



Le concept du ganglion sentinelle et son application au cancer du sein

Jean-François Delaloye^a, Angelika Bischof Delaloye^b, Maryse Fiche^c, Claude Y. Genton^c

^a Département de Gynécologie-Obstétrique

^b Service de Médecine nucléaire

^c Institut Universitaire de Pathologie, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne

Le concept du ganglion sentinelle et son application au cancer du sein

Quintessence

● Le ganglion sentinelle représente le premier relais d'une chaîne lymphatique drainant un territoire défini. En tant que «sentinelle», il est le premier à retenir les cellules tumorales en migration après leur pénétration dans les vaisseaux lymphatiques.

● Le concept du ganglion sentinelle repose sur l'hypothèse que, si celui-ci est libre de tout dépôt métastatique, les ganglions situés en aval sur la chaîne lymphatique le seront aussi.

● Le but de l'application de ce concept au cancer du sein est d'éviter un curage axillaire inutile, procédure n'ayant qu'une valeur diagnostique et grevée d'une morbidité non négligeable.

● La recherche et l'identification du ganglion sentinelle (lymphadénectomie sélective) nécessite l'injection locale d'un marqueur, qu'il s'agisse d'un colorant et/ou d'un colloïde radioactif.

● La biopsie sélective du ganglion sentinelle est indiquée chez les patientes cliniquement sans adénopathies axillaires (cN0), présentant une tumeur ≤ 3 cm. Le recul est encore insuffisant pour affirmer dans quelle mesure les tumeurs plus grandes (>3 cm) ou multicentriques pourraient constituer des indications reconnues.

● L'examen histologique du ganglion sentinelle doit être approfondi (coupes sériées et, le cas échéant, recours à l'immunohistochimie). Si cet examen révèle la présence d'une métastase (>2 mm), d'une micrométastase (≤ 2 mm) ou de cellules tumorales isolées ($\leq 0,2$ mm), un complément de curage axillaire est indiqué, à moins que la patiente ne soit incluse dans une étude.

● Toutes les publications tendent à démontrer la validité de l'application de ce concept au cancer du sein, cela à condition de dispo-

ser d'une équipe pluridisciplinaire entraînée, composée de médecins isotopistes, d'opérateurs et de pathologistes.

Das Konzept des Sentinel-Lymphknotens und seine Anwendung bei Brustkrebs

Quintessenz

● *Der Sentinel-Lymphknoten ist das erste Glied einer Kette von Lymphknoten und -gefässen, die ein bestimmtes Gebiet drainiert. Gewissermassen als «Schildwächter» fängt er metastasierende Tumorzellen auf ihrem Weg ins Lymphgefässsystem ab.*

● *Der diesem Konzept zugrundeliegenden Annahme zufolge werden, wenn im Schildwächterlymphknoten keine Tumorzellen vorliegen, auch in den weiteren Lymphknoten keine vorhanden sein.*

● *Ziel der Anwendung dieser Hypothese ist die Vermeidung unnötiger axillärer Lymphknotenausräumungen zu rein diagnostischen Zwecken, ist diese Eingriff doch mit erheblichen Nebenwirkungen belastet.*

● *Um den Sentinel-Lymphknoten identifizieren und selektiv exzidieren zu können, muss lokal ein Marker injiziert werden. Dies kann mit einem Farbstoff und/oder einem radioaktiven Kolloid geschehen.*

● *Eine selektive Biopsie des Sentinel-Lymphknotens ist bei Patientinnen ohne klinischen Lymphknotenbefall (cN0) mit einem Tumor von ≤ 3 cm Durchmesser indiziert. Noch reichen die bestehenden Erfahrungen nicht aus, um mit Sicherheit entscheiden zu können, inwieweit sich das Verfahren auch bei Tumoren von mehr als 3 cm Durchmesser oder bei multizentrischen Tumoren anwenden lässt.*

● *Die histologische Untersuchung der Sentinel-Lymphknoten muss sehr genau mittels Stufenschnitten und gegebenenfalls auch mittels immunohistochemischer Verfahren erfol-*

gen. Finden sich Metastasen (>2 mm), Mikrometastasen (≤ 2 mm) oder isolierte Tumorzellen ($\leq 0,2$ mm), ist eine ergänzende Ausräumung der Axilla nötig, es sei denn, die Patientin ist in eine Studie eingebunden.

