axilar. **MÉTODOS:** estudo prospectivo realizado entre abril de 2008 e junho de 2009 que incluiu 74 biópsias de LS em pacientes com câncer de mama em estádios T1N0 e T2N0. Após a indução anestésica, injetou-se de 0,5 a 1,5 mCi (18 a 55 MBq) de Dextran 500-<sup>99m</sup>Tc filtrado 0,22 μm num volume de 5 mL de acordo com a técnica de injeção subareolar para a biópsia do LS. Após a marcação com o radiofármaco injetou-se 2 mL de azul patente. O tempo entre a injeção e a marcação na região axilar, a contagem com o *probe* do LS *in vivo*, *ex vivo*, background e o número de LS identificados foram documentados. Os dados foram analisados por meio da estatística descritiva pelo programa SPSS, versão 18. **RESULTADOS:** identificamos o LS em 100% dos casos. A taxa de identificação com o *probe* foi de 98% (73/74 casos). Um caso (1,35%) estava marcado apenas com o azul. A dose média do radiofármaco aplicada foi 0,97 mCi±0,22. O tempo para marcação na região axilar, após a injeção subareolar, foi de 10,7 minutos (±5,7 min.). Foram identificados, em média, 1,66 linfonodos marcados com o radioisotopo. **CONCLUSÃO:** o procedimento para identificação do LS com injeção intraoperatória do radiofármaco é oncológicamente seguro, apresentando conforto ao paciente e agilidade à equipe cirúrgica.

## Abstract

**PURPOSE:** to determine the efficacy of intraoperative injection of Dextran-500-<sup>99m</sup>technetium (Tc) for the identification of the sentinel lymph node (SLN) in breast cancer and analyze time to label the SLN in the axillary region. **METHODS:** a prospective study between April 2008 and June 2009, which included 74 sentinel lymph node biopsies (SLNB) in patients with breast cancer in stages T1N0 and T2N0. After induction of anesthesia, 0.5 to 1.5 mCi of Dextran-500-<sup>99m</sup>Tc filtered 0.22 μm in a volume of 5 mL was injected intraoperatively using the subareolar technique for SLNB. After labeling with the radioisotope, 2 mL of patent blue was injected. The time elapsed between injection and the axillary hot spot, the *in vivo* and *ex vivo* counts of the hottest nodes, the background count, and the number of SLN identified were documented. Data were analyzed using descriptive statistics with SPSS program, version 18. **RESULTS:** we identified the SLN in 100% of cases. The rate of SLN identification with the probe was 98% (73/74 cases). In one case (1.35%) the SLN was labeled only with the blue dye. The mean dose of radioisotope injected was 0.97±0.22 mCi. The average time to label the SLN was 10.7 minutes (±5.7 min). We identified on average of 1.66 SLN labeled with the radioisotope. **CONCLUSION:** the procedure for SLN identification with an intraoperative injection of the radioisotope is oncologically safe and comfortable for the patient, providing agility to the surgical team.

### Correspondência:

Gerson Jacob Delazeri  
Serviço de Mastologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre da  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Rua Ramiro Barcelos, 2350 – Largo Eduardo Z. Faraco  
CEP 90035-903 – Porto Alegre (RS), Brasil  
Fone: (51) 2101-8232/Fax: (51) 3333-3572  
E-mail: gersonjacob@gmail.com

### Recebido

14/9/10

### Aceito com modificações

29/10/10

Serviços de Mastologia e de Medicina Nuclear do Hospital de Clínicas de Porto Alegre da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS), Brasil.

<sup>1</sup> Pós-graduando (Mestrado) do Programa de Pós-Graduação em Medicina – Ciências Médicas pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS), Brasil.

<sup>2</sup> Professor Adjunto do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS), Brasil.

<sup>3</sup> Professor Associado do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS; Chefe do Serviço de Mastologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA – Porto Alegre (RS), Brasil.

<sup>4</sup> Médica Geneticista contratada do Serviço de Mastologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA – Porto Alegre (RS), Brasil.

<sup>5</sup> Professor Adjunto do Departamento de Radiologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS), Brasil.

