

ERKEN EVRE MEME KANSERİNDE SENTİNEL LENF NODU BİYOPSİSİNİN YERİ; AKSİLLER DİSEKSİYONUN YERİNİ ALABİLİR Mİ?*

The impact of the sentinel lymph node biopsy on the early stage breast cancer. Can it replace axillary dissection?

Sezai DEMİRBAŞ¹, A. İlker FİLİZ¹, Şükrü YILDIRIM², Yavuz KURT³,
M Levhi AKIN¹, Tuncay ÇELENK¹

Özet

Amaç: Bu prospektif çalışma erken evre meme kanserli hastalarda sentinel lenf nodu biyopsisinin (SLNB) aksiler (koltukaltı lenf bezleri) diseksiyonunun yerini alıp alamayacağını ortaya koymak için planlanıp çalışılmıştır.

Gereç ve Yöntem: 65 erken meme kanserli hastada belirlenmiş kanser cerrahisi öncesinde mavi vital boya (patent blueV %2 lik sol.) kullanılarak SLNB yapıldı. Takiben operasyon ve 1-2 düzey aksiler lenf nodu diseksiyonu yapılarak cerrahi prosedür her bir hasta için tamamlandı.

Bulgular: Çalışma boyunca sentinel lenf nodu (SLN) bulmada belirgin bir gelişme gözlemlendi. SLNB zamanı da istatistiksel olarak belirgin kısaldı (18.2 dk-27.4 dk., p=0.023). Yanlış negatiflik %8.1 olarak bulunurken, evre yükselmesi ise %14.3 hastada gözlemlendi. Sınırlı sayıda hasta olsa da yeterli bir öğrenim periyodundan sonra hemen her hastada SLN nu bulundu ve SLNB'si aksiler yatağı yüksek doğruluk oranı ile gösterdi (%92).

Sonuç: SLNBnin erken evre meme kanserli hastalarda morbiditesi yüksek aksiler diseksiyonunun yerini alacağını düşünmekteyiz. Fakat daha çok hasta ile hazırlanmış geniş seriler ile randomize ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler:Aksiler diseksiyon, Meme kanseri, Sentinel lenf nodu, Sentinel lenf nodu biyopsisi

Abstract

Purpose: Several studies have displayed staining sentinel lymph node(s) (SLN) render regional metastases in the patients with breast cancer. The present study was planned to verify if sentinel lymph node biopsy (SLNB) could replace axillary dissection in patients with early stage breast cancer.

Materials and Methods: Sixty-five patients with early stage breast cancer were enrolled and SLNB was completed before the surgery. After SLNB was achieved, patients underwent level I-II axillary dissection.

Results: There was a significant increase in the identification (97.4% vs. 59.3%) rate and significant improvement on the period of SLNB (18.2 vs. 27.4 min., p=0.023). The false negative rate was 8.1%. The upgrading occurred in two cases (14.3%).

False negativity was in reasonable ratio, however; upgrading on stage of breast cancer occurred in 14% of patients. SLNs demonstrated tumoral origin with high accuracy (92%).

Conclusion: In patients with early breast cancer with high morbidity, SLNB could replace axillary dissection. Further randomized studies with more patients are required.

Key Words: Axillary dissection, Breast cancer, Sentinel lymph node, Sentinel lymph node biopsy

Meme kanseri vakalarında aksiller bölgenin patolojik olarak değerlendirilip evrelenmesi son derece önemli prognostik bir göstergedir. Aynı

zamanda adjuvan tedavi üzerinde de etkisi belirgindir (1,2). 2000 yılında yapılan konsensus toplantısında aksiller diseksiyonun standart meme kanser tedavisi içinde yer aldığı ve level 1-2 diseksiyonun yeterli olduğu bildirilmiştir (3). Çeşitli çalışmalarda aksiller diseksiyon sırasında 5 ve daha fazla lenf nodu (LN) çıkarmanın lokal rekürrensi %3-5 e kadar düşürebileceği bildirilmektedir (4-6). Buna karşılık aksiller diseksiyon sonrasında ağrı, parestezi, seroma, enfeksiyon, kol hareketlerinin zor yapılması ve

*Ulusal Cerrahi Kongresi 2004, Poster
GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi İstanbul
Genel Cerrahi Kliniği. Dr.¹, Doç.Dr.³.
Patoloji. Dr.².

