

Biopsja węzła wartownika w niebadalnym klinicznie raku piersi wykrytym w mammografii jako ognisko mikrozwapnień o średnicy do 10 mm

Jastrzębski T.¹, Jaśkiewicz J.², Lass P.³, Gulida G.⁴, Karmoliński A.⁴, Drucis K.¹, Kruszewski W.¹, Kopacz A.¹

1 Katedra i Klinika Chirurgii Onkologicznej Akademii Medycznej w Gdańsku

2 Katedra i Klinika Chirurgii Plastycznej Akademii Medycznej w Gdańsku

3 Zakład Medycyny Nuklearnej Akademii Medycznej w Gdańsku

4 Katedra i Zakład Patologii 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

Wstęp

Ocena regionalnych węzłów chłonnych w raku piersi jest jednym z najistotniejszych czynników rokowniczych. Odsetek przerzutów do węzłów związany jest między innymi z wielkością guza [1,2,3,4,5]. Obecnie ocena węzła „wartownika” (SLN) staje się coraz powszechniejsza, a ponieważ zgodnie z definicją węzeł „wartownik” jest pierwszym węzłem na drodze naczyń chłonnych z guza, znajdujące się w nim częściej w rutynowym badaniu patologicznym niż w innych węzłach chłonnych przerzuty [5]. Jednak dla prawidłowej oceny, który z węzłów chłonnych jest węzłem „wartowniczym”, konieczne jest wykonanie oznaczenia przez doświadczonego operatora [6].

Przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych u pacjentów ze zmianami niebadalnymi wykrywane są rzadziej, niż u pacjentów z badalnym klinicznie guzem [3,5]. Osobny problem stanowi ocena przerzutów do węzłów chłonnych u pacjentów z zmianą o charakterze mikrozwapnień [4,7]. Odsetek przerzutów do węzłów chłonnych u pacjentów z guzem mniejszym niż 1 cm wynosi 10% - 17% [4,5], a w piśmiennictwie mało jest doniesień o przerzutach do SLN u pacjentek z rakiem pod postacią skupiska mikrozwapnień.

W niniejszej pracy przedstawiamy wyniki oceny regionalnych węzłów chłonnych za pomocą biopsji węzła „wartownika” (SLNB) u pacjentek z ogniskiem mikrozwapnień mniejszym niż 1 cm wykrytym w mammografii.

Material

Do badania włączono 32 z 245 pacjentów z rakiem piersi leczonych od stycznia 2000 do października 2004. Raka wykryto za pomocą mammografii jako ognisko mikrozwapnień o średnicy mniejszej niż 10 mm. Pacjentki włączone do badania stanowiły 13.1% wszystkich pacjentek, u których wykonano biopsję węzła „wartownika”. Średni wiek wynosił 53 lata (zakres 37 – 63 lata).

U 27 pacjentek rozpoznanie raka piersi postawiono na podstawie wyniku biopsji cienkoigłowej wykonanej przed zabiegiem operacyjnym. U pozostałych 5 pacjentek rozpoznanie postawiono po zabiegu operacyjnym, w trakcie którego usunięto fragment piersi z mikrozwapnieniami i następnie poddano go

ocenie patologicznej.

Podstawowymi kryteriami włączenia pacjentek do badania były: uzyskanie zgody pacjenta na udział w badaniu, brak ciąży, brak wcześniejszych zabiegów operacyjnych piersi, brak napromieniania piersi i dołu pachowego oraz brak innych chorób piersi przebiegających z stanem zapalnym i obrzękiem tkanek.

U większości pacjentek (21 kobiet) zmiana zlokalizowana była w górnym kwadrancie zewnętrznym piersi. U 4 pacjentek zmiana zlokalizowana była na granicy pomiędzy kwadrantami górnymi, u 3 – w kwadrancie dolnym zewnętrznym, u 2 pacjentek – w kwadrancie dolnym przyśrodkowym, a w pojedynczych przypadkach w kwadrantach górnym zewnętrznym i na pograniczu kwadrantów dolnych.

Wszystkie pacjentki wyraziły zgodę na biopsję SLN bez względu na typ leczenia chirurgicznego. Wycięcie mikrozwąpień wykonywano w sposób rutynowy po oznaczeniu pod kontrolą mammografii. Oznaczony fragment piersi był usuwany i oceniany przez radiologa w celu potwierdzenia doszczętności wycięcia. Następnie preparat oceniany był w trybie zwykłym przez patologa. Biopsja węzła „wartownika” wykonywana była zgodnie z procedurą przedstawioną w metodzie badania.

