

بررسی نتایج بیوپسی غده لنفاوی نگهبان در ۱۱۰ بیمار با کانسر پستان

دکتر عباس عبداللهی^۱، دکتر محمد ناصر فرقانی^۲، دکتر آزاده جباری نوقابی^۳، دکتر رامین صادقی^۴،

دکتر علیرضا توسلی^۱، دکتر علی جنگجو^۵، دکتر محمد جواد قمری^{۶*}، دکتر سارا میرزائیان^۷، دکتر حسین شقایق^۷

۱. دانشیار گروه جراحی عمومی، مرکز تحقیقات جراحی آندوسکوپی و روش های کم تهاجمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۲. جراح عمومی، مرکز تحقیقات جراحی آندوسکوپی و روش های کم تهاجمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۳. رزیدنت گروه جراحی عمومی، مرکز تحقیقات جراحی سرطان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۴. دانشیار گروه پزشکی هسته ای، مرکز تحقیقات پزشکی هسته ای، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۵. دانشیار گروه جراحی عمومی، مرکز تحقیقات جراحی سرطان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۶. استادیار گروه زنان و مامایی، مرکز تحقیقات اختلالات تخمک گذاری، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۷. رزیدنت گروه جراحی عمومی، مرکز تحقیقات جراحی آندوسکوپی و روش های کم تهاجمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۲/۱/۱۷ تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۲/۶/۲۳

خلاصه

مقدمه: سرطان پستان، شایع ترین سرطان در زنان بوده و درمان آن شامل حذف پستان و غدد لنفاوی آگزیلاری است. مطالعه حاضر با هدف بررسی نتایج حاصل از بیوپسی غده لنفاوی نگهبان در بیماران مبتلا به سرطان پستان انجام شد. **روش کار:** این مطالعه گذشته نگر طی سال های ۸۸-۱۳۸۶ بر روی ۱۱۰ بیمار مبتلا به سرطان پستان مرحله اول و دوم در بیمارستان امید وابسته به دانشگاه علوم پزشکی مشهد انجام شد. افراد تحت بررسی غدد لنفاوی نگهبان قرار گرفتند. غدد لنفاوی نگهبان، با استفاده همزمان از روش تزریق ماده ایزوتوپ (سنتی گرافی) و تزریق ایزوسولفان آبی مورد ارزیابی قرار گرفتند. از شمارشگر مواد رادیوایزوتوپ به منظور شناسایی غده لنفاوی نگهبان استفاده شد. پس از شناسایی غده لنفاوی نگهبان، برداشتن غدد لنفاوی مذکور انجام شد و جهت ارزیابی برای فروزن سکشن و پاتولوژی دائمی ارسال شد. تجزیه و تحلیل داده ها با استفاده از روش های آمار توصیفی و آزمون کی دو و دقیق فیشر انجام شد.

یافته ها: در مجموع در ۲۰ بیمار، نتیجه فروزن سکشن حین عمل مثبت شد و در نتیجه تحت دایسکشن آگزیلاری قرار گرفتند. از مجموع ۹۰ بیمار، ۳۰ بیمار (۳۳/۳۳٪)، اول جهت طی شدن مرحله یادگیری جراح، تحت انجام بررسی غده لنفاوی نگهبان و سپس دایسکشن آگزیلاری در همان عمل جراحی قرار گرفتند. در ۷۰ بیماری که نتیجه بیوپسی غده لنفاوی نگهبان منفی بود، از دایسکشن آگزیلاری اجتناب شد. در ۳ بیمار از ۷۰ مورد فوق، نتیجه پاتولوژی دائمی، نشان دهنده رفتاری متاستاتیک غده لنفاوی نگهبان بود و تمام این ۳ مورد در ۳۰ مورد اولیه ای بودند که تحت دایسکشن آگزیلاری نیز قرار گرفته بودند. پس از طی شدن مرحله learning curve نتیجه منفی کاذب بیوپسی غده لنفاوی نگهبان مشاهده نشد.

نتیجه گیری: انجام بیوپسی غده لنفاوی نگهبان در بیماران مبتلا به سرطان پستان مرحله اول و دوم، می تواند با دقت بالایی، وضعیت گره های لنفاوی آگزیلاری را از نظر درگیری متاستاتیک مشخص کند.

