

COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIEUS FRANÇAIS
Président : Professeur F. Puech

EXTRAIT
des
Mises à jour
en Gynécologie
et Obstétrique

Publié le 10 décembre 2010

Nota. Le « texte long » des recommandations pour la pratique clinique incluant les communications des experts et les références bibliographiques est publié dans un numéro spécial du Journal de gynécologie, obstétrique et biologie de la reproduction (Vol. 39 / suppl. 2 au n°8) sous la référence : J Gynecol Obstet Biol Reprod 2010;39:S1-S342



—

TRENTE-QUATRIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 8-11 décembre 2010

Tumorectomie et ganglion sentinelle

V. LAVOUÉ^{1,2}, K. MORCEL¹, P. TAS², C. BENDAVID², S. ROUQUETTE^{1,2},
F. FOUCHER^{1,2}, J. LEVÊQUE^{1,2}
(Rennes)

Résumé

La technique du ganglion sentinelle (GS) dans le cancer du sein est apparue au cours des années 1990. Devant les bons résultats de cette technique dans les premières publications, elle a été proposée en routine mais limitée aux tumeurs de petite taille (moins de 2 cm), unifocales sur un sein non opéré. Devant le recul des premières séries et le bon contrôle carcinologique montrés (absence de récurrence axillaire notamment), les recommandations de Saint-Paul-de-Vence de 2009 élargissent les indications du GS aux cancers du sein allant jusqu'à 5 cm, aux tumeurs multifocales, aux seins déjà opérés et même après chimiothérapie néoadjuvante sous réserve d'une bonne exploration du creux axillaire avant la chimiothérapie (par une échographie +/- cytologie échoguidée). Le corolaire de la technique du GS est la nécessité d'un certain nombre de ré-intervention en cas d'envahissement tumoral du GS découvert à l'analyse histologique définitive. Ce

1 - CHU Anne de Bretagne - Service de gynécologie - 16 boulevard de Bulgarie - BP 90243 - 35203 Rennes cedex 2

2 - Centre régional universitaire de sénologie - CRLCC Eugène Marquis - Avenue de la Bataille Flandres Dunkerque - CS 44229 -35402 Rennes cedex

Correspondance : Vincent Lavoué : vincent.lavoue@chu-rennes.fr

taux de ré-intervention pourra être limité dans l'avenir par l'amélioration et la diffusion des techniques d'examen per-opératoire du GS, et éventuellement par la validation prospective de score ou nomogramme permettant de définir des populations à bas risque d'envahissement des ganglions non sentinelles en cas d'envahissement du GS.

Mots clés : cancer du sein, tumorectomie, ganglion sentinelle

Déclaration publique d'intérêt

Les auteurs déclarent n'avoir aucun intérêt direct ou indirect (financier ou en nature) avec un organisme privé, industriel ou commercial en relation avec le sujet présenté.

INTRODUCTION

La prise en charge du cancer du sein s'est largement modifiée depuis l'avènement de la biopsie du ganglion sentinelle (BGS), qui s'est largement diffusée au cours des années 1990 [1-3]. La BGS a été rendue possible par l'introduction des techniques radiologiques de prélèvement percutané qui ont permis le diagnostic préopératoire d'un cancer du sein. Le diagnostic préopératoire du cancer du sein permet une planification de sa chirurgie, notamment la planification de la BGS qui nécessite un repérage préopératoire du ganglion sentinelle par un radionucléide marqué au technétium et une lymphoscintigraphie.

Le concept de ganglion sentinelle (GS) repose sur l'idée que celui-ci est le premier relais d'une chaîne lymphatique drainant un organe et est le premier à retenir les cellules tumorales en migration. Ainsi, si le GS est indemne de cellules cancéreuses, la chaîne lymphatique d'aval est indemne d'envahissement et le curage complet peut être épargné, permettant une morbidité moindre de l'évaluation ganglionnaire. En plus de la diminution de la morbidité (douleur, lymphœdème... [4, 5]), en évitant un curage axillaire complet dans environ 70 % des cas de cancer du sein de moins de 2 cm, la BGS permet une meilleure stadification du creux axillaire, avec un *upstaging* dans 17 à 28 % des cas [6]. L'évaluation du creux axillaire par la BGS est probablement aussi performante qu'un curage extensif rapportant plus de 20 ganglions, et est supérieure au curage rapportant un nombre de ganglion inférieur si

l'on compare les survies globales des patientes bénéficiant de l'une ou l'autre de ces moyens d'évaluation axillaire [7].

L'évaluation de la technique du GS repose sur deux critères : le taux de détection du GS et le taux de faux négatifs. Les recommandations pour utiliser cette technique en routine sont un taux d'identification supérieure à 90 % et un taux de faux négatifs inférieur à 5 %. Pour répondre à ces objectifs, les recommandations françaises initiales ont limité les indications de la BGS dans le cancer du sein aux tumeurs invasives en place de moins de 2 cm, unifocales, non inflammatoires, sans adénopathies palpables, pour des équipes ayant une courbe d'apprentissage satisfaisante.

Malgré un recul relativement court de la BGS en termes de suivi sur la survie sans récurrence et la survie globale [7-13], la BGS est largement diffusée dans le cancer du sein et se pose maintenant la question de l'élargissement des indications de la BGS à des tumeurs de plus de 2 cm, avant ou après chimiothérapie néoadjuvante, à des tumeurs multifocales, à des seins déjà opérés. Les recommandations de Saint-Paul-de-Vence de 2009 ont déjà retenu certaines de ces indications que nous rappellerons dans ce texte. La place de la BGS dans le carcinome canalaire *in situ*, de même que la place du curage axillaire après une BGS présentant un envahissement, seront également abordées.

LA TUMORECTOMIE : UNE CHIRURGIE RÉGLÉE ?

La réalisation d'une tumorectomie ou plus exactement d'un traitement conservateur du sein a été encadrée par les recommandations de Saint-Paul-de-Vence de 2007, et il existe actuellement peu de débats pour la prise en charge chirurgicale conservatrice d'un cancer du sein pour les lésions tumorales de petite taille (< 3 cm) :

- les lésions infracliniques doivent être repérées préalablement. Les techniques de repérages sont multiples. La plus répandue est la mise en place d'un repère métallique (harpon) [14]. Des méthodes de repérages isotopiques se développent également avec de bons résultats [15]. Enfin, un repérage per-opératoire échographique est aussi possible [16] ;
- pour limiter le préjudice esthétique, les incisions indirectes doivent être privilégiées chaque fois que cela est possible (l'ablation de tissu cutané n'est nécessaire qu'en cas d'adhérence

- clinique), de même que les plasties de glissement glandulaire pour éviter le défaut de la tumorectomie ;
- l'exérèse glandulaire va systématiquement de la superficie (sous la peau) jusqu'au fascia prépectoral et doit livrer une pièce opératoire orientée au pathologiste. Les marges macroscopiques saines par rapport à la lésion sont classiquement de 10 mm ;
 - sur le lit de la tumorectomie, des clips sont laissés en place pour guider le radiothérapeute. Après la plastie de glissement glandulaire, la peau est fermée par un surjet intradermique.

Le débat actuel sur les techniques chirurgicales de la tumorectomie est sur la place de l'oncoplastie. Cette chirurgie comprend des techniques empruntées à la chirurgie plastique pour permettre un résultat esthétique satisfaisant malgré un volume d'exérèse important [17]. Sa place par rapport à une mastectomie reste non consensuelle, notamment avec son impact mal évalué sur la survie sans récurrence mammaire.

Enfin, la diminution des ré-interventions pour marges envahies reste une nécessité. Cette diminution est possible par l'amélioration des techniques de repérage préopératoire des lésions infracliniques [15] et par l'examen extemporané des marges [18].

LA TECHNIQUE DU GANGLION SENTINELLE : COLLOÏDES, SITE D'INJECTION ET BONNES PRATIQUES

Le taux de détection du ganglion sentinelle est lié à la technique d'identification de ce ganglion sentinelle. Actuellement, les recommandations sont l'utilisation d'une méthode combinée de détection : colorimétrique et isotopique. Cependant, la technique n'est pas standardisée en ce qui concerne le site d'injection (intra-tumoral, péri-tumoral, sous-cutané en regard de la tumeur ou péri-aréolaire), le volume d'injection, le choix du radiocolloïde utilisé (le diamètre du colloïde conditionne sa rapidité de diffusion dans les lymphatiques, et de manière liée, le volume injecté nécessaire sous pression ou non pour obtenir un bon taux de détection [19]).

En France (et en Europe), en pratique clinique et dans les études, le colorant injecté est essentiellement le bleu patent dans un volume de 2 ml. De même, le radiocolloïde utilisé est majoritairement du sulfure de rhénium de diamètre 100 nm (Nanocis®) à une dose de 30 à 40 MBq répartie dans 2 à 4 seringues de 0,5 ml [20, 21]. Le site d'injection entre péri-tumoral et péri-aréolaire a été comparé en termes de taux de

détection du ganglion sentinelle et celui-ci est identique (à plus de 99 %) [21]. Cependant, le taux de faux négatifs n'a pas été évalué pour valider complètement la voie péri-aréolaire et s'assurer que le drainage d'organe (le sein) est bien superposable au drainage de la tumeur [21]. En pratique, la voie péri-aréolaire est une voie facile d'utilisation et reproductible, ce qui participe à sa diffusion, d'autant que les services de médecine nucléaire ne sont pas toujours organisés pour permettre une injection sous-échographie avec un radiologue pour les lésions non palpables, même si cette organisation reste possible [15]. Les échecs d'identification du GS dans les protocoles « européens » sont liés à des paramètres difficilement modifiables : IMC > 30, une tumeur ailleurs que dans le quadrant supéro-externe et la non-visualisation d'un GS à la lymphoscintigraphie [20].