● *Aufgrund der bisherigen Publikationen scheint es, dass sich dieses Konzept für die Behandlung des Brustkrebses eignet. Allerdings braucht es dazu ein kompetentes pluridisziplinäres Team von Nuklearmedizinern, Chirurgen und Pathologen.*

Übersetzung Dr. med. T. Fisch

The concept of the sentinel node and its application to breast cancer

Summary

● The sentinel node is the first stage in a lymphatic chain receiving drainage from a defined territory. As a "sentinel" it is the first to retain the tumour cells migrating after entering the lymphatic vessels.

● The sentinel node concept is based on the hypothesis that, if this node is free of any metastatic deposit, the nodes situated downstream in the lymphatic chain will be too.

● The point of applying the concept to breast cancer is to avoid unnecessary axillary lymphadenectomy, a procedure of only diagnostic value and involving not inconsiderable morbidity.

● Finding and identifying the sentinel node (selective lymphadenectomy) requires local injection of a marker (dye or radioactive colloid).

● Selective biopsy of the sentinel node is indicated in patients clinically free of axillary adenopathy (cN0), presenting a tumour of ≤ 3 cm. It is too early to say to what extent larger (>3 cm) or multicentric tumours may constitute recognised indications.

* Vous trouverez les questions à choix multiple concernant cet article à la page 1267 ou sur internet sous www.smf-cme.ch.

* CME zu diesem Artikel finden Sie auf S. 1266 oder im Internet unter www.smf-cme.ch.

● Histological examination of the sentinel node must be conducted in depth (serial sections and, if necessary, immunohistochemical tests). If this reveals the presence of a metastasis (>2 mm), a micrometastasis (≤2 mm)

or isolated tumour cells (≤0.2 mm), further axillary lymphadenectomy is indicated unless the patient is included in a study.

● All the relevant literature points to the validity of applying this concept to breast cancer, provided a trained multidisciplinary team, consisting of radiologists, surgeons and pathologists, is available.

Translation R. Turnill, MA

Introduction: le principe du concept du «ganglion sentinelle»

Les vaisseaux du système lymphatique drainent les tissus de tout l'organisme à l'exception du système nerveux central et des os. Les ganglions lymphatiques intercalés dans ce réseau vasculaire jouent un rôle de «filtres» et sont donc susceptibles de retenir aussi bien des agents infectieux que des cellules tumorales.

Le ganglion sentinelle est défini comme étant le ganglion représentant le premier «filtre» dans l'aire de drainage lymphatique d'un cancer, donc celui offrant la plus grande probabilité de recevoir des cellules carcinomateuses métastatiques. Le concept même du ganglion sentinelle part donc de l'idée que, si le ganglion sentinelle est libre de tout dépôt métastatique, les ganglions situés en aval dans la chaîne lymphatique le seront aussi.

Paradoxalement, l'application de ce concept en clinique a été proposée pour la première fois en 1977 pour un type relativement rare de maladie cancéreuse, le carcinome du pénis [1]. Sa mise en pratique à relativement grande échelle s'est faite dans le cadre de la chirurgie du mélanome [2] et des carcinomes du sein [3-5]. Le cancer du sein touche environ une femme sur dix dans nos pays industrialisés et la présence ou l'absence de métastases axillaires représente un élément essentiel du pronostic. Depuis, ce concept a été appliqué au traitement chirurgical des tumeurs du tractus digestif et de la sphère ORL notamment. Plusieurs études sont actuellement en cours pour évaluer son application à d'autres types de cancers, gynécologiques en particulier.

