

Biópsia do linfonodo sentinela para o câncer de mama com anestesia local

Sentinel node biopsy for breast cancer under local anesthesia

Ângelo Gustavo Zucca Matthes¹, René Aloísio da Costa Vieira¹, Fernando Yaeda de Melo², Marcelo Luiz H Mendonça³, Antonio Bailão Jr¹, Raphael Luiz Haikel¹, Sonia Moriguchi⁴, Ligia Maria Kerr⁵, Almir José Sarri⁶, Gilberto Uemura⁷

Descritores

Câncer de mama
Cirurgia conservadora da mama
Biópsia de linfonodo sentinela
Excisão de linfonodo
Anestesia local

Keywords

Breast cancer
Mastectomy, segmental
Sentinel lymph node biopsy
Lymph node excision
Anesthesia, local

RESUMO

Introdução: A técnica da biópsia do linfonodo sentinela (BLS) é considerada padrão-ouro como método preditor do comprometimento axilar para o câncer de mama. Entretanto, a avaliação perioperatória do linfonodo sentinela tem desvantagens. Tentando minimizar as desvantagens, alguns serviços começaram a realizar a pesquisa do linfonodo sentinela sob anestesia local. O objetivo principal deste trabalho prospectivo é demonstrar nossa experiência na pesquisa do linfonodo sentinela, realizada sob anestesia local, e demonstrar a viabilidade deste procedimento.

Métodos: Trata-se de um estudo prospectivo que tem como alvo as pacientes matriculadas na Fundação Pio XII – Hospital de Câncer de Barretos, as quais são portadoras de carcinoma da mama. As pacientes foram submetidas à biópsia do linfonodo sentinela sob anestesia local, no período de janeiro a novembro de 2009, conforme protocolo estabelecido. **Resultados:** No período de janeiro a dezembro de 2009, foram realizados 41 procedimentos da pesquisa de linfonodo sentinela sob anestesia local. Durante o procedimento sob anestesia local, a média dissecada foi de 2,4 (0-5) linfonodos. Em quatro casos, o resultado anatomopatológico dos linfonodos ressecados foi positivo; houve um caso para macrometástases e três restantes para micrometástases. Em todos os pacientes, o procedimento foi realizado sem intercorrências, utilizando-se de doses de anestésicos muito inferiores aos seus níveis tóxicos. Todos os pacientes evoluíram sem qualquer tipo de complicação intra ou pós-operatória. **Conclusão:** A pesquisa do linfonodo sentinela sob anestesia local é um procedimento factível que traz pouco desconforto para o paciente, devendo ser indicado sempre que possível. Apresenta inúmeras vantagens, comparando-se com a técnica sob anestesia geral.

ABSTRACT

Introduction: The technique of sentinel lymph node biopsy (SLB) is the gold standard method to predict the axillar status for breast cancer. However, the intraoperative evaluation of the sentinel lymph node has disadvantages. Some services, attempting to minimize these disadvantages, have begun to carry out the sentinel lymph node biopsy under local anesthesia. The aim of this prospective study is to demonstrate our experience in the sentinel lymph node biopsy, which was carried out under local an-

Trabalho realizado na Unidade de Mastologia do Hospital de Câncer de Barretos – Fundação Pio XII – HCB – Breast Unit/ SenoNetwork – Barretos (SP), Brasil.

¹ Departamento de Mastologia e Reconstrução Mamária do Hospital de Câncer de Barretos.

² Residente de Cirurgia Oncológica do Hospital de Câncer de Barretos.

³ Especializando em Mastologia do Hospital de Câncer de Barretos.

⁴ Departamento de Medicina Nuclear do Hospital de Câncer de Barretos.

⁵ Departamento de Anatomia Patológica do Hospital de Câncer de Barretos.

⁶ Departamento de Fisioterapia do Hospital de Câncer de Barretos.

⁷ Docente do Departamento de Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia, FMB-UNESP.