Ostatecznie u 13 pacjentek przeprowadzono leczenie oszczędzające pierś (BCT) z usunięciem pięter I, II i III węzłów chłonnych pachy. U 6 pacjentek wykonano zmodyfikowaną radykalną amputację piersi. U pozostałych 13 pacjentek wykonano BCT połączone z usunięciem wyłącznie SLN. Pacjentki z tej grupy wyraziły zgodę na tą procedurę w ramach badania klinicznego.

Przed badaniem uzyskano zgodę ośrodkowej Komisji Etyki Badań Naukowych.

Metoda

Metoda skojarzona barwnikowo – izotopowa

9 pacjentkom wstrzyknięto 1 cm³ koloidu cynawego Tc^{99m} o aktywności 37 MBq, 24 godziny przed planowanym zabiegiem chirurgicznym i 4 godziny przed limfoscyntyografią. Pozostałym 23 pacjentkom podano 1 cm³ ludzkiej albuminy znakowanej Tc^{99m} o aktywności 18 MBq 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 mikrozwąpień z brodawką. Mikrozwąpień lokalizowano na podstawie mammografów mla i cc.

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

Po identyfikacji SLN był wysyłany osobno do badania patologicznego.

Identyfikacja SLN

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 450 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.

Za wynik pozytywny uznawano wyraźny obraz kumulacji radioznacznika w węźle chłonnym. W przypadku, gdy obraz był niejednoznaczny uznawano wynik limfoscyntygrafii za negatywny.

Wyniki

Węzły „wartownicze” zidentyfikowano u 31/32 (96,9%) chorych. U wszystkich pacjentek w dniu poprzedzającym zabieg operacyjny wykonano limfoscyntyografię uzyskując obraz węzła lub węzłów „wartowników”. Węzeł „wartownik” został zidentyfikowany metodą izotopową u wszystkich 31 chorych. U 28 uzyskano także wybarwienie naczynia chłonnego i węzła „wartownika”. U 3 chorych [9,7] identyfikacji SLN dokonano jedynie metodą izotopową, nie uzyskując wybarwienia naczyń chłonnych.

W ocenie śródoperacyjnej za węzeł „wartownik” uznawano węzeł wykazujący 10-krotnie większe promieniowanie aniżeli jego otoczenia w ocenie in vitro. Po usunięciu węzła było on badany in vivo. Ilość impulsów promieniowania gamma w skali 10-sekundowej wynosiła od 4500 – do 38.000 (średnio 11.200).

U większości chorych (28/31) zidentyfikowano pojedynczy węzeł „wartownik”. U 2 zidentyfikowano po dwa SLN, zaś w jednym przypadku 3 SLN. Średnia ilość usuniętych węzłów chłonnych u 19 chorych, u których wykonano wycięcie regionalnego układu chłonnego wynosiła 17 (od 8 do 22).

U jednej pacjentki nie udało się znaleźć węzła „wartownika” pomimo jego identyfikacji w obrazie limfoscyntygraficznym. Chora ta została zakwalifikowana do zabiegu limfadenektomii pachowej.

Badaniem histopatologicznym stwierdzono występowanie raka przewodowego naciekającego u 18 chorych, DCIS u 8, DCISM u 4 oraz w pojedynczych przypadkach postać mieszana DCIS i LCIS oraz rozsiany rak zrazikowy naciekający. U tej chorej wykonano amputację piersi sposobem Patey’a.

Spośród 18 chorych z rozpoznaniem rakiem naciekającym I stopień złośliwości według R-B określono u 4 chorych, II – u 14 oraz u jednego chorego – III stopień. Wielkość guza w klasyfikacji pT przedstawiała się następująco: pT1a – 8, pT1b-21, pT1c – 3.

Badanie histopatologiczne węzła „wartownika” obejmowało badanie metodą barwnikową skrawków nie mniej niż co 500 µm. U 41% chorych (13 chorych, u których diagnostykę węzłów pachowych ograniczono jedynie do wycięcia węzła „wartownika”) wykonywano dodatkowo badanie immunohistochemiczne. W rutynowym badaniu sekcyjnym węzłów „wartowniczych” za pomocą metody barwnikowej i immunohistochemicznej nie stwierdzono obecności przerzutów do węzłów „wartowniczych”. Także pozostałe węzły chłonne, usunięte u 19 osób po limfadenektomii nie zawierały przerzutów raka piersi.

