

유방암환자에서 Tc-99m sulfur colloid 및 Methylene blue dye 를 이용한 감시 림프절 생검의 임상적 유용성

최우식, 전창완, 이충한

고신대학교 복음병원 외과학교실

Clinical efficacy of sentinel lymph node biopsy using Tc-99m sulfur colloid and Methylene blue dye in breast cancer patients.

Woo Sik Choi, M.D. , Chang Wan Chun M.D. , Chung Han Lee M.D.

Department of Surgery, Gospel Hospital, Kosin University College of Medicine

Abstract

Background: The status of the axillary nodes in breast carcinoma patients is one of the most significant prognostic factors. Sentinel lymph node biopsy is an useful method for assessing axillary nodal status and selecting axillary dissection in breast cancer patients. We evaluated the detection rate, sensitivity, accuracy, false negative rate, and negative prediction value of sentinel node biopsy using technetium radiolabeled sulfur colloid and methylene blue dye. **Methods:** Sentinel lymphadenectomy followed by axillary lymph node dissection was performed in 45 patients with invasive breast carcinoma from Department of Surgery at Kosin University Gospel Hospital between December 2004 and June 2005. Tc-99m sulfur colloid and methylene blue dye was used in the detection of the sentinel lymph node, with a gamma probe in the operating room. **Results:** The detection rate of sentinel lymph node was 89%(40 of 45patients), the sensitivity 89%(15/17), the accuracy 95%(38/40), and false negative rate 12%(2/17), and the negative predictive value 92%(23/25). **Conclusion:** Sentinel lymph node biopsy was more effective when combination of technetium radiolabeled sulfur colloid and methylene blue dye were used. In the future, sentinel lymphadenectomy may replace axillary lymph node dissection in certain subgroups of breast carcinoma patients.

Key words : breast, cancer, sentinel, Tc-99m, methylene.

I. 서 론

감시림프절의 생검은 Carban 등¹⁾이 음경암에서 처음 시작한 방법으로 1992년 Morton 등²⁾이 흑색종 림프절 절제에 이용하면서 유방암에서도 이용되기 시작하였다.

유방암 환자에서 액와림프절 전이는 예후를 결정하는 가장 중요한 인자로, 수술 후 보조적 화학요법 시행 여부를 결정하는 중요한 지침이 되고 있다.^{3,4)} 액와부에 대한

치료적 목적으로서 그리고 액와부 전이 상태를 정확히 알려주는 정보 제공자의 역할로서 가장 좋은 방법으로 인정받는 것은 액와부 광청술(axillary lymph node dissection)이다. 액와부 광청술의 위음성률은 거의 무시될 뿐만 아니라 국소 재발률을 2%미만으로 낮추어준다.⁵⁾ 그런데 액와부 광청술을 시행 받은 환자들은 드물기는 하지만 심각한 액와 정맥, 액와 신경의 손상을 받을 수도 있고 이외에도 수술 받은 측의 상완부종, 운동제한, 장액종 같은 합병증들로 고통을 받으며 이런 합병증들은 광청술의 범위와 연관이 있다.

임상적으로 액와부 전이가 없는 환자들에게 액와부 광청술을 시행한 후 조직검사를 하였을 때 전이 양성으로

교신저자 : 최 우 식

주소: 602-703, 부산광역시 서구 압남동 34번지
고신대학교 복음병원 외과학교실
TEL. 051-990-6462 FAX. 051-246-6093
E-mail: wooddiki@hanmail.net

판명되는 경우는 약 1/3로, 나머지 2/3는 전이가 없음에도 불구하고 액와부 광청술을 시행받은 경우이다.^{6,7)} 최근에는 유방촬영술에 의한 선별검사가 보편화되어 크기가 작은 유방암환자의 비율이 높아지고 있으며 결과적으로 액와부 림프절 음성인 환자의 비율이 증가하고 있다.⁸⁾ 더구나 액와부 광청술이 생존율 연장에 실제로 효과가 있는지에 대해 의구심을 갖게 되면서⁹⁾ 일률적인 액와부 림프절 광청술에 대해 반론을 제기하는 의사들이 생겨나게 되었다.⁸⁾

1993년에 Krag 등¹⁰⁾ 이 생체염료를 이용한 유방암 환자의 감시 림프절생검을 시행하고 65.5- 71%의 발견율을 보고한 후 유방암의 감시림프절에 대한 많은 연구가 이루어지고 있으며 만족할 만한 결과를 보고하고 있다.