Geliş tarihi: 19 Şubat 2004

lenfödem gibi ciddi komplikasyonlarda görülmektedir (7). Son zamanlarda tarama yöntemlerinin gelişmesi ve sıklaşması ile erken evre meme kanseri görülme olasılığı artmıştır. Bu hastalarda lezyon çapı daha küçük bulunurken, aynı zamanda aksillada palpabl lenf nodu tespit edilememektedir. Klinik olarak erken evre meme kanserlerinde (örneğin T1) hastaların %3-21 inde ancak aksilla da patolojik LN bulunmaktadır (8,9). Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Study Group (EBCTCG) sonuçlarıyla birçok erken evre meme kanserli kadın aksiller lenf nodu durumu ne olursa olsun kemoendokrin tedavi almakta ve bundan fayda sağlamaktadır (10,11,12). Soru ise eğer aksillanın cerrahi olarak diseksiyonu hastanın tedavisinde bir değişiklik yapmayacak ise morbiditesi yüksek olan bu cerrahi yöntemin yapılıp yapılmaması ile ilgili olmalıdır. Bu sorunun cevabı son zamanlarda aksillanın pre ve peroperatif olarak değişik yöntemlerle evrelendirilebileceğinin gösterilmesi ile farklı bir yön kazanmıştır. Sentinel lenf nodu biopsisi de bu yöntemlerin en çok üzerinde çalışılanıdır (7,9). Bilindiği gibi sentinel lenf nodu (SLN) (yani bekçi lenf nodu) kanser hücrelerinin ilk olarak gidip invaze ettikleri tümöral yatak içinde yer alan ve olasılıkla tümöre yakın bir veya daha fazla sayıda olan LN dur. Bu LN'ü metastaz içermez ise diğer seviyedeki LN larında metastaz görülme olasılığı %1-2 dir. Bu hastalar için aksiller diseksiyon klinik olarak fayda sağlamayacaktır (13). Diğer taraftan yanlış negatiflik bu yöntemin zayıf tarafıdır. Yanlış negatiflik bazı serilerde %10-19 oranında bildirilse de (14,15), %5 ve altında sifıra en yakın olması istenilmektedir (9-15). Bu çalışmada amaç erken evre meme kanserlerinde ileri patolojik teknikler kullanılarak yapılan sentinel lenf nodu biyopsisinin (SLNB) erken klinik sonuçlarını sunmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu prospektif çalışma 2000-2004 tarihleri arasında 65 adet erken evre meme kanserli hastada planlanarak yapıldı. Çalışmaya dahil edilen evre 1-2 meme kanserli hastalara uygulanacak işlem detaylı olarak anlatıldı ve onam formları imzalatıldı. Ayrıca çalışma için Marmara

Üniversitesi etik kurulundan onay alındı.

Çalışma kapsamı içindeki hastaların standart biyokimyasal tetkikleri yapıldıktan sonra her hastaya ince iğne biyopsisi (İİAB) veya tru-cut biyopsi yapıldı yada biyopsi spesimenleri yeniden incelendi. Meme US, mamografi ve akciğer tomografileri değerlendirildi. Görüntüleme yöntemleri ile tespit edilen uzak metastaz varlığında , meme derisi tutulmuş ve satellit nodülleri olan vakalar, inflamatuvar meme kanserli olgular, memedeki kütle 5 cm' den büyük olanlar, aksiller bölgesinde fikse lenf nodu (LN) olan hastalar ve okkült meme kanseri olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların hiç birisi neoadjuvan kemo veya kemoradyoterapi almamışlardı. Eksizyonel biyopsi uygulanan hastalar olmasına karşılık aksillaya yönelik cerrahi veya radyoterapi uygulama hikayesi hiç bir hastada yoktu. Pre-postoperatif olarak AJCC (American Joint Committee on Cancer) evreleme sistemi kullanıldı. Ameliyat öncesinde hastalara SLNB işlemi uygulandı. Takiben planlanan ameliyat türü (basit mastektomi, modifiye radikal mastektomi veya meme koruyucu cerrahi yöntemlerinden biri) ve düzey 1-2 aksiller diseksiyon yapıldı.