<sup>6</sup> Médico Residente do Serviço de Medicina Nuclear do Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA – Porto Alegre (RS), Brasil.

<sup>7</sup> Professor Adjunto do Departamento de Patologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS; Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Medicina – Ciências Médicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS), Brasil. Apoio financeiro do Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos (FIPE/HCPA)

## Introdução

A biópsia do linfonodo sentinela (LS) é considerada o procedimento padrão para avaliar o estado axilar em pacientes com câncer de mama em estágios iniciais<sup>1</sup>. A análise histológica do LS pode predizer o estado axilar, que é o principal fator prognóstico em câncer de mama, e pode evitar a dissecação radical em pacientes com axila negativa. A técnica para a biópsia do LS ainda não foi padronizada e várias abordagens são descritas<sup>2</sup>. Muitos trabalhos citam a injeção de azul patente e do radioisótopo em várias localizações: peritumoral, subareolar, intratumoral, subdérmica e/ou a combinação de ambas<sup>3</sup>.

Outra variação está relacionada com o radiofármaco<sup>4</sup>. Recentemente, alguns trabalhos utilizaram a técnica de injeção intraoperatória do radioisótopo<sup>5-9</sup>. As vantagens dessa abordagem seria a melhor logística, evitando-se o aprazamento e a ida adicional da paciente à serviço de medicina nuclear, a diminuição do custo<sup>8</sup> e a eliminação da dor e ansiedade relacionadas ao procedimento no pré-operatório<sup>5</sup>. A não realização da linfocintigrafia, nesses casos, está justificada pelos trabalhos que demonstram que o exame não aumenta os índices de detecção do LS<sup>10-11</sup>.

O objetivo deste trabalho foi avaliar a eficácia da injeção intraoperatória para identificação do LS em câncer de mama com o uso do Dextran 500-<sup>99m</sup>-Tc e analisar o tempo para marcação do LS axilar.

## Métodos

Este é um estudo prospectivo realizado entre abril de 2008 e junho de 2009 com o objetivo de avaliar a eficácia da injeção intraoperatória de Dextran 500-<sup>99m</sup>-Tc na dose de 0,5 a 1,5 mCi. Nesse período foram realizadas 74 biópsias de LS em 73 pacientes. Uma das pacientes apresentava câncer de mama bilateral. Um dos casos foi realizado em homem. Foram elegíveis as pacientes com câncer de mama em estágios T1N0 e T2N0, de acordo com a classificação TNM<sup>12</sup>. Utilizou-se, como critério de exclusão, a administração prévia de quimioterapia. A média de idade das pacientes do estudo foi 58 anos (DP 14). Em 10,8 % dos casos (8/74), as pacientes haviam sido submetidas a biópsias cirúrgicas prévias na mesma mama; nas demais, o diagnóstico foi com biópsia por agulha grossa (core biopsy). A maioria (70,3%) das pacientes recebeu tratamento conservador (52 casos). A média de tamanho dos tumores foi de 2,19±0,96 cm (Tabela 1). Em três casos de mastectomia, as pacientes foram submetidas à reconstrução mamária no mesmo ato.

Após a indução anestésica, injetou-se de 0,5 a 1,5 mCi (18 a 55 MBq) de Dextran 500-<sup>99m</sup>-Tc filtrado (Millex GV Filter Unit 0.22 µm – Durapore PVDF Membrane) na região subareolar, num volume de 5 mL.

Independentemente da localização do tumor, as injeções foram aplicadas na borda superior externa da aréola. Não se realizou a linfocintigrafia. A dose aplicada foi calculada de acordo com meia vida de seis horas do radiofármaco. Foram anotadas as doses preparadas, a hora do preparo e a do momento da injeção. Quando estavam programados dois procedimentos para o mesmo dia, as doses eram preparadas no mesmo momento. Foram obtidas medidas da captação com a sonda de detecção de radiação probe (EuroProbe) da região subareolar e da região axilar. As medidas foram efetuadas no primeiro minuto após a injeção e, posteriormente, a cada cinco minutos, até ocorrer a migração do radiofármaco para a região axilar e a identificação de um hot spot com o probe. Injetava-se 2 mL de azul patente no momento em que se identificava um hot spot na região axilar ou no máximo 20 minutos estipulados de espera, o que ocorresse primeiro. Aguardava-se mais cinco minutos para a marcação do LS com o azul patente, e então se procedia à incisão. Injetamos o azul patente após a marcação

