

Ocena limfoscyntygraficzna węzłów chłonnych wartowniczych u pacjentek z rakiem piersi w procedurze ich identyfikacji

Jastrzębski T.¹, Lass P.², Świerblewski M.¹, Skokowski J.¹, Kopacz A.¹

1 - Katedra i Klinika Chirurgii Onkologicznej Akademii Medycznej w Gdańsku

2 - Katedra i Zakład Medycyny Nuklearnej Akademii Medycznej w Gdańsku

Adres do korespondencji: Jastrzębski Tomasz, e-mail: jasek@post.pl

Katedra i Klinika Chirurgii Onkologicznej AM w Gdańsku

Ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk

Streszczenie

Cel:

Celem badania była ocena znaczenia limfoscyntygrafii w procesie identyfikacji węzła chłonnego wartownika (SN) u pacjentek z rakiem piersi.

Material i Metoda:

Do badania włączono 118 pacjentek z rakiem piersi bez klinicznie badalnych węzłów chłonnych, leczonych w okresie od stycznia 2000 do września 2004. SN były oznaczane u wszystkich pacjentek, co było częścią diagnostyki poprzedzającej planowany zabieg operacyjny pierwotnego usunięcia guza. SN nie był oznaczany, jeśli guz był wycięty wcześniej do oceny histopatologicznej (biopsja otwarta). 95 pacjentkom wstrzyknięto 1 cm³ koloidu cynawego Tc99m o aktywności 37 MBq, 24 godziny przed planowanym zabiegiem chirurgicznym i 4 godziny przed limfoscyntyografią. Pozostałym 23 pacjentkom podano 1 cm³ roztworu albuminy znakowanej Tc99m o aktywności 18 MBq 24 w dniu planowanego zabiegu chirurgicznego i 4 godziny przed limfoscyntyografią. Znacznik izotopowy podano śródskórnie, na granicy otoczki brodawki w rzucie linii łączącej oznaczoną na skórze lokalizację guza z brodawką. Aby zlokalizować SN wśród węzłów pachowych w dniu planowanego zabiegu operacyjnego, 3 godziny po podaniu radiokoloidu (Nanocoll, Amersham Health, Milan, Italy), lub w dniu poprzedzającym zabieg operacyjny, 4 godziny po podaniu koloidu cynawego przeprowadzano ocenę scyntygraficzną węzłów pachowych. Za wynik pozytywny uznawano wyraźny obraz kumulacji radioznanika w węzle chłonnym wartowniczym (SN). W przypadku, gdy obraz był niejednoznaczny uznawano wynik limfoscyntygrafii za negatywny.

Wyniki:

SN zidentyfikowano w limfoscyntygrafii u 114 pacjentek (96.6%). Wyniki wątpliwe lub brak przepływu znacznika do pachy zaobserwowano u 4 pacjentek. Śródoperacyjnie zidentyfikowano SN u wszystkich pacjentek, u których uzyskano wyraźny obraz SN w limfoscyntygrafii. W badanej grupie zidentyfikowano częściej więcej niż jeden SN (średnio 1,6; zakres 1 do 4) w przypadku zastosowania drobnocząsteczkowego nośnika (Nanocoll) w porównaniu z nośnikiem o większej średnicy cząsteczki (koloid cynawy, średnia 1,2; zakres od 1 do 3). Różnica ta uzyskała istotność statystyczną ($p < 0.01$). Gdy w wykonanej limfoscyntygrafii nie uzyskano obrazu SN, prawdopodobieństwo jego identyfikacji malało, jednak mała liczba takich przypadków nie pozwoliła przeprowadzić analizy statystycznej.

Wnioski:

Limfoscyntygrafia jest istotnym elementem w procesie identyfikacji węzła wartownika u pacjentek z rakiem piersi, wpływającym na jego identyfikację śródoperacyjną. Nośniki o małej średnicy cząsteczki umożliwiają identyfikację więcej niż jednego węzła na drodze do węzłów regionalnych, co może przyczynić się do zmniejszenia liczby wyników fałszywie ujemnych.