Sentinel lenf nodu biyopsi (SLNB) tekniği

Ameliyathane şartlarında steril olarak örtülen meme dokusunda palpe edilen lezyonun etrafına 4 farklı bölgeden intraparankimal; palpe edilmeyen işaretlenmiş veya derinde yerleşmiş lezyonlar için de subareolar bölgeden (16) 2% Patent blue V (Guerbet Lab., France) mavi boyası injekte edildi. Mavi boya her bir kadrana 1 ml kadar verildi. Her hastaya verilen mavi boyanın meme cildini ve idrarı mavi renge boyayacağı hastalara hatırlatıldı. Eksizyonel biyopsi yapılmış olan iki hasta için peroperatif US eşliğinde eksizyon kavitesi olarak değerlendirilen bölge etrafında ki 4 farklı kadrana aynı miktar mavi boya verilerek işlem tamamlandı. İnjesiyon işlemi takiben meme üzerine yavaş ve yuvarlak hareketler ile 7 -10 dk masaj yapılarak beklendi.

Pektoralis major kasının ön kenarı ile latissimus dorsi kasının arasında ön aksiller çizgiye yakın ve

kıl çizgisinin bitiş yerinde 3-4 cm'lik transvers kesi yapıldı. Altta klavipektoral fasya açılarak memeden uzaklaşan lenfatik yollar içerisinde mavi boya ile boyanmışlar arandı. Burada keskin diseksiyon için spray -3 diatermi kullanıldı. Mavi ile boyanmış lenf kanalları bulunduktan sonra yolların sentinel lenf nod(lar)una kadar traseleri izlenirken tahrip edilmemesine azami dikkat gösterildi. Boyalı kanalın sonlandığı ilk LN'u veya yarısı yada yarısından fazlası mavi olarak boyanmış LN'u SLN olarak bağlandı, çıkarıldı ve numaralandı. Bulunan diğer lenf yolları ile ilişkili olası diğer SLN'larının aranmasını takiben işlem sonlandırıldı

Patolojik inceleme,

Çıkarılan bütün LN' ları önce Hematoksilen ve Eozin (H-E) boyama yöntemine tabi tutuldu. Metastaz bulunmayan SLN'ları ikinci etapta 4 mikron kalınlıkta 4-5 kesit hazırlanıp önce H-E boyasıyla boyanarak tekrar incelendi. Bu işlem sonunda metastatik veya mikrometastatik (MM) odak bulunamayan kesitler immunohistokimyasal boyama (IHK) yöntemi (KeratinPAN Ab-1 (clone AE1/AE) mouse anticlinal antibody Cat MS-343, Neomarkers, Fremont, USA) ile standart immünohistokimyasal (Ventana Medikal Sistem, Tuscon, AZ, USA) kullanılarak boyandı ve değerlendirildi. Mikrometastaz (MM) 2 mm'den küçük boyuttaki metastatik odak ve izole tümör hücresi (İTH), atipik hücrelerin küme oluşturması ile ortaya çıkan oluşum olarak değerlendirildi.

İstatistiksel analiz, veriler windows-Minitab 4.0 paket programı kullanılarak bilgisayara girildi ve analiz edildi. Parametrik değişkenler arasında student-t testi kullanıldı. P değerinin 0.05 ten küçük değerleri istatistiksel anlamlı olarak kabul edildi.

