

Descritores

Biópsia de linfonodo
sentinela
Neoplasias da mama

Keywords

Sentinel lymph node biopsy
Breast neoplasms

Estado atual da biópsia do linfonodo sentinela

Sentinel lymph node biopsy in breast cancer

Eduardo Camargo Millen¹, Marcelo Madeira², André Mattar², Renata Reis Pinto³, Luiz Henrique Gebrim²

RESUMO

A biópsia do linfonodo sentinela (LS) tornou-se procedimento padrão para a avaliação do *status* axilar nos casos de câncer de mama inicial. Esse procedimento foi validado por vários estudos, com uma acurácia média de 95%. O objetivo deste artigo de atualização foi analisar os resultados mais recentes e as dúvidas que ainda são reportadas na literatura a respeito do uso da biópsia do LS no tratamento cirúrgico do câncer de mama.

ABSTRACT

The sentinel lymph node biopsy has become the standard procedure to the axillary status evaluation in early breast cancer. This procedure has been validated by several studies with an accuracy of 95%. The aim of this update article was to analyze the most recently results and open problems reported in literature about the use of sentinel node biopsy in breast cancer surgical treatment.

Introdução

A biópsia do linfonodo sentinela (BLS) tornou-se o procedimento padrão para estadiamento axilar em pacientes com câncer inicial da mama, sem evidência de comprometimento linfonodal axilar (N0)¹. Diversos estudos demonstraram sua acurácia em predizer de forma fidedigna o status linfonodal axilar²⁻⁵.

Conceito

O LS é o primeiro linfonodo que recebe a drenagem linfática da mama⁶.

Considerações preliminares

Admite-se a existência de um grupamento de três a cinco linfonodos situado no nível I, que preferencialmente drenam para o nível II (segundo grupamento) ou mesmo, em raras situações,

¹ Disciplina de Mastologia do Departamento de Ginecologia da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – São Paulo (SP), Brasil; Faculdade de Medicina do Centro Universitário de Volta Redonda – UniFOA – Volta Redonda (RJ), Brasil.

² Disciplina de Mastologia do Departamento de Ginecologia da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – São Paulo (SP), Brasil; Centro de Referência da Saúde da Mulher do Hospital Pérola Byington, São Paulo (SP), Brasil.

³ Disciplina de Mastologia do Departamento de Ginecologia da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – São Paulo (SP), Brasil.

Os autores declaram inexistência de conflitos de interesse.

Endereço para correspondência: Eduardo C. Millen – Avenida das Américas 700 – Citta America Office – Bloco 3 – Sala 133 – CEP 22640-100 – Rio de Janeiro (RJ) – e-mail: eduardomillen@uol.com.br

Recebido em: 01/04/2009. **Aceito em:** 01/02/2010

comunicam-se diretamente com o nível III, explicando a baixa incidência do fenômeno de *skip metastasis*^{7,8}.

O número de linfonodos sentinelas removido é inversamente proporcional ao risco de falso negativo do método. Diversos autores demonstraram que o risco de falso negativo é de 1% quando três linfonodos são ressecados e aumenta até 15% quando apenas um é removido^{2-4,9}. Goyal et al.⁹ demonstraram que 99,6% dos linfonodos positivos encontravam-se entre os quatro primeiros linfonodos ressecados.

Diversos estudos realizados contribuíram para o refinamento dos aspectos técnicos, aumento da acurácia e consequente redução da incidência de falso negativo do método. Esses estudos comprovaram que o índice de recorrência axilar após a BLS é comparável à da linfadenectomia (de 0% a 1,4%), o que consagra o método como de escolha na avaliação de pacientes N0¹⁰.

A sensibilidade e especificidade dos métodos empregados (corante azul patente, radioguiado ou combinado) foram semelhantes em diversos estudos²⁻⁴. Porém, o uso exclusivo do corante pode determinar ressecção de maior número de linfonodos, comparado com o método radioguiado, identifica com maior precisão menor número de linfonodos e contribui para manter a baixa morbidade do método²⁻⁴.

Indicações e contraindicações atuais

Evidência de comprometimento clínico axilar

A presença de adenopatia axilar, clinicamente evidente ou comprovada citologicamente, representa contraindicação absoluta à realização do método¹¹.

O estudo NSABP B-04 demonstrou, todavia, que até 30% dos linfonodos considerados clinicamente positivos podem representar erro de avaliação clínica e não apresentar metástases ao exame histológico¹². Em estudo realizado no *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* (MSKCC), Specht et al.¹³ demonstraram que o exame clínico axilar falhou em prever o comprometimento axilar em 41% das 106 pacientes suspeitas de comprometimento ganglionar.