Endereço para correspondência: Angelo Gustavo Zucca Matthes – Departamento de Mastologia e Reconstrução Mamária – Hospital de Câncer de Barretos – Fundação Pio XII – Rua Antenor Duarte Vilella, 1.331 – Dr. Paulo Prata – CEP 14784-400 – Barretos (SP), Brasil – Tel./Fax: (17) 3321-6600 – E-mails: zucca.mamarec@hccancerbarretos.com.br ou anguz75@gmail.com

Recebido em: 24/03/2010. **Aceito em:** 01/10/2010

esthesia, and this procedure's feasibility. Methods: This is a prospective study that targets the patients enrolled in the Hospital de Câncer de Barretos, suffering from breast cancer. The patients underwent sentinel lymph node biopsy under local anesthesia from January to November, 2009, according to the established protocol. Results: From January to December, 2009, 41 research procedures were performed of the sentinel lymph node under local anesthesia. During the procedure under local anesthesia, the dissected average was 2.4 (0-5) lymph nodes. In four cases, the result of the resected pathological lymph nodes was positive; in one case for macrometastases; and the remaining three for micrometastases. In all patients, the procedure was performed uneventfully, using doses of anesthetic below their toxic levels. All patients survived without any complications intra- or postoperatively. Conclusion: The sentinel lymph node biopsy under local anesthesia is a feasible procedure that brings little discomfort to the patient, and should be indicated whenever possible. It has many advantages, when comparing with the technique under general anesthesia.

Introdução

Atualmente, a pesquisa do linfonodo sentinela (PLS) corresponde ao procedimento padrão para determinar o *status* axilar, em pacientes com câncer de mama em estágio precoce, e com axila clinicamente negativa, sendo o estado histológico dos linfonodos axilares, um importante indicador prognóstico em pacientes com câncer de mama¹. Esta técnica permite identificar, com poucos efeitos colaterais e poucas complicações, o comprometimento linfonodal axilar pela neoplasia, evitando-se, assim, o esvaziamento axilar desnecessário². A técnica é baseada no fato de que ocorre um envolvimento progressivo dos linfonodos axilares pelas células tumorais, havendo, portanto, uma correlação entre o *status* histológico do primeiro linfonodo que drena a neoplasia e o restante dos linfonodos axilares³.

A técnica consagrada consiste na realização da PLS sob anestesia geral, associada a uma cirurgia de quadrantectomia ou mastectomia. A realização de exame perioperatório por meio da técnica de congelamento, vai definir a necessidade da linfadenectomia axilar durante a mesma cirurgia, porém, a sensibilidade para detecção de macrometástases é de 90%, e para a detecção de micrometástase (invasão linfonodal de 0,2 mm a < 2 mm) é de 30%, não havendo consenso frente a melhor técnica de avaliação histológica-linfonodal⁴. Desta forma, a técnica da PLS tem suas desvantagens, apresentando taxa de falso-negativo na ordem de 29%, levando a paciente a se submeter a um novo procedimento cirúrgico com anestesia geral. Além disso, embora raro, há a possibilidade de casos de falso-positivo, levando a paciente a se submeter a uma cirurgia desnecessária⁴. Outras desvantagens são: a congelamento pode danificar o linfonodo, prejudicando o diagnóstico definitivo; o tempo de espera do resultado da congelamento, o que leva ao maior tempo anestésico e tempo de uso da sala cirúrgica².

Tentando minimizar as desvantagens, alguns serviços começaram a realizar a PLS sob anestesia local, na qual haveria uma redução na exposição à anestesia geral em pacientes com alto risco cirúrgico e, além disso, permitiria o conhecimento do estado linfonodal no pré-operatório, permitindo um melhor

planejamento cirúrgico sob anestesia geral, associado à diminuição da ansiedade, visto conhecimento prévio da necessidade ou não da linfadenectomia axilar completa⁵.

Há poucas informações na literatura médica avaliando a realização da PLS sob anestesia local. O objetivo principal deste trabalho é avaliar se a PLS com anestesia local é factível em nosso meio, e em pacientes do Sistema Único de Saúde (SUS).

Métodos

Estudo prospectivo, controlado, realizado em pacientes portadoras de câncer de mama, as quais estavam matriculadas na Fundação Pio XII – Hospital de Câncer de Barretos (HCB), no período de 1 de janeiro de 2009 a 30 de novembro de 2009. Foi realizada a PLS com anestesia local em mulheres que apresentavam axila clinicamente negativa, biópsia de carcinoma invasor e tamanho menor de 3 cm (EC I ou II – TNM/2002), ou achado radiológico associado à biópsia *core* ou aberta de carcinoma *in situ* (EC 0). A indicação de PLS para o carcinoma *in situ* ocorreu em função das lesões de alto grau, maiores de 2,5 cm, e pela presença de comedonecrose. Todas as pacientes apresentavam Índice de Karnofsky superior a 80% e *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) 0 ou 1.