SONUÇLAR

Çalışmaya alınan 65 kadın hastanın ilk 27 si öğrenme periyodunda kabul edilerek çalışma grubuna katılmadı. Sonuçların değerlendirilmesi son 38 hasta üzerinden yapıldı. Bu hastaların yaş ortalaması 53.2 (± 10.4)(31-77) yılı. Ondokuz hasta pre-, 19'u ise postmenapozaldi. Meme kitlelerinin 24'ü sol memede 13 adedi sağ memede ve biri de bilateral olarak bulundu. Tüm hastaların aksillaları radyolojik olarak değerlendirildi. Buna göre 27 hastada aksiller LN'u tespit edilmedi. Dokuz hastada aksillada 5 mm den küçük 2 adet ve 2 hastada da 7-10 mm boyutunda LN'u bildirildi. Hastaların %63.2'inde patolojik tanı infiltratif duktal karsinomdu. Preoperatif evre 1-2 (AJCC) olarak değerlendirilen hastaların 4 (%10.5) tanesinde postoperatif patolojik evrelemesi III-A olarak bildirildi (tablo 1).

Otuzsekiz hastada yapılan aksiller diseksiyon sonunda 463 adet LN'u çıkarıldı. Hasta başına ortalama 12.8 LN'u bulundu. Otuzsekiz hastanın 37'sinde (%97.4) SLN'u tespit edildi. Bir hastada hiç SLN'u bulunamadı. Toplam 55 adet SLN'u çıkarıldı (ortalama hasta başına 1.5 adet). Otuzyedisi hastanın 23'ünde H-E boyama ile SLN'unda metastaz bulundu. Gerikalan 14 hastanın tüm LN'ları (SLN ve tümöral yatak) çoklu kesim yöntemi sonrası H-E ile boyandı. 2 hastada tümöral yatak LN'larında metastatik tutulum gözlemlendi (evre yükselmesi- %14.3). Tüm SLN'ları son basamakta IHK boyandı. Üç hastanın SLN'unda MM bulundu (yanlış negatiflik %8.1). Yirmiyedi hastalık öğrenme grubu dikkate alındığında 11 hastada SLN nun bulunmadığı ve SLNB süresinin de daha uzun olduğu ($p=0.023$) görülmektedir. Yirmiyedi hastalık ilk grupta başarı oranı %60 civarında iken çalışma grubu için bu oran %97.4 ve doğruluk oranı da % 92 civarında bulundu (tablo 1).

Tablo I. SLN tespit oranının klinik parametrelere göre değerlendirilmesi görülmektedir

	Grup 1 (Çalışma grubu)		Grup 2 (öğrenme grubu)		P değeri
	SLN+	SLN-	SLN+	SLN-	
Hasta sayısı	38		27		
SLNB süresi (dk) (ortalama+standart sapma-maks-min)	18.2 (1.47) (10-40)		27.4 (2.58) (10-65)		0.023
Komplikasyon	Hematom	1	1		
	Seroma	4	9		
	Enfeks.	1	-		
Biyopsi tekniği	İİAB-Tru-cut	35	1	12	8
	Ekszy.	2	-	4	3
Başarı oranı (%)	97.4		59.3		
Lokalizasyon	Sağ	12	1		
	Sol	21	3		
	Bilateral	1			
Klinik Evre	I	17			
	II	21			
Patolojik evre (AJCC)	I	8	6		
	IIA	8	4		
	IIIB	5	3		
	IIIA	3	1		
Tümör tipi	IDK	22	2		
	ILK	8	2		
	IDK+ILK	1	-		
	Müsinöz	3	-		
LN	Toplam	463			
	metastatik	168			
SLN	Toplam	55			
	Ort.SLN	1.5			
Yanlış negatiflik (%)	8.1				
Evre yükselmesi (%)	14.3				
Sensitivite (%)	95		59.3		
Doğruluk (%)	92				
IDK: İnvaziv duktal karsinom; ILK: İnvaziv lobüler karsinom, SLN: Sentine Lenf Nodu					

Tablo II. Literatürde ki bazı SLNB serileri ve sonuçların bu çalışma sonuçları ile karşılaştırılması görülmektedir