A realização de biópsia percutânea guiada por ultrassonografia pode detectar até 50% dos linfonodos positivos suspeitos clinicamente e, dessa forma, direcionar para a realização de linfadenectomia². Nos casos em que a citologia resultar negativa, ou naqueles de baixa suspeição clínica, a (BLS) deve ser proposta. Porém, considera-se maior possibilidade de falso negativo, devido à obstrução linfática provocada por possíveis êmbolos tumorais. A palpação minuciosa da axila, com consequente ressecção de linfonodos suspeitos, reduz essa possibilidade consideravelmente^{13,14}.

História de alergia ao azul patente ou ao coloide utilizado no método radioguiado representa contraindicação à técnica

com a substância causadora. Não existe reação cruzada entre as substâncias. Porém, pacientes com reação ao *Blue Dye* não devem utilizar azul patente pelo risco de reação cruzada. A ocorrência de reações anafiláticas intraoperatórias consequentes ao *Blue Dye* é descrita em até 2,7%^{11,15}. Quatro mil pacientes foram incluídas no estudo NSABP B-32, e a incidência de reações anafiláticas ao *Blue Dye* foi de 0,7%³.

Biópsia do linfonodo sentinela após cirurgias prévias

Inicialmente considerada contraindicação relativa, a presença de cirurgias mamárias e/ou axilares prévias associava-se à possibilidade de ruptura do sistema linfático e maior risco de falso negativo^{11,16}.

Recentemente, diversas publicações demonstraram que sensibilidade, falso negativo e acurácia do método independem do tipo de biópsia e do volume de tecido retirado¹⁷⁻²¹. Recomenda-se, preferencialmente, a realização de linfocintigrafia pré-operatória nesse grupo de pacientes, especialmente quando maior quantidade de tecido foi ressecada, devido à possibilidade de marcação de linfonodos sentinelas extra-axilares^{11,18}.

Sabe-se que de 10% a 15% das pacientes submetidas à cirurgia conservadora e radioterapia para carcinomas *in situ* ou invasivos desenvolvem recidiva local durante o seguimento^{11,17,20}. Para estas, o tratamento habitual consiste na mastectomia simples ou de resgate. Port e colaboradores, em 2002, descreveram a identificação do (LS) em 75% das 32 pacientes com recidiva de carcinoma tratadas no *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (MSKCC). Identificou-se o LS em 87% das pacientes, quando a dissecação axilar prévia removeu menos de 10 linfonodos; e em 44% das pacientes, que tiveram mais de 10 linfonodos dissecados na cirurgia anterior. Em 75% das pacientes com LS negativo, a linfadenectomia axilar não encontrou nenhum outro linfonodo positivo. Descreve-se, ainda, sucesso na identificação do LS em paciente após mastectomia seguida de reconstrução com implante e BLS²⁰. Intra et al.¹⁷ descreveram a pesquisa de segunda BLS em 18 pacientes com recidiva ipsilateral e biópsia prévia do LS negativa. Observou-se correlação da marcação pré-operatória do LS e sua identificação no intra-operatório em todas as pacientes, comprovando a eficácia da técnica nesse grupo.

BLS da cadeia mamária interna

Embora a cadeia mamária interna represente rota de drenagem para os tumores das regiões central e medial da mama, a maioria dos tumores drena para a região axilar, independentemente da localização topográfica². Menos de 10% dos linfonodos acometidos encontram-se na cadeia mamária interna e, enquanto seu significado clínico ainda permanece desconhecido, a abordagem sistemática desta não representou vantagens em termo de sobrevida global²⁻⁴.

Micrometástases e células tumorais isoladas

A presença de micrometástases (< 2 mm) no LS continua alvo de controvérsias. Cserni et al.²², em recente meta-análise, demonstraram probabilidade de 15% de comprometimento de outros linfonodos axilares, na presença exclusiva de micrometástases no LS. Diante da presença de células tumorais isoladas ($< 0,2$ mm), o risco de acometimento de outros linfonodos é de 9%.

Viale et al.²³ quantificaram o risco de comprometimento linfonodal axilar de acordo com o tamanho das micrometástases. Quando < 1 mm, o risco de comprometimento axilar é de 15%. Quando > 1 mm, em até 36% das vezes, observam-se metástases em outros linfonodos axilares.

Desconhece-se, ainda, o significado clínico das células tumorais isoladas e, portanto, não se justifica a linfadenectomia axilar nessa situação².