W grupie 13 chorych po wycięciu jedynie węzłów „wartowników”, w okresie obserwacji od 2 do 8 miesięcy nie obserwowano wznowy miejscowej w obrębie dołu pachowego. Chore te pozostają pod ścisłą obserwacją onkologa z okresową kontrolą USG pachy. Wyniki przedstawiono w Tab. 1.

Tab. 1

Liczba pacjentów	32
Wiek:	
średnia	53
zakres	od 37 do 63
Lokalizacja zmiany (kwadrat):	
górny - zewnętrzny	21
górny-zewnętrzny / górny-wewnętrzny	4
dolny - zewnętrzny	3
dolny - wewnętrzny	2
górny - wewnętrzny	1
dolny-wewnętrzny / dolny-zewnętrzny	1
Biopsja aspiracyjna przed zabiegiem	
dodatnia	27
ujemna	5
Typ zabiegu	
BCT + limfadenektomia	13
Zmodyfikowana radykalna amputacja	6
BCT + biopsja SLN	13

Dyskusja

Częstość występowania przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych jest ściśle zależna od wielkości guza nowotworowego [1,2,3,4,5]. W guzach wcześniej wykrytych, niewyczuwalnych klinicznie, prawdopodobieństwo zajęcia węzłów chłonnych jest statystycznie mniejsze aniżeli w guzach badanych klinicznie [3,5]. W przypadku zmian charakteryzujących się jedynie występowaniem mikrozwępień prawdopodobieństwo występowania przerzutów do węzłów chłonnych jest zależne od stopnia złośliwości nowotworu oraz obszaru ich występowania [4,7]. W przypadku obecności samych mikrozwępień w obrazie mammograficznym przerzuty w węzłach chłonnych znajduje się u około 10%-20% pacjentów, podczas gdy w obecności zarówno masy guza jak i mikrozwępień częstość przerzutów do węzłów wynosi 5% [5,8]. Najważniejszym kryterium prawidłowej oceny stanu regionalnego układu chłonnego za pomocą metody biopsji węzła „wartowniczego” jest wielkość dwóch parametrów tej metody: skuteczności identyfikacji SLN oraz ilości wyników fałszywie ujemnych. Powszechnie uważa się, że skuteczność powinna wynosić nie mniej niż 90% zaś ilość wyników fałszywie ujemnych nie powinna przekraczać 5% [8].

Skuteczność identyfikacji SLN jest zależna od wielu czynników, na które zespół wykonujący ocenę tego węzła może mieć wpływ. Należy do nich m.in. wybór nośnika, wybór metody, ocena limfoscintygraficzna, doświadczenie zespołu badającego (tzw. „krzywa uczenia”). Spośród tych czynników, w naszej ocenie, najważniejszy jest wynik badania scyntygraficznego, co potwierdzają inni autorzy [9,10]. Każdy sposób podawania znacznika metodą skojarzoną, z wykorzystaniem zarówno markera barwnikowego jak i izotopowego, jest sobie równoważny w zakresie oceny węzłów pachowych [11]. Krzywa uczenia w metodzie skojarzonej nie ma tak dużego znaczenia jak w samej barwnikowej czy izotopowej [12] aczkolwiek samodzielne wykonanie około 30-tu biopsji SLN wydaje się być podstawowym elementem możliwości klinicznego zastosowania tej metody.

W naszym badaniu stosowaliśmy metodę oznaczania węzła „wartownika” opartą o przyotoczkowe podanie markerów, zarówno izotopowego jak i barwnikowego. W licznych pracach porównujących wpływ