본 연구는 고신대학교 복음병원 외과에서 진단 후 수술을 시행한 유방암 환자들을 대상으로 Tc-99m sulfur colloid와 methylene blue dye를 이용하여 감시 림프절 생검을 시행하고 모든 환자들에서 액와부 림프절 광청술을 시행하여 감시 림프절 생검술의 정확도와 이의 임상적 유용성을 연구하였다.

II. 대상 및 방법

1. 대 상

대상 환자는 2004년 12부터 2005년 6월까지 고신대학교 복음병원 외과에서 유방암으로 진단을 받고 수술 받은 환자 중 임상적으로 액와부 림프절 전이가 없는 환자에서 감시 림프절 생검을 시행받은 45명의 환자를 대상으로 후향적 연구를 시행하였다.

2 방 법

1) Methylene Blue Dye를 이용한 감시 림프절 생검

전신 마취 하에서 유방 종괴 주위 3시, 6시, 9시, 12시 네 방향의 종양주위 조직에 각각 1ml의 1% methylene blue dye를 주사한 후 종괴 주변을 가볍게 눌러 문지른 후, 10-15분 후 종괴에서 액와부위로 배액되는 염색된 림프관을 찾은 후 이 림프관을 따라 처음으로 푸르게 염색

된 림프절을 감시 림프절로 분류하여 생검을 시행하였으며 동결절편 검사를 위하여 병리과로 보내졌다.

2) 방사선 동위원소와 생체 염료를 이용한 감시 림프절 생검

방사선 동위원소 화합물은 TC-99m sulfur colloid를 사용하였다. 대상 환자는 수술 당일 아침 TC-99m sulfur colloid 1m Ci를 1cc 생리식염수에 희석하여 주사하였다. 주사방법은 종괴가 위치한 종양부위에 피부내 주사하거나 유륜하 피부내 주사하였다. 피부내 주사 후 약 2시간에서 3시간 뒤 수술장에서 전신마취하에 1ml의 1% methylene blue dye를 상기 방법과 동일하게 종양 주위조직에 주사후 종괴 주변을 가볍게 눌러 문지른 후, 10-15분 후감마 탐침자(Navigator Gamma Guidance system, USSC)를 이용하여 액와부위를 검색하여 가장 감마선의 강도가 높은 열점(hot spot)을 검색하고 생체 염료에 염색된 감시 림프절을 찾아 내었다. 절제된 림프절은 감마선 검출기의 probe를 이용하여 방사선량의 증가를 확인하고 감시 림프절임을 최종 증명하였다. 생검한 감시 림프절은 수술 중 병리학적 확인을 위해 병리과로 보내어 동결절편 검사를 시행하였다.

3) 수술방법

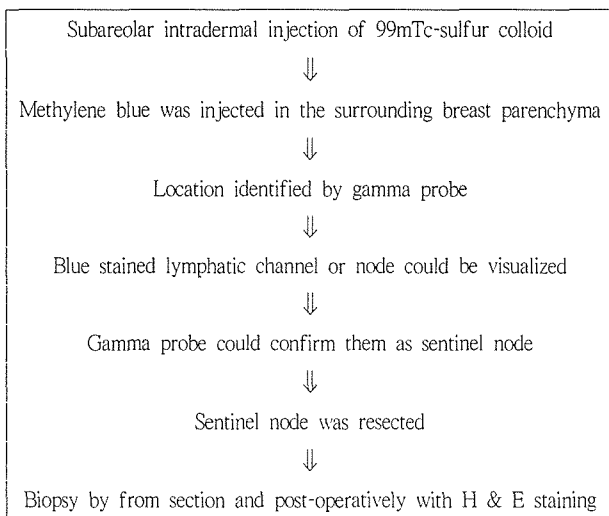
감시 림프절 생검 결과와 무관하게 원발 종양에 대한 근치적 절제술을 시행하고, level III 까지 액와 림프절 절제술을 시행하여 액와부 림프절의 악성 전이여부를 확인하였다.