Jusqu'à la mise en œuvre de la recherche du ganglion sentinelle dans le cadre de l'approche thérapeutique d'un carcinome mammaire invasif, la prise en charge chirurgicale impliquait non seulement l'excision de la tumeur (tumorectomie ou mastectomie), mais encore la dissection des ganglions des niveaux I et II de Berg. Or si le curage axillaire permet de déterminer le stade de la maladie, de guider le choix du traitement adjuvant et de diminuer les risques de récurrences locales, il n'a aucune influence sur la survie des patientes [6, 7]. En revanche, sa morbidité est non négligeable: lymphœdème chronique («gros bras» risquant d'évoluer en angiosarcome), troubles de la sensibilité, douleurs, raideur et limitation de la mobilité de l'épaule [8]. D'où l'idée maî-

trresse de ce concept appliqué aux cas de cancer du sein, soit d'identifier et examiner de façon exhaustive le ou les ganglion(s) sentinelle(s) et, si aucun dépôt métastatique n'est mis en évidence, renoncer au curage axillaire.

Une telle procédure représente effectivement une alternative très élégante à une chirurgie parfois exagérément radicale et souvent grevée de séquelles importante, voire invalidantes. Il faut toutefois constater qu'elle exige une collaboration pluridisciplinaire étroite entre opérateurs, médecins isotopistes et pathologistes [6].

Le drainage lymphatique de la glande mammaire

La plupart des vaisseaux lymphatiques du derme et du parenchyme mammaire confluent vers le plexus sous-aréolaire de Sappey pour se diriger ensuite vers les ganglions axillaires du niveau I de Berg, soit vers le(s) ganglion(s) sentinelle(s), beaucoup plus rarement vers les ganglions de la chaîne mammaire interne. De façon tout à fait exceptionnelle, le ganglion sentinelle peut être situé dans le niveau II de Berg, voire dans le sein lui-même ou dans le creux axillaire controlatéral [6].

La rapidité du flux lymphatique dépend de plusieurs facteurs. Il est relativement lent dans le parenchyme mammaire, en particulier chez la femme âgée et/ou obèse, alors qu'il est rapide dans le derme. Le drainage lymphatique peut être modifié par divers facteurs mécaniques, tels qu'une cicatrice. La «saturation» métastatique du ganglion sentinelle peut diriger le flux lymphatique vers un autre ganglion, qui devient ainsi faussement «ganglion sentinelle». Ce fait explique pourquoi le taux de détection du vrai ganglion sentinelle est influencé par la taille de la tumeur, laquelle influence la probabilité de métastases axillaires.

Quand rechercher le ganglion sentinelle?

La recherche d'un ganglion sentinelle, son identification et son examen ne peuvent se concevoir que lorsque le diagnostic de cancer a été confirmé par une microbiopsie ou par une macrobiopsie stéréotaxique (Mammotome®).

Certaines conditions doivent en outre être remplies. L'examen clinique du creux axillaire ne doit pas révéler d'adénopathies suspectes (N0). Il est généralement recommandé que le foyer tumoral soit unique et ne dépasse pas 3 cm. S'il existe aussi des contre-indications reconnues, l'influence d'une grande taille (>3 cm) et de la multifocalité est en cours d'évaluation et ces deux éléments ne constituent donc pas une contre-indication absolue à l'application de la technique [9] (tableau 1 ↩).

Certains auteurs, forts de la discordance existant entre le status ganglionnaire clinique et les résultats anatomo-pathologiques, n'hésitent pas à mettre en doute le bien-fondé de renoncer à appliquer la technique du ganglion sentinelle chez certaines patientes cliniquement N1 [10].

Identification *in situ* du ganglion sentinelle

L'identification *in situ* du ganglion sentinelle nécessite l'injection d'un traceur lymphophile, qu'il s'agisse d'un colorant bleu vital (bleu patenté ou

lymphazurin), d'un radionucléide (albumine colloïdale marquée au Technetium 99m) ou d'une association des deux [6].