Tarih Çalışma	Teknik	Hasta sayısı	Başarı oranı (%)	Aksiller LN (+) hasta sayısı	YN-SLN sayısı (*)	YN' lik (%)	Sen sitivite %
1994 Guiliano (20)		174	65.5	62	5	8.1	92
1997 Guenther (21)	Intra-parenkimal	59	75	16	2	9.7	87.5
1998 Flett (22)		68	82	21	3	14.2	86
1999 Kern (23)	subareolar	40	98	15	0	0	100
2003 Bu çalışma	intraparenkimal	38	97.4	23	3	8.1	95

(*) YN= Yanlış negatiflik
SLNB=Sentinel lenf nodu biyopsisi

TARTIŞMA

SLNB tekniğinin kullanılması aksiller bölgenin cerrahi diseksiyonunun morbiditesini azaltacak ciddi bir gelişmedir (17). Aynı zamanda aksillanın nodal tutulumu hakkında da artan bir doğruluk oranına sahiptir (18,19). Fakat SLNB prosedürünün doğruluğu %65 ile 100 arasında ve yanlış negatiflik oranında %0-14 arasında cerrahın cerraha farklılık göstermektedir (20,21,22,23) (tablo II). Uygulanan yöntemin farklı yaklaşımlarla olması ve öğrenme periyodunun uzun sürmesi, yalnızca mavi boya kullanıldığında lenf nodu bulunma oranının görece düşük olması, hatta SLNB' inden önce yapılan biyopsilerin prosedürü etkilemesi gibi faktörler bu farklılığın oluşmasının nedenlerinden bazılarıdır (23). Aynı zamanda SLNB yapılırken uygulanan cerrahi teknik ve cerrahın konu ile ilgili eğitiminin yeterli olup olmaması mavi boyanın verilmiş yeri ve miktarından daha önemli olarak bildirilmektedir (23, 24). Intraparenkimal ve subareolar verilmiş yerleri ile elde edilen sonuçlar farklılıklar göstermektedir. Parenkimal lenf yollarının çok ince olması ve laktiferöz kanaliküller ile beraber seyretmesi, kanser gelişmiş memede bu kanalların lenf absorpsiyonunun bozuk olabileceği ve postmenapozal kadınlarda da parenkimin yerini yağ dokusunun alması gibi nedenlere bağlı olarak

subareolar (subdermal) verilmesinin optimal SLN haritalaması sağlayacağını ileri süren çalışmalar vardır (18,23). Bu sınırlı sayıda hasta sonuçlarını bildiren çalışmada SLNB uygulayan cerrahın uygulama tekniğinin ve öğrenim periyodunun SLNB doğruluğu üzerine en etkili faktörler olarak tespit ettik. Yirmiyedi hastanın öğrenme periyodu olarak kabul edilebilecek hasta sayısı olarak bulduk. Cerrahi uygulama tekniğinin bir göstergesi olan prosedür süresinin değişerek istatistiksel olarak kısaltıldığını gözlemledik. SLNB yaparken subareolar uygulama yolunu sınırlı sayıda kullandık. Genellikle intraparenkimal uygulama yolunu seçtik. Sonuç olarak tatmin edici bir doğruluk oranı bulduk.

İyi bir cerrahi teknik ve yeterli öğrenim zamanı gerekliliğinin yanında SLN'nun dikkatli histopatolojik ve IHK incelemesinin yapılması da gerekmektedir. Bielick ve ark.nın bazı çalışmalarında melanoma riski yüksek olan hastalarda SLN'larına ince kesit ve IHK inceleme yapması sonunda %31 oranında LN'u metastatik hasta bulunduğunu göstermesi yalnız H-E boyasının metastazları ortaya koymada yeterli olmadığını kanıtlamıştı (25).