4) 감시 림프절 및 액와부 림프절 병리조직검사 방법

생검된 감시 림프절을 동결시킨 후 박절하여 slide를 얻은 후 hematoxylin-eosin 염색을 시행하였으며, 림프절의 암 전이 여부를 병리 의사가 광학현미경으로 판독하였다. 절제된 액와부 림프절 역시 위치에 따라 level I, level II, level III로 표시하고 잘 박리한 후 절단된 림프절 조직을 10% 포르말린에 고정한 후 파라핀 블록을 제작하고 연속 절편하고 통상의 방법으로 hematoxylin-eosin 염

색을 시행하여 액와부 림프절 전이 유무를 판독하였다.(Figure 1)

Figure 1. Method of sentinel node biopsy.



5) 통계처리 및 결과 분석

이와 같은 방법으로 진행하여 methylene blue dye를 이용한 감시 림프절의 발견율과 Tc-99m sulfur colloid와 methylene blue dye와 병용한 감시 림프절 발견율과 비교하였고 각각의 정확도를 계산하였다. 감시 림프절의 암 전이 여부를 확인하고 액와부 림프절 절제술을 통하여 액와부 림프절 전이를 예측할 수 있는 감시 림프절의 양성 예측도 및 음성 예측도, 민감성(sensitivity), 특이성(specificity) 등을 평가하였다. 나이, 종양의 위치, 크기, 조직학적 분류 등의 임상 병리학적 요소와 감시 림프절 발견율과의 상관관계를 chi-square test로 분석하였으며, p-value 는 유의수준 0.05로 검정하였으며, 통계처리 분석은 개인용 컴퓨터를 이용 SPSS 11.0 for Windows를 이용하여 분석하였다.

III. 결 과

1) 대상 환자의 임상 병리학적 특징

대상 환자는 모두 45명으로, 환자의 연령별 분포는 20대

2예(5%), 30대 8예(18%), 40대 20예(45%), 50대 13예(29%), 60대 1예(2%), 70대 1예(2%) 등으로 평균 연령은 45.2세 였다.

원발 종양의 위치는 외상부가 23(51%)명, 내상부가 9(20%)명, 내하부가 2(5%)명, 외하부가 6(14%)명, 중앙부가 5(10%)명이며, 종양의 크기는 1cm 이하가 3명(7%), 1-2cm 가 13명(28%), 2-5cm 가 27명(60%), 5cm 초과가 2명(5%)이었다. 종양의 조직학적 분류는 침윤성 관상암이 36명(80%), 침윤성 소엽암이 3명(7%), 수질암이 4명(9%), 점액성암이 1명(2%), 유두상암이 1명(2%)이었다. 원발 종양에 대한 수술적 방법은 37명(82%)에서 변형 근치 유방 절제술이 시행되었고 8명(18%)에서 유방 부분 절제술이 시행되었다.(Table 1)

Table 1. Clinicopathological data of patients

Clinicopathological data	No. of patients(%)
Total	45
Age(year)	
Mean	45.16
range	26 - 70
20-29	2(5)
30-39	8(18)
40-49	20(45)
50-59	13(29)
60-69	1(2)
70-	1(2)
Tumor total	
upper outer	23(51)
upper inner	9(20)
lower inner	2(5)
lower outer	6(14)
central	5(10)
Surgical procedure	
Modified Radical Mastectomy	37(82)
Partial Mastectomy	8(18)
Histologic type	
invasive ductal	36(80)
invasive lobular	3(7)
medullary	4(9)
mucinous	1(2)
papillary	1(2)
Tumor size	
< 1	3(7)
1.1-2	13(28)
2.1-5	27(60)
> 5	2(5)

2) 감시 림프절의 발견율 및 액와 림프절의 암 전이를

전체 45명의 대상 환자중 40명에서 감시 림프절이 발견되어 89%의 발견율을 보이고 있으며, 이중 methylene blue dye 단독으로 사용한 경우가 19명중 15명으로 79%의 발견율을 보이고 있으며 methylene blue dye와 Tc-99m sulfur colloid를 병용한 경우가 26명중 25명으로 96%의 발견율을 보여 methylene blue dye 단독사용 보다 높은 감시 림프절 발견율을 보였다. 액와부 림프절의 암 전이는 전체 환자 45명중 17명에서 양성을 보였으며, 감시 림프절 발견 실패 환자군에는 액와부 림프절 전이는 없었으나, 감시 림프절이 발견된 40명의 환자중 17명에서 액와부 림프절 전이가 있어 43%의 양성률을 보였다.