Słowa kluczowe: piersć, węzeł wartownik, limfoscyntygrafia

Wstęp

Ocena regionalnych węzłów chłonnych w raku piersi za pomocą mało inwazyjnego oznaczania węzła wartownika jest coraz częściej stosowana i zalecana jako rutynowa procedura we wczesnych stadiach raka piersi [1,2]. Liczne artykuły wskazują na lepszą jakość życia u pacjentów, u których leczenie ograniczono do tej procedury, w porównaniu do pacjentów, u których wykonano limfadenektomię przy braku przerzutów do SN [3]. Dodatkowo randomizowane badania wykazały, że rezygnacja z limfadenektomii regionalnych węzłów chłonnych w przypadku braku przerzutów do SN nie zwiększała prawdopodobieństwa wznowy węzłowej u pacjentek z rakiem piersi w porównaniu do pacjentek, u których limfadenektomię wykonano [4].

Z tego powodu możliwość zastosowania biopsji SN wydaje się atrakcyjną alternatywą zarówno dla chirurga jak i pacjenta. Należy jednak pamiętać o akceptowalnych kryteriach doboru pacjentów i ograniczeniach tej metody, w celu ochrony pacjenta przed możliwymi powikłaniami. Ogólnie przyjęto, że chirurg wykonujący biopsję SN powinien wykonywać ją samodzielnie po przekroczeniuukrzywej uczenia [5,6]. Procedurę można stosować w praktyce klinicznej, jeśli identyfikacja SN następuje u co najmniej 90% pacjentów, a wyniki fałszywie ujemne ograniczone są do 5% maksymalnie [7].

Wiele czynników wpływa na osiągnięcie dobrych wyników biopsji SN, w zależności zarówno od metody jak i podejścia do jej wielu składowych. Metoda izotopowa i skojarzona barwnikowo – izotopowa są bardziej godne zaufania i skutkują mniejszym odsetkiem niepowodzeń niż sama metoda barwnikowa [8]

Limfoscyntygrafia łączy się z koniecznością podania znacznika izotopowego. Jej wyniki są traktowane przez niektórych autorów jako użyteczna składowa biopsji SN [2] podczas gdy inni autorzy traktują je jako warunek konieczny do skutecznej identyfikacji SN [9,10]. Ten artykuł przedstawia nasze własne doświadczenie związane z zastosowaniem limfoscyntygrafii jako składowej metody oznaczania SN.

Celem naszego badania była ocena roli limfoscyntygrafii w trakcie biopsji SN i jej wpływu na skuteczność identyfikacji SN u pacjentek z rakiem piersi we wczesnym stadium zaawansowania za pomocą metody skojarzonej barwnikowo – izotopowej przy podaniu śródskórnym, okołootoczkowym obu znaczników.

Material

Do badania włączono 118 pacjentek z niebadalnymi klinicznie węzłami chłonnymi leczonych od stycznia 2000 do września 2004. Wszystkie pacjentki miały wyznaczone SN w ramach diagnostyki przed planowanym zabiegiem operacyjnym. W każdym przypadku ocena SN była przeprowadzana w ramach pierwotnego wycięcia raka piersi. SN nie był wyznaczany jeśli guz wycięty był wcześniej dla celów diagnostyki histopatologicznej.

Kryteria kwalifikujące pacjentów do wykonania biopsji SN przedstawione są w tabeli I., w tym: wielkość guza do 3 cm, brak badalnych węzłów chłonnych (cN0), brak ciąży, uzyskanie zgody pacjentki na udział w badaniu, brak wcześniejszego leczenia operacyjnego piersi wliczając biopsje otwartą. Wiek pacjentki i waga nie były kryteriami dyskwalifikującymi.