**Tabela 1** – Características dos pacientes e dos tumores

Variável	n (%)
<b>Idade (anos)</b>	<b>58±14*</b>
<b>Procedimento</b>	
Mastectomia	22 (29,7)
Setorectomia	40 (54,1)
Mamoplastia oncológica	12 (16,2)
<b>Biópsia</b>	
Core	66 (89,2)
Incisional	08 (10,8)
<b>Tamanho do tumor (cm)</b>	2,2±0,9*
<b>Tipo histológico</b>	
Ductal invasor	56 (75,7)
Lobular invasor	7 (9,5)
Misto	2 (2,7)
<b>Subtipos especiais</b>	8 (10,8)
Microinvasor	1 (1,4)
<b>Grau</b>	
1	13 (17,6)
2	38 (51,4)
3	23 (31,1)
<b>RE</b>	
Positivo	57 (77,0)
Negativo	16 (21,6)
Não avaliado	1 (1,40)
<b>RP</b>	
Positivo	45 (60,8)
Negativo	28 (37,8)
Não avaliado	1 (1,4)
<b>HER2/Neu</b>	
Positivo	5 (6,8)
Negativo	56 (75,7)
Indeterminado	11 (14,9)
Não avaliado	2 (2,7)

\*Média±desvio padrão.

com o probe com o objetivo de avaliar isoladamente os dados relacionados ao radiofármaco. Eram retirados os linfonodos corados pelo azul patente, os marcados pelo probe e os linfonodos suspeitos à palpação. A dissecação axilar era feita nos casos de LS positivos para metástase.

Com relação à exposição à radiação, na sala cirúrgica, a dose requerida para a biópsia do LS fica abaixo dos níveis exigidos, não sendo proibida nos centros cirúrgicos<sup>13</sup>. A biossegurança foi demonstrada pelo autor que primeiro descreveu a técnica<sup>5</sup>, e pelos que a reproduziram com algumas modificações<sup>6-8</sup>. Utilizou-se método padronizado para transporte do radiofármaco ao bloco cirúrgico, e o material utilizado retornou para ser descartado, conforme rotina do Serviço de Medicina Nuclear.

Os LS foram avaliados no transoperatório por meio da técnica citológica de imprint ou rasprint, sendo os esfregaços corados pela hematoxilina-eosina (HE) rápida. O protocolo anatomopatológico para análise do LS foi a inclusão total do espécime, após cortes macroscópicos de 3 mm de espessura ao longo do eixo longitudinal do linfonodo. Obtiveram-se cortes histológicos escalonados, com intervalo de 200 micras, corados pelo HE, até o desgaste total do material emblocado. Colheram-se cortes para imuno-histoquímica (IHC) a intervalos de 1.000 micras. Os LS não foram submetidos a IHC de rotina, mas apenas para confirmação de metástases

suspeitas. As metástases foram descritas como micrometástases (0,2 a 2 mm) ou macrometástases (maior de 2 mm), prevalecendo a de maior tamanho para a análise nos casos em que foram identificados mais de um LS. Foram anotados detalhes do procedimento cirúrgico, dose aplicada, tempo para migração, leitura com o probe e dados histopatológicos, incluindo-se tamanho do tumor, tipo e grau histológico, resultado da dissecação axilar e IHC.

O projeto foi financiado pelo Fundo de Incentivo a Pesquisa e Eventos (FIPE) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do HCPA. Todas as pacientes do estudo assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

A análise estatística foi realizada pelo SPSS, versão 18. O tamanho da amostra calculada foi de 73 casos, para um intervalo de confiança de 95%, considerando-se a taxa de identificação do LS de 95%. A análise descritiva foi feita por meio de média e desvio-padrão ou mediana e valores mínimo e máximo para as variáveis contínuas e frequências absolutas e relativas para as categóricas.