O projeto, número 246-2009, foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa e todas as pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido, concordando com a realização do procedimento, sendo todas pacientes do SUS.

O procedimento foi realizado no Centro Cirúrgico de Pequenas Cirurgias do HCB, local este onde se encontra presente todo o material necessário para reversão/estabilização do paciente no caso de intercorrências relacionadas ao ato anestésico, bem como a procedimentos cirúrgicos e área para recuperação pós-anestésica. O material é regularmente checado em função dos parâmetros da Organização Nacional de Acreditação (ONA). Neste local, não se encontra presente um anestesista.

As pacientes foram monitorizadas durante o procedimento, sendo avaliada a saturação de oxigenação (oximetria de pulso),

frequência cardíaca (eletrocardiografia contínua) e pressão arterial. As pacientes foram submetidas à infusão endovenosa de midazolam diluído em água destilada, perfazendo uma concentração de 1 mg/mL. A dose inicial administrada foi de 2,5 mg, entre 5 a 10 minutos antes do início do procedimento^{6,7}. Foram administradas doses adicionais de 1 mg, quando necessário. Doses médias totais foram em torno de 3,5 mg. A anestesia local ocorreu por meio do uso associado de 20 mL de cloridrato de lidocaína à 2% (tempo de meia-vida: 1,6 horas), 20 mL de cloridrato de bupivacaína à 0,5%, sem vasoconstritor (tempo de meia-vida: 2,7 horas) diluído em 20 mL de água destilada, correspondendo a 60 mL de solução anestésica com características de início de ação rápido com efeito prolongado. Foram respeitadas as doses máximas recomendadas na literatura dos anestésicos locais utilizados: lidocaína com 7,0 mg/kg e para a bupivacaína, 3,0 mg/kg⁶.

Preferencialmente, utilizou-se a técnica marcação do linfonodo sentinela com técnica combinada (azul patente e fitato), porém, por razões logísticas, o mesmo não foi realizado em todos os pacientes. A técnica de injeção do tecnécio marcado (Tc^{99m}) segue protocolo do Departamento de Medicina Nuclear, com intervalo de 30 minutos a 24 horas antes do procedimento cirúrgico. O radiofármaco utilizado foi o fitato- Tc^{99m} , com atividade variando de 37 a 74 MBq (1 a 2 mCi), em volume de 0,1 a 0,2 mL. A injeção foi superficial, por via intra ou subdérmica na região periareolar, correspondente ao quadrante comprometido pela lesão mamária. Quando a apresentação da lesão foi multicêntrica, optou-se pela administração subareolar. Na técnica do azul patente, realizou-se injeção de 0,5 mL de patente azul na região subareolar da mama acometida, não se realizando massagem, e aguardando-se 15 minutos para o início do procedimento. O linfonodo sentinela foi identificado após coloração com azul patente e/ou pelo uso de *gamma probe*, sendo encaminhado separadamente para estudo histológico.

Os linfonodos sentinela, após serem ressecados, foram encaminhados ao Departamento de Anatomia Patológica e examinados segundo protocolo da Instituição. Linfonodos menores que 5 mm de espessura foram fixados sem cortes; aqueles entre 5 a 10 mm foram seccionados ao longo de seu maior eixo; e aqueles com espessura maior que 1 cm foram seccionados em intervalos de 3 a 4 mm. Os fragmentos foram então fixados em formolína à 10% e, posteriormente, incluídos em parafina. As amostras confeccionadas foram seccionadas a cada cinco micrômetros, com uso de um micrótomo, e foram colocadas em lâminas. As lâminas resultantes foram coradas com hematoxilina-eosina (HE). Na ausência de metástases, as amostras foram submetidas à análise imunoistoquímica com a utilização de anticorpos monoclonais AE1/AE3 para pesquisa de micrometástases.

Resultados

No período de 1 de janeiro de 2009 a 30 de novembro de 2009, foram realizados 41 procedimentos de PLS sob anestesia local. A idade das pacientes variou de 17 a 66 anos, com média de 54 anos.

O tamanho do tumor invasivo variou de 0,9 a 5 cm, com média de 2,9 cm. Com relação à doença da mama, a mama mais acometida foi a direita (51,2%), sendo a maioria dos casos T1 (51,2%), histologia ductal (82,9%), grau histológico Richardson-Bloom II (41,6%), com o grupo apresentado na Tabela 1.