Tab. 1

Kryteria kwalifikacji pacjentów do biopsji SN	
wielkość guza < 30 mm w mammografii	
brak powiększonych palpacyjnie węzłów chłonnych	
brak ciąży	
zgoda pacjenta na udział w badaniu	
wiek – wszystkie	
BMI – wszystkie	

Średni wiek pacjentki wynosił 53.8 lat (zakres od 30 do 77 lat). Stopień zaawansowania klinicznego wynosił odpowiednio: T0 – 10 pacjentek, T1a – 5, T1b – 21, T1c – 44, T2 (< 3 cm) – 38. Średnia wielkość guza w grupie badanej wyniosła 16.7 mm. Guzy zlokalizowane były głównie w kwadrancie górnym zewnętrznym. Dokładna lokalizacja i dane kliniczne pacjentek przedstawiane są w tabeli 2.

Tab. 2

n	118
wiek	
średnia	54,1
zakres	od 30 do 77
cecha T:	
Tx	10
T1a	5
T1b	21
T1c	44
T2 (< 3 cm)	38
BMI	
< 29	26
> 29	92
% tkanki gruczołowej w piersi (GTB)	
0-25	34
25-50	49
50-75	25
75-100	10
Lokalizacja guza:	
UOQ	50
UIQ	14
LOQ	7
LIQ	5
UOQ/UIQ	23
UIQ/LIQ	3
LOQ/LIQ	7

UOQ/LOQ	7
Centralnie	2

Średnia gęstość tkanki gruczołowej w obrazie mammograficznym zgodnie z skalą Wolfe'a 11 wyniosła 49%. Stopień N (0-25% tkanki gruczołowej w piersi (GTB)) stwierdzono u 34 pacjentek (29%), P1 (25-50% GTB) u 49 pacjentek (42%), P2 (50-75% GTB) u 25 pacjentek (21%) oraz DY (75 – 100% GTB) u 10 pacjentek (8%).

Guz oceniono pod względem odgraniczenia w badaniu klinicznym od otaczających tkanek. U 68 pacjentek (57.6%) guz oceniono jako dobrze wyczuwalny, u pozostałych 50 (42.4%) jako nie wyczuwalny.

Wagę pacjentek oceniono na podstawie skali BMI (Body Mass Index). Średnia wartość BMI wyniosła 26.4 (zakres od 19.6 do 34.2). Tą grupę podzielono na pacjentki z BMI > 29 (26 pacjentek – 22%) oraz takie z BMI < 29 (92 pacjentek – 78%).

Ocenę przeprowadzono prospektywnie po uzyskaniu zgody ośrodkowej komisji etyki badań naukowych (NKEBN 644/2000 oraz 645/2000). Świadoma zgoda na udział w badaniu biopsji SN była konieczna dla oceny SN.

Metoda

Metoda skojarzona barwnikowo – izotopowa

95 pacjentom wstrzyknięto 1 cm³ koloidu cynawego znakowanego Tc99m o aktywności 37 MBq, średnicy cząstki 400-3000 nm (Polatom, Świerk, Polska) 24 godziny przed planowanym zabiegiem chirurgicznym i 4 godziny przed limfoscyntyografią.

Pozostałym 23 pacjentom podano 1 cm³ ludzkiej albuminy znakowanej Tc99m o aktywności 18 MBq o średnicy cząstki 50–80 nm (Nanocoll, Amersham Health, Milano. Italy) w dniu planowanego zabiegu chirurgicznego i 4 godziny przed limfoscyntyografią.

Znacznik izotopowy podano śródskórnym, na granicy otoczki brodawki w rzucie linii łączącej oznaczone na skórze guz z brodawką. Mikrozwapnienia lokalizowano na podstawie bocznych i kraniokaudalnych mammogramów.

Lokalizacja SN była potwierdzana podczas zabiegu za pomocą przenośnej ręcznej gammakamery (NeoProbe, AutoSuture, USA) w obszarze oznaczonym na skórze. W trakcie zabiegu identyfikowano SN metodą barwnikową i izotopową. Każdy wybarwiony błękitem metylenowym SN był oceniany śródoperacyjnie pod względem jego promieniowania. Jeśli wybarwiony SN nie wykazywał wzmożonego promieniowania pozostałe węzły pachy były oceniane za pomocą gammakamery. W takim przypadku za SN uznawano zarówno węzły wybarwione jak i o wzmożonym promieniowaniu.