## Resultados

Identificou-se o LS em 100% dos casos. A taxa de identificação com o probe foi de 98% (73/74 casos). Em 97,3% dos casos (72/74), o LS estava marcado pelo radiofármaco e pelo azul, um dos casos (1,3%) encontrava-se marcado apenas com o azul e outro caso (1,3%) marcado apenas pelo radiofármaco. A dose média de radiofármaco aplicada foi  $0,9 \pm 0,2$  mCi. O tempo para marcação na região axilar, após a injeção subareolar, foi de 10,7 minutos ( $\pm 5,7$  min.). Identificaram-se, em média, 1,6 linfonodos marcados com o radioisótopo e 1,5 com o azul patente (Tabela 2). O número médio de linfonodos removidos por paciente foi de 2 (variação de 1 – 8); 48,6 por cento dos casos (36/74), na classificação TNM eram T1. Destes, 25% (9/36) apresentaram metástases, sendo em 8 casos, macrometástases, e num caso micrometástase. Dos 38 casos T2, 47% apresentaram metástases (18/38), sendo 17 macrometástases e uma micrometástase (Tabela 3). Em dois casos, o linfonodo com presença de metástase foi identificado pela palpação transoperatória, não se encontrando marcado pelo azul ou pelo radiofármaco.

As pacientes com metástase foram submetidas a esvaziamento axilar, com exceção de dois casos em que as micrometástases foram identificadas apenas na avaliação definitiva do material cirúrgico. Devido às comorbidades e pelo baixo risco de metástase em outros linfonodos, optou-se por não submetê-las a novo procedimento. Dentre os 24 casos submetidos a esvaziamento axilar, em 62,5% (15/24) apenas o LS apresentava metástase.

**Tabela 2** – Dados relacionados ao procedimento

Variável	Resultado
Dose aplicada (mCi)	0,97±0,2*
Número de LS marcados pelo azul	1,53±0,6*
Número de LS marcados pelo radiofármaco	1,66±0,9*
Tempo entre injeção e marcação na região axilar (min)	10,7±5,7*
Região subareolar após a injeção (cps)	14023±1476*
“hot spot” na região subareolar no momento da injeção (cps)	12800±1925*
“hot spot” na região axilar (cps)	130 45-2000†
LS “in vivo” (cps)a	570 85-5100†
LS “ex vivo” (cps)b	640 53-3900†
Contagem final (base)	30 5-220†

Cps: contagem por segundo da radioatividade com o probe; a cps: LS (linfonodo sentinela) após a incisão, no momento da identificação na região axilar do LS que apresentou maior leitura pelo “probe”; b cps: LS após sua retirada; \*Média±desvio padrão; †Mediana (mínimo – máximo).

**Tabela 3** – Porcentagem de linfonodos sentinelas positivos

Variável (T)*	Casos	Macrometástase	Micrometástase	LFNs positivos (n) %
T1	36	8	1	(9/36) 25,0
T1mic	1	-	-	-
T1a	2	-	-	-
T1b	5	-	-	-
T1c	28	8	1	(9/28) 32,1
T2	38	17	1	(18/38) 47,0
Total	74	25	2	(27/74) 36,5

\*De acordo com a classificação TNM.

## Discussão

Neste estudo, observamos que a biópsia do LS com injeção intraoperatória do radiofármaco é eficaz, com taxa de identificação semelhante ao procedimento tradicional. Com a abordagem apenas intraoperatória, diminui-se o custo<sup>8</sup>, a dor e a ansiedade<sup>5</sup> causados pelo procedimento no pré-operatório. O custo está relacionado com a obtenção e análise da imagem<sup>8</sup>. Ressaltamos o pioneirismo da injeção intraoperatória do radiofármaco no Brasil e da utilização do Dextran-500<sup>99m</sup>-Tc. Utilizamos o Dextran pois em publicação anterior já se demonstrou melhor eficácia para identificação do LS com o Dextran em comparação com o Fitato<sup>14</sup>.