A principal técnica adotada para marcação do linfonodo sentinela, foi a associação do azul patente com a Medicina Nuclear, a qual ocorreu em 85,3% (35) dos casos, sendo no restante utilizada a técnica exclusiva do Tc^{99m} . Em todos os pacientes, o procedimento foi realizado sem intercorrências, utilizando-se doses de anestésicos muito inferiores aos seus níveis tóxicos. Todos os pacientes evoluíram sem qualquer tipo de complicação intra ou pós-operatória.

Tabela 1. Características das pacientes

Categoria	Variável	Nº de pacientes	%
Lado do tumor	Direito	21	51,2
	Esquerdo	19	46,4
	Bilateral	1	2,4
Estadiamento	Tis	5	12,0
	Pré-cirúrgico	T1	21
	T2	15	36,8
Histologia	Ca ductal	34	82,9
	Ca lobular	4	9,8
	Ca coloide	2	4,9
	Ca ductal "in situ"	1	2,4
Grau histológico	GI	20	48,8
	GII	4	9,7
	GIII	17	41,5

O número de linfonodos ressecados variou de zero a cinco, com média de 2,4 linfonodos, ocorrendo um caso em que não foi possível a identificação do linfonodo sentinela tanto com o uso do azul patente, quanto com o uso de Tc^{99m}.

Frente ao anatomopatológico, observou-se em quatro (9,75%) casos, linfonodos positivos, sendo um caso para macrometástases e os três restantes para micrometástases. Todos os casos foram submetidos ao esvaziamento axilar subsequente. Em um caso houve ausência de malignidade nos demais linfonodos ressecados (paciente com micrometástases). Nos três casos restantes, a média de linfonodos positivos foi de 1,4.

Discussão

O tratamento cirúrgico do câncer de mama, evoluiu significativamente no final do último século com os avanços em relação aos tratamentos conservadores. Neste sentido, iniciaram-se discussões a respeito da real necessidade da dissecação axilar completa nos estádios iniciais, já que para os tumores ditos, T1, o índice de comprometimento axilar mostra-se inferior a 22%, e nos T1a, os quais são cada vez mais frequentes com os incrementos do rastreamento, é de 3%, revelando-se tal procedimento desnecessário em relação ao potencial de efeitos colaterais da linfadenectomia como parestesias, infecções e principalmente os seromas, presentes em 5 a 43% dos casos^{8,9}.

Neste sentido, em 1994, descreve-se a técnica da biópsia de linfonodo sentinela na mama, utilizando-se o corante vital, em mulheres com tumores iniciais, tendo como vantagem a possibilidade de se evitar o esvaziamento axilar. Caso o primeiro linfonodo axilar, ou seja, o sentinela, apresentasse-se corado, seria dissecado e examinado e se o exame anatomopatológico comprovasse ausência de células metastáticas, a dissecação axilar seria evitada¹⁰. Desta forma, o tratamento cirúrgico conservador ganhou mais um forte aliado e as pacientes mais uma excelente 'arma' terapêutica¹¹. Atualmente, a técnica da PLS ficou consagrada^{8,12-14}, encontrando-se associada a baixas taxas de recorrência^{15,16}, porém, algumas questões necessitam ser respondidas frente aos critérios de indicação^{17,18}, como, por exemplo, nas micrometástases¹⁹, nas quais fora de protocolos de pesquisa, ainda é obrigatório o esvaziamento axilar, e no carcinoma *in situ*, no qual procura-se definir sua utilização em casos selecionados^{20,21}. Na presente casuística, em um caso foi observada presença de micrometástases, não sendo encontrado, na linfadenectomia axilar, comprometimento neoplásico em outros linfonodos além do metastático.

O uso de corantes vitais ou de radiofármacos isolado ou concomitante é eficaz na determinação do sentinela. A associação de ambas as técnicas tem se mostrado útil, aumentando ainda mais os índices de detecção do sentinela, sendo responsável pela maior possibilidade de sucesso na detecção do linfonodo sentinela (Figura 1A e 1B)^{8,9,12}. A complicação mais grave

que pode ocorrer, principalmente associada à técnica do azul patente, é a anafilaxia, porém esta é rara^{22,23}. A técnica com Tc^{99m} permitiu avaliar a contagem antes do ato operatório e no caso de contagem baixa, contraindicar o procedimento com anestesia local, e mostrou-se segura nesta série. A associação do Tc^{99m} com o patente azul facilita a visualização cirúrgica, minimizando a manipulação axilar e otimizando o procedimento com anestesia local (Figura 2A e 2B).