Quant au taux de faux négatifs (FN), son taux doit être idéalement le plus proche possible de 0. Cependant dans les séries prospectives multicentriques, il reste élevé entre 5 et 10 % [19, 20, 22, 23]. Les paramètres modifiables qui permettent de réduire le taux de FN sont l'utilisation d'une technique combinée colorimétrique et isotopique [24], l'analyse du ganglion sentinelle en coupes multiples avec analyse immunohistochimique [25], le diagnostic préopératoire de cancer infiltrant [19], le prélèvement de plus d'un GS [19, 20] et enfin l'expérience du chirurgien ou plus exactement de l'équipe (médecin nucléaire, chirurgien, anatomopathologiste) pratiquant la technique [19, 20].

L'expérience du chirurgien (notamment le nombre de procédure par mois) influe sur le taux de détection et le taux de FN [26, 27], et introduit la notion de courbe d'apprentissage pour répondre au gage de qualité nécessaire à la pratique du GS. Le nombre de procédure sentinelle nécessaire suivie d'un curage axillaire pour valider la technique avec un seuil de détection supérieur à 90 % et un taux de FN inférieur à 5 % n'est pas consensuel et est arrêté arbitrairement à 50 procédures dans les recommandations, si possible à réaliser avec un chirurgien ayant validé sa propre courbe d'apprentissage [28]. En pratique, cette courbe d'apprentissage est probablement réalisable lorsque les indications du GS sont limitées aux tumeurs de moins de 2 cm, rendant possible sa réalisation sur les tumeurs de taille supérieure. Mais avec l'élargissement des indications du GS, la réalisation de cette courbe risque d'être problématique pour de nouveaux chirurgiens devant la réduction des indications de curage axillaire premier.

La nécessaire exigence dans la technique du GS pour la réduction du taux de FN est dominée par la crainte d'un mauvais contrôle local de la maladie, en laissant des ganglions envahis en place avec un risque de récurrence axillaire accru et une diminution de la survie globale et sans

récidive. Dans les séries publiées, le taux de FN apparaît supérieur à 5 % [13, 19, 20, 22, 23] et fait craindre un taux de récidive axillaire important. Cependant, les informations publiées sont rassurantes avec un taux de récidive axillaire inférieur à 1 % pour un suivi médian de plus de 3 ans [8, 9, 13, 29]. La technique du GS semble ne pas altérer le contrôle local du cancer du sein et ne pas avoir d'impact négatif sur la survie globale en l'absence de curage axillaire si le GS est indemne de cellules cancéreuses [7, 11].

Au total, les recommandations dans la pratique du ganglion sentinelle dans le cancer du sein sont la nécessité de la double détection colorimétrique et isotopique, la réalisation de coupes sériées du GS (avec immunohistochimie) en anatomopathologie et une équipe expérimentée. La courbe d'apprentissage d'une cinquantaine de procédures reste d'actualité même si les études publiées sont très rassurantes quant à l'absence d'impact négatif du GS sur le traitement d'un cancer du sein.

PRÉLÈVEMENT DU GANGLION SENTINELLE POUR LES TUMEURS MAMMAIRES DE PLUS DE 2 CM

Devant les données rassurantes de la technique du ganglion sentinelle dans le cancer du sein sur le risque de récidive axillaire et la survie globale, la question de l'élargissement de ses indications à des tumeurs de plus de 2 cm se pose. Les recommandations américaines proposent déjà le GS pour des tumeurs unifocales non inflammatoires de moins de 5 cm [23]. La limitation du prélèvement du GS aux tumeurs de petite taille permet théoriquement de réduire le taux de FN du fait d'une moindre fréquence d'envahissement axillaire. Cependant, le taux d'extension tumorale axillaire n'est pas seulement lié à la taille tumorale mais aussi à son grade ou à la présence d'embolies lympho-vasculaires. Ainsi, la taille tumorale comme critère d'utilisation ou non du GS pour se prémunir d'un taux important de FN apparaît comme un critère unique non pertinent. Par ailleurs, l'impact de la taille tumorale sur le taux de FN a été évalué : les publications évaluant le prélèvement du GS sur des tailles tumorales de plus de 2 cm n'ont pas retrouvé d'augmentation des taux de FN par rapport aux tumeurs plus petites (Tableau 1), parfois même elles ont retrouvé une diminution.

De même, l'impact de la taille tumorale ne modifie pas le taux d'identification du GS, qui reste supérieur à 90 % dans les séries publiées [19, 30-36].

Tableau 1 - Taux de faux négatifs du ganglion sentinelle en fonction de la taille tumorale

Études	T1	T2		T3
	< 2 cm	≥ 2 cm	≥ 3 cm	≥ 4 cm
Wong <i>et al.</i> [30]	9 %	6,8 %		3,4 %
Chung <i>et al.</i> [125]	nc	nc	nc	nc
Schüle <i>et al.</i> [31]	nc	nc	8 %	
Lelièvre <i>et al.</i> [33]	nc	nc	4 %	
Martin <i>et al.</i> [34]	9,3 %		4,9 %	
Bedrosian <i>et al.</i> [35]	nc	3 %		3 %
Krag <i>et al.</i> (NASBP-B32) [19]	nc	8,9 %		7,4 %
Zavagno <i>et al.</i> [11]	18 %	0 %		nc

Au total, les indications du GS peuvent être élargies aux tumeurs du sein T2N0 (inférieures à 5 cm) selon les recommandations de Saint-Paul-de-Vence 2009 [6].

PRÉLÈVEMENT DU GANGLION SENTINELLE ET CHIMIOTHÉRAPIE NÉOADJUVANTE

L'élargissement des indications du ganglion sentinelle à des tumeurs mammaires de grande taille fait apparaître une nouvelle question sur sa réalisation en cas de chimiothérapie néoadjuvante. En effet, en cas de taille tumorale ne permettant pas un traitement conservateur mammaire et d'indication de chimiothérapie, celle-ci est proposée en néoadjuvant pour réduire la taille tumorale et espérer un traitement chirurgical mammaire conservateur au décours [37]. La réalisation ou non de la biopsie du ganglion sentinelle avant ou après chimiothérapie est donc à définir.

La réalisation d'une BGS après chimiothérapie a été évaluée par plusieurs études (Tableau 2) et montre un taux d'identification supérieur à 90 % avec un taux de FN légèrement supérieur à 10 % [38-43]. Le critère qui semble faire augmenter le taux de FN pour la BGS après chimiothérapie néoadjuvante serait l'envahissement ganglionnaire axillaire initial (avant chimiothérapie) [41-46]. Les recommandations de Saint-Paul-de-Vence de 2009 proposent donc d'élargir les indications

Tableau 2 - Prélèvement du ganglion sentinelle après chimiothérapie néoadjuvante (d'après S. Giard, recommandations Saint-Paul-de-Vence 2009)

Auteurs	Nombre de patientes	Taux d'identification	Taux de faux négatifs
Xing et al. [38] (méta-analyse de 21 séries)	1 273	91 %	12 %
Tausch et al. [39]	167	85 %	8 %
Lee et al. [40]	238	78 %	6 %
Kinoshita et al. [41]	104	93 %	10 %
Gimbergues et al. [42]	129	94 %	14 %
Classe et al. [43]	195	90 %	11,5 %

du GS aux tumeurs du sein après chimiothérapie néoadjuvante, sous couvert de l'absence d'envahissement axillaire pré-chimiothérapie [47].

La question qui reste en suspens est les modalités d'évaluation du creux axillaire avant la chimiothérapie en vue de réaliser une BGS post-chimiothérapie. Cette évaluation du creux axillaire peut se faire cliniquement, par une échographie axillaire avec cytoponction ou biopsies des ganglions suspects et enfin, par le prélèvement du ganglion sentinelle. La valeur de l'examen clinique pour évaluer l'envahissement axillaire a une mauvaise sensibilité (30 %) et une meilleure spécificité (80 %) [48]. L'échographie couplée à un prélèvement (en général une cytoponction) permet d'avoir une sensibilité diagnostique de 75 % [IC : 70-79] (si la cytoponction ramène du matériel exploitable) avec une spécificité à 98 % [IC : 96-99] [49]. Pour améliorer les performances diagnostiques de l'échographie, la sensibilité de celle-ci est améliorée en prenant une taille ganglionnaire supérieure à 5 mm et la spécificité améliorée par des critères morphologiques (aspect du hile, aspect hypoéchogène et taille du cortex [50], et aussi vascularisation au doppler [51, 48]. Enfin, la réalisation d'une BGS avant la chimiothérapie peut être proposée mais la conduite après cette première BGS reste en suspens. En cas d'envahissement tumoral du GS : faut-il faire un curage axillaire systématique après chimiothérapie ou alors réaliser un 2^e prélèvement du GS pour épargner un curage axillaire aux patientes pour lesquelles la chimiothérapie aurait stérilisé les ganglions ? Cette 2^e attitude pose la faisabilité d'un 2^e prélèvement du GS et suppose l'acceptation d'une possible augmentation du taux de FN comme vu précédemment (le taux de FN augmente potentiellement en cas d'envahissement tumoral axillaire pré-chimiothérapie). Cette attitude de 2 prélèvements successifs du GS avant et après chimiothérapie

a été réalisée dans 2 études, avec des résultats contradictoires [52, 53]. En cas d'absence d'invasissement tumoral sur le GS pré-chimiothérapie, cela permettrait d'économiser un curage axillaire post-chimiothérapie.