Po identyfikacji SN był wysyłany osobno do badania patologicznego.

Limfoscyntygrafia

W dniu planowanego zabiegu operacyjnego, 4 godziny po podaniu radiokoloidu (ludzkiej albuminy), lub w dniu poprzedzającym zabieg operacyjny, 4 godziny po podaniu koloidu cynawego przeprowadzano ocenę scyntygraficzną węzłów pachowych. Stosowano stacjonarną gammakamerę o dużym polu widzenia wyposażoną w niskoenergetyczny kolimator ogólnego zastosowania (Siemens, Erlangen, Germany).

W celu oceny umiejscowienia węzła „wartownika” w obrębie pachy badanie wykonywano po uprzednim

ułożeniu chorej w pozycji pośredniej na boku pod kątem 45° w stosunku do kolimatora. Położenie to gwarantowało odsunięcie miejsca podania znacznika izotopowego od obszaru pachy i ograniczenie w ten sposób promieniowania tła. Po uzyskaniu obrazu wzmożonej aktywności izotopowej w obszarze pachy zaznaczano rzut wykrytego węzła „wartownika” na skórę za pomocą barwnego markera. Ewidenty obraz wzmożonego wychwytu SN (ryc.1) traktowano jako pozytywny wynik scyntygrafii. Jeśli rezultat był wątpliwy (ryc. 2), oceniano go jako negatywny. Aktywność radioizotopu w węzłach chłonnych pachy oceniano za pomocą ręcznej gammakamery (NeoProbe, AutoSuture, USA) wyposażonej w kolimator aby ograniczyć strumień promieniowania w badanym obszarze. Dane dotyczące obrazowania SN przedstawione są w tabeli III.

Tab. 3

Identyfikacja węzła wartownika	
Technika	skojarzona
Znacznik	Tc ^{99m} 0,5 – 1,0 mCi (8 – 37 MBq)
Ludzka albumina	23
Chlorek cynawy	95
Czas od podania znacznika do limfoscyntygrafii	4 godziny
Czas od limfoscyntygrafii do zabiegu	
Ludzka albumina	0,5-1,0 godzin
Chlorek cynawy	20-24 godzin
Czas od podania barwnika do biopsji SN	10-20 min

Wyniki

SN wyznakowano u 114 pacjentek (96,6%) w badaniu scyntygraficznym. W przypadku 4 pacjentek zaobserwowano brak gromadzenia znacznika w SN lub wynik był wątpliwy.

Skojarzona metoda barwnikowo – izotopowa (węzeł chłonny wybarwiony i o wzmożonej radioaktywności) zastosowano do identyfikacji SN u 88,2 % pacjentek. U 7,1 % pacjentek SN został zidentyfikowany śródoperacyjnie za pomocą metody izotopowej. W sumie oceniono skuteczność identyfikacji SN za pomocą metody izotopowej na 95,3%. Tylko w przypadku 1,3% pacjentek SN został oznaczony za pomocą metody barwnikowej. U wszystkich pacjentek, u których oznaczono SN przed zabiegiem w limfoscyntygrafii można było oznaczyć SN śródoperacyjnie metodą izotopową za pomocą przenośnej gammakamery.

U wszystkich pacjentek, u których SN oznaczono za pomocą Nanocollu (średnica cząstek 50-80 nm) zidentyfikowaliśmy częściej więcej niż jeden SN (średnia 1,6) niż w przypadku zastosowania większych cząstek (koloid cynawy; średnio 1,2). Różnica ta była istotna statystycznie ($p < 0.01$).

U trzech pacjentek, u których uzyskano wątpliwy wynik limfoscyntygrafii lub nie uzyskano obrazu SN w limfoscyntygrafii miało BMI powyżej 29 (37.1; 31.6; 31.5). U dwóch guz był dobrze badalny klinicznie, podczas gdy u jednej granice guza nie były ostro odgraniczone. U 2 z tych pacjentek zawartość tkanki gruczołowej w piersi była niższa niż 25%.