나이, 종양의 위치, 크기, 조직학적 분류 등의 임상 병리학적 요소와 감시 림프절 발견율과의 상관관계에 있어 통계적으로 의미있는 결과는 없었다(P-value>0.05, Table 2).

Table 2. Detection rate of sentinel lymph node and axillary lymph node positive rate.

	detection rate(%)	Axillary LN positive rate(%)
SLN Bx. detected case		
Blue-dye only	15/19(79)	8/15(54)
Blue-dye & Tc-99m SC	25/26(96)	9/25(36)
SLN Bx. failed case	5/45(1)	0/5(0)
total	40/45(89)	17/45(38)

3) 감시 림프절의 양성 예측도 및 음성 예측도, 민감성(sensitivity), 특이성(specificity), 위음성율(false negative rate)

감시 림프절 전이 양성을 보인 전예(15예)에서 액와부 림프절 전이 소견을 보였으며, 감시 림프절 전이 음성은 보인 25예중 2예에서 액와부 림프절 전이 소견을 보여, 88%의 민감도, 100%의 특이도 97.1%의 음성 예측도, 12%의 위음성율을 보였다.(Table 3)

Table 3. Results of sentinel lymph node biopsy - I

	Axillary lymph node status		total
	negative	positive	
SLN status			
negative	23	2	25
positive		15	15
total	23	17	40

sensitivity = 15/17(89); False negative rate= 2/17(12); specificity = 23/23(100); Negative predictive value = 23/25(92)

methylene blue dye 만 단독 사용하여 감시 림프절을 찾아낸 15예중 6예에서 전이 소견이 있었으나 액와부 림프절 절제 조직 검사 상 8예에서 전이 양성 소견을 보여 75%의 민감도와 87%의 정확도를 보였다. methylene blue dye와 Tc-99m sulfur colloid를 병용하여 감시 림프절 절제를 시행한 25예중 전이가 있는 9예에서 액와부 림프절 절제 조직 검사와 일치하여 100%의 민감도와 100%의 정확도를 보였다.(Table 4)

Table 4. Results of sentinel lymph node biopsy - II

	Methylene blue	Methylene Blue and 99mTc-sulfur colloid
Sentinel node biopsy	15/19(79)	25/26(96)
sensitivity	6/8(75)	9/9(100)
Accuracy	13/15(87)	25/25(100)
False negative rate	2/8(25)	0/9(0)

IV. 고 찰

유방암의 예후를 결정하는 인자로는 종괴의 크기, 림프절 전이 유무, 호르몬 수용체 유무 등이 있으며, 이 중 림프절 전이 유무가 가장 중요한 예후 인자로 알려져 있다.^{3,4)} 그러나, 유방암에 대한 인식의 변화와 정기 유방검진의 확대, 영상 진단 방법의 향상 등을 이유로 유방암의 조기 발견이 확대되어 가면서 액와부 림프절 전이가 없으며, 종괴의 크기가 작은 유방암 환자들을 대상으로 선택적 액와부 광청술의 필요성이 대두되었다. 이제까지 액와부 림프절 전이 유무와 관계없이 실제 액와부 림프절 전이가 없는 환자들까지 단지 병기 확인 및 예후 판정

을 위한 목적으로 액외부 림프절 광청술이 시행되어 왔고 이에 따른 여러 가지 수술 중 또는 수술 후 합병증으로 많은 환자들이 어려움을 감수해야 했다.

감시 림프절은 원발 종양으로부터 배출되는 림프액을 처음으로 받는 림프절을 지칭하며, Morton 등^{2,11)} 이 처음으로 악성 흑색종 환자에서 기술하였다. 유방암에 대해서는 1990대 초반부터 생체염료나 방사선 동위원소를 이용하여 감시 림프절에 대한 연구가 진행되었다. Giuliano 등¹²⁾은 isosulfan blue dye를 이용해 94%의 발견율과 100%의 정확도를 보고하였고 Krag 등¹³⁾은 radiocolloid를 이용해 91%의 발견율과 97%의 정확도를 보고하였다. Brain 등¹⁴⁾은 생체염료와 동위원소를 병용 사용하여 93%의 발견율과 94-95%의 정확도를 보고하였다.