Au total, les indications du GS avec abstention du curage en cas de GS négatif peuvent être élargies chez des patientes après chimiothérapie néoadjuvante, à condition d'être N0 avant la chimiothérapie selon les recommandations de Saint-Paul-de-Vence 2009 [47]. Les modalités de l'évaluation axillaire avant chimiothérapie sont au minimum cliniques et si possible complétées d'une échographie axillaire avec cytoponction des ganglions suspects. Le GS réalisé avant chimiothérapie n'est pas évalué actuellement.

PRÉLÈVEMENT DU GANGLION SENTINELLE SUR UNE TUMEUR MULTIPLE

Les tumeurs multiples cliniques regroupent le terme de tumeurs multifocales (au moins deux lésions invasives distinctes dans le même quadrant mammaire) et le terme de tumeurs multicentriques (au moins deux lésions invasives distinctes dans deux quadrants différents du sein). Traditionnellement, la présence de lésions invasives multiples faisait contre-indiquer la technique du ganglion sentinelle pour explorer le creux axillaire. Cependant, les séries publiées présentant les données du GS suivies d'un curage axillaire systématique montrent un taux d'identification supérieur à 90 % et un taux de FN inférieur à 10 %, quasiment identique à la technique du GS dans les tumeurs unifocales (Tableau 3) à la condition d'utiliser la technique combinée colorimétrique et isotopique [54-61]. Dans ces séries, les sites d'injection de l'isotope ou du colorant peuvent varier, mais compte tenu du caractère multiple de la tumeur, la voie péri-aréolaire est recommandée. Même si ces séries reposent sur des nombres limités de patientes, les résultats comparables aux tumeurs unifocales ainsi que la notion d'un taux de récurrence axillaire très faible (cf. plus haut) font élargir les indications du GS aux tumeurs multiples.

Au total, les indications du GS peuvent être élargies aux tumeurs multiples (multicentrique ou multifocale) du sein selon les recommandations de Saint-Paul-de-Vence 2009 [62]. Le site d'injection du colorant et de l'isotope est préférentiellement la voie péri-aréolaire.

Tableau 3 - Tumeurs multiples et prélèvement du ganglion sentinelle (d'après S. Giard, recommandations Saint-Paul-de-Vence 2009)

Auteurs	Nombre de patientes	Taux d'identification	Taux de faux négatifs
Mertz <i>et al.</i> [54]	16	98 %	0 %
Tousimis <i>et al.</i> [55]	70	nc	8 %
Goyal <i>et al.</i> [56]	75	95 %	9 %
Knauer <i>et al.</i> [57]	125	91 %	4 %
Ferrari <i>et al.</i> [58]	31	100 %	7 %
D'Eredita <i>et al.</i> [59]	30	100 %	6 %
Holwitt <i>et al.</i> [60]	41	100 %	7 %
Kim <i>et al.</i> [61]	127	98 %	8 %

PRÉLÈVEMENT DU GANGLION SENTINELLE SUR UN SEIN DÉJÀ OPÉRÉ

La technique du ganglion sentinelle sur un sein déjà opéré a été contre-indiquée dans les recommandations initiales de Saint-Paul-de-Vence 2005 du fait de l'absence d'information sur les taux d'identification et le taux de FN dans cette situation, et la supposition qu'une chirurgie préalable pouvait sectionner les lymphatiques et donc modifier le drainage lymphatique et l'identification du GS. Cependant, l'apparition d'études récentes a permis de montrer l'absence d'impact d'une chirurgie mammaire préalable sur le taux d'identification et le taux de FN (Tableau 4) [63-67]. Ces séries, quoique parfois limitées par leur faible effectif, n'ont pas montré d'impact significatif du volume glandulaire réséqué, du délai entre la chirurgie et la réalisation du prélèvement du GS, et enfin de la localisation de la tumeur (y compris au niveau du quadrant supéro-externe) [47]. Quant à la technique de réalisation du ganglion sentinelle, les recommandations classiques (citées plus haut) s'appliquent avec une variante : la nécessité d'au moins un site d'injection en péri-cavitaire.

Au total, les indications du GS peuvent être élargies chez une patiente avec un sein déjà opéré selon les recommandations de Saint-Paul-de-Vence 2009 [47]. Le site d'injection du marqueur doit comporter au moins un site en péri-cavitaire.

Tableau 4 - Prélèvement du ganglion sentinelle après chirurgie mammaire préalable (d'après S. Giard, recommandations Saint-Paul-de-Vence 2009)

Auteurs	Nombre de patientes	Taux d'identification	Taux de faux négatifs
Haig <i>et al.</i> [63]	181	83 %	NR
Tafra <i>et al.</i> [64]	165	91 %	11 %
Wong <i>et al.</i> [65]	763	93 %	8 %
Heuts <i>et al.</i> [66]	88	99 %	0
Celebioglu <i>et al.</i> [67]	75	96 %	10 %

LE GANGLION SENTINELLE DANS LE CANCER CANALAIRE *IN SITU*

La nécessité d'une évaluation ganglionnaire axillaire dans les cancers canauxaires *in situ* (CCIS) est non consensuelle. Pourtant, il existe une possibilité d'envahissement ganglionnaire axillaire qui est évaluée de 0 à 16,7 % avec un taux moyen de 7,4 % [IC : 6,2-8,9] en cas de diagnostic préopératoire de CCIS, et de 0 à 13 % avec un taux moyen de 3,7 % [IC : 2,8-4,8] en cas de diagnostic postopératoire [68]. Ces variations du taux d'envahissement sont liées aux risques de sous-estimation de la biopsie percutanée mammaire à détecter des zones d'infiltration ou de micro-infiltration découvertes ensuite sur l'histologie définitive et augmentant le risque d'envahissement axillaire. Le taux de sous-estimation d'un cancer invasif après le diagnostic d'un CCIS à la biopsie percutanée mammaire est autour de 22,8 % [IC : 19-26,5] [69]. Le taux de sous-estimation varie en fonction du calibre de l'aiguille de biopsie ou encore de la taille du signal radiologique. Le taux de sous-estimation diminue avec l'augmentation de la taille de l'aiguille et augmente avec l'augmentation de la taille de signal radiologique [69]. Comme autres facteurs de sous-estimation, on retrouve le type comédo-carcinome, la présence de nécrose, le grade, la présence clinique d'une masse [70]. Tous ces éléments (envahissement ganglionnaire potentiel en cas de CCIS pur et risque de découverte d'infiltration ou de micro-infiltration à l'examen histologique) font retenir l'indication d'un prélèvement du GS dans certaines indications. Ainsi, les recommandations de Saint-Paul-de-Vence de 2009 font proposer le prélèvement d'un GS en cas d'indication de mastectomie d'emblée devant un CCIS ; et en cas de traitement conservateur, le GS

est à proposer en cas de CCIS de haut grade et de CCIS étendu (> 40 mm). Les auteurs soulignent l'importance d'une concertation multidisciplinaire préopératoire pour permettre d'évoquer une suspicion de micro-invasion sur la radiologie ou l'histologie d'une biopsie percutanée [71].

Dans les séries publiées, le taux d'envahissement du GS réalisé devant le diagnostic d'un CCIS préopératoire (potentiellement secondairement upgradé en micro-infiltrant ou infiltrant en postopératoire) varie de 3,7 % à 13,5 % [72-82]. Ces variations rendent probablement compte des variations d'indication du GS d'une série à l'autre. Parmi ces envahissements ganglionnaires, plus de la moitié correspondent à des micrométastases [71]. Après la découverte d'un envahissement tumoral du GS, l'indication du curage axillaire secondaire peut être débattue. Quand cet envahissement correspond à une macrométastase, un curage secondaire est indiqué selon les recommandations de Saint-Paul-de-Vence de 2009 [83]. En cas de micrométastase sur le ganglion sentinelle (c'est-à-dire un envahissement de moins de 2 mm) retrouvée à l'examen définitif, un curage axillaire de principe est normalement indiqué. Cependant, le taux d'envahissement des ganglions non sentinelles est faible dans les séries de la littérature réalisant un curage axillaire après découverte d'un GS positif en micrométastase sur un CCIS pur initial [75, 76, 84-86]. Il est de 7 % dans la série multicentrique française colligée par G. Houvenaeghel [87]. En cas d'amas cellulaire ou de cellules isolées tumorales au niveau du GS, un curage axillaire peut être omis si le CCIS est sans micro-infiltration et discuté en cas de micro-infiltration.

Au total, selon les recommandations de Saint-Paul-de-Vence, le prélèvement du ganglion sentinelle axillaire doit être proposé dans le cadre d'un CCIS en cas d'indication de mastectomie d'emblée et en cas de traitement conservateur si le CCIS est de haut grade et/ou étendu (> 40 mm). En cas d'envahissement tumoral du GS macroscopique ou microscopique (en immunohistochimie ou H&E), un curage axillaire est théoriquement indiqué.