U 48 pacjentek wykryto przerzuty do węzłów chłonnych (40,7%). SN był jedynym przerzutowym węzłem chłonny u 33 pacjentek (28%). U 13 pacjentek (11%) przerzuty były zarówno obecne w SN jak i innych węzłach. U 2 pacjentek (1,7%) przerzuty znaleziono w innych niż SN węzłach (wyniki fałszywie

ujemne). Odsetek wyników fałszywie ujemnych wyniósł 4,1%.

U dwóch pacjentek, u których stwierdzono wyniki fałszywie ujemne, u jednej stwierdzono raka zrazikowego, podczas gdy u drugiej przewodowego z komponentą wewnątrzprzewodową.

W grupie 114 pacjentek, u których limfoscintygrafia uwidoczniała SN, u 8 zaobserwowaliśmy SN zarówno w obrębie pachy jak i wśród węzłów przymostkowych. U 2 pacjentek znacznik był obecny tylko w węzłach okołomostkowych a u jednej pacjentki w węzłach pachowych i nadobojczykowych. U pozostałych 103 pacjentek spływ chłonki stwierdziliśmy do węzłów pachowych. W sumie węzły wartownicze w innej lokalizacji niż wśród węzłów chłonnych pachowych stwierdzono u 11 pacjentek (9.6%).

Tab. 4

Wyniki		
	Limfoscintygrafia (-)	Limfoscintygrafia (+)
cecha T:		
Tx	0	10
T1a	0	5
T1b	1	20
T1c	4	40
T2 (< 3 cm)	2	36
BMI		
< 29	1	91
> 29	3	23
% tkanki gruczołowej w piersi (GTB)		
0-25	5	29
25-50	1	48
50-75	0	25
75-100	1	9
Lokalizacja guza:		
UOQ	2	48
UIQ	1	13
LOQ	0	7
LIQ	1	4
UOQ/UIQ	0	23
UIQ/LIQ	0	3
LOQ/LIQ	0	7
UOQ/LOQ	0	7
Centralnie	1	0

Dyskusja

Ocena regionalnych węzłów chłonnych jest jednym z głównych czynników rokowniczych dla wyników

leczenia raka piersi. W ostatnich latach podejście do oceny węzłów zmienił się dzięki wprowadzeniu techniki oceny SN. Obecnie ta metoda jest zalecana w przypadku guzów o małej średnicy [1,3] ale częściej jest stosowana w przypadku raków niebadalnych palpacyjnie [12] i w przypadku zmian wieloogniskowych [13]. Klinicznie niebadalne węzły chłonne to podstawowy warunek zastosowania tej techniki [4,7].

Liczne badania wykazały, że ta technika diagnostyki regionalnych węzłów jest bezpieczna i posiada wiele zalet, gdyż wykonanie biopsji SN nie powoduje praktycznie skutków ubocznych w przeciwieństwie do limfadenektomii pachowej [3,4,5]. Cytowane badania miały na celu ocenę, czy technika biopsji SN jest klinicznie użyteczną metodą diagnostyki regionalnych węzłów chłonnych. Oceniano skuteczność identyfikacji i odsetek wyników fałszywie ujemnych. Skuteczność nie mogła być niższa niż 90%, przy odsetku wyników fałszywie ujemnych nie wyższym niż 5% [7].

Skuteczność metody zależy od wielu czynników, w tym: techniki, znacznika izotopowego, objętości i aktywności wstrzykniętego znacznika, miejsca wstrzyknięcia, czasu pomiędzy podaniem znacznika a biopsją wartownika, oceny limfoscyntygraficznej, sposobu oceny śródoperacyjnej SN i ostatecznie wiarygodności oceny histopatologicznej i jej wpływu na leczenie adiuwantowe. Nasz artykuł przedstawia wyniki oceny SN u pacjentów którym podano dwa typy znaczników: koloid cynawy i ludzką albuminę. Izotopem był technet 99m o aktywności 18 – 37 MBq Radioizotop podano śródskórnie okołobrodawkowo. Tą samą technikę zastosowano w przypadku barwnika, który podawano w objętości 1,0 cm³ 10 – 15 min przed biopsją SN.