کلمات کلیدی: بیوپسی غده لنفاوی نگهبان، دایسکشن، سرطان پستان

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر محمد جواد قمری؛ مرکز تحقیقات جراحی آندوسکوپی و روش های کم تهاجمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران. تلفن: ۰۹۱۵۳۱۰۸۷۸۳؛ پست الکترونیک: emis@mums.ac.ir

مقدمه

سرطان پستان، شایع ترین سرطان اختصاصی در زنان و اولین عامل مرگ و میر ناشی از سرطان در زنان سنین باروری (۶۰-۲۰ سالگی) می باشد. شیوع سرطان پستان در سن بالای ۵۰ سال افزایش می یابد و همچنین در سنین بالاتر، به میزان بالاتری در ماموگرافی غربالگری کشف می شود (۱). بیوپسی و جراحی غده لنفاوی نگهبان که به عنوان اولین غدد درناژ کننده سرطان پستان شناخته می شود، جهت ارزیابی گره های لنفاوی منطقه ای مورد استفاده قرار می گیرد. بیمارانی که با این روش مورد ارزیابی قرار می گیرند، در معاینه بالینی و روش های تصویربرداری، از نظر گرفتاری غدد لنفاوی، منفی هستند (۲). در روش SLNB (بیوپسی از غدد لنفاوی نگهبان)^۱، ماده رادیوایزوتوپ به تنهایی و یا به همراه ایزوسولفان آبی به مناطق خاصی از پستان تزریق می شود، سپس مسیر حرکت این مواد شناسایی شده تا به غدد لنفاوی برسند و از این دو عامل به منظور کشف غده لنفاوی نگهبان استفاده می شود (۳). مطالعات مختلف نشان داده اند که استفاده همزمان از ماده رادیوایزوتوپ و ایزوسولفان آبی، دقت تشخیص و میزان صحت جراحی را نسبت به استفاده از هر کدام از این دو روش به تنهایی، افزایش می دهد (۳، ۴). پس از شناسایی غده لنفاوی نگهبان، این غده جهت ارزیابی پاتولوژیک ارسال می شود و در صورت گرفتاری متاستاتیک آن، جستجو و شناسایی غدد لنفاوی سرطانی شده زیر بغل در سطوح ۱ و ۲، انجام می شود (۵). در مطالعات مختلف، سودمندی بیوپسی غدد لنفاوی نگهبان در تشخیص درگیری غدد لنفاوی زیر بغل نشان داده شده است. این جراحی، تأثیر مثبتی بر نحوه زندگی بیماران داشته و عوارضی مانند تورم اندام، محدودیت حرکتی، درد و اختلال حسی در بیمارانی که تحت بیوپسی غدد لنفاوی نگهبان قرار گرفته اند، به وضوح کمتر از گروهی است که تحت دایسکشن غدد لنفاوی آگزیلاری به طور معمول قرار گرفتند (۲). مطالعه حاضر با هدف بررسی نتایج حاصل از بیوپسی غده لنفاوی نگهبان در بیماران مبتلا به سرطان پستان با غدد لنفاوی

غیر قابل لمس آگزیلاری و غیر قابل کشف در مطالعات تصویربرداری انجام شد.

روش کار

این مطالعه گذشته نگر طی سال های ۱۳۸۶ تا ۱۳۸۸ بر روی ۱۱۰ بیمار مبتلا به سرطان پستان مرحله اول و دوم در بیمارستان امید وابسته به دانشگاه علوم پزشکی مشهد انجام شد. افراد تحت بررسی غدد لنفاوی نگهبان قرار گرفتند. معیارهای ورود به مطالعه شامل: بیماران با سرطان پستان مرحله اول و دوم بودند که در معاینه و تصویربرداری غده لنفاوی زیربغل قابل کشف نداشتند. معیارهای خروج از مطالعه شامل: سرطان پستان مرحله سوم و چهارم، بیماران با غده لنفاوی آگزیلاری قابل لمس، سابقه جراحی در ناحیه آگزیلا، بارداری و سابقه جراحی غیر انکولوژیک پستان بود. مرحله بندی قبل از عمل جراحی شامل: معاینه کامل پستان و حفره آگزیلاری و همچنین ارزیابی تصویربرداری بیماران با ماموگرافی و سونوگرافی بود. سپس جهت تشخیص سرطان اولیه از روش های تشخیص بافتی مانند بیوپسی سوزنی با انواع ظریف یا درشت و یا بیوپسی اکسیژونال استفاده شد و برای تمام بیماران، ارزیابی پاراکلینیکی نظیر: شمارش گلبول های خونی و تست های کبدی، گرافی قفسه سینه و ارزیابی گیرنده های هورمونی انجام گرفت که در صورت تشخیص سرطان پستان در مرحله بالینی ۱ و ۲ بیماران انتخاب شده جهت بررسی غده لنفاوی نگهبان، با استفاده همزمان از روش تزریق ماده ایزوتوپ (سنتی گرافی) و تزریق ایزوسولفان آبی^۲ مورد ارزیابی قرار می گرفتند. روش کار بدین صورت بود که نیم میلی کوری از سولفور کولوئید نشان دار شده با T99 (تکنسیوم ۹۹) در صبح روز عمل، در محل تومور تزریق می شد، سپس در اتاق عمل و قبل از شروع عمل، ۵-۳ میلی لیتر ماده رنگی (ایزوسولفان آبی) در ناحیه ساب آرئولار تزریق می شد. از شمارشگر مواد رادیوایزوتوپ^۳ به منظور شناسایی غده لنفاوی نگهبان استفاده شد. پس از شناسایی غده لنفاوی نگهبان، برداشتن غدد لنفاوی