ÉTUDE EXTEMPORANÉE DU GANGLION SENTINELLE

L'examen extemporané du GS n'est pas forcément réalisé par toutes les équipes. Il permet d'économiser une nouvelle intervention à la patiente en cas d'envahissement du GS par la réalisation d'un curage

axillaire immédiat. L'économie d'une deuxième intervention apporte un bénéfice important pour la patiente. Pour un tel bénéfice, il faut une technique extemporanée fiable, rapide et peu coûteuse [88]. Les empreintes ou appositions cytologiques et les coupes en congélation des tranches ganglionnaires sont les techniques les plus courantes. Ces techniques présentent d'excellente spécificité. Par contre, leur sensibilité varie de 34 % à 95 % [88-90] et de 36 à 93 % [91-97]. Leur taux de FN varie de 9 à 52 % et de 5 à 70 % respectivement [88-98]. L'utilisation de ces techniques extemporanées permet d'économiser une seconde intervention dans 20 à 30 % des cas [97, 99]. La grande variabilité de la sensibilité et du taux de FN est liée au taux d'envahissement axillaire, lui-même lié aux caractéristiques tumorales. En effet, plus la tumeur est « agressive » (emboles vasculaires, taille tumorale importante, patiente jeune, etc.), et plus le risque d'envahissement ganglionnaire par une macrométastase est important, augmentant ainsi mathématiquement la sensibilité et diminuant le taux de FN. Par contre, plus les critères d'inclusion des séries publiées sélectionnent des tumeurs de bon pronostic (taille tumorale petite, etc.), et plus le risque d'envahissement ganglionnaire est faible avec potentiellement plus de micrométastases que de macrométastases en cas d'envahissement. En effet, les micrométastases mettent en défaut les techniques extemporanées avec une sensibilité de détection des micrométastases qui n'est que de 10 % à 22 % pour les empreintes cytologiques [88, 90]. Un autre facteur intervenant dans la variation des sensibilités et du taux de FN est les modalités de prise en charge du ganglion en examen extemporané, de même qu'en examen anatomopathologique définitif. Pour la prise en charge du GS en extemporané, le traitement du GS est très variable d'une équipe à l'autre : par exemple, pour Creager *et coll.*, section en deux du GS, et pour Lorand *et coll.*, section de tout le ganglion tous les 4 mm ou 2 mm [88, 100]. De même que la prise en charge anatomopathologique définitive est non consensuelle : l'échantillonnage (espacement et nombre de niveaux de coupe du GS) est très variable (les recommandations indiquent d'avoir un échantillonnage maximum d'1 mm du GS [101], mais la recherche de micrométastases nécessite des niveaux de coupe de 200 µm), l'utilisation de l'immunohistochimie est également variable.

Une nouvelle technologie de biologie moléculaire par PCR permet, au prix d'un temps de traitement plus long (30 à 40 min), une fiabilité comparable à l'analyse histologique définitive pour des envahissements ganglionnaires supérieurs à 0,2 mm, donc permettant de détecter des micrométastases. Il existe deux machines sur le marché : OSNA® commercialisé par SYSMEX pour One Step Nucleic Acid

Amplification détectant l'ARNm de la cytokératine 19, et Veridex® commercialisé par la société Johnson&Johnson, détectant également l'expression de la CK19 en RT-PCR [102-105]. Ces techniques rapportent une sensibilité et une spécificité de 100 % et 96 % respectivement. Ces techniques sont utilisées en routine déjà dans certains centres en France. Il est à noter que l'exploration du GS par l'une ou l'autre de ces machines « consomme » le ganglion et qu'il n'existe plus de tissu sur lame pouvant être secondairement relue.

Au total, l'examen extemporané du GS par les techniques conventionnelles (empreintes cytologiques ou coupes en congélation) rend compte d'un taux de FN important, limitant l'intérêt de l'examen extemporané dans les petites tumeurs du sein. L'analyse histologique définitive du GS n'est pas standardisée et nécessite la précision sur le compte-rendu d'anatomopathologie du niveau d'échantillonnage (espacement et nombre de niveaux de coupe du GS) et de la méthodologie utilisée (H&E et/ou IHC) [101]. L'apparition des techniques de biologie moléculaire pourrait permettre d'améliorer la détection des micrométastases dans le GS en per-opératoire, et donc de diminuer les taux de ré-intervention.

FAUT-IL RÉOPÉRER LES PATIENTES AVEC UN GANGLION SENTINELLE AXILLAIRE ENVAHI ?

Devant les échecs de détection per-opératoire de l'envahissement du GS, la question d'une ré-intervention pour complément de curage axillaire en cas d'envahissement du GS se pose, d'autant que dans plus de 50 % des cas les ganglions non sentinelles ne sont pas envahis [106]. L'économie d'un curage axillaire permet toujours une moindre morbidité (moins de lymphœdèmes, moins de douleurs...) même si celle-ci n'est pas aggravée par une chirurgie en deux temps du creux axillaire (prélèvement du GS puis curage axillaire dans un deuxième temps) [107, 108].

L'abstention d'un curage axillaire secondaire en cas d'envahissement du GS repose sur plusieurs éléments de réflexion : tout d'abord l'impact du curage axillaire sur la survie sans récurrence et globale, ensuite l'impact de l'envahissement axillaire sur la décision thérapeutique (chimiothérapie ou non), et enfin sur la possibilité de définir une population à risque faible d'envahissement des ganglions non sentinelles. L'impact du curage axillaire sur la survie sans

récidive (notamment la récidive axillaire) est controversé. Avant la diffusion de la technique du GS, des études ont montré que le nombre de ganglions axillaires envahis était inversement proportionnel à la survie [109, 110], et la connaissance du statut ganglionnaire permettait d'adapter le traitement, notamment l'indication de chimiothérapie. Cependant, la prise en charge du creux axillaire par le prélèvement du GS a modifié quelques concepts : le taux de récidive axillaire est beaucoup faible qu'attendu compte tenu du taux de FN relativement important de la technique (presque 10 %) [23, 29], ensuite en cas de GS envahi, la connaissance du statut des ganglions non sentinelles ne modifie pas ou peu le traitement adjuvant dont l'indication est dominée par les caractéristiques de la tumeur primaire [111], de même que l'abstention du curage complémentaire ne modifie pas le taux de récidive axillaire à moyen terme dans certaines séries [112, 113].

Différentes études se sont attachées à établir des sous-populations à bas risque d'envahissement des ganglions non sentinelles par l'intermédiaire de score. Le plus connu est le nomogramme du Memorial Sloan-Kettering Hospital disponible sur internet [114], mais d'autres scores ont été développés par d'autres équipes [115, 116], y compris françaises [4, 117]. Ces scores sont intéressants avec une bonne fiabilité pour prédire le risque d'envahissement des ganglions non sentinelles pour une patiente en cas de macrométastases du GS, mais se révèlent non fiables pour les micrométastases du GS (dont le risque d'envahissement des GNS se situe autour de 10 à 20 %), or les micrométastases représentent 40 à 45 % des cas environ [87, 118]. La validation de ces modèles, permettant l'abstention de l'extension du curage axillaire en cas d'envahissement du GS, nécessite encore une validation prospective multicentrique avant de permettre son application en routine.

En conclusion, la réalisation d'un curage axillaire en cas d'envahissement du ou des GS par une micro- ou macrométastase reste recommandée en pratique courante selon Saint-Paul-de-Vence 2009. En cas de micrométastase sur le GS, le curage axillaire peut être évité si la tumeur primaire est de petite taille (T1a-b) ou d'histologie particulière (exemple : les carcinomes tubuleux). Il reste indiqué en cas de doute sur l'indication d'une chimiothérapie adjuvante.

PRÉLÈVEMENT DU GANGLION SENTINELLE CHEZ UNE PATIENTE ENCEINTE, ATTEINTE D'UN CANCER DU SEIN

La technique du GS chez une patiente enceinte atteinte d'un cancer du sein n'a pas été abordée dans les recommandations de Saint-Paul-de-Vence de 2009. Celle-ci soulève quelques questions dans le cas particulier de la femme enceinte. Tout d'abord, il s'agit de la toxicité de la technique pour l'embryon ou le fœtus. Ensuite, il s'agit de l'intérêt du GS pour des patientes jeunes présentant des cancers du sein pour lesquels il existe un envahissement axillaire dans plus de 50 % des cas [119]. Chez une femme enceinte, l'utilisation de la détection colorimétrique n'est pas possible compte tenu de la contre-indication du bleu patent chez la femme enceinte, et seule la détection isotopique est envisageable. L'irradiation reçue potentiellement par l'embryon ou le fœtus est faible dans le cadre d'une détection isotopique du ganglion sentinelle [119, 120], ce qui peut rendre licite son utilisation chez une femme enceinte. Le pas a été franchi par une équipe italienne chez 12 patientes enceintes avec une issue de grossesse favorable et une faisabilité de la technique du GS dans ce contexte [119]. Cependant, aucune société savante ne recommande son utilisation chez la femme enceinte. Les recommandations de l'ASCO de 2005 ne recommandent par exemple pas la réalisation du GS chez une femme enceinte, atteinte d'un cancer du sein [23].