본 연구에서 감시 림프절을 찾기 위하여 사용한 염료는 0.1% methylene blue dye로 기존에 많이 사용된 isosulfan blue dye가 FDA 비공인으로 사용이 불가능한 점을 해결할 수 있으며, 짧은 시간내에 림프관의 지도화가 가능한 장점을 지니고 있다. 또 사용된 방사선 시료는 Tc-99m sulfur colloid로 평균 입자의 크기가 10-40 nm로서 대개 주사후 2-3시간에 림프절에 섭취되며, Tc-99m antimony sulfide colloid에 비해 림프절 잔존시간이 충분한 장점이 있는 것으로 알려져 있다.

본 연구에서도 methylene blue dye를 단독으로 사용한 경우 감시 림프절의 발견율은 79%이고, methylene blue dye와 Tc-99m sulfur colloid를 사용한 경우 발견율이 96%로 기존의 여러 연구 결과와 유사하게 염료와 방사선 시료의 병용사용이 발견율을 향상시킴을 확인 할 수 있었다.

그러나 어떤 종류의 시약을 사용하던지 감시 림프절 절제술을 실제적으로 작용하기 위해서는 숙련기가 필요하다. 여러 연구에서^{15,16)} 감시 림프절을 발견하지 못한 대부분의 경우가 시행 초기에 발생했으며 case가 증가하면서 발견율이 향상되고 있음을 보고하고 있다. 위음성을 역시 경험이 축적될 수록 낮아 진다고 보고되고 있다.^{13,17)} 감시 림프절 절제술과 액외 광청술을 함께 시행하는 숙련기를 통하여 임상 경험을 축적하고 감시 림프절의 발견율과 위음성률을 낮추며 이런 결과들이 안정적으로 유지되고 있는 지를 확인 할 수 있다. 본 연구에서의 45예 전예에서도 높은 정확도와 낮은 위음성율을 달

성하기 위하여 감시 림프절 절제와 함께 액외부 림프절 광청술을 동반 시행하여 전이 여부를 비교하였다.

본 연구에서 염료과 방사선 시료의 주입은 종양 주위 조직내와 유륜하 피부내 주사를 시행하였다. 그러나 염료와 방사선 시료를 주사하는 위치와 깊이에 통일된 방법은 없다. Borgstein 등¹⁸⁾은 종양 주위 주사법과 종양 상부 피하 주사법을 비교하여 두 방법이 동일한 림프 배액 체계를 보였다고 보고하였으며 Klimberg 등¹⁹⁾은 종양 주위 주사법과 유륜하 주사법이 동일한 감시 림프절 배액을 보였다고 보고하였다. 어떤 방법이 가장 정확하게 원발 종양과 림프 배액 체계를 보여 줄 수 있을 지에 대한 연구가 진행중이다.

수술실에서 감시 림프절의 전이 여부를 판정하기 위한 방법으로 가장 보편적이고 실용적인 것은 동결절편 조직검사이다. Milan group은 첫 연구 결과보고에서 동결 절편 조직검사의 위음성율을 36%로 보고하였으나,²⁰⁾ 감시 림프절 검사방법을 개선함으로써 위음성율을 5.5%로 낮추었다.²¹⁾ 본 연구에서는 감시 림프절의 동결절편 검사를 시행하여 12%의 위음성율을 보여 검사방법의 개선이 필요함을 보여 주었다. 초기의 감시 림프절 한 단면만을 검사하던 방법²²⁾을 감시 림프절의 세 단면을 검사하는 방법으로서의 개선이 고려되며, 동결 절편 검사 외에 수술실에서 신속하면서도 정확한 감시 림프절의 판정은 내리려는 연구방법들로써 imprinting cytology가 정확하다는 연구 결과²³⁾도 보고 되었고, 면역화학 검사의 결과를 동결 절편 조직 검사처럼 빠른 시간 내에 얻을 수 있도록 하여 수술실에서 이용하려는 노력도 있다.²⁴⁾ 비용 및 시간적 측면에서 가장 정확한 방법을 찾아내는 것이 앞으로 해결 해야 할 과제 중 하나라 생각한다. 감시 림프절에 대한 RT-PCR을 이용한 미세전이의 발견율이 보고되었으나 대상 환자의 수가 적어 통계적인 유의성을 부여하기에는 어려움이 있다.²⁵⁾