² patent blue dye

³ hand – held gamma counter

¹ Sentinel Lymph Node Biopsy

بیماران مورد مطالعه، خانم بودند. میانگین سن بیماران $47/86 \pm 10/78$ سال بود که جوان ترین بیمار ۲۶ سال و مسن ترین آنها ۷۰ سال سن داشت. تنها ۸ نفر (۸/۸۹٪) از بیماران، سابقه فامیلی سرطان پستان در بستگان درجه یک خود داشتند و این نسبت از نظر آماری معنی دار بود ($p < 0/001$). شایع ترین محل تومور اولیه پستان در ۷۶ بیمار (۸۴/۴۴٪)، در ربع فوقانی خارجی آن بود (جدول ۱). اختلاف معنی داری بین محل تومور اولیه پستان، در سطح خطای ۵ درصد، وجود داشت ($p < 0/001$). تمام بیماران مورد مطالعه (۱۰۰٪)، دارای سرطان پستان با مرحله بالینی اول و دوم بودند. شایع ترین پاتولوژی تومور اولیه پستان در ۸۵ بیمار (۹۴/۴۴٪)، کارسینوم داکتال مهاجم بود و نوع پاتولوژی تومور از نظر آماری معنی دار بود ($p < 0/001$). برای اطلاعات بیشتر به جدول شماره ۱ رجوع شود. از ۹۰ بیمار مورد مطالعه، ۳۰ بیمار (۳۳/۳۳٪) اول جهت طی شدن مرحله یادگیری جراح، تحت انجام بررسی غده لنفاوی نگهبان و سپس دایسکشن آگزیلاری در همان عمل جراحی قرار گرفتند. در مجموع از ۹۰ بیماری که تحت بررسی غده لنفاوی نگهبان قرار گرفتند، نتیجه فروزن سکشن حین عمل در ۲۰ بیمار (۲۲/۲۲٪) مثبت شد (جدول ۱).

مذکور انجام شد و جهت ارزیابی برای فروزن سکشن و همچنین جهت پاتولوژی دائمی ارسال شد. در صورت مثبت بودن نتیجه فروزن سکشن (وجود متاستاز در غدد لنفاوی نگهبان)، برداشتن غدد لنفاوی زیر بغل در سطح ۱ و ۲ غدد لنفاوی منطقه انجام می شد. در مطالعه حاضر، ۳۰ بیمار ابتدایی علی رغم منفی بودن نتیجه فروزن سکشن، تحت دایسکشن آگزیلاری نیز قرار گرفتند (چون در مرحله یادگیری بودند) ولی در بقیه بیماران در صورت نتیجه منفی در فروزن سکشن، از دایسکشن آگزیلاری اجتناب می شد. جهت تجزیه و تحلیل داده ها و بررسی آماری از روش های آمار توصیفی شامل جداول فراوانی و محاسبه شاخص های آمار توصیفی و از روش های آمار استنباطی از قبیل آزمون کی دو و دقیق فیشر استفاده شد.