En conclusion, le prélèvement du GS chez une femme enceinte, atteinte d'un cancer du sein, n'est pas recommandé.

PRÉLÈVEMENT DU GANGLION SENTINELLE CHEZ UN HOMME ATTEINT D'UN CANCER DU SEIN

Le prélèvement du GS chez un homme atteint d'un cancer du sein n'a pas été abordé dans les recommandations de Saint-Paul-de-Vence de 2009. Le cancer du sein chez l'homme est une pathologie rare souvent diagnostiquée à des stades évolués avec des tumeurs de taille élevée [121, 122]. Ainsi, les études consacrées à l'évaluation du GS chez l'homme atteint d'un cancer du sein sont de faible effectif : par exemple 16 cas pour la série de Port *et coll.* ou encore 7 cas pour Albo *et coll.* [123, 124]. Cependant, compte tenu du pronostic équivalent entre l'homme et la femme des cancers du sein au même stade, des

mêmes modalités de traitement (chirurgie, radiothérapie, hormonothérapie) et d'une morbidité équivalente du curage axillaire entre les deux sexes, les recommandations américaines indiquent la technique du GS comme licite chez l'homme atteint d'un cancer du sein.

Au total, il n'existe pas de recommandations françaises pour l'indication du GS chez l'homme atteint d'un cancer du sein, cependant les recommandations américaines de 2005 la rendent licite malgré la faiblesse des effectifs des séries traitant de ce sujet.

CONCLUSION

Les recommandations de Saint-Paul-de-Vence de 2009 ont considérablement élargi les indications du GS, avec abstention du curage axillaire en cas de GS indemne d'envahissement tumoral. Les patientes avec un cancer du sein jusqu'à 5 cm, avec une tumeur multifocale ou un sein déjà opéré, peuvent bénéficier de la technique du ganglion sentinelle. La technique du GS peut être également réalisée après chimiothérapie néoadjuvante sous réserve d'une exploration du creux axillaire par échographie et ponction avant la chimiothérapie. Il ne faudra pas oublier de la proposer aux patientes porteuses d'un CCIS à risque de micro-invasion (haut grade et taille ≥ 40 mm) ou indiquant d'emblée une mammectomie. L'élargissement de ces indications nécessite le maintien d'une technique rigoureuse avec une double détection colorimétrique et isotopique, la réalisation de coupes sériées du GS (avec immunohistochimie) en anatomopathologie et une équipe expérimentée ayant validé sa courbe d'apprentissage. Les questions d'actualité sont l'amélioration des techniques d'analyse per-opératoire du GS, permettant ainsi de diminuer le taux de ré-intervention et une potentielle abstention du curage axillaire après un GS envahi pour une population à bas risque définie par des nomogrammes prédictifs d'envahissement des ganglions non sentinelles. Enfin, la place du GS dans les cas particuliers comme le cancer du sein chez l'homme ou le cancer du sein chez la femme enceinte n'est pas définie dans les recommandations de Saint-Paul-de-Vence de 2009.

Bibliographie

- [1] Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, Viale G, Zurrada S, Bedoni M, Costa A, de Cicco C, Geraghty JG, Luini A, Sacchini V, Veronesi P. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet* 1997;349:1864-7.
- [2] Krag D, Weaver D, Ashikaga T, Moffat F, Klimberg VS, Shriver C, Feldman S, Kusminsky R, Gadd M, Kuhn J, Harlow S, Beitsch P. The sentinel node in breast cancer—a multicenter validation study. *N Engl J Med* 1998;339:941-6.
- [3] Berveiller P, Mir O, Veyrie N, Barranger E. The sentinel-node concept: a dramatic improvement in breast-cancer surgery. *Lancet Oncol* 2010;11:906.
- [4] Barranger E, Coutant C, Flahault A, Delpech Y, Darai E, Uzan S. An axilla scoring system to predict non-sentinel lymph node status in breast cancer patients with sentinel lymph node involvement. *Breast Cancer Res Treat* 2005;91:113-9.
- [5] Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrada S, Galimberti V, Intra M, Veronesi P, Robertson C, Maisonneuve P, Renne G, De Cicco C, De Lucia F, Gennari R. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 2003;349:546-53.
- [6] Barranger E, Bigorie E. Mise à jour des recommandations sur la pratique clinique du ganglion sentinelle : Saint-Paul-de-Vence 2009. *Compte-rendu du cours francophone de cancérologie Saint-Paul-de-Vence 2009:579-585.*
- [7] Moon HG, Han W, Noh DY. Comparable survival between pN0 breast cancer patients undergoing sentinel node biopsy and extensive axillary dissection: a report from the Korean Breast Cancer Society. *J Clin Oncol* 2010;28:1692-9.
- [8] Van der Ploeg IM, Nieweg OE, van Rijk MC, Valdes Olmos RA, Kroon BB. Axillary recurrence after a tumour-negative sentinel node biopsy in breast cancer patients: A systematic review and meta-analysis of the literature. *Eur J Surg Oncol* 2008;34:1277-84.
- [9] Takei H, Suemasu K, Kurosumi M, Horii Y, Yoshida T, Ninomiya J, Yoshida M, Hagiwara Y, Kamimura M, Hayashi Y, Inoue K, Tabei T. Recurrence after sentinel lymph node biopsy with or without axillary lymph node dissection in patients with breast cancer. *Breast Cancer* 2007;14:16-24.
- [10] Bergkvist L, de Boniface J, Jonsson PE, Ingvar C, Liljegren G, Frisell J. Axillary recurrence rate after negative sentinel node biopsy in breast cancer: three-year follow-up of the Swedish Multicenter Cohort Study. *Ann Surg* 2008;247:150-6.
- [11] Zavagno G, De Salvo GL, Scalco G, Bozza F, Barutta L, Del Bianco P, Renier M, Racano C, Carraro P, Nitti D. 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;247:207-13.
- [12] Veronesi U, Viale G, Paganelli G, Zurrada S, Luini A, Galimberti V, Veronesi P, Intra M, Maisonneuve P, Zucca F, Gatti G, Mazzarol G, De Cicco C, Vezzoli D. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: ten-year results of a randomized controlled study. *Ann Surg* 2010;251:595-600.
- [13] Kim HJ, Son BH, Park EW, Lim WS, Seo JY, Jang MA, Ku BK, Ahn SH. Axillary recurrence after negative sentinel lymph node biopsy. *Breast Cancer Res Treat* 2009;114:301-5.
- [14] Chadwick DR, Shorthouse AJ. Wire-directed localization biopsy of the breast: an audit of results and analysis of factors influencing therapeutic value in the treatment of breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1997;23:128-33.
- [15] Lavoué V, Nos C, Clough KB, Baghaie F, Zerbib E, Poulet B, Lefrere Belda MA, Ducellier A, Lecuru F. Simplified technique of radioguided occult lesion localization (ROLL) plus sentinel lymph node biopsy (SNOLL) in breast carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2008;15:2556-61.
- [16] Ngo C, Pollet AG, Laperrelle J, Ackerman G, Gomme S, Thibault F, Fourchoite V, Salmon RJ. Intraoperative ultrasound localization of nonpalpable breast cancers. *Ann Surg Oncol* 2007;14:2485-9.
- [17] Clough KB, Lewis JS, Couturaud B, Fitoussi A, Nos C, Falcou MC. Oncoplastic

techniques allow extensive resections for breast-conserving therapy of breast carcinomas. *Ann Surg* 2003;237:26-34.

[18] D'Halluin F, Tas P, Rouquette S, Bendavid C, Foucher F, Meshba H, Blanchot J, Coue O, Leveque J. Intra-operative touch preparation cytology following lumpectomy for breast cancer: a series of 400 procedures. *Breast* 2009;18:248-53.

[19] Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Ashikaga T, Weaver DL, Miller BJ, Jalovec LM, Frazier TG, Noyes RD, Robidoux A, Scarth HM, Mammolito DM, McCready DR, Mamounas EP, Costantino JP, Wolmark N. Technical outcomes of sentinel-lymph-node resection and conventional axillary-lymph-node dissection in patients with clinically node-negative breast cancer: results from the NSABP B-32 randomised phase III trial. *Lancet Oncol* 2007;8:881-8.

[20] Goyal A, Newcombe RG, Chhabra A, Mansel RE. 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;99:203-8.

[21] Rodier JF, Velten M, Wilt M, Martel P, Ferron G, Vaini-Elies V, Mignotte H, Bremond A, Classe JM, Dravet F, Routiot T, de Lara CT, Avril A, Lorimier G, Fondrinier E, Houvenaeghel G, Avigdor S. Prospective multicentric randomized study comparing periareolar and peritumoral injection of radiotracer and blue dye for the detection of sentinel lymph node in breast sparing procedures: FRANSENODE trial. *J Clin Oncol* 2007;25:3664-9.

[22] Kim T, Giuliano AE, Lyman GH. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma: a meta-analysis. *Cancer* 2006;106:4-16.

[23] Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, Benson AB 3rd, Bodurka DC, Burstein HJ, Cochran AJ, Cody HS 3rd, Edge SB, Galper S, Hayman JA, Kim TY, Perkins CL, Podoloff DA, Sivasubramanian VH, Turner RR, Wahl R, Weaver DL, Wolff AC, Winer EP. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:7703-20.