Le recours au bleu vital, injecté dans le derme au début de l'opération, va colorer en premier lieu le ganglion sentinelle, mais il va aussi «tatouer» localement la peau durant plusieurs mois. De plus, des réactions allergiques, parfois graves, ont été décrites dans 1,1 à 2% des procédures [11]. L'injection préopératoire du radionucléide impose un passage en médecine nucléaire pour une lymphoscintigraphie 2 à 24 heures avant l'acte chirurgical (fig. 1 ↩). Qu'elle soit péri-tumorale, intratumorale, intradermique ou sous-dermique, cette procédure est exempte de complications. Complétée par l'utilisation peropératoire d'une sonde gamma, elle permet à l'opérateur de repérer le ou les ganglions «chaud(s)», facilitant ainsi leur accès. Si cette dernière procédure semble donner des résultats plus probants que l'injection du bleu vital seul, le recours combiné aux deux marqueurs paraît assurer une sensibilité et une spécificité optimales pour la recherche et l'identification du ganglion sentinelle [6, 12].

Pour qu'elle offre des conditions optimales, la mise en œuvre de la technique du ganglion sentinelle exige une période d'apprentissage de la part des opérateurs, l'ampleur de celle-ci n'étant pas définitivement établie [13].

Examen anatomo-pathologique du ganglion sentinelle

Une approche anatomo-pathologique systématique et minutieuse lors de l'examen histologique du ganglion sentinelle est cruciale pour le diagnostic de métastases et/ou de micro-métastases, donc pour un «staging» précis [14].

Chaque ganglion sentinelle, car il peut y en avoir plusieurs, doit être identifié, mesuré, inclus et examiné *in toto*. Chaque tranche tissulaire doit faire l'objet d'un examen histologique systématique sur coupe en paraffine. Une première coupe de 4 µm d'épaisseur est réalisée et colorée à l'hématoxyline-éosine (H&E). Si aucune micro-métastase n'est identifiée, des coupes en profondeur sont réalisées tous les 200 à 250 µm jusqu'à épuisement du tissu ganglionnaire. A chacun de ces niveaux, au minimum deux coupes seront retenues, l'une étant colorée à l'H&E, l'autre servant de réserve pour un éventuel examen en immuno-histochimie (ICH), si le résultat de l'histologie conventionnelle reste douteux. Une telle procédure, coupes en série doublées d'un examen beaucoup plus sensible en ICH si nécessaire, permet d'accroître le taux de détection des micro-métastases d'environ 10 à 15% [15]. Un tel «staging» très précis (Tableau 2 ↩) [16] pourrait permettre aux patientes, qui se révèlent être N+, de bénéficier d'un traitement adjuvant mieux adapté.

Tableau 1. Indications et contre-indications à la recherche du ganglion sentinelle [9].

1 A: Indications et contre-indications reconnues

Indications reconnues	Contre-indications reconnues
Aucune adénopathie axillaire palpable (cN0)	Adénopathies axillaires (cN1-2)*
Diamètre de la tumeur ≤3 cm	Cancer inflammatoire
Certains cancers <i>in situ</i> **	Grossesse
	Allergie connue au traceur

* Sauf en cas de chirurgie diagnostique invasive préalable.

** Lors d'une forte suspicion de croissance invasive, par exemple lors d'une lésion palpable avec une zone étendue de microcalcifications, ou lorsqu'une mastectomie est indiquée.

1 B: Indications en cours d'évaluation et ne représentant pas de contre-indications reconnues

Indications en cours d'évaluation	Pas de contre-indication reconnue
Tumeurs >3 cm (T2-T3)	Âge de la patiente
Multicentricité*	Multifocalité** de la lésion
Status après chimiothérapie néo-adjuvante	Type d'intervention prévue (tumorectomie ou mastectomie)
Status après chirurgie mammaire préalable	Status après tumorectomie préalable
Status après chirurgie axillaire préalable	

* Lésion multicentrique: plusieurs foyers tumoraux répartis dans différents quadrants.