یافته ها

در مطالعه حاضر، در مجموع ۱۱۰ بیمار طی سال های ۸۸-۱۳۸۶ که در بیمارستان امید مشهد با تشخیص سرطان پستان در مرحله ۱ و ۲ بستری شده بودند، تحت ارزیابی غدد لنفاوی نگهبان قرار گرفتند. از ۱۱۰ بیمار بررسی شده، ۹۰ نفر از بیماران که پرونده کاملی داشتند و تحت پیگیری قرار گرفتند، وارد مطالعه شدند. تمام

جدول ۱- توزیع فراوانی متغیرهای کیفی بیماران

متغیر	فراوانی (درصد)	سطح معنی داری
سابقه فامیلی	دارد ۸ (۸/۸۹)	<0/001
	ندارد ۸۲ (۹۱/۱۱)	
محل تومور	کوادران فوقانی خارجی ۷۶ (۸۴/۴۴)	<0/001
	کوادران فوقانی داخلی ۶ (۶/۶۷)	
	کوادران تحتانی خارجی ۴ (۴/۴۴)	
	کوادران تحتانی داخلی ۴ (۴/۴۴)	
مرحله بیماری	مرحله ۱ ۲۱ (۲۳/۳۳)	<0/001
	مرحله ۲ ۶۹ (۷۶/۶۷)	
پاتولوژی تومور	کارسینوم داکتال مهاجم ۸۵ (۹۴/۴۴)	<0/001
	کارسینوم لوبولار ۵ (۵/۵۶)	

سایر بیماران که نتیجه بیوپسی غده لنفاوی نگهبان منفی بود (۷/۷۸٪)، از دایسکشن غدد لنفاوی آگزیلاری اجتناب شد و به عمل جراحی خاتمه داده شد. نتیجه

اختلاف معنی داری بین نتیجه فروزن سکشن وجود داشت ($p < 0/001$). این بیماران در ادامه عمل جراحی، تحت دایسکشن غدد لنفاوی آگزیلاری قرار گرفتند. در

منفی کاذب فروزن سکشن که با مثبت شدن نمونه پاتولوژی دائمی مشخص می شد، در ۳ بیمار از ۷۰ بیمار (۴/۲۹٪) فوق مشاهده شد و این ۳ بیمار در ۳۰ مورد اولیه ای بودند که تحت SLNB و دایسکشن آگزیلاری همزمان قرار گرفتند. به جز این ۳۰ مورد و پس از طی شدن مرحله یادگیری جراح، نتیجه منفی کاذب فروزن سکشن در سایر بیماران مشاهده نشد. در مطالعه حاضر،

نتیجه فروزن سکشن مثبت حین عمل در ۲۰ بیمار با پاتولوژی دائم تأیید شد و این نشان از حساسیت ۱۰۰ درصدی SLNB در شناسایی غده لنفاوی نگهبان می باشد. از طرفی، با توجه به این که تنها سه بیمار از بین ۷۰ بیماری که نتیجه SLNB آن ها منفی بود، نتیجه نهایی پاتولوژی مثبت داشتند، ویژگی این روش تشخیصی ۹۵/۷۱٪ می باشد (جدول ۲).

جدول ۲- جدول توافقی مقایسه نتیجه فروزن سکشن حین عمل و نتیجه نهایی پاتولوژی

نتیجه پاتولوژی نهایی		فراوانی (درصد از کل)	
مثبت	منفی	مثبت	منفی
۲۰ (۲۲/۲۲)	۰ (۰/۰)	نتیجه فروزن سکشن مثبت	حین عمل
۳ (۳/۳۳)	۶۷ (۷۴/۴)	منفی	سطح معنی داری
		<۰/۰۰۱	

بحث

سرطان پستان، شایع ترین سرطان اختصاصی در زنان بوده و پیشگیری، تشخیص و درمان مناسب آن، از اهمیت ویژه ای برخوردار است. مرحله بندی سرطان پستان، نیازمند ارزیابی های کلینیکی و پاراکلینیکی و یافته های حین عمل جراحی می باشد (۶). در مرحله بندی سرطان پستان، تعیین وضعیت رفتاری غدد لنفاوی از اهمیت ویژه ای برخوردار است. در بیمارانی که درگیری بالینی غدد لنفاوی آگزیلاری نداشته و در مراحل اول و دوم سرطان پستان قرار دارند، انجام بیوپسی غده لنفاوی نگهبان، منجر به افزایش دقت مرحله بندی شده و می تواند از دایسکشن بی مورد غدد لنفاوی آگزیلاری و عوارض ناشی از آن جلوگیری کند (۷). در مطالعات مختلف از جمله مطالعه کوکوراکی و همکاران (۲۰۰۹)، انجام SLNB، منجر به کاهش عوارض ناشی از دایسکشن آگزیلاری مانند لنفادم، اختلال حس و محدودیت حرکت اندام شد. همچنین میزان پیدایش سروما و عفونت زخم متعاقب SLNB به طور چشمگیری کاهش یافت (۷-۹). در مطالعه حاضر از ۹۰ بیمار مورد مطالعه، در ۲۰ بیمار (۲۲/۲٪) دایسکشن آگزیلاری به دلیل مثبت بودن نتیجه فروزن سکشن غده لنفاوی نگهبان انجام گرفت و سایر بیماران نیاز به دایسکشن آگزیلاری نداشتند. به دنبال انجام SLNB،