Em nosso trabalho, a taxa de identificação, obtida com a injeção subareolar do radiofármaco, associada ao corante azul patente, foi de 100%. A injeção subareolar foi aplicada segundo a técnica de Kern<sup>15</sup>. Utilizando a injeção subareolar do corante azul e do radiofármaco, esse autor descreveu uma taxa de identificação de 98,4% (184/187 casos), uma taxa de falso-negativo de 0% (0 de 20 casos), e uma precisão de predição do *status* axilar de 100% (70 dos 70 casos)<sup>16</sup>. A técnica é defendida por outros autores, baseada em trabalhos que demonstram alta taxa de identificação do LS, baixa ou ausente taxa de falsos-negativos e curva de aprendizagem rápida<sup>17-18</sup>. Em um estudo no qual se incluiu 730 pacientes demonstrou-se não haver diferença significativa nas taxas de identificação ou no número de linfonodos identificados quando se compara as injeções subareolar ou subcutânea, concluindo que as duas técnicas parecem resultar na identificação do mesmo linfonodo<sup>19</sup>. A injeção subareolar também pode ser usada com segurança em pacientes com tumores de mama multicêntrico<sup>20</sup>.

Deve-se ressaltar a importância da palpação intraoperatória em busca de linfonodos suspeitos. Em nossa série, em 2,7% (2/74) dos casos, o linfonodo com metástase não estava marcado pelo radiofármaco ou pelo corante azul patente. Em uma série recente de 2.000 casos encontrou-se taxa de 3% (11 casos) de linfonodos positivos não marcados pelo azul ou pelo radiofármaco<sup>21</sup>; porém, assim como em nosso estudo, não foi possível calcular a taxa de falsos-negativos, pois não foi realizado o esvaziamento axilar em pacientes com LS negativos.

Os estudos de validação da técnica do LS apresentaram taxa de identificação de 85 a 99%, com falso-negativo de 6,7 a 8,8%<sup>22-25</sup>. Nossa taxa de identificação de 100% foi semelhante a outro trabalho publicado com injeção intraoperatória<sup>7</sup>. Outros estudos com injeção intraoperatória encontraram taxas de 96 a 99%<sup>5-6, 8</sup>. A injeção subareolar, o tamanho das partículas filtradas e o volume da injeção são fatores que contribuem para a alta taxa de identificação e rápida migração do radiofármaco<sup>7</sup>. Em nosso trabalho, procurou-se associar os três fatores: utilizando-se o Dextran 500-<sup>99m</sup>-Tc filtrado 0,22  $\mu$ m, que permite

migração mais rápida por eliminar as partículas maiores, a injeção subareolar de acordo com a técnica de Kern<sup>15</sup> e o maior volume de injeção (5 mL de solução salina com o radiofármaco e 2 mL de corante azul patente). Outro fator que contribui na taxa de identificação é a associação do radiofármaco com o corante azul<sup>26</sup>.

O tempo para migração é fator crucial para o sucesso da técnica, pois a paciente encontra-se anestesiada. O tempo médio para marcação na região axilar após a injeção subareolar foi de 10,7 minutos ( $\pm 5,7$  min.). O primeiro estudo com injeção intraoperatória do radiofármaco observou tempo médio entre injeção e incisão axilar de 19,9 minutos<sup>5</sup>. Foi demonstrado que a migração do radiofármaco para o linfonodo ocorre em 2 a 15 minutos<sup>27</sup>. Deve-se considerar que, embora as injeções superficiais aumentem o sucesso da biópsia do LS axilar, raramente irão drenar para a cadeia da mama interna. Para o mapeamento da cadeia mamária interna, a injeção deve ser profunda, intratumoral ou peritumoral. Como apenas 1% dos pacientes terá metástase isolada nesses linfonodos, a importância desta abordagem continua como tema de debate<sup>1</sup>. Deve-se considerar também os raros casos de recidiva na cadeia mamária interna e a morbidade cirúrgica desse procedimento.