chłonki do regionalnych węzłów chłonnych po podaniu znacznika śródskórnym nad guzem, przyguzowo jak i przytoczkowo istnieje zgodność odnośnie identyfikacji tych samych węzłów „wartowników” [13,14], aczkolwiek niektórzy zaobserwowali znaczącą różnicę w identyfikacji węzłów pachowych na korzyść metody przytoczkowej w stosunku do przyguzowej [14]. Metoda oparta na przytoczkowym podawaniu znacznika charakteryzuje się wysokim odsetkiem skuteczności i niskim odsetkiem wyników fałszywie ujemnych [16,17]. W przypadku wcześniejszego wykonania biopsji wycinającej, znacznik podaje się wokół jamy po wyciętym guzie [14,17], posiłkując się niekiedy oceną USG w celu uniknięcia podania znacznika dojamowo [14]. Ze względu na różnice anatomiczne układu chłonnego okolicy otoczki brodawki sutkowej i mięszu gruczołu piersiowego [18] w takich przypadkach zalecane jest podawanie większej objętości znacznika aniżeli przy podawaniu przytoczkowym [19]. Wykonując rutynowo oznaczenie węzłów „wartowników” metodą przytoczkową nie zdecydowaliśmy się na zmianę techniki podawania markerów, uważając, że mogłoby to spowodować zwiększenie odsetka wyników fałszywie ujemnych, co byłoby niekorzystne w przypadku chorych, u których ocena SLN była jedynym i ostatecznym wykładnikiem stanu regionalnych węzłów chłonnych. Z tego względu zdecydowaliśmy się na wdrożenie procedury usuwania węzłów „wartowniczych” jednocześnie z wycięciem mikrozwapnień, także w tych przypadkach, gdzie nie uzyskaliśmy wcześniejszego potwierdzenia występowania raka w obrębie wykrytych mammograficznie zmian w badaniu biopsyjnym. Każda z tych chorych została poinformowana o planowanej procedurze i uzyskano pisemną zgodę na jej wykonanie. Postępowanie to ma uzasadnienie także w kontekście wyników randomizowanego badania klinicznego opublikowanego przez Veronesiego i wsp. [20], w którym oceniano wyniki oceny stanu regionalnych węzłów chłonnych za pomocą metody biopsji węzła „wartownika” w stosunku do limfadenektomii. Badanie to wykazało brak różnic w występowaniu wznowy węzłowej w obrębie pachy w obu grupach. W badaniu tym jednym z kryteriów wstępnych była eliminacja chorych, u których wykonano wcześniej biopsję wycinającą. W świetle tego, niejednoczesne wykonanie biopsji wycinającej, przed oceną węzłów „wartowników”, nie może być porównywalne z limfadenektomią pachową w aspekcie wiarygodności klinicznej, pomimo powszechnie przyjętej akceptacji tego sposobu identyfikacji SLN.

Częstość występowania przerzutów do węzłów chłonnych w każdym stopniu zaawansowania raka piersi wzrosła od czasu oceny węzłów „wartowników”, na co zwraca uwagę m.in. Bevilacqua i wsp. [5]. Wynika to z dokładnego badania wytypowanego węzła chłonnego nie tylko za pomocą badania barwnikowego, ale także immunohistochemicznego. W przypadku mikrozwapnień wykrytych w obrazie mammograficznym prawie połowa z nich wykazuje obecność raka, zaś większość z nich jest wykrywana badaniem immunohistochemicznym [5].

Częstość występowania zmian nowotworowych jest bardziej prawdopodobna w przypadku zwiększonej ilości skupień mikrozwapnień oraz obszaru ich występowania [21]. Około 45% nowotworów wykrytych pod postacią mikrozwapnień wykazuje cechy naciekania. Pomimo uchwytnej różnic statystycznych pomiędzy różnymi typami mikrozwapnień a częstością zmian nowotworowych występujących pod ich postacią ostatecznie nie można a priori ocenić w pełni wiarygodnie, które mikrozwapnienia można uznać za łagodne [21].

Częstość występowania poszczególnych rodzajów raka w obrębie mikrozwapnień występujących jednoogniskowo jest różna. Proporcja raków nienaciekających do naciekających jest mniej więcej podobna. W tych ostatnich dominują raki przewodowe [21]. Jednym z zagadnień, nad którymi toczy się dyskusja, jest problem niedoszacowania zmian ocenionych jako DCIS. U części chorych z tym rozpoznaniem stwierdzono obecność zmian przerzutowych w węzłach chłonnych, co automatycznie zmienia kwalifikację guza pierwotnego. Niedoszacowanie guza może być wynikiem zmian określanych jako rak z mikroinwazją (DCISM), który może nie być rozpoznany w rutynowym badaniu histologicznym. U około 35% chorych zmiany te występują pod postacią skupisk mikrozwapnień [21]. Obecność zmian przerzutowych w węzle „wartownika” w przypadku DCISM stwierdza się w około 0% - 10% przypadków. [4,22].