هیچ گونه عارضه ای به صورت موضعی و یا سیستمیک مشاهده نشد. به منظور انجام موفقیت آمیز این رویکرد، جراح باید مرحله یادگیری را طی کند که بر اساس مطالعات مختلف از جمله مطالعه کریستائسن و همکاران (۲۰۰۸)، حداقل ۳۰ مورد انجام جراحی جهت طی شدن این مرحله لازم است (۱۰). در مطالعه حاضر ۳۰ بیمار ابتدایی، علاوه بر SLNB، تحت جراحی دایسکشن آگزیلاری همزمان قرار گرفتند و تمام موارد منفی کاذب نتیجه فروزن سکشن در مطالعه حاضر (۴/۲۸٪)، در همین ۳۰ بیمار ابتدایی رخ داد. میزان منفی کاذب SLNB در مطالعات مختلف متفاوت است و این میزان حدود صفر تا ۲۲ درصد گزارش شده است (۱۱-۱۳). در مطالعات مختلف، دقت بالای SLNB در ارزیابی وضعیت غدد لنفاوی درناژ کننده سرطان پستان به اثبات رسیده است (۱۴، ۱۵). انجام فروزن سکشن، روش مناسبی جهت بررسی رفتاری متاستاتیک غدد لنفاوی نگهبان می باشد و در اکثر مراکز، این روش کمتر از ۱۰ دقیقه زمان نیاز دارد (۱۶). در مطالعه حاضر نیز در تمام بیماران، پس از شناسایی و خارج کردن غدد لنفاوی نگهبان، ارزیابی آن به روش فروزن سکشن انجام شد و تصمیم گیری بعدی بر اساس نتیجه آن انجام شد. مطالعه हालیت و همکاران (۲۰۰۸) نشان داد که ارزش پیشگویی کننده SLNB برای تومورهای کوچک تر از ۲

نتیجه گیری

انجام بیوپسی غده لنفاوی نگیهان در بیماران مبتلا به سرطان پستان مرحله اول و دوم، می تواند با دقت بالایی، وضعیت گره های لنفاوی آگزیلاری را از نظر درگیری متاستاتیک مشخص کند و در صورت منفی بودن این بیوپسی، از دایسکشن آگزیلاری که با عوارض متعددی همراه است، جلوگیری می شود.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد که ما را در انجام این مطالعه یاری کردند، تشکر و قدردانی می شود.

سانتی متر، می تواند ۱۰۰ درصد باشد. آنها همچنین اظهار داشتند که بین تعداد ضایعات اولیه سرطان پستان و دقت SLNB ارتباطی وجود ندارد (۱۷). حضور تومور اولیه در کودران های داخلی و تحتانی پستان، اثرات منفی بارزی در میزان موفقیت و صحت روش SLNB دارد (۱۸، ۱۹). در مطالعه حاضر از ۳۰ مورد منفی کاذب SLNB، تومور اولیه در ۲ بیمار در ربع داخلی تحتانی و در یک بیمار، در ربع خارجی تحتانی قرار داشت. امروزه مطالعات مختلفی میزان پایین حدود ۰/۹٪ از عود آگزیلاری متعاقب SLNB را گزارش کرده اند (۲۰).