동위 원소를 사용하는 방법은 수술 전에 환자에게 주입해야하는 단점이 있으며 하루에 많은 환자에게 일정한 시간에 주입하기에 문제가 있고 동위원소를 사용해야하기 때문에 특수한 시설이 필요하다는 단점이 있지만 동위원소를 이용한 수술 전 림프관 조영술의 촬영과 수술 중 감마선 검출기를 이용하여 감시 림프절을 쉽게 찾게 해주기 때문에 수술적 조작을 줄일 수 있어 수술 시간을

단축시킬 수 있는 장점이 있다. 본 연구에서는 술 전 림프관 조영술은 시행하지 않았지만 방사선 동위 원소를 사용한 26예중 25예, 96%에서 감마선 탐침자를 이용하여 감마선 강도가 높은 열점을 찾는 방식으로 감시 림프절을 발견하여 TC-99m sulfur colloid를 이용한 감시 림프절 생검에서 술 전 림프관 조영술의 의미를 찾을 수 없었다. Burak 등²⁶⁾도 Tc-99m sulfur colloid를 이용한 감시 림프절 생검에서 술 전 림프관 조영술을 시행한 24명의 환자 중 17명에서 한 개 이상의 감시 림프절이 발견되었으나 7명의 환자에서는 술 전 림프관 조영술에 감시 림프절이 발견되지 않았다. 이중 5명의 환자에서 술 중 감시 림프절을 발견 할 수 있어 술전 조영술이 일상적으로 시행될 필요는 없다고 보고하였다.

위 음성률에 대한 우려에 의해 아직까지 감시 림프절 생검만 시행하고 음성인 경우에 액와부 광청술을 생략하는 수술 방법에 대한 우려의 목소리도 최근까지 나오고 있다.²⁷⁾ 그러나, 여러 기관에서 시행한 감시 림프절 생검만 한 많은 환자들에 대한 단기 추적 결과²⁸⁾들이 발표되면서 감시 림프절 생검의 효용성이 더욱 높아지고 있는 시점이다. 하지만 아직 장기간의 추적결과가 나오지 않았기에 더 위음성률을 낮추기 위한 노력이 필요하리라 생각된다.

V. 결 론

본 연구는 고신대학교 복음병원 외과에서 2004년 12월부터 2005년 6월까지 Tc-99m sulfur colloid와 methylene blue dye를 이용하여 침습성 유방암 환자 45명을 대상으로 감시 림프절 생검과 액와부 광청술을 시행하였다. 전체 대상 환자에서 감시 림프절의 발견율 89%, 민감도 89%, 정확도 95%, 위음성율 12%로 보였다. Tc-99m sulfur colloid와 methylene blue dye를 병용하여 시행한 군에서는 97%의 발견율, 100%의 민감도와 정확도, 0%의 위음성율을 보였다. 이는 염료와 방사선 동위원소의 병용 시 발견율과 정확도를 높일 수 있는 것으로 여겨지며, 유방암 환자에서 감시 림프절 생검술에 대한 Pilot study로서 이제까지 보고되었던 많은 연구들과 비슷한 결과를 나타내고 있다. 이러한 초기 검사 결과가 환자군의 적절한 선택과 검사 방법의 개선 등 여러 여지가 있지만, 높은 발

견율과 정확도를 근거로 임상적 유용성이 있는 것으로 사료되며, 추가적인 연구와 경험을 통하여 감시 림프절 생검술이 액와부 림프절의 전이 상태를 반영하게 된다면 선택적 액와부 림프절 광청술을 할 수 있을 것이다.