Colome-Grimmer ve ark. çalışmasında rekürrens görülmesinde MM'ların melanomada çok önemli

rol oynadığını göstermişti (19). Meme kanserinde ise bu konu henüz net olamamıştır. Aksiller diseksiyondan sonra rutin patolojik inceleme sonucu tespit edilemeyen MM'lar ile, IHK inceleme sonrasında %20 ye varan oranlarda karşılaşılmaktadır. Bazı çalışmalarda nodal MM'ların rekürrens ve sürvi üzerine küçük ama belirgin etkileri olduğu bildirilirken(26,27,28), bazılarında tersi ileri sürülmektedir (29). Prognostik değeri tam olarak ortaya konulmamışsa da SLN'da MM'ların bulunması sistemik adjuvan kemoterapi seçimi için önemlidir (30).

Bu çalışmada çıkartılan bütün LN ları ilk basamakta H-E boyası ile boyandı. Metastaz bulgusu olmayan SLN'ları bu kez 4 mikronluk 3-4 kesit yapılarak İHK boyama yöntemi ile boyandı. Bu boyama sonunda SLN ları H-E boyama ile metastaz tutulumu göstermeyen ama IHK boyama ile tutulum gösteren 3 hasta tespit edildi (yanlış negatiflik %8.1). SLN'u H-E boyama ile metastatik tutulum göstermeyen 14 hastanın 2'sinde tümöral yatak LN'larında tutulum bulundu böylece %14.3 evre yükselmesi tespit edildi. Bu değerlendirmelerin sonunda SLNB'nin >%95 oranda aksiller lenfatik yatağı gösterdiği ve doğruluk oranının da %92 civarında olduğu bulundu.

Sınırlı hasta sayısı olan bu çalışmada yalnız mavi boya kullanarak, yeterli öğrenme periyodunun ardından ve iyi cerrahi teknik uygulanarak yapılan SLNB'leri ile hemen her hastada SLN'u tespit edileceği gösterilmiştir. Yanlış negatiflik kabul edilebilir sınır üzerindedir. SLNB doğruluk oranı beklene seviyeye çok yakındır. İleri teknik histopatolojik incelemenin yapılması ile SLN'larının yüksek bir doğruluk oranı ile aksiller lenfatik yatağı yansıttığı bu çalışma sonunda da gösterilmiştir. Bu bulgular, özellikle erken evre meme kanseri olan hastalarda SLNB nin morbiditesi yüksek aksiller cerrahi diseksiyonun yerini alabileceği kanısını güçlendirmiştir. Fakat hasta sayısının fazla olduğu randomize edilmiş çalışmalara gerek vardır.

KAYNAKLAR

1. Anderson BO, Austin-Seymour MM, Gralow JR, Moe RE, Byrd DR. A multidisciplinary approach to lokoregional management of the axilla for primary operabl breast cancer. *Cancer Control*, 1997; 4:491-9
2. Sanduricci S, Casalegno PS, Percivale PM, Strangewlo M, Bombardieri E, Bertoglio S. Sentinel lymph node mapping and biopsy for breast cancer:A review of the literature relative to 4791 procedures, *Tumori* 1999; 85: 425-34
3. Harris JR, Kaelin C. Breast cancer –Part II: Surgery for DCIS and invasive cancers and its integration with RT, 42nd Annual Scientific Meeting of ASCO, 2000
4. Fowble B, Solin LJ, Schultz DJ, Goodman RL. Frequency site of relapse and outcome of regional node failures following conservative surgery and radiation for early breast cancer, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17:703
5. Graversen HP, Brichert-Toft M, AnderseJA, Zedeler K. Breast cancer. Risk of axillary recurrence in node negative patienmts following partial dissection of the axilla, *Eur J Surg Oncol*, 1988; 14: 407.
6. Fisher B, Volmark M, Bauer M, Redmont C, Gebhardt M. The accuracy of clinical nodal staging and of limited axillary nodal dissection as a determinant of histologic nodal status in carcinoma of the breast, *Surg Gynecol Obstet* 1981;152: 765
7. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, Moffat F, Klimberg VS, Shriver C, Feldman S et al. The sentinel node in breast cancer, *NEJM*, 1998;339:94146
8. Özmen V. Erken evre meme kanserinde sentinel lenf nodu biyopsisi, *Cerrahi Onkoloji Dergisi*, 2002;3:26-33
9. Spillane AJ, Sacks NPM. Role of axillary surgery in early breast cancer:Review of the current evidence, *Aust N Z J Surg* 2000; 70:515-24

10. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group Polychemotherapy for early breast cancer: An overview of the randomised trials *Lancet*, 1998; 352:930-42
11. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic or immune therapy 133randomized trials involving 31000 recurrences and 24000 deads among 75000 women, *Lancet*, 1992; 339:1-15, 71-85
12. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group Tamoxifen for early breast cancer :An overview of the randomised trials *Lancet*, 1998; 351:1451-67
13. Chu KU, Turner RR, Hansen NM, Brennan MB, Bilchik A, Giuliano AE. Do all patients with sentinel node metastasisfrom breast carcinoma need complete axillary node dissection? *Ann Surg* 1999;229:536-41
14. Veronesi U, Paganelli G, Vitale G, et al. Sentinel lymph node biopsy and axillary dissection in breast cancer: Results in a large series *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:368-73
15. Cody HS III. Sentinel lymph node mapping in breast cancer, *Oncology* 1999;13:25-34
16. Halsell J, Smith J, Bentlage C. Lymphatic drainage of the breast demonstrated by vital dye staining and radiography, *Ann Surg* 1963;162:221-6 (Abstract)
17. Roses DF, Brooks AD, Harris MN, Shapiro RL, Mitnick J. Complications of level I and II axillary dissection in the treatment of carcinoma of the breast, *Ann Surg* 1999;230:194-201
18. Sakorafas GH, Tsiotou AG, Balsiger BM. Axillary lymph node dissection in breast cancer. Current status and controversies, alternative strategies and future perspectives, *Acta Oncol* 2000;39:455-66
19. Turner RR, Ollila DW, Stern S, Giuliano A. Optimal histopathologic examination of the sentinel lymph node for breast carcinoma staging *Am J Surg Pathol* 1999;23:263-7
20. GiulianoA, Dale PS, Turner RR. Improved axillary staging of breast cancer with sentinel lymphadenectomy, *Ann Surg* 1995,222:394-401
21. Guenther JM, Krishnamoorthy M, Tan LR. Sentinel lymphadenectomy of breast cancer in a community managed case setting *Cancer J Sci Am* 1997;3:336-40
22. Flet MM, Going JJ, Stanton PD. Sentinel node localization in patients with breast cancer *Br J Surg* 1998;85:991-3
23. Kern KA. Sentinel lymph node mapping in breast cancer using subareolar injection of blue dye, *Am Coll Surg* 1999;189:539-45
24. Cody HS, Hill ADK, Tran KN. Credentialing for breast lymphatic mapping: how many cases ae enough? *Ann Surg* 1999;229:723-28
25. Bieligm SC, Klimstra DS, Rosai J, Coit DC. The detection of micrometastases in melanoma sentinel nodes by step sectioning and immünohistochemical staining, *Melanoma Res* 1997;(suppl 1):S125
26. Trojani MM, Bonicho F, Coindre JM, Delsol G. Micrometastases to axillary lymph nodes from carcinoma of breast:detection by immunohistochemistry and prognostic significance, *Br J Cancer* 1987;55:303-6
27. Hainswort PJ, Tjandra JJ, Stilwell RG, et all. Detection and significance of occult meastases in node negative breast cancer, *Br J Surg* 1993;80:459-63
28. Clare SE, Sener SF, Wilkens W, Goldschmidt R, Merkel D, Winchester DJ. Prognostic significance of occult lymph node metastases in node negative breast cancer, *Ann Surg Oncol* 1997;4:447-51
29. Nasser IA, Lee AKC, Bosari S, Saganich R, Heatley G, Silverman ML. Occult axillary lymph node metastases in node negative breast carcinoma, *Hum Pathol* 1993;24:950-7
30. Ollila DW, Brennan MB, Giuliano AE. Therapeutic effect of sentinel lymphadenectomy in T1 breast cancer, *Arch Surg* 1998;133:647-51