[24] Radovanovic Z, Golubovic A, Plzak A, Stojiljkovic B, Radovanovic D. Blue dye *versus*

combined blue dye-radioactive tracer technique in detection of sentinel lymph node in breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2004;30:913-7.

[25] Cserni G. Complete sectioning of axillary sentinel nodes in patients with breast cancer. Analysis of two different step sectioning and immunohistochemistry protocols in 246 patients. *J Clin Pathol* 2002;55:926-31.

[26] Cox CE, Salud CJ, Cantor A, Bass SS, Peltz ES, Ebert MD, Nguyen K, Reintgen DS. Learning curves for breast cancer sentinel lymph node mapping based on surgical volume analysis. *J Am Coll Surg* 2001;193:593-600.

[27] Tafta L. The learning curve and sentinel node biopsy. *Am J Surg* 2001;182:347-50.

[28] Nos C, Clough KB. Mise à jour des recommandations sur la pratique clinique du ganglion sentinelle : Saint-Paul-de-Vence 2009. *Compte-rendu du cours francophone de cancérologie Saint-Paul-de-Vence* 2009;569-578.

[29] Zavagno G, Del Bianco P, Koussis H, Artioli G, Carraro P, De Salvo GL, Mencarelli R, Belardinelli V, Marconato G, Nitti D. Clinical impact of false-negative sentinel lymph nodes in breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2008;34:620-5.

[30] Wong SL, Chao C, Edwards MJ, Tuttle TM, Noyes RD, Carlson DJ, Laidley AL, McGlothlin TQ, Ley PB, Brown CM, Glaser RL, Pennington RE, Turk PS, Simpson D, McMasters KM. Accuracy of sentinel lymph node biopsy for patients with T2 and T3 breast cancers. *Am Surg* 2001;67:522-6; discussion 527-8.

[31] Schule J, Frisell J, Ingvar C, Bergkvist L. Sentinel node biopsy for breast cancer larger than 3 cm in diameter. *Br J Surg* 2007;94:948-51.

[32] Behm EC, Buckingham JM. Sentinel node biopsy in larger or multifocal breast cancers: to do or not to do. *ANZ J Surg* 2008; 78:151-7.

[33] Lelièvre L, Houvenaeghel G, Buttarelli M, Brenot-Rossi I, Huiart L, Tallet A, Tarpin C, Jacquemier J. Value of the sentinel lymph node procedure in patients with large size breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2007;14:621-6.

[34] Martin RC, 2nd, Chagpar A, Scoggins CR, Edwards MJ, Hagendoorn L, Stromberg AJ, McMasters KM. Clinicopathologic factors associated with false-negative sentinel lymph-node biopsy in breast cancer. *Ann Surg* 2005;241:1005-12; discussion 1012-5.

[35] Bedrosian I, Reynolds C, Mick R, Callans LS, Grant CS, Donohue JH, Farley DR,

Heller R, Conant E, Orel SG, Lawton T, Fraker DL, Czerniecki BJ. Accuracy of sentinel lymph node biopsy in patients with large primary breast tumors. *Cancer* 2000;88:2540-5.

[36] Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, Goyal A, Newcombe RG, Dixon JM, Yiangou C, Horgan K, Bundred N, Monypenny I, England D, Sibbering M, Abdullah TI, Barr L, Chetty U, Sinnott DH, Fleissig A, Clarke D, Ell PJ. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy *versus* standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:599-609.

[37] Bonadonna G, Veronesi U, Brambilla C, Ferrari L, Luini A, Greco M, Bartoli C, Coopmans de Yoldi G, Zucali R, Rilke F, *et al.* Primary chemotherapy to avoid mastectomy in tumors with diameters of three centimeters or more. *J Natl Cancer Inst* 1990;82:1539-45.

[38] 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;93:539-46.

[39] Tausch C, Konstantiniuk P, Kugler F, Reitsamer R, Roka S, Postlberger S, Haid A. Sentinel Lymph Node Biopsy After Preoperative Chemotherapy for Breast Cancer: Findings From the Austrian Sentinel Node Study Group. *Ann Surg Oncol* 2006.

[40] Lee S, Kim EY, Kang SH, Kim SW, Kim SK, Kang KW, Kwon Y, Shin KH, Kang HS, Ro J, Lee ES. Sentinel node identification rate, but not accuracy, is significantly decreased after preoperative chemotherapy in axillary node-positive breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2007;102:283-8.

[41] Kinoshita T. Sentinel lymph node biopsy is feasible for breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer* 2007; 14:10-5.

[42] Gimbergues P, Abrial C, Durando X, Le Bouedec G, Cachin F, Penault-Llorca F, Mouret-Reynier MA, Kwiatkowski F, Maublant J, Tchirkov A, Dauplat J. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy is accurate in breast cancer patients with a clinically negative axillary nodal status at presentation. *Ann Surg Oncol* 2008;15:1316-21.

[43] Classe JM, Bordes V, Campion L, Mignotte H, Dravet F, Leveque J, Sagan C, Dupre PF, Body G, Giard S. Sentinel lymph

node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for advanced breast cancer: results of Ganglion Sentinelle et Chimiotherapie Neoadjuvante, a French prospective multicentric study. *J Clin Oncol* 2009;27:726-32.

[44] Tanaka Y, Maeda H, Ogawa Y, Nishioka A, Itoh S, Kubota K, Ue H, Nakatani K, Sasaguri S. Sentinel node biopsy in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Oncol Rep* 2006;15:927-31.

[45] Shen J, Gilcrease MZ, Babiera GV, Ross MI, Meric-Bernstam F, Feig BW, Kuerer HM, Francis A, Ames FC, Hunt KK. Feasibility and accuracy of sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy in breast cancer patients with documented axillary metastases. *Cancer* 2007;109:1255-63.

[46] Newman EA, Sabel MS, Nees AV, Schott A, Diehl KM, Cimmino VM, Chang AE, Kleer C, Hayes DF, Newman LA. Sentinel lymph node biopsy performed after neoadjuvant chemotherapy is accurate in patients with documented node-positive breast cancer at presentation. *Ann Surg Oncol* 2007;14:2946-52.

[47] Giard S. Mise à jour des recommandations sur la pratique clinique du ganglion sentinelle : Saint-Paul-de-Vence 2009. Compte-rendu du cours francophone de cancérologie Saint-Paul-de-Vence 2009:595-598.

[48] Balu-Maestro C. Mise à jour des recommandations sur la pratique clinique du ganglion sentinelle : Saint-Paul-de-Vence 2009. Compte-rendu du cours francophone de cancérologie Saint-Paul-de-Vence 2009:561-567.

[49] Alvarez S, Anorbe E, Alcorta P, Lopez F, Alonso I, Cortes J. Role of sonography in the diagnosis of axillary lymph node metastases in breast cancer: a systematic review. *AJR Am J Roentgenol* 2006;186:1342-8.

[50] Deurloo EE, Tanis PJ, Gilhuijs KG, Muller SH, Kroger R, Peterse JL, Rutgers EJ, Valdes Olmos R, Schultze Kool LJ. Reduction in the number of sentinel lymph node procedures by preoperative ultrasonography of the axilla in breast cancer. *Eur J Cancer* 2003; 39:1068-73.

[51] Esen G, Gurses B, Yilmaz MH, Ilvan S, Ulus S, Celik V, Farahmand M, Calay OO. Gray scale and power Doppler US in the preoperative evaluation of axillary metastases in breast cancer patients with no palpable lymph nodes. *Eur Radiol* 2005;15:1215-23.