참 고 문 헌

1. Cabana RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977;39:456-66
2. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK. Technical details of intra-operative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992;127:392-9
3. Fisher ER, Sass R, Fisher B. Pathologic finding from the National Surgical Adjuvant Project for Breast Cancer(protocol no. 4). X. Discriminant for tenth year treatment failure. *Cancer*. 1984;53:712-23
4. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 1989;63:181-7
5. Recht A, Pierce SM, Anber A, Vicini F, Osteen RT, LOve SM. Regional node failure after conservative surgery and radiology for early-stage breast carcinoma. *J Clin Oncol* 1991;9:988-96
6. Fisher B, Wolmar N, Bauer M, Redmond C, Gebhardt M. The accuracy of clinical nodal staging and limited axillary dissection as a determinant of histological nodal status in carcinoma of breast. *Surg Gynecol Obstet* 1981;152:765-72
7. Hainsworth PJ, Tjandra JJ, Stillwell RG, Machet D, Henderson MA, Rennie GC. Detection and significance of occult metastases in node-negative breast cancer. *Br J Surg* 1993;80:459-63
8. Cady B, Stone MD, Schuler JG, Thakur R, Wanner MA, Lavin PT. The new era in breast cancer: invasion, size, and nodal involvement dramatically decreasing as result of mammographic screening. *Arch Surg* 1996;131:301-8
9. Haigh PI, Giuliano AE. Role of sentinel lymph node dissection in breast cancer. *Ann Med* 2000;32:51-6
10. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using gamma probe. *Surg Oncol* 1993;2:335-40
11. Morton DL, Thomson JF, Essner R, Elashoff R, Stern SL, Nieweg OE. Validation of the accuracy of intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for early-stage melanoma: a multicenter trial. Multicenter selective lymphadenectomy trial group. *Ann Surg* 1999;230(4):453-65
12. Giuliano AE, Jones RC, Brennan M, Statman R. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *J Clin Oncol*

- 1993;2:335-40
13. Krag D, Weaver D, Ashikaga, T, Moffat F, Klimberg VS, Shriver C. The sentinel node in breast cancer-a multicenter validation study. *N Eng J MED* 1998;339:941-6
14. O 'Hea BJ, Hill AD, EL-shirbiny AM, Yeh SD, Rosen PP, Coit DG. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: Initial experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *J Am Coll Surg* 1998;186:423-7
15. Alex JC, Krag DN. Gamma-probe guided localization of lymph nodes, *Surg Oncol* 1993;2:137
16. Gluce SA, Moffat FL, Carroll RG, Krag DN, Gamma probe guided sentinel node biopsy in breast cancer. *Q J Nucl Med* 1997;41:251-61
17. Morrow M, Radermaker AW, Bethke KP, Talamoni MS, Dawes LG, Clauson J. Learning sentinel node biopsy: Results of a prospective randomized trial of two techniques. *Surgery* 1999;126:714-22
18. Borgstein PJ, Meijer S, Pijper R. Intradermal injection blue dye to identify sentinel lymph node in breast cancer. *Lancet* 1997;349:1668-9
19. Klimberg VS, Rubio IT, Henry R, Cowan C, Colvert M, Korourian S. Subareolar versus peritumoral injection for location of the sentinel node. *Ann Surg* 1999;229:860-5
20. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, Viale G, Zurrida S, Bedoni M. Sentinel node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet* 1997;349:1864-7
21. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Galimberti V, Luini A, Zurrida S. Sentinel lymph node biopsy and axillary dissection breast cancer: results in a large series. *J Nat Cancer Inst* 1999;91:368-73
22. Lee HD, Kim DY, Choi JW, Park BW, Jung WH, Kim HJ. Sentinel lymph node biopsy using radioactive material in breast cancer patients. *J Korean Surg Soc* 2001; 60 243-50
23. Rubio IT, korourian S, Cowan C, Krag DN, Colvert M, Klimberg VS. Use of touch preparation for intraoperative diagnosis of sentinel node metastasis in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1998;5:689-94
24. Cox CE, Pendas S, Coc JM, Joseph E, Shons AR, yeatman T. Guidelines for sentinel node biopsy and lymphatic mapping of patients with breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1998;227:645-51
25. Bostick PJ, Huynh KT, Sarantou T, Turner RR. Detction of metastasis in sentinel lymph node of breast cancer patients by multiple -marker RT-PCR. *Int J Cancer* 1998;79:645-51
26. Burak WE, Walker MJ, Yee LD, Kim JA. Routine preoperative lymphoscitigraphy is not necessary to sentinel node biopsy for breast cancer. *Am J Surg* 1999;177(6):445-9
27. Bakker MA, Weezenberg AV, Kanter AY, Beverdam FH, Pritchard C, Kwast H. Non-sentinel lymph node involvement in prtients with breast cancer and sentinel node micrometastasis; too early to abandon axillary clearance. *J Clin Pathol* 2002;55:932-5
28. Shivers S, Cox C, Leight G, Beauchamp D, Blumencranz P, Ross M. Final results of the Department of Defense multicenter breast lymphatic mapping trial. *Ann Surg Oncol* 2002;9(3):248-55