** Lésion multifocale: plusieurs foyers tumoraux localisés dans le même quadrant.

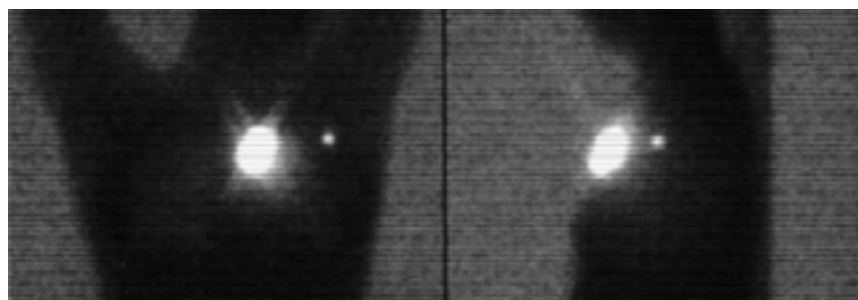


Figure 1. Mise en évidence du ganglion sentinelle par la lymphoscintigraphie.

Tableau 2. Définition anatomo-pathologique du status ganglionnaire [16].*1 A: Indications et contre-indications reconnues*

Résultat de l'examen histologique	Classification TNM
Aucune cellule tumorale décelée	pN0
Cellules tumorales isolées en IHC ($\leq 0,2$ mm)	pN0(i+)
Micrométastase ($>0,2$ mm–2 mm)	pN1mi
Macrométastase (>2 mm)	pN1

Plusieurs auteurs préconisent l'examen extemporané du ganglion sentinelle, le but étant d'éviter aux patientes une éventuelle deuxième intervention en cas de découverte de métastases ou de micrométastases [17]. Toutefois une telle approche ne permet de loin pas toujours l'identification de micrométastases et/ou de cellules tumorales isolées, éléments essentiels du «staging». Si la pratique de l'examen extemporané ne peut donc être érigée en dogme absolu, un tel examen devrait toutefois être réalisé, surtout si le ganglion est macroscopiquement suspect.

A noter qu'un examen cytologique extemporané d'empreintes obtenues à partir du tissu ganglionnaire, méthode techniquement simple et aussi précise que l'examen histologique, peut représenter une aide précieuse à la coupe en congéla-

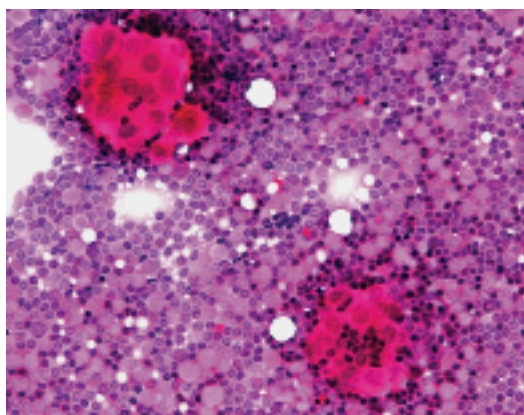


Figure 2.
Cellules tumorales groupées sur une empreinte cytologique d'un ganglion sentinelle métastatique (examen extemporané).

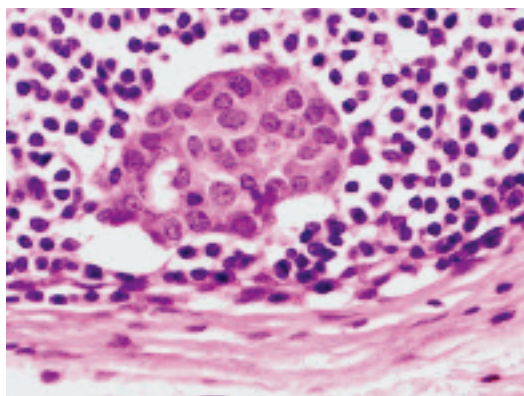


Figure 3.
Micrométastase dans un ganglion sentinelle (H&E).

tion pour la fiabilité du diagnostic (fig. 2) et elle a l'avantage de respecter aussi bien l'intégrité que l'intégrité du tissu ganglionnaire [18].