O número médio de linfonodos removidos foi 2 (variação de 1 – 8), com taxa de positividade global de 36,5%, sendo 25% nos tumores T1 e 47% nos tumores T2. O estudo Almanac encontrou média de 2 linfonodos por paciente com variação de 1 a 11, com 26% de linfonodos com metástase, sendo que 72% dos casos eram tumores  $\leq 2,0$  cm<sup>28</sup>. Outro estudo encontrou média de 2 linfonodos e variação de 1 a 14<sup>29</sup> com 41% de metástase axilar. O uso de radiofármaco filtrado ou não filtrado não apresentou impacto sobre o número de linfonodos identificados<sup>30</sup>. Nos trabalhos com injeção intraoperatória, o primeiro estudo removeu, em média, 1,7 linfonodos por paciente (variação de 1 a 6), com taxa de positividade de 11% nos tumores T1, 40% nos tumores T2 e 67% nos T3<sup>5</sup>. Os trabalhos subsequentes identificaram, em média, 1,6 a 1,8 linfonodos por paciente, com taxa de positividade de 11 a 16,8% nos tumores T1 e de 29 a 44% nos tumores T2<sup>6,8</sup>. Esses dados demonstram que os nossos dados estão de acordo com a literatura tanto para os procedimentos com injeção pré-operatória ou intraoperatória. Essa abordagem para identificação do LS é oncológicamente segura, apresentando conforto ao paciente e agilidade à equipe cirúrgica.

## Agradecimentos

Ao Professor Jorge Villanova Biazus e aos médicos do Serviço de Mastologia do HCPA (José A. Cavalheiro, Rodrigo Cericatto e Fernando Schuh). Aos médicos residentes do Serviço de Mastologia e do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do HCPA.