Najczęściej stosowanym znacznikiem jest: ludzka albumina, której średnica cząstek wynosi 50–200 nm, filtrowany koloid siarczkowy o średnicy cząstek 100–1000 nm, koloid cynawy o średnicy 400–3000 nm. Ponieważ średnica cząsteczki znacznika ma wpływ na szybkość przepływu w naczyniach chłonnych, należy oczekiwać, że w przypadku cząsteczek o małej średnicy (ludzka albumina, filtrowany koloid siarczkowy) uzyska się satysfakcjonujące wyniki po podaniu znacznika w krótszym czasie przed zabiegiem niż w przypadku cząsteczek o większej średnicy (niefiltrowany koloid siarczkowy, koloid cynawy). Potwierdzają to wyniki uzyskane przez niektórych autorów, [6,14,15] gdy inni autorzy tej cechy nie zaobserwowali [8,16,17,18,19].

W naszym badaniu nie zaobserwowaliśmy różnic w identyfikacji SN z wykorzystaniem koloidu cynawego i ludzkiej albuminy, pod warunkiem wykonania limfoscyntygrafii oceniającej przepływ znacznika w okresie 4 godzin po podaniu znacznika. Zaobserwowaliśmy potwierdzoną w ocenie statystycznej różnicę w liczbie oznaczonych SN w zależności od zastosowanego znacznika.

Okres po wstrzyknięciu radioizotopu o małej średnicy cząstek może wpłynąć na wynik identyfikacji SN. Wyniki uzyskane przez Bergkvista [6] wykazały, że uzyskuje się lepsze wyniki, jeśli identyfikacja SN ma miejsce w dniu podania znacznika a nie w dniu poprzedzającym. Również Sutton i wsp., którzy stosowali siarczan antymonu w swojej pracy wykazali, że lepsze wyniki uzyskiwane są w okresie 5 godzin po podaniu. Wydłużenie okresu pomiędzy wstrzyknięciem znacznika a oznaczeniem SN nie poprawia wyników [20].

W limfoscyntygrafii obserwowaliśmy więcej niż 1 SN w przypadku zastosowania znacznika drobnocząsteczkowego, którego prędkość przechodzenia w układzie limfatycznym jest większa niż znaczników o dużej średnicy cząstki. Zastosowanie znacznika o dużej średnicy cząstek ogranicza liczbę oznaczonych SN, lecz według niektórych autorów nie należy tego traktować jako zalety metody, gdyż liczba oznaczonych węzłów jest odwrotnie proporcjonalna do odsetka wyników fałszywie ujemnych [21].

Biorąc pod uwagę wyniki naszego badania nie możemy potwierdzić powyższego związku, ponieważ liczba wyników fałszywie ujemnych nie różniła się w zależności od znacznika. Może być to związane z czasem pomiędzy wstrzyknięciem znacznika i biopsją SN.

Technika podania znacznika okołotoczkowo ma coraz więcej zwolenników, jednakże techniki podawania znacznika śródskórnie są ciągle popularne. Z drugiej strony technika podania znacznika okołoguzowo ma coraz mniej zwolenników [9].

W opinii wielu autorów miejsce podania znacznika nie ma znaczenia w identyfikacji SN w dole pachowym. Zaobserwowano, że kierunek przepływu znacznika do SN jest taki sam bez związku z sposobem podania (śródskórnego, okołoguzowego lub okołotoczkowego) [22,23,24].

W identyfikacji węzłów przymostkowych obserwowano różnicę, z lepszymi wynikami po podaniu znacznika okołoguzowo; [24,25,26] jednakże nie wszyscy autorzy potwierdzają tę tezę, uzyskując podobne wyniki identyfikacji węzłów chłonnych wewnątrzsutkowych po podaniu znacznika okołoguzowo lub przytoczkowo [22]. Różnice w identyfikacji węzłów przymostkowych opisywane przez niektórych autorów mogą wynikać z różnic pomiędzy powierzchniowym i głębokim układem limfatycznym piersi [27].