- [52] Khan A, Sabel MS, Nees A, Diehl KM, Cimmino VM, Kleer CG, Schott AF, Hayes DF, Chang AE, Newman LA. Comprehensive axillary evaluation in neoadjuvant chemotherapy patients with ultrasonography and sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2005; 12:697-704.
- [53] Schrenk P, Tausch C, Wolff S, Bogner S, Fridrik M, Wayand W. Sentinel node mapping performed before preoperative chemotherapy may avoid axillary dissection in breast cancer patients with negative or micrometastatic sentinel nodes. *Am J Surg* 2008;196:176-83.
- [54] Mertz L, Mathelin C, Marin C, Gairard B, Chenard MP, Brettes JP, Bellocq JP, Constantinesco A. Subareolar injection of 99m-Tc sulfur colloid for sentinel nodes identification in multifocal invasive breast cancer. *Bull Cancer* 1999;86:939-45.
- [55] Tousimis E, Van Zee KJ, Fey JV, Hoque LW, Tan LK, Cody HS, 3rd, Borgen PI, Montgomery LL. The accuracy of sentinel lymph node biopsy in multicentric and multifocal invasive breast cancers. *J Am Coll Surg* 2003;197:529-35.
- [56] Goyal A, Newcombe RG, Mansel RE, Chetty U, Ell P, Fallowfield L, Kissin M, Sibbering M. Sentinel lymph node biopsy in patients with multifocal breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2004;30:475-9.
- [57] Knauer M, Konstantiniuk P, Haid A, Wenzl E, Riegler-Keil M, Postlberger S, Reitsamer R, Schrenk P. Multicentric breast cancer: a new indication for sentinel node biopsy--a multi-institutional validation study. *J Clin Oncol* 2006;24:3374-80.
- [58] Ferrari A, Dionigi P, Rovera F, Boni L, Limonta G, Garancini S, De Palma D, Dionigi G, Vanoli C, Diurni M, Carcano G, Dionigi R. Multifocality and multicentricity are not contraindications for sentinel lymph node biopsy in breast cancer surgery. *World J Surg Oncol* 2006;4:79.
- [59] D'Eredita G, Giardina C, Ingravallo G, Rubini G, Lattanzio V, Berardi T. Sentinel lymph node biopsy in multiple breast cancer using subareolar injection of the tracer. *Breast* 2007;16:316-22.
- [60] Holwitt DM, Gillanders WE, Aft RL, Eberlein TJ, Margenthaler JA. Sentinel lymph node biopsy in patients with multicentric/multifocal breast cancer: low false-negative rate and lack of axillary recurrence. *Am J Surg* 2008;196:562-5.
- [61] Kim HJ, Lee JS, Park EH, Choi SL, Lim WS, Chang MA, Ku BK, Gong GY, Son BH, Ahn SH. Sentinel node biopsy in patients with multiple breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008;109:503-6.
- [62] Giard S. Mise à jour des recommandations sur la pratique clinique du ganglion sentinelle : Saint-Paul-de-Vence 2009. *Compte-rendu du cours francophone de cancérologie Saint-Paul-de-Vence 2009*:591-593.
- [63] Haigh PI, Hansen NM, Qi K, Giuliano AE. Biopsy method and excision volume do not affect success rate of subsequent sentinel lymph node dissection in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2000;7:21-7.
- [64] Tafta L, Lannin DR, Swanson MS, Van Eyk JJ, Verbanac KM, Chua AN, Ng PC, Edwards MS, Halliday BE, Henry CA, Sommers LM, Carman CM, Molin MR, Yurko JE, Perry RR, Williams R. Multicenter trial of sentinel node biopsy for breast cancer using both technetium sulfur colloid and isosulfan blue dye. *Ann Surg* 2001;233:51-9.
- [65] Wong SL, Edwards MJ, Chao C, Tuttle TM, Noyes RD, Carlson DJ, Laidley AL, McGlothlin TQ, Ley PB, Brown CM, Glaser RL, Pennington RE, Turk PS, Simpson D, McMasters KM. The effect of prior breast biopsy method and concurrent definitive breast procedure on success and accuracy of sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2002;9:272-7.
- [66] Heuts EM, van der Ent FW, Kengen RA, van der Pol HA, Hulsewe KW, Hoofwijk AG. Results of sentinel node biopsy not affected by previous excisional biopsy. *Eur J Surg Oncol* 2006;32:278-81.
- [67] Celebioglu F, Frisell J, Danielsson R, Bergkvist L. Sentinel node biopsy in non-palpable breast cancer and in patients with a previous diagnostic excision. *Eur J Surg Oncol* 2007;33:276-80.
- [68] Ansari B, Ogston SA, Purdie CA, Adamson DJ, Brown DC, Thompson AM. Meta-analysis of sentinel node biopsy in ductal carcinoma *in situ* of the breast. *Br J Surg* 2008;95:547-54.
- [69] Houssami N, Ciatto S, Ellis I, Ambrogetti D. Underestimation of malignancy of breast core-needle biopsy: concepts and precise overall

and category-specific estimates. *Cancer* 2007; 109:487-95.

[70] Adamovich TL, Simmons RM. Ductal carcinoma *in situ* with microinvasion. *Am J Surg* 2003;186:112-6.

[71] Cohen C, Houvenaeghel G. Mise à jour des recommandations sur la pratique clinique du ganglion sentinelle : Saint-Paul-de-Vence 2009. *Compte-rendu du cours francophone de cancérologie Saint-Paul-de-Vence 2009*:609-619.

[72] Klauber-DeMore N, Tan LK, Liberman L, Kaptain S, Fey J, Borgen P, Heerdt A, Montgomery L, Paglia M, Petrek JA, Cody HS, Van Zee KJ. Sentinel lymph node biopsy: is it indicated in patients with high-risk ductal carcinoma-in-situ and ductal carcinoma-in-situ with microinvasion? *Ann Surg Oncol* 2000; 7:636-42.

[73] Cox CE, Nguyen K, Gray RJ, Salud C, Ku NN, Dupont E, Hutson L, Peltz E, Whitehead G, Reintgen D, Cantor A. Importance of lymphatic mapping in ductal carcinoma *in situ* (DCIS): why map DCIS? *Am Surg* 2001;67:513-9; discussion 519-21.

[74] Intra M, Zurrida S, Maffini F, Sonzogni A, Tifiro G, Gennari R, Arnone P, Bassani G, Opazo A, Paganelli G, Viale G, Veronesi U. Sentinel lymph node metastasis in micro-invasive breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2003; 10:1160-5.

[75] Buttarelli M, Houvenaeghel G, Martino M, Rossi I, Ronda I, Ternier F, Tallet A, Jacquemier J. Interest of sentinel lymph node biopsy for the staging of ductal carcinoma *in situ*. *Ann Chir* 2004;129:508-12.

[76] Giard S, Chauvet MP, Houpeau JL, Baranzelli MC, Carpentier P, Fournier C, Belkacemi Y, Bonneterre J. Sentinel node biopsy without systematic axillary dissection: study about 1 000 procedures. *Gynecol Obstet Fertil* 2005;33:213-9.

[77] Camp R, Feezor R, Kasraeian A, Cendan J, Schell S, Wilkinson E, Copeland E, Lind S. Sentinel lymph node biopsy for ductal carcinoma *in situ*: an evolving approach at the University of Florida. *Breast J* 2005;11:394-7.

[78] Katz A, Gage I, Evans S, Shaffer M, Fleury T, Smith FP, Flax R, Drogula C, Petrucci P, Magnant C. Sentinel lymph node positivity of patients with ductal carcinoma *in situ* or microinvasive breast cancer. *Am J Surg* 2006; 191:761-6.

[79] Sakr R, Antoine M, Barranger E, Dubernard G, Salem C, Darai E, Uzan S. Value of sentinel lymph node biopsy in breast ductal carcinoma *in situ* upstaged to invasive carcinoma. *Breast J* 2008;14:55-60.

[80] Van la Parra RF, Ernst MF, Barneveld PC, Broekman JM, Rutten MJ, Bosscha K. The value of sentinel lymph node biopsy in ductal carcinoma *in situ* (DCIS) and DCIS with microinvasion of the breast. *Eur J Surg Oncol* 2008;34:631-5.

[81] Dominguez FJ, Golshan M, Black DM, Hughes KS, Gadd MA, Christian R, Lesnikoski BA, Specht M, Michaelson J, Smith BL. Sentinel node biopsy is important in mastectomy for ductal carcinoma *in situ*. *Ann Surg Oncol* 2008;15:268-73.

[82] Tunon-de-Lara C, Giard S, Buttarelli M, Blanchot J, Classe JM, Baron M, Monnier B, Houvenaeghel G. Sentinel node procedure is warranted in ductal carcinoma *in situ* with high risk of occult invasive carcinoma and micro-invasive carcinoma treated by mastectomy. *Breast J* 2008;14:135-40.

[83] Houvenaeghel G. Mise à jour des recommandations sur la pratique clinique du ganglion sentinelle : Saint-Paul-de-Vence 2009. *Compte-rendu du cours francophone de cancérologie Saint-Paul-de-Vence 2009*:622-633.

[84] Veronesi P, Intra M, Vento AR, Naninato P, Caldarella P, Paganelli G, Viale G. Sentinel lymph node biopsy for localised ductal carcinoma *in situ*? *Breast* 2005;14:520-2.

[85] Le Bouedec G, de Lapasse C, Mishellany F, Chene G, Michy T, Gimbergues P, Dauplat J. Ductal carcinoma *in situ* of the breast with microinvasion. Role of sentinel lymph node biopsy. *Gynecol Obstet Fertil* 2007;35:317-22.

[86] Zavotsky J, Hansen N, Brennan MB, Turner RR, Giuliano AE. Lymph node metastasis from ductal carcinoma *in situ* with microinvasion. *Cancer* 1999;85:2439-43.

[87] Houvenaeghel G, Nos C, Mignotte H, Classe JM, Giard S, Rouanet P, Lorca FP, Jacquemier J, Bardou VJ. Micrometastases in sentinel lymph node in a multicentric study: predictive factors of nonsentinel lymph node involvement--Groupe des chirurgiens de la fédération des centres de lutte contre le cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:1814-22.

[88] Lorand S, Lavoué V, Tas P, Foucher F, Mesbah H, Rouquette S, Bendavid C, Coué O,

Porée P, Leveque J. Intraoperative Touch Imprint Cytology of axillary sentinel nodes for breast cancer: a series of 355 procedures. *Breast* 2010: In press.

[89] Zgajnar J, Frkovic-Grazio S, Besic N, Hocevar M, Videgar-Kralj B, Gerljevic A, Pogacnik A. Low sensitivity of the touch imprint cytology of the sentinel lymph node in breast cancer patients—results of a large series. *J Surg Oncol* 2004;85:82-6; discussion 87.

[90] Tew K, Irwig L, Matthews A, Crowe P, Macaskill P. Meta-analysis of sentinel node imprint cytology in breast cancer. *Br J Surg* 2005;92:1068-80.

[91] Flett MM, Going JJ, Stanton PD, Cooke TG. Sentinel node localization in patients with breast cancer. *Br J Surg* 1998;85:991-3.