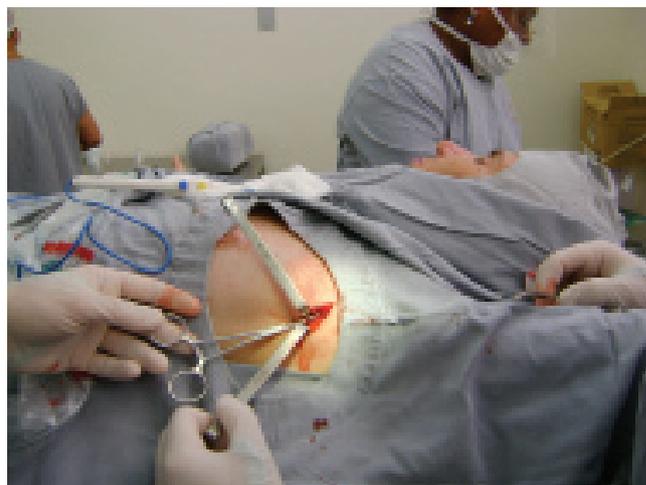
A técnica padrão da PLS ainda envolve procedimento realizado sob anestesia geral, com exame de congelação perioperatório e determinação, no momento da cirurgia, da necessidade de se realizar, ou não, o esvaziamento linfonodal axilar^{9,10}. Apesar de ser aceita como padrão para o tratamento do câncer de mama em estágio inicial^{12,13}, a técnica sob anestesia geral apresenta alguns inconvenientes: necessidade de anestesia geral, taxas de falso-negativo consideráveis, impossibilidade de um ótimo planejamento cirúrgico pré-operatório, expectativa dos pacientes e familiares pela dúvida pré-operatória se haverá necessidade de esvaziamento linfonodal axilar, entre outros. Devidos a estes fatores, poucos serviços iniciaram estudos para a realização da PLS sob anestesia local²⁴.



Figuras 1A e 1B. Identificação de linfonodo sentinela com azul e auxílio de sonda probe, aumentando a acurácia do procedimento.



Figuras 2A e B. Paciente submetida à identificação de linfonodo sentinela por linfocintigrafia, aguardando injeção retroareolar de azul patente, prévia ao procedimento com anestesia local.



Figuras 3A e B. Paciente durante biópsia de linfonodo sentinela com anestesia local.

Tabela 2. Comparação entre as técnicas de analgesia para a PLS

	Anestesia local	Anestesia geral
Custo	baixo	alto
Anestesta	dispensa	indispensável
Tempo cirúrgico	menor	maior
Internação	ambulatorial	eletiva
Congelação	independente	dependente

A técnica sob anestesia local permite o uso mais eficiente das salas cirúrgicas (Figura 3A e 3B), pois se a PLS previamente realizada foi negativa, a paciente é submetida ao procedimento na mama acometida; se positiva, é realizado o procedimento na mama acometida com o esvaziamento axilar, sem necessidade de se aguardar a congelação. Além disso, o procedimento pode ser realizado via ambulatorial, sem internação, fato que ocorreu nesta série. A tabela 2 mostra uma comparação entre o procedimento com ambas as formas de anestesia.

Geralmente, um exame de congelação para linfonodos leva em média 10 a 15 minutos. Todo esse período, aguardando-se um exame de congelação, leva a um prolongamento importante do ato cirúrgico, trazendo comprovadamente um aumento de custo com o procedimento e, sobretudo, da morbidade do paciente^{5,25}. Além disso, resta ao patologista trabalhar de forma “apressada” na tentativa de fornecer um diagnóstico de comprometimento linfonodal, ou não, em um curto espaço de tempo. Na literatura, são descritas taxas de falso-negativo na PLS no intraoperatório, por meio do método de congelação em até 29% dos casos¹². Neste estudo, três (75%) dos casos positivos foram para micrometástases, havendo, portanto, maiores chances de falso-negativo se tivesse sido realizado exame perioperatório por congelação. O principal inconveniente desses números reside no fato de que o paciente terá que ser submetido a novo procedimento cirúrgico sob anestesia geral – com seus inúmeros riscos – trazendo muita ansiedade e angústia para o paciente^{2,3,26}.