Un examen en immuno-histochimie, fait le plus souvent sur des coupes définitives, parfois en peropératoire dans certains centres, permet la mise en évidence des micrométastases et des cellules tumorales isolées (CTI) exprimant les cyto-kératines. Il augmente ainsi considérablement la sensibilité de l'examen microscopique [15].

Quelles conséquences tirer de la présence de micrométastases, voire de cellules tumorales isolées, dans le ganglion sentinelle?

L'absence de tout dépôt métastatique dans le ganglion sentinelle permet raisonnablement de renoncer au curage axillaire [19]. L'attitude chirurgicale à adopter lors de la mise en évidence de micrométastases (définies comme dépôts métastatiques mesurant ≤ 2 mm) est toujours sujette à controverse (fig. 3). Diverses études tendent à montrer que dans cette situation, il n'est pas exceptionnel de trouver des métastases dans d'autres ganglions axillaires. Un tel diagnostic devrait ainsi entraîner un curage axillaire dans un second temps, même s'il s'est révélé que cette atteinte ganglionnaire ne concernait en fait que le ganglion sentinelle dans plus de 50% des cas [20, 21]. Plus controversée encore est l'opinion concernant les implications thérapeutiques lors de la mise en évidence de cellules tumorales isolées définies comme dépôts métastatiques mesurant $\leq 0,2$ mm. Dans cette situation, les cellules tumorales se trouvent soit isolées, soit en petits groupes, le plus souvent dans le sinus marginal du ganglion (fig. 4). Diverses études en cours vont apporter des réponses valables au problème posé [22].

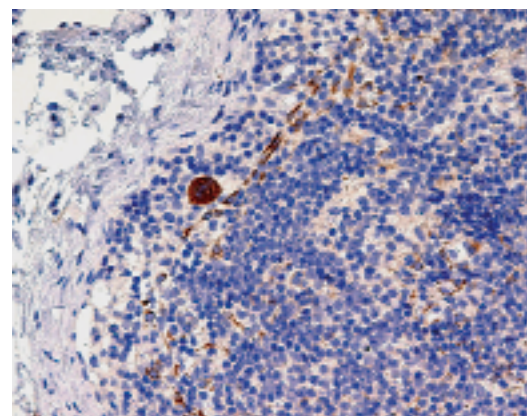


Figure 4.
Mise en évidence d'une cellule tumorale isolée dans le sinus d'un ganglion sentinelle (immuno-histochimie: anti-cytokératine C11).

Validation de la technique du ganglion sentinelle pour le cancer du sein

Une étude randomisée milanaise portant sur 516 patientes a démontré la validité de cette technique dans le traitement du cancer mammaire [23]. Les récidives axillaires sont très rares (<1%) au terme d'un suivi moyen de 46 mois. Les résultats préliminaires de la grande étude randomisée du *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project* (NSABP B-32), rapportant un taux d'identification des ganglions sentinelles de 97% et un taux de faux-négatifs de 9,7%, tendent également à valider la lymphadénectomie sélective aux dépens du curage axillaire [24]. D'autres études en cours devraient valider définitivement la technique en comparant les survies globales, les survies sans récurrence et la morbidité des deux procédures [22].

Conclusion

Même si le recul nécessaire est insuffisant pour établir définitivement l'efficacité de la technique du ganglion sentinelle, il est juste d'affirmer qu'elle représente une approche thérapeutique permettant d'épargner aux deux tiers des patientes porteuses d'un cancer du sein ≤ 3 cm sans adénopathies palpables (cN0), le traumatisme local majeur que représente le curage axillaire. Il importe cependant de préciser que l'introduction de cette technique implique non seulement qu'une période d'apprentissage soit concédée par les divers acteurs, mais encore qu'une collaboration multidisciplinaire étroite soit assurée.