Nasza metoda potwierdza powyższą obserwację, gdyż kierunek przepływu znacznika po węzłów przymostkowych był obserwowany tylko w nielicznych przypadkach (10 z 114 – 8.8%), podczas gdy w naszej wcześniejszej pracy zaobserwowaliśmy spływ do węzłów chłonnych przymostkowych aż u 14% pacjentów po podaniu znacznika okołoguzowo [28].

Wyniki po podaniu znacznika w tym samym miejscu i tą samą techniką udowadniają wysoką czułość metody jak również mały odsetek wyników fałszywie ujemnych. Przyjęte założenie, że do wiarygodnej oceny SN konieczne jest wykonanie limfoscyntygrafii doprowadziło do wysokiego odsetka oznaczonych SN. Średnica cząstki znacznika nie wpłynęła na wyniki pod warunkiem dostosowania czasu od podania do szybkości przechodzenia znacznika. Jednakże zastosowanie znaczników o mniejszej średnicy cząstki (50-80 nm) prowadziło do statystycznie większego odsetka usuniętych SN niż w przypadku znaczników o większej średnicy cząstki (400–3000 nm). Ta różnica może prowadzić do niekorzystnego zwiększenia odsetka wyników fałszywie ujemnych, co chociaż nie zaobserwowane w naszym badaniu było opisywane przez innych autorów.

Piśmiennictwo

1. Giuliano A.: Sentinel Node biopsy: standard of care. *Breast J* 2003;9(suppl 1):S3-S6;
2. Rahusen F., Pijpers R., van Diest P., Bleichrodt R., Torrença H., Meijer S.: The implementation of sentinel node biopsy as a routine procedure for patients with breast cancer. *Surgery* 2000;128:6-12;
3. Rietman J., Dijkstra P., Geertzen J., Baas P., de Vries J., Dolsma W., Groothof J., Eisma W., Hoekstra H.: Treatment-related upper limb morbidity 1 year after sentinel lymph node biopsy or axillary node dissection for stage I or II breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2004;11:1018-1024;
4. 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;349:546-553;
5. van der Vegt B., Doting M., Jager P., Wesseling J., de Vries J.: Axillary recurrence after sentinel lymph node biopsy. *Eur J Surg Oncol* 2004;30:715-720;
6. Bergkvist L., Frisel J., Liljegren G., Celebioglu F., Damm S., Thorn M.: Multicentre study of detection and false-negative rates in sentinel biopsy for breast cancer. *Br J Surg* 2001;88:1644-1648;
7. Schwartz G., Giuliano A., Veronesi U. and the Consensus Conference Committee.: Proceedings of the consensus conference on the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast. April 19-22,2001, Philadelphia, PA, USA. *Breast J* 2002;8:126-138;
8. Derossis A., Fey J., Yeung H., Yeh S., Heerdt A., Petrek J., van Zee K., Montgomery L., Borgen P.,