O uso da anestesia local também permitiria a realização da PLS em muitos serviços onde não se encontra disponível serviço de congelamento perioperatório, visto a necessidade e dificuldade de um patologista ágil e eficaz a curta distância.

A dificuldade em planejar, juntamente com o paciente, o procedimento cirúrgico, decidindo-se apenas durante o intra-operatório sobre a necessidade de linfadenectomia axilar, traz insegurança e preocupação para o paciente. Além disso, não permite um planejamento adequado pela equipe cirúrgica da melhor técnica para eventual oncoplástica ou reconstrução, se houver indicação²⁷. Há vários nomogramas no caso de micrometástases, porém, estes são baseados em probabilidades e o assunto ainda encontra-se em discussão^{27,28}.

Outro emprego útil, segundo alguns estudos, para a PLS sob anestesia local, seria para as pacientes com doença localmente avançada, com axila supostamente negativa, que serão submetidas à quimioterapia neoadjuvante, fornecendo informações precisas sobre o *status* linfonodal, o qual se encontraria alterado pós-quimioterapia devido à alteração da drenagem linfática^{1,4,25}.

Os estudos contra a anestesia local na PLS citam principalmente:

O procedimento pode ser doloroso para o paciente, impossibilitando, assim, muitas vezes, sua realização^{3,26}. Neste estudo, foi possível a realização do procedimento em todas as pacientes, sem intercorrências. O uso do midazolam permite um efeito ansiolítico e não-analgésico, portanto, a introdução de medicamentos como Fentanil poderia permitir um melhor controle algico, como já demonstrado na literatura^{2,3}. Contudo, este implicaria, segundo as normas da Instituição da presença de um anestesista na equipe, na atual conjuntura, sendo inviável. Também vale ressaltar que não foram realizadas avaliações por escalas objetivas de dor, sendo este enfoque meramente subjetivo no presente estudo. Há intenção de continuidade do estudo com incorporação de escalas de dor em um futuro próximo, e talvez com realizações de sedações monitoradas por um anestesiológico.

Os pacientes com linfonodo sentinela positivo precisam ser submetidos a dois procedimentos cirúrgicos; alguns pacientes podem preferir o procedimento único^{3,26}. Todas as pacientes foram esclarecidas sobre os riscos e benefícios de ambas as possibilidades, sendo de livre arbítrio a escolha da técnica para cada caso.

Um ponto de crítica na realização prévia da PLS formaria uma área de fibrose que dificultaria o procedimento de esvaziamento axilar³. Neste estudo, apesar do número reduzido de pacientes submetidos à linfadenectomia axilar, não foi observada tal dificuldade – fato esse confirmado por outros estudos semelhantes^{2,3}.

No presente estudo, as pacientes foram submetidas ao procedimento (PLS) sob anestesia local, respeitando-se, em todos os casos, as indicações e os limites tóxicos das drogas anestésicas e sedativas. O procedimento foi muito bem aceito por todas

as pacientes. Não houve qualquer complicação ou intercorrência intra ou pós-operatória. Todas as pacientes foram liberadas no máximo em até três horas do procedimento. Não houve maiores dificuldades para a realização do procedimento. Todas estas condições reforçam a possibilidade de, em nosso meio, com condições adequadas de suporte, a realização da PLS com anestesia local a pacientes do SUS.

Conclusão

A PLS sob anestesia local determinou pouco desconforto às pacientes, evitando a realização de segunda anestesia geral pelo esvaziamento axilar em 90,25% das pacientes avaliadas. Mostrou-se, em nosso meio, para pacientes do SUS, um procedimento factível e oncológicamente seguro. Ainda, permitiu-se a otimização do serviço, o que é considerado de grande volume.