[92] Nagashima T, Suzuki M, Yagata H, Nikaido T, Horiuchi F, Koda K, Miyazaki M. Intraoperative cytologic diagnosis of sentinel node metastases in breast cancer. *Acta Cytol* 2003;47:1028-32.

[93] Tanis PJ, Boom RP, Koops HS, Faneyte IF, Peterse JL, Nieweg OE, Rutgers EJ, Tiebosch AT, Kroon BB. Frozen section investigation of the sentinel node in malignant melanoma and breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2001;8:222-6.

[94] Van Diest PJ, Torrenge H, Borgstein PJ, Pijpers R, Bleichrodt RP, Rahusen FD, Meijer S. Reliability of intraoperative frozen section and imprint cytological investigation of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Histopathology* 1999;35:14-8.

[95] Motomura K, Inaji H, Komoike Y, Kasugai T, Nagumo S, Noguchi S, Koyama H. Intraoperative sentinel lymph node examination by imprint cytology and frozen sectioning during breast surgery. *Br J Surg* 2000;87:597-601.

[96] Hill AD, Tran KN, Akhurst T, Yeung H, Yeh SD, Rosen PP, Borgen PI, Cody HS 3rd. Lessons learned from 500 cases of lymphatic mapping for breast cancer. *Ann Surg* 1999;229:528-35.

[97] van de Vrande S, Meijer J, Rijnders A, Klinkenbijn JH. The value of intraoperative frozen section examination of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2009;35:276-80.

[98] Cserni G. Effect of increasing the surface sampled by imprint cytology on the intraoperative assessment of axillary sentinel lymph nodes in breast cancer patients. *Am Surg* 2003;69:419-23.

[99] Chao C, Wong SL, Tuttle TM, Noyes RD, Carlson DJ, Ley P, McGlothlin T, Laidley A, Simpson D, Edwards MJ, McMasters KM. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: improvement in results over time. *Breast J* 2004;10:337-44.

[100] Creager AJ, Geisinger KR, Perrier ND, Shen P, Shaw JA, Young PR, Case D, Levine EA. Intraoperative imprint cytologic evaluation of sentinel lymph nodes for lobular carcinoma of the breast. *Ann Surg* 2004;239:61-6.

[101] Jacquemier J. Mise à jour des recommandations sur la pratique clinique du ganglion sentinelle : Saint-Paul-de-Vence 2009. *Compte-rendu du cours francophone de cancérologie Saint-Paul-de-Vence* 2009:587-590.

[102] Visser M, Jiwa M, Horstman A, Brink AA, Pol RP, van Diest P, Snijders PJ, Meijer CJ. Intra-operative rapid diagnostic method based on CK19 mRNA expression for the detection of lymph node metastases in breast cancer. *Int J Cancer* 2008;122:2562-7.

[103] Tamaki Y, Akiyama F, Iwase T, Kaneko T, Tsuda H, Sato K, Ueda S, Mano M, Masuda N, Takeda M, Tsujimoto M, Yoshidome K, Inaji H, Nakajima H, Komoike Y, Kataoka TR, Nakamura S, Suzuki K, Tsugawa K, Wakasa K, Okino T, Kato Y, Noguchi S, Matsuura N. Molecular detection of lymph node metastases in breast cancer patients: results of a multicenter trial using the one-step nucleic acid amplification assay. *Clin Cancer Res* 2009;15:2879-84.

[104] Martin Martinez MD, Veys I, Majaj S, Lespagnard L, Schobbens JC, Rouas G, Filippov V, Noterman D, Hertens D, Feoli F, Bourgeois P, Durbecq V, Larsimont D, Nogaret JM. Clinical validation of a molecular assay for intraoperative detection of metastases in breast sentinel lymph nodes. *Eur J Surg Oncol* 2009;35:387-92.

[105] Julian TB, Blumencranz P, Deck K, Whitworth P, Berry DA, Berry SM, Rosenberg A, Chagpar AB, Reintgen D, Beitsch P, Simmons R, Saha S, Mamounas EP, Giuliano A. Novel intraoperative molecular test for sentinel lymph node metastases in patients with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:3338-45.

[106] Nos C, Harding-MacKean C, Freneaux P, Trie A, Falcou MC, Sastre-Garau X, Clough KB. Prediction of tumour involvement in remaining axillary lymph nodes when the

sentinel node in a woman with breast cancer contains metastases. *Br J Surg* 2003;90:1354-60.

[107] Olson JA, Jr., McCall LM, Beitsch P, Whitworth PW, Reintgen DS, Blumencranz PW, Leitch AM, Saha S, Hunt KK, Giuliano AE. Impact of immediate *versus* delayed axillary node dissection on surgical outcomes in breast cancer patients with positive sentinel nodes: results from American College of Surgeons Oncology Group Trials Z0010 and Z0011. *J Clin Oncol* 2008;26:3530-5.

[108] Goyal A, Newcombe RG, Chhabra A, Mansel RE. Morbidity in breast cancer patients with sentinel node metastases undergoing delayed axillary lymph node dissection (ALND) compared with immediate ALND. *Ann Surg Oncol* 2008;15:262-7.

[109] Moore MP, Kinne DW. Axillary lymphadenectomy: a diagnostic and therapeutic procedure. *J Surg Oncol* 1997;66:2-6.

[110] Sosa JA, Diener-West M, Gusev Y, Choti MA, Lange JR, Dooley WC, Zeiger MA. Association between extent of axillary lymph node dissection and survival in patients with stage I breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1998;5:140-9.

[111] Houvenaeghel G, Martino M, Jacquemier J, Moutardier V, Tallet A, Viens P, Puig B, Bardou VJ. Risk of stage underestimation of breast cancer by sentinel lymph node biopsy method. *Bull Cancer* 2003;90:467-73.

[112] Naik AM, Fey J, Gemignani M, Heerdt A, Montgomery L, Petrek J, Port E, Sacchini V, Sclafani L, VanZee K, Wagman R, Borgen PI, Cody HS 3rd. The risk of axillary relapse after sentinel lymph node biopsy for breast cancer is comparable with that of axillary lymph node dissection: a follow-up study of 4008 procedures. *Ann Surg* 2004;240:462-8; discussion 468-71.

[113] Jeruss JS, Winchester DJ, Sener SF, Brinkmann EM, Bilimoria MM, Barrera E, Jr., Alwawi E, Nickolov A, Schermerhorn GM, Winchester DJ. Axillary recurrence after sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2005;12:34-40.

[114] Van Zee KJ, Manasseh DM, Bevilacqua JL, Boolbol SK, Fey JV, Tan LK, Borgen PI, Cody HS, 3rd, Kattan MW. A nomogram for predicting the likelihood of additional nodal metastases in breast cancer patients with a positive sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2003;10:1140-51.

[115] Hwang RF, Krishnamurthy S, Hunt KK, Mirza N, Ames FC, Feig B, Kuerer HM, Singletary SE, Babiera G, Meric F, Akins JS, Neely J, Ross MI. Clinicopathologic factors predicting involvement of nonsentinel axillary nodes in women with breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2003;10:248-54.

[116] Chagpar AB, Scoggins CR, Martin RC, 2nd, Carlson DJ, Laidley AL, El-Eid SE, McGlothlin TQ, McMasters KM. Prediction of sentinel lymph node-only disease in women with invasive breast cancer. *Am J Surg* 2006;192:882-7.

[117] Coutant C, Olivier C, Lambaudie E, Fondrinier E, Marchal F, Guillemin F, Seince N, Thomas V, Leveque J, Barranger E, Darai E, Uzan S, Houvenaeghel G, Rouzier R. Comparison of models to predict nonsentinel lymph node status in breast cancer patients with metastatic sentinel lymph nodes: a prospective multicenter study. *J Clin Oncol* 2009;27:2800-8.

[118] Alran S, De Rycke Y, Fourchette V, Charitansky H, Laki F, Falcou MC, Benamor M, Freneaux P, Salmon RJ, Sigal-Zafrani B. Validation and limitations of use of a breast cancer nomogram predicting the likelihood of non-sentinel node involvement after positive sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2007;14:2195-201.

[119] 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.

[120] Keleher A, Wendt R, 3rd, Delpassand E, Stachowiak AM, Kuerer HM. The safety of lymphatic mapping in pregnant breast cancer patients using Tc-99m sulfur colloid. *Breast J* 2004;10:492-5.

[121] Jepson AS, Fentiman IS. Male breast cancer. *Int J Clin Pract* 1998;52:571-6.

[122] Borgen PI, Wong GY, Vlamis V, Potter C, Hoffmann B, Kinne DW, Osborne MP, McKinnon WM. Current management of male breast cancer. A review of 104 cases. *Ann Surg* 1992;215:451-7; discussion 457-9.

[123] Port ER, Fey JV, Cody HS 3rd, Borgen PI. Sentinel lymph node biopsy in patients with male breast carcinoma. *Cancer* 2001;91:319-23.

[124] Albo D, Ames FC, Hunt KK, Ross MI, Singletary SE, Kuerer HM. Evaluation of lymph node status in male breast cancer patients: a role for sentinel lymph node biopsy. *Breast Cancer Res Treat* 2003;77:9-14.

[125] Chung MH, Ye W, Giuliano AE. Role for sentinel lymph node dissection in the management of large (\geq 5 cm) invasive breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2001;8:688-92.