Références

- Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977;39:456-66.
- Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, Foshag LJ, Cochran AJ. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992;127:392-9.
- Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT. Surgical resection and radiolocalisation of the sentinel node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol* 2000;2:335-40.
- Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994;220:391-401.
- Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, Viale G, Zurrida S, Bedoni M, et al. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph nodes. *Lancet* 1997;349:1864-7.
- Schwartz GF. Clinical practical guidelines for the use of axillary sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast: current update. *Breast J* 2004;10:85-8.
- Fisher B, Jeong JH, Anderson S, Bryant J, Fisher ER, Wolmark N. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med* 2002;347:567-75.
- Schrenk P, Rieger R, Shamiyeh A, Wayand W. Morbidity following sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection for patients with breast carcinoma. *Cancer* 2000;88:608-14.
- Köchli OR, Langer I, Berclaz G, Bischof T, Brun del Re R, Burkhard R, et al. Sentinel-Lymphknotenbiopsie beim Mammakarzinom. *Schweizerische Aerztezeitung* 2005;86:48-56.
- Specht MC, Fey JV, Borgen PI, Cody HS 3rd. Is the clinically positive axilla in breast cancer really a contraindication to sentinel lymph node biopsy? *J Am Coll Surg* 2005;200:10-4.
- Lyew MA, Gamblin TC, Ayoub M. Systemic anaphylaxis with intramammary isosulfan blue injection used for sentinel node detection under general anesthesia. *Anesthesiology* 2000;93:1145-6.
- Newman LA. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients: a comprehensive review of variations in performance and technique. *J Am Coll Surg* 2004;199:804-16.
- Kuehn T, Vogl FD, Helms G, Pueckler SV, Schirrmeyer H, Strueber R, et al. Sentinel-node biopsy for axillary staging in breast cancer: results from a large prospective German multi-institutional trial. *Eur J Surg Oncol* 2004;30:252-9.
- Cserni G. Surgical pathological staging of breast cancer by sentinel lymph node biopsy with special emphasis on the histological work-up of axillary sentinel lymph nodes. *Breast Cancer* 2004;11:242-9.
- Torrença H, Rahusen FD, Meijer S, Borgstein PJ, van Diest PJ. Sentinel node investigation in breast cancer: detailed analysis of the yield from step sectioning and immunohistochemistry. *J Clin Pathol* 2001;54:550-2.
- Hermanek P, Hutter RVP, Sobin LH, Wittekind C. Classification of isolated tumor cells and micrometastasis. *Cancer* 1999;86:2668-73.
- Creager AJ, Geisinger KR. Intraoperative evaluation of sentinel lymph nodes for breast carcinoma: current methodologies. *Adv Anat Pathol* 2002;9:233-43.
- van Diest PJ, Torrença H, Borgstein PJ, Pijpers R, Bleichrodt RP, Rahusen FD, et al. Reliability of intraoperative frozen section and imprint cytological investigation of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Histopathology* 1999;35:14-8.
- Torrença H, Fabry H, van der Sijp JR, van Diest PJ, Pijpers R, Meijer S. Omitting axillary lymph node dissection in sentinel node negative breast cancer patients is safe: a long term follow-up analysis. *J Surg Oncol* 2004;88:4-7.
- Langer I, Marti WR, Guller U, Moch H, Harder F, Oertli D, et al. Axillary recurrence rate in breast cancer patients with negative sentinel lymph node (SLN) or SLN micrometastases: prospective analysis of 150 patients after SLN biopsy. *Ann Surg* 2005;241:152-8.
- Viale G, Maiorano E, Pruneri 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;241:319-25.
- Rodier JF. The sentinel node in invasive breast cancer. Unsolved questions and review of the national and international clinical trials. *Cancer Radiother* 2004;8:29-32.
- Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrida S, Galimberti V, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 2003;349:546-53.
- Julian TB, Krag D, Brown A, Anderson S, Harlow S, Ashikaga T, et al. Preliminary technical results of NSABP B-32, a randomised phase III clinical trial to compare sentinel node resection to conventional axillary dissection in clinically node-negative breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2004;88:S11-S12.

Correspondance:

PD et MER Dr

Jean-François Delaloye

Département de Gynécologie

et d'Obstétrique

CHUV – Centre Hospitalier

Universitaire Vaudois

Rue du Bugnon 46

CH-1011 Lausanne

jean-françois.delaloye@chuv.ch