Nos Estados Unidos, recomenda-se a linfadenectomia axilar de níveis I e II para os casos de micrometástases². Estudos recentes questionam a aplicabilidade de nomogramas que, por meio da análise de diversas variáveis, estabelece o risco de comprometimento linfonodal subsequente e o consequente benefício da linfadenectomia axilar nessas situações²⁴.

Nos casos em que a detecção de micrometástases ocorreu apenas no exame histológico, a omissão da linfadenectomia axilar subsequente pode ser proposta dependendo da proporção existente entre linfonodos com micrometástases e linfonodos ressecados. Quando esta ocorre no LS e não há outros linfonodos disponíveis para análise, ou ainda um único linfonodo livre além do comprometido, recomenda-se a linfadenectomia axilar. A exérese de dois a quatro linfonodos, além de aumentar a acurácia e reduzir o falso negativo do método, auxilia na decisão terapêutica dessas situações^{2,25}.

Aguarda-se a conclusão e publicação de três grandes estudos randomizados que compararam a linfadenectomia axilar *versus* a observação rigorosa para pacientes com micrometástases: o *International Breast Cancer Study Group* (IBCSG 23-01), *American College of Surgical Oncology Group* (ACOSOG- Z0011) e o estudo *After Lymphatic Mapping of the Axilla: Radiotherapy or Surgery* (AMAROS), estes com inclusão também de pacientes com comprometimento linfonodal por macrometástases.

Carcinoma ductal *in situ*

A presença de comprometimento de LS em pacientes com Carcinoma ductal *in situ* (CDIS) relaciona-se principalmente com micrometástases (metástase $> 0,2$ mm e < 2 mm) e células tumorais isoladas ($< 0,2$ mm), provavelmente de significado clínico irrelevante²⁶.

Intra et al.²⁷ descreveram a presença de metástases ao LS em 1,4% das 854 pacientes diagnosticadas com CDIS submetidas a BLS. Das 12 pacientes em que o LS resultou positivo, observou-se presença de micrometástases em 7 e macrometástases

em 5. No espécime de linfadenectomia axilar das 11 pacientes submetidas a esse tratamento, não se identificou nenhum outro linfonodo comprometido. Em quatro pacientes observou-se a presença de células tumorais isoladas. Todas as pacientes, que apresentaram metástases ao LS haviam sido submetidas a procedimento diagnóstico prévio, mais frequentemente a *core-biopsy*. O grau de diferenciação (comedo ou não comedo) não foi capaz de prever o comprometimento do LS. A presença de tumores extensos, palpáveis e biópsia prévia foi significativamente associada a metástases do LS.

Em suma, admite-se a realização da BLS para os casos de carcinomas *in situ* extensos, quando a proposta terapêutica for mastectomia^{22,26}. Nos casos em que o diagnóstico é realizado por biópsia percutânea com agulha grossa, e a extensão da lesão é maior do que 4 cm, deve-se realizá-la pelo risco frequente de subestimação do diagnóstico, isto é, de 15% a 30% das vezes com essa modalidade diagnóstica^{2,22,26,27}.

Biópsia do linfonodo sentinela e quimioterapia neoadjuvante

O emprego de quimioterapia (QT) neoadjuvante na última década possibilitou a ampliação da indicação de cirurgia conservadora, sobretudo naquelas que obtiveram resposta clínica e radiológica completa. Nessa situação, o tratamento padrão para controle axilar consiste na realização de linfadenectomia axilar dos níveis I e II. Em 50% a 58% dos casos em que a linfadenectomia foi empregada nessa situação, os linfonodos apresentaram-se livres de comprometimento²⁸.

O momento da realização da BLS para esse grupo, embora aceitável, ainda não foi definido²⁹.

A *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) não recomenda a realização da BLS em pacientes já submetidas à quimioterapia neoadjuvante em seu documento de consenso pela possibilidade de erradicação aleatória do comprometimento de linfonodos axilares não-correspondente ao padrão de disseminação ordenada esperado, o que resultaria em maior possibilidade de falso negativo do método. Recomenda-se, nessa situação, que a BLS seja realizada previamente à QT neoadjuvante³⁰.

De outra forma, sabe-se que a QT neoadjuvante possibilita *downstaging* em 20% a 40% das pacientes com axila clinicamente comprometida e resposta patológica completa (*pathological complete response* – PRC) em 32%³¹. O emprego da BLS após realização da QT neoadjuvante poderia evitar a linfadenectomia nesse grupo de pacientes.

Dados recentes de estudo multicêntrico randomizado demonstraram que o falso negativo do método é de 11,5%, comparável a outras situações rotineiramente empregadas. Nas pacientes, em que não foi observada resposta clínica axilar (N1 clínico), observou-se 15% de falso negativo, comparado a 9% quando ocorreu presença de resposta clínica axilar (N0). A acurácia do método na população total do estudo foi de 96,5%.