Referências

1. Smidt ML, Janssen CMM, Barendregt WB, Wobbes T, Strobbe, LJ. Sentinel lymph node biopsy performed under local anesthesia is feasible. *Am J Surg*. 2004;187:684-7.
2. Luini A, Gatti G, Zurrada S, Galimberti V, Paganelli G, Naninato P, et al. The sentinel lymph node biopsy under local anesthesia in breast carcinoma: experience of the European Institute of Oncology and impact on quality of life. *Breast Cancer Res Treat*. 2005;89(1):69-74.
3. Luini A, Caldarella P, Gatti G, Veronesi P, Vento AR, Naninato P, et al. The sentinel node biopsy under local anesthesia in breast cancer: Advantages and problems, how the technique influenced the activity of a breast surgery department; update from the European Institute of Oncology with more than 1000 cases. *Breast*. 2007;16(5):527-32.
4. Gauthier T, Mollard J, Fermeaux V, Kapella M, Aubard Y. Axillary recurrence after negative lymph node biopsy under local anesthesia in breast cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2009;35(5):464-8.
5. Kongdan Y, Chirappapha P, Lertsithichai P. Effectiveness and reliability of sentinel lymph node biopsy under local anesthesia for breast cancer. *Breast*. 2008;17(5):528-31.
6. Lofstrom B. Aspects of pharmacology of local anesthetic agents. *Br J Anaesth*. 1970;42:194-206.
7. Badgwell JM, Heavner JE, Kytta J. Bupivacaine toxicity in young pigs is age-dependent and is affected by volatile anesthetics. *Anesthesiology*. 1990;73(3):297-303.
8. 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.
9. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, Viale G, Zurrada S, Bedoni M, et al. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet*. 1997;349(9069):1864-7.
10. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg*. 1994;220(3):391-8.

11. Trifirò G, Viale G, Gentilini O, Travaini LL, Paganelli G. Sentinel node detection in pre-operative axillary staging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004;31(1):S46-55.
12. Kim T, Giuliano AE, Lyman GH. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma: a meta-analysis. *Cancer*. 2006;106(1):4-16.
13. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, Moffat F, Klimberg VS, Shriver C, et al. The sentinel node in breast cancer. A multicenter validation study. *N Engl J Med*. 1998;339(14):941-6.
14. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrada S, Galimberti V, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med*. 2003;349(6):546-53.
15. Blanchard DK, Donohue JH, Reynolds C, Grant CS. Relpse and morbidity in patients undergoing sentinel lymph node biopsy alone or with axillary dissection for breast cancer. *Arch Surg*. 2003;138(5):482-7.
16. Motomura K, Egawa C, Komoike Y, Hasegawa Y, Koyama H, Inaji H. Axillary recurrence after negative sentinel node biopsy in a patient with breast cancer: report of a case. *Surg Today*. 2006;36(3):267-9.
17. Amersi F, Hansen NM. The benefits and limitations of sentinel lymph node biopsy. *Curr Treat Options Oncol*. 2006;7(2):141-51.
18. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, Benson AB 3rd, Bo-durka 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.
19. Sakorafas GH, Geraghty J, Pavlakis G. The clinical significance of axillary lymph node micrometastases in breast cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2004; 30(8):807-16.
20. Sakorafas GH, Farley DR. Optimal management of ductal carcinoma in situ of the breast. *Surg Oncol*. 2003;12(4):221-40.
21. Wilkie C, White L, Dupont E, Cantor A, Cox CE. An update of sentinel lymph node mapping in patients with ductal carcinoma in situ. *Am J Surg*. 2005;190(4):563-6.
22. Thevarajah S, Huston TL, Simmons RM. A comparison of the adverse reactions associated with isosulfan blue versus methylene blue dye in sentinel node biopsy for breast cancer. *Am J Surg*. 2005;189(2):236-9.
23. Chicken DW, Mansouri R, EII PJ, Keshtgar MR. Allergy to technetium-labelled nanocolloidal albumin for sentinel node identification. *Ann R Coll Surg Eng*. 2007;89(2):W12-3.
24. James TA, Edge SB. Sentinel lymph node in breast cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2006;18:53-8.
25. Van Berlo CL, Hess DA, Nijhuis PA, Leys E, Gerritsen HA, Schapers, RF. Ambulatory sentinel node biopsy under local anesthesia for patients with early breast cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2003;29(4):383-5.
26. Groetelaers RP, van Berlo CL, Nijhuis PH, Gerritsen HA, Schapers, RF. Axillary recurrences after negative lymph node biopsy under local anesthesia for breast cancer: a follow-up study after 5 years. *Eur J Surg Oncol*. 2009;35(2):159-63.
27. Van Zee KJ, Manasseh DM, Bevilacqua JL, Boolbol SK, Fey JV, Tan LK, et al. A nomogram for predicting the likelihood of additional nodal metastasis in breast cancer patients with a positive sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2003;10(10):1140-51.
28. Lambert LA, Ayers GD, Hwang RF, Hunt KK, Ross MI, Kuerer HM, et al. Validation of a breast cancer nomogram for predicting nonsentinel lymph node metastasis after a positive sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol*. 2006;13(3):310-20.