- Cody III H.: A trend analysis of the relative value of blue dye and isotope localization in 2000 consecutive cases of sentinel node biopsy for breast cancer. *J Am Coll Surg* 2001;193:473-478;
9. Chao C., Wong S., Tuttle T., Noyes D., Carlson D., Ley P., McGlothlin T., Laidley A., Simpson D., Edwards M., McMasters K.: Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: improvement in results over time. *Breast J* 2004;10:337-344;
 10. Dupont E., Kamath V., Ramnath E., Shivers S., Cox C., Berman C., Leight G., Ross M., Blumencranz P., Reintgen D.: The role of lymphoscintigraphy in the management of the patients with breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2001;8:354-360;
 11. Wolfe N.: Breast patterns as an index for developing breast cancer. *Am J Roentgenol* 1976;126:1130-1139;
 12. Fernandez A., Sscobedo A., Benito E., Azpeitia D., Gaura A., Prieto L., Moreno A., Martin-Comin J.: Sentinel node localization in patient with non-palpable breast cancer. *Nucl Med Communication* 2002;23:1165-1169;
 13. Goyal A., Newcombe R., Mansel R. on behalf of the ALMANAC Trialists Group. *Eur J Surg Oncol* 2004;30:475-479;
 14. McCarter M., Yeung H., Yeh S., Fey J., Borgen P., Cody III H.: Localization of the sentinel node in breast cancer: identical results with same-day and day-before isotope injection. *Ann Surg Oncol* 2001;8:682-686;
 15. Liberman L.: Pathologic analysis of sentinel lymph nodes in breast carcinoma. *Cancer* 2000;192:684-691;
 16. Tanis P., van Sandick J., Nieweg O., Olmos R., Ruthgers E., Hoefnagel C., Kroon B.: The hidden sentinel lymph node in breast cancer. *Eur J Nucl Med* 2002;29:3-5-311;
 17. Lee A., Keshtgar M., Waddington W., Ell P.: The role of dynamic imaging in sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Eur J Cancer* 2002;38:784-787;
 18. Rink T., Heuser T., Fitz H., Schroth H-J., Weller E., Zippel H.: Lymphoscintigraphic sentinel node imaging and gamma probe detection in breast cancer with Tc-99m nanocolloidal albumin results of an optimized protocol. *Clin Nucl Med* 2001;26:293-298;
 19. Sato K., Uematsu M., Saito T., Ishikawa H., Tamaki K., Tamaki S., Wong J., Kusano S., Hirade M., Mochizuki H.: Sentinel lymph node identification for patients with breast cancer using large-size radiotracer particles: technetium-99m-labelled tin colloids produced excellent results. *Breast J* 2001;6:388-391;
 20. Sutton R., Kollias J., Prasad V., Chatterton B., Gill P.: Same-day lymphoscintigraphy and sentinel node biopsy for early breast cancer. *ANZ J Surg* 2002;72:542-546;
 21. Wong S., Edwards M., Chao C., Tuttle T., Noyes D., Carlson D., Cerrito P., McMasters K.: Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: impact of the number of sentinel nodes removed on the false-negative rate. *J Am Coll Surg* 2001;192:684-691;
 22. Bauer T., Spitz F., Callans L., Alavi A., Mick R., Weinstein S., Bedrosian I., Fraker D., Bauer T., Czerniecki B.: Subareolar and peritumoral injection identify similar sentinel nodes for breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2002;9:169-176;
 23. Tuttle T., Colbert M., Christensen R., Ose K., Janes T., Wetherille R., Friedman J., Swenson K., McMasters K.: Subareolar injection of 99mTc facilitates sentinel lymph node identification. *Ann Surg Oncol* 2002;9:77-81;
 24. Mateos J., Vidal-Sicart S., Zanon G., Pahisa J., Fuster D., Martin F., Ortega M., Fernandez P., Pans F.: Sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients: subdermal versus peritumoral radiocolloid injection. *Nucl Med Communications* 2001;22:17-24;
 25. Maza S., Valencia R., Geworski L., Zander A., Guski H., Winzer K., Munz D.: Peritumoral versus subareolar administration of technetium-99m nanocolloid for sentinel node detection in breast cancer: preliminary results of a prospective intra-individual comparative study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:651-656;
 26. Ellis R., Seifert P., Neal C., Pavolka K., Mann J., Malafa M., Wichterman K., Ross D., Dannington G.: Periareolar injection for localization of sentinel nodes in breast cancer. *Breast J* 2004;10:94-100;
 27. Tanis P., Nieweg O., Valdes Olmos R., Kroon B.: Anatomy and physiology of lymphatic drainage

of the breast from the perspective of sentinel node biopsy. *J Am Coll Surg* 2001;192:399-409;
28.Jastrzębski T., Kopacz A., Lass P.: Comparison of peritumoral and subareolar injection of Tc99m sulphur colloid and blue-dye for detection of the sentinel lymph node in breast cancer. *Nucl Med Rev* 2002;5:159-161.