Nas pacientes N0, esta foi de 97,5% e 94% na presença de N1, o que demonstra a aplicabilidade do método nessa situação²⁹.

Biópsia do linfonodo sentinela na gestação

A prevalência do câncer de mama na gestação é de um entre três mil partos nos Estados Unidos, enquanto 0,2% e 3,8% dos casos de câncer de mama ocorrem em gestantes e lactantes, respectivamente³².

Embora a BLS seja escassa na literatura, diversos autores descrevem o sucesso de seu emprego durante a gestação e lactação com segurança para mãe e feto³²⁻³⁷. Em 2005, o Painel de Consenso da ASCO sobre LS contraindicou o emprego do método em gestantes com carcinoma de mama até que mais dados estivessem disponíveis³⁰.

Keleher et al.³⁵ observaram que a absorção máxima de radiação em fetos de gestantes submetidas a linfocintigrafia pré-operatória com doses de Tc-99 m entre 0,5 mCi a 2,5 mCi foi em torno de 4,3 mGy, muito abaixo dos 50 mGy considerados seguros para exposição fetal. De forma semelhante, Gentilini et al.³³ demonstraram biossegurança fetal e materna com comprovada eficácia do método em pacientes submetidas a BLS no Instituto Europeu de Oncologia (IEO). A utilização de azul patente ou *isosulfan blue dye* durante a gestação é contraindicada pelos relatos de reação anafilática e falta de estudos sobre teratogenicidade da droga³⁶.

De acordo com o consenso internacional sobre carcinoma e gravidez realizado em 2006, após minuciosa revisão dos estudos publicados sobre segurança do método na gestação, concluiu-se que a realização da BLS nessa situação deve ser oferecida com a utilização de Tc-99 m³⁶.

Referências

- Cody HS. Clinical aspects of sentinel node biopsy. *Breast Cancer Res.* 2001;3(2):104-8.
- Benson JR, della Rovere GQ; Axilla Management Consensus Group. Management of the axilla in women with breast cancer. *Lancet Oncol.* 2007;8(4):331-48.
- Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Ashikaga T, et al. 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(10):881-8.
- 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.
- Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Galimberti V, Luini A, Zurrada S, et al. Sentinel lymph node biopsy and axillary dissection in breast cancer: results in a large series. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91(4):368-73.
- Borgstein PJ, Meijer S, Pijpers RJ, van Diest PJ. Functional lymphatic anatomy for sentinel node biopsy in breast cancer: echoes from the past and the periareolar blue method. *Ann Surg.* 2000;232(1):81-9.
- Romrell L, Bland K. Anatomy of the breast, axilla, chest wall and related metastatic sites. In: Bland KI, Copeland EM, editor. *The Breast*. Philadelphia: Saunders; 2004. p. 911-43.
- Veronesi U, Luini A, Galimberti V, Marchini S, Sacchini V, Rilke F. Extent of metastatic axillary involvement in 1446 cases of breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 1990;16(2):127-33.
- Goyal A, Newcombe RG, Mansel RE; Axillary Lymphatic Mapping Against Nodal Axillary Clearance (ALMANAC) Trialists Group. Clinical relevance of multiple sentinel nodes in patients with breast cancer. *Br J Surg.* 2005;92(4):438-42.
- Naik AM, Fey J, Gemignani M, Heerdt A, Montgomery L, Petrek J, et al. 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(3):462-8.
- Filippakis GM, Zografos G. Contraindications of sentinel lymph node biopsy: are there any really? *World J Surg Oncol.* 2007;5:10.
- Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med.* 2002;347(16):1233-41.
- Specht MC, Fey JV, Borgen PI, Cody HS. Is the clinically positive axilla in breast cancer really a contraindication to sentinel lymph node biopsy? *J Am Coll Surg.* 2005;200(1):10-4.
- Macmillan RD, Rampaul RS, Blamey RW. Sentinel node biopsy in breast cancer. *Lancet.* 2001;358(9295):1815.
- Scherer K, Studer W, Figueiredo V, Bircher AJ. Anaphylaxis to isosulfan blue and cross-reactivity to patent blue V: case report and review of the nomenclature of vital blue dyes. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;96(3):497-500.
- Feldman SM, Krag DN, McNally RK, Moor BB, Weaver DL, Klein P. Limitation in gamma probe localization of the sentinel node in breast cancer patients with large excisional biopsy. *J Am Coll Surg.* 1999;188(3):248-54.
- Intra M, Trifiro G, Viale G, Rotmensz N, Gentilini OD, Soteldo J, et al. Second biopsy of axillary sentinel lymph node for reappearing breast cancer after previous sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol.* 2005;12(11):895-9.
- Luini A, Galimberti V, Gatti G, Arnone P, Vento A, Trifiro G, et al. The sentinel node biopsy after previous breast surgery: preliminary results on 543 patients treated at the European Institute of Oncology. *Breast Cancer Res Treat.* 2005;89(2):159-63.
- Miner TJ, Shriver CD, Jaques DP, Maniscalco-Theberge ME, Krag DN. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: the role of previous biopsy on patient eligibility. *Am Surg.* 1999;65(6):493-8.
- Port ER, Fey J, Gemignani ML, Heerdt AS, Montgomery LL, Petrek JA, et al. Reoperative sentinel lymph node biopsy: a new option for patients with primary or locally recurrent breast carcinoma. *J Am Coll Surg.* 2002;195(2):167-72.
- 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; University of Louisville Breast Cancer Study Group. 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(3):272-7.
- Cserni G, Gregori D, Merletti F, Sapino A, Mano MP, Ponti A, et al. Meta-analysis of non-sentinel node metastases associated with micrometastatic sentinel nodes in breast cancer. *Br J Surg.* 2004;91(10):1245-52.