Ocena wczesnych zmian przerzutowych w węzłach chłonnych lub ich wykluczenie ma znaczenie zarówno terapeutyczne jak i rokownicze, aczkolwiek opinie na ten temat są podzielone. Z jednej strony

uważa się, że stwierdzenie obecności mikroprzerzutów poniżej 1 mm nie ma znaczenia terapeutycznego i nie wymaga rozszerzenia zakresu wycięcia regionalnych węzłów chłonnych, gdyż prawdopodobieństwo współistnienia przerzutów w innych węzłach chłonnych jest niewielkie [22,23,24]. Inni, jak Fant i wsp. uważają, że obecność mikroprzerzutów w węzłach „wartownikach” nie wymaga rozszerzenia zakresu zabiegu, ale wymaga wdrożenia leczenia adjuwantowego [4,25]. Jeszcze inni zwracają uwagę na fakt, że w przypadku wczesnych zmian przerzutowych ocenionych w biopsji SLN główną rolę we wdrożeniu leczenia adjuwantowego odgrywają czynniki pozawęzłowe, takie jak naciekanie naczyń limfatycznych okołoguzowych, bez względu na stan węzłów chłonnych, wielkość guza, stopień złośliwości histologicznej [5,23,27]. Susnik i wsp. zauważyli jednak, że obecność mikroprzerzutów >0.2 do 2,0 mm ma znaczenie rokownicze u chorych z guzami T1 i wpływa na częstość występowania przerzutów odległych w obserwacji 15-letniej [26]. Inni autorzy, jak Chu i wsp., którzy ocenili częstość przerzutów do pozawartowniczych węzłów chłonnych w zależności od wielkości przerzutu w węzle „wartowniczym”, postulują możliwość odstąpienia od limfadenektomii w przypadku ograniczenia zmian w węzłach jedynie do mikroprzerzutów w SLN [24].

Ze względu na niejednoznaczną ocenę postępowania w przypadku stwierdzonych mikroprzerzutów do węzłów chłonnych oraz opierając się na wynikach badania randomizowanego przeprowadzonego przez Veronesiego i wsp. 1 uważamy, że w przypadku obecności przerzutów do węzła „wartownika” należy wykonać limfadenektomię pachową. Opisany przez nas sposób postępowania w przypadku mikrozwapnień w obrębie piersi jest konsekwencją wypracowania metody oceny SLN po przejściu „krzywej uczenia” i nie zmieniania jej w przypadku kwalifikacji chorych do ograniczania oceny stanu regionalnych węzłów chłonnych poprzez wykonanie jedynie oznaczenia węzła „wartownika”. Zmiana metody w tym momencie mogłaby, według nas, spowodować wzrost wyników fałszywie ujemnych, co byłoby niekorzystne dla chorych.

Umieszczenie mikrozwapnień w poszczególnych kwadrantach piersi nie miało znaczenia prognostycznego ze względu na brak przerzutów węzłowych we wszystkich przypadkach.

Reprezentowana przez nas ostrożna postawa w podejściu do oceny przerzutów regionalnych w przypadku mikrozwapnień zobrazowanych mammograficznie, ma swoje uzasadnienie w wynikach badań histopatologicznych wyciętych zmian, które w naszym materiale wykazały aż u 71% chorych (23/32) obecność raka naciekającego lub raka z mikroinwazją.

Piśmiennictwo

1. Veronesi U., Galimberti V., Zurrada S., Pigatto F., Veronesi P., Robertson C., Paganelli G., Sciascia V., Viale G.: Sentinel lymph node biopsy as an indicator for axillary dissection in early breast cancer. *Eur J Cancer* 2001;37:454-458;
2. Barth A., Craig P., Silverstein M.: Predictors of axillary lymph node metastases in patients with T1 breast carcinoma. *Cancer* 1997;79:1918-1922;
3. 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 and optimized protocol. *Clin Nuclear Med* 2001;26:293-298;
4. Pandelidis S., Peters K., Walusimbi M., Casady R., Laux S., Cavanaugh S., Bauer T.: The role of axillary dissection in mammographically detected carcinoma. *J Am Coll Surg* 1997;184:341-345;
5. Bevilacqua J., Cody III H., MacDonald K., Tan L., Borgen P., Van Zee K.: A model for predicting axillary node metastases based on 2000 sentinel node procedures and tumor position. *Eur J Surg Oncol* 2002;28:490-500;
6. Nieweg O., Tanis P., Kroon B.: The definition of sentinel node. *Ann Surg Oncol* 2001;8:538-541;
7. Walls J., Boggis C., Wilson M., Asbury D., Roberts J., Bundred N., Mansel R.: Treatment of the axilla I patients with screen-detected breast cancer. *Br J Surg* 1993;80:436-438;
8. Schwartz G., Giuliano A., Veronesi U.: The Consensus Conference Committee: Precedings of the