منابع

1. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, Benson AB 3rd, Bodurka DC, Burstein HJ, et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005 Oct 20;23(30):7703-20.
2. Del Bianco P, Zavagno G, Burelli P, Scalco G, Barutta L, Carraro P, et al. Morbidity comparison of sentinel lymph node biopsy versus conventional axillary lymph node dissection for breast cancer patients: results of the sentinella-GIVOM Italian randomised clinical trial. *Eur J Surg Oncol* 2008 May;34(5):508-13.
3. Schlichting E, Harr ME, Sauer T, Babovic A, Karsen R. [Sentinel lymph node biopsy in breast cancer] [Article in Norwegian]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2006 Aug 24;126(16):2098-100.
4. Brunnicardi C, Anderson D, Billiar T, Dunn G, Hunter J, Matthews J. *Shuartz principal of surgery*. 10th ed. USA: McGraw Hill; 2010.p: 457-9
5. Schwartz GF, Krill LS, Palazzo JP, Dasgupta A. Value of intraoperative examination of axillary sentinel nodes in carcinoma of the breast. *J Am Coll Surg* 2008 Nov;207(5):758-62.
6. Montgomery LL, Thorne AC, Van Zee KJ, Fey J, Heerdt AS, Gemignani M, et al. Isosulfan blue dye reactions during sentinel lymph node mapping for breast cancer. *Anesth Analg* 2002 Aug;95(2):385-8.
7. Koukouraki S, Sanidas E, Askoxilakis J, Stathaki M, Charalambakis V, Daboudi M, et al. Is there any benefit from sentinel lymph node biopsy using the combined radioisotope/dye technique in breast cancer patients with clinically negative axilla? *Nucl Med Commun* 2009 Jan;30(1):48-53.
8. Schrenk P, Hatzl-Griesenhofer M, Shamiyeh A, Waynad W. Follow-up of sentinel node negative breast cancer patients without axillary lymph node dissection. *J Surg Oncol* 2001 Jul;77(3):165-70.
9. McLaughlin SA, Wright MJ, Morris KT, Giron GL, Sampson MR, Brockway JP, et al. Prevalence of lymphedema in women with breast cancer 5 years after sentinel lymph node biopsy or axillary dissection: objective measurements. *J Clin Oncol* 2008 Nov 10;26(32):5213-9.
10. Christiansen P, Friis E, Balslev E, Jensen D, Moller S; Danish Breast Cancer Cooperative Group. Sentinel node biopsy in breast cancer: five years experience from Denmark. *Acta Oncol* 2008;47(4):561-8.
11. Chua B, Olivotto IA, Donald JC, Hayashi AH, Doris PJ, Turner LJ, et al. Outcomes of sentinel node biopsy for breast cancer in British Columbia, 1996 to 2001. *Am J Surg* 2003 Feb;185(2):118-26.
12. Bergkvist L, Frisell J, Liljegren G, Celebioglu F, Damm S, Thorn M. Multicentre study of detection and false-negative rates in sentinel node biopsy for breast cancer. *Br J Surg* 2001 Dec;88(12):1644-8.
13. Miltenburg DM, Miller C, Karamlou TB, Brunnicardi FC. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *J Surg Res* 1999 Jun 15;84(2):138-42.
14. 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 Feb 17;91(4):368-73.
15. Hill AD, Tran KN, Akhurst T, Yeung H, Yeh SD, Rosen PP, et al. Lessons learned from 500 cases of lymphatic mapping for breast cancer. *Ann Surg* 1999 Apr;229(4):528-35.
16. Gill G; SNAC Trial Group of the Royal Australasian College of Surgeons (RACS) and NHMRC Clinical Trials Centre. Sentinel-lymph-node-based management or routine axillary clearance? One-year outcomes of sentinel node biopsy versus axillary clearance (SNAC): a randomized controlled surgical trial. *Ann Surg Oncol* 2009 Feb;16(2):266-75.

17. Holwitt DM, Gillanders WE, Aft RL, Eberlein TJ, Margenthaler JA. Sentinel lymph node biopsy in patients with multicentric/multifocal breast cancer: low false-negative rate and lack of axillary recurrence. *Am J Surg* 2008 Oct;196(4):562-5.
18. Blessing WD, Stolier AJ, Teng SC, Bolton JS, Fuhrman GM. A comparison of methylene blue and lymphazurin in breast cancer sentinel node mapping. *Am J Surg* 2002 Oct;184(4):341-5.
19. Takei H, Suemasu K, Kurosumi M, Horii Y, Ninomiya J, Kamimura M, et al. Added value of the presence of blue nodes or hot nodes in sentinel lymph node biopsy of breast cancer. *Breast Cancer* 2006;13(2):179-85.
20. Bulte CS, van der Heiden-van der Loo M, Hennipman A. Axillary recurrence rate after tumour negative and micrometastatic positive sentinel node procedures in breast cancer patients, a population based multicenter study. *Eur J Surg Oncol* 2009 Jan;35(1):25-31.