23. Viale G, Maiorano E, Pruner G, Mastropasqua MG, Valentini S, Galimberti V, et al. Predicting the risk for additional axillary metastases in patients with breast carcinoma and positive sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg.* 2005;241(2):319-25.
24. Van Zee KJ, Manasseh DM, Bevilacqua JL, Boolbol SK, Fey JV, Tan LK, et al. 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(10):1140-51.
25. Rescigno J, Taylor LA, Aziz MS, Axelrod DM, Bernik S, Vallejo CE, et al. Predicting negative axillary lymph node dissection in patients with positive sentinel lymph node biopsy: can a subset of patients be spared axillary dissection? *Breast Cancer Res Treat.* 2005;94:Suppl. 1:S35-6.
26. Klauber-DeMore N, Tan LK, Liberman L, Kaptain S, Fey J, Borgen P, et al. 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(9):636-42.
27. Intra M, Rotmensz N, Veronesi P, Colleoni M, Iodice S, Paganelli G, et al. Sentinel node biopsy is not a standard procedure in ductal carcinoma in situ of the breast: the experience of the European institute of oncology on 854 patients in 10 years. *Ann Surg.* 2008;247(2):315-9.
28. Bear HD, Anderson S, Brown A, Smith R, Mamounas EP, Fisher B, Margolese R, Theoret H, Soran A, Wickerham DL, Wolmark N; National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol.* 2003;21(22):4165-74.
29. Classe JM, Bordes V, Campion L, Mignotte H, Dravet F, Leveque J, et al. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for advanced breast cancer: results of Ganglion Sentinelle et Chimiothérapie Neoadjuvante, a French prospective multicentric study. *J Clin Oncol.* 2009;27(5):726-32.
30. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, Benson AB, Bodurka DC, Burstein HJ, et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(30):7703-20.
31. Kuerer HM, Sahin AA, Hunt KK, Newman LA, Breslin TM, Ames FC, et al. Incidence and impact of documented eradication of breast cancer axillary lymph node metastases before surgery in patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg.* 1999;230(1):72-8.
32. Mondini MM, Cuenca RE, Ollila DW, Stewart JH, Levine EA. Sentinel lymph node biopsy during pregnancy: initial clinical experience. *Ann Surg Oncol.* 2007;14(1):218-21.
33. Gentilini O, Cremonesi M, Trifirò G, Ferrari M, Baio SM, Caracciolo M, et al. Safety of sentinel node biopsy in pregnant patients with breast cancer. *Ann Oncol.* 2004;15(9):1348-51.
34. Gentilini O, Masullo M, Rotmensz N, Peccatori F, Mazzarol G, Smeets A, et al. Breast cancer diagnosed during pregnancy and lactation: biological features and treatment options. *Eur J Surg Oncol.* 2005;31(3):232-6.
35. 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(6):492-5.
36. Loibl S, von Minckwitz G, Gwyn K, Ellis P, Blohmer JU, Schlegelberger B, et al. Breast carcinoma during pregnancy. International recommendations from an expert meeting. *Cancer.* 2006;106(2):237-46.
37. Nicklas AH, Baker ME. Imaging strategies in the pregnant cancer patient. *Semin Oncol.* 2000;27(6):623-32.