- Consensus Conference on the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast, April 19-22, 2001, Philadelphia, Pennsylvania. *Cancer* 2002;94:2542-2551;
9. Brenot-Rossi I., Houvenaeghel G., Jacquemier J., Bardou V-J., Martino M., Hassan-Sebbag N., Pasquier J.: Nonvisualization of axillary sentinel node during lymphoscintigraphy: is there a pathologic significance in breast cancer ?. *J Nucl Med* 2003;44:1232-1237;
 10. Tuthill L., Reynolds H., Goulet R.: Biopsy of sentinel lymph nodes guided by lymphoscintigraphic mapping in patients with breast cancer. *AJR* 2001;176:407-411;
 11. Maza S., Valencia R., Geworski L., Zander A., Guski H., Winzer K., Munz D.: Peritumoral versus subareolar administration of technetium-99m nanocolloid for sentinel lymph node detection in breast cancer: preliminary results of a prospective intra-individual comparative study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:651-656;
 12. Derossiss 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 2.000 consecutive cases of sentinel node biopsy for breast cancer. *J Am Coll Surg* 2001;193:473-478;
 13. Nathanson S., Wachna D., Gilman D., Karvelis K., Havstad S., Ferrara J.: Pathways of lymphatic drainage from the breast. *Ann Surg Oncol* 2001;8:837-843;
 14. 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;
 15. Chakera A., Friis E., Hesse U., Al-Suliman N., Zerahn B., Hesse B.: Factors of importance for scintigraphic non-visualisation of sentinel nodes in breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;
 16. D'Eredita G., Ferrarese F., Cecere V., Massa S., de Carne F., Fabiano G.: Subareolar injection may be more accurate than other techniques for sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2003 10: 942-947;
 17. Tuttle T., Colbert M., Christensen R., Ose K., Jones 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;
 18. 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;
 19. Shen P., Glass E., DiFronzo A., Giuliano A.: Dermal versus intraparenchymal lymphoscintigraphy of the breast. *Ann Surg Oncol* 2001;8:241-248;
 20. Kuehn T., Vogl F., Helms G., Pueckler S., Schirrmeister H., Strueber R., Koretz K., Kreienberg R.: Sentinel-node biopsy for axillary staging in breast cancer: results from a large prospective German multi-institutional trial. *Eur J Surg Oncol* 2004;252-259;
 21. Veronesi U., Paganelli G., Viale G., Luini A., Zurrada S., Galimberti V., Intra M., Veronesi P., Robertson C., Maisonneuve P., Renne G., DeCicco C., DeLucia 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;
 22. Fondrinier E., Lorimier G., Guerin-Boblet V., Bertrand A-F., Mayras C., Dauver N.: Breast microcalcifications: multivariate analysis of radiologic and clinical factors for carcinoma. *World J Surg* 2002;26:290-296;
 23. Intra M., Zurrada S., Maffini F., Sonzogni A., Trifiro G., Gennari R., Arnone P., Bassani G., Opazo A., Paganelli G., Viale G., Veronesi U.: Sentinel Lymph node metastasis in microinvasive breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2003;10:1160-1165;
 24. Sachdev U., Murphy K., Derzie A., Jaffer S., Bleiweiss I., Brower S.: Predictors of nonsentinel lymph node metastasis in breast cancer patients. *Am J Surg* 2002;183:213-217;
 25. Chu K., Turner R., Hansen N., Brennan M., Bilchik A., Giuliano A.: Do all patients with sentinel node metastasis from breast carcinoma need complete axillary node dissection ?. *Ann Surg* 1999;229:536-541;
 26. Fant J., Grant M., Knox S., Livingston S., Ridl K., Jones R., Kuhn J.: Preliminary outcome analysis in patients with breast cancer and positive sentinel lymph node who declined axillary dissection. *Ann Surg Oncol* 2002;10:126-130;

27. Susnik B., Frkovic-Grazio S., Bracko M.: Occult micrometastases in axillary lymph nodes predict subsequent distant metastases in stage I breast cancer: a case-control study with 15-year follow-up. *Ann Surg Oncol* 2004;11:568-572;
28. Schoppmann S., Bayer G., Aumayr K., Taucher S., Geleff S., Rudas M., Kubista E., Hausmaninger H., Samonigg H., Gnant M., Jakesz R., Horvat R.: Prognostic value of lymphangiogenesis and lymphovascular invasion in invasive breast cancer. *Ann Surg* 2004;240:306-312;