## Referências

- Goyal A, Mansel RE. Recent advances in sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Curr Opin Oncol*. 2008;20(6):621-6.
- Schwartz GF, Guiliano AE, Veronesi U; Consensus Conference Committee. Proceeding of the consensus conference of the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast April 19-22, 2001, Philadelphia, PA, USA. *Breast J*. 2002;8(3):124-38.
- Klimberg VS, Rubio IT, Henry R, Cowan C, Colvert M, Korourian S. Subareolar versus peritumoral injection for location of the sentinel lymph node. *Ann Surg*. 1999;229(6):860-4.
- Cody HS 3rd. Clinical aspects of sentinel node biopsy. *Breast Cancer Res*. 2001;3(2):104-8.
- Layeeqee R, Kepple J, Henry-Tillman RS, Adkins L, Kass R, Colvert M, et al. Intraoperative subareolar radioisotope injection for immediate sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg*. 2004;239(6):841-5.
- Zogakis TG, Wetherill RE, Christensen RD, Ose KJ, Friedman JD, Colbert M, et al. Intraoperative subareolar injection of 99mTc-labeled sulfur colloid results in consistent sentinel lymph node identification. *Ann Surg Oncol*. 2005;12(2):167-72.
- Dauphine CE, Khalkhali I, Vargas MP, Isaac NM, Haukoos J, Vargas HI. Intraoperative injection of technetium-99m sulfur colloid is effective in the detection of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Am J Surg*. 2006;192(4):423-6.
- Thompson M, Korourian S, Henry-Tillman R, Adkins L, Mumford S, Smith M, et al. Intraoperative radioisotope injection for sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol*. 2008;15(11):3216-21.
- Stell VH, Flippo-Morton TS, Norton HJ, White RL Jr. Effect of intraoperative radiocolloid injection on sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(8):2300-4.
- McMasters KM, Wong SL, Tuttle TM, Carlson DJ, Brown CM, Dirk Noyes R, et al. Preoperative lymphoscintigraphy for breast cancer does not improve the ability to identify axillary sentinel lymph nodes. *Ann Surg*. 2000;231(5):724-31.
- Mathew MA, Saha AK, Saleem T, Saddozai N, Hutchinson IF, Nejm A. Pre-operative lymphoscintigraphy before sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Breast*. 2010;19(1):28-32.
- Singletery SE, Connolly JL. Breast cancer staging: working with the sixth edition of the AJCC Cancer Staging Manual. *CA Cancer J Clin*. 2006;56(1):37-47.
- Miner TJ, Shriver CD, Flicek PR, Miner FC, Jaques DP, Maniscalco-Theberge ME, et al. Guidelines for the safe use of radioactive materials during localization and resection of the sentinel lymph node. *Ann Surg Oncol*. 1999;6(1):75-82.
- Masiero PR, Xavier NL, Spiro BL, Detanico MF, Xavier M da C, Pinto AL. Scintigraphic sentinel node detection in breast cancer patients: paired and blinded comparison of 99mTc dextran 500 and 99mTc phytate. *Nucl Med Commun*. 2005;26(12):1087-91.
- Kern KA. Breast lymphatic mapping using subareolar injections of blue dye and radiocolloid: illustrated technique. *J Am Coll Surg*. 2001;192(4):545-50.
- Kern KA. Concordance and validation study of sentinel lymph node biopsy for breast cancer using subareolar injection of blue dye and technetium 99m sulfur colloid. *J Am Coll Surg*. 2002;195(4):467-75.
- D'Eredita' G, Ferrarese F, Cecere V, Massa ST, de Carne F, Fabiano G. Subareolar injection may be more accurate than other techniques for sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2003;10(8):942-7.
- Smith LF, Cross MJ, Klimberg VS. Subareolar injection is a better technique for sentinel lymph node biopsy. *Am J Surg*. 2000;180(6):434-7.
- Gray RJ, Pockaj BA. A concordance study of subareolar and subdermal injections for breast cancer sentinel lymph node mapping. *Am J Surg*. 2004;188(4):423-5.
- Cipolla C, Vieni S, Fricano S, Cabibi D, Graceffa G, Costa R, et al. The accuracy of sentinel lymph node biopsy in the treatment of multicentric invasive breast cancer using a subareolar injection of tracer. *World J Surg*. 2008;32(11):2483-7.
- Straver ME, Meijnen P, van Tienhoven G, van de Velde CJ, Mansel RE, Bogaerts J, et al. Sentinel node identification rate and nodal involvement in the EORTC 10981-22023 AMAROS trial. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(7):1854-61.
- Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrada S, Galimberti V, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med*. 2003;349(6):546-53.
- Kuehn T, Vogl FD, Helms G, Pueckler SV, Schirrmeyer H, Strueber R, Koretz K, Kreinberg R; German multi-institutional trial. Sentinel-node biopsy for axillary staging in breast cancer: results from a large prospective German multi-institutional trial. *Eur J Surg Oncol*. 2004;30(3):252-9.
- Goyal A, Newcombe RG, Chhabra A, Mansel RE; ALMANAC Trialists Group. Factors affecting failed localisation and false-negative rates of sentinel node biopsy in breast cancer-results of the ALMANAC validation phase. *Breast Cancer Res Treat*. 2006;99(2):203-8.
- 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(13):2553-9.
- Cody HS 3rd, Fey J, Akhurst T, Fazzari M, Mazumdar M, Yeung H, et al. Complementarity of blue dye and isotope in sentinel node localization for breast cancer: univariate and multivariate analysis of 966 procedures. *Ann Surg Oncol*. 2001;8(1):13-9.
- Maza S, Valencia R, Geworski L, Zander A, Guski H, Winzer KJ, et al. Peritumoural versus subareolar administration of technetium-99m nanocolloid for sentinel lymph node detection in breast cancer: preliminary results of a prospective intra-individual comparative study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003;30(5):651-6.
- Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, Goyal A, Newcombe RG, Dixon JM, et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(9):599-609.
- Leidenius MH, Krogerus LA, Toivonen TS, Leppänen EA, von Smitten KA. The clinical value of parasternal sentinel node biopsy in breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2006;13(3):321-6.
- Martin RC 2nd, Edwards MJ, Wong SL, Tuttle TM, Carlson DJ, Brown CM, et al. Practical guidelines for optimal gamma probe detection of sentinel lymph nodes in breast cancer: results of a multi-institutional study. For the University of Louisville Breast Cancer Study Group. *Surgery*. 2000;128(2):139-44.