

ORIGINAL ARTICLE

유방암의 감시림프절 생검에서 적절한 위음성률을 확보하기 위해 필요한 림프절 개수

구본용 · 정성구 · 엄태익 · 강희준 · 김이수

한림대학교 의과대학 외과학교실

The Number of Removed Lymph Nodes for an Acceptable False Negative Rate in Sentinel Lymph Node Biopsy for Breast Cancer

Bon Young Koo, Seong Gu Jeong, Tae Ik Eom, Hee Joon Kang, Lee Su Kim

Division of Breast and Endocrine Surgery, College of Medicine, Hallym University, Anyang, Korea

Purpose: This study was performed to find the adequate number of removed lymph nodes to achieve an acceptable false-negative rate when performing sentinel lymph node biopsy for breast cancer. **Methods:** A total of 179 sentinel lymph node biopsies combined with conventional axillary lymph node dissection for breast cancer were performed between November 2003 and June 2007. **Results:** The overall identification rate of sentinel lymph node and the false negative rate of the biopsy were 95.0% and 8.1%, respectively. Yet

the false negative rate of the biopsy was lowered as the number of the removed nodes was increased. Especially, the false negative rate was 0% when more than 4 lymph nodes were removed. **Conclusion:** We recommend that four lymph nodes should be removed to obtain accurate results in sentinel lymph node biopsy for breast cancer.

Key Words: Breast cancer, False negative rate, Sentinel lymph node

중심단어: 유방암, 위음성률, 감시림프절

서론

유방암 환자에서 액와 림프절 전이 유무는 가장 의미 있는 예후 인자이고, (1) 이를 확인하는 방법으로서의 감시림프절 생검은 적은 합병증 발생과 높은 정확도(accuracy)로 전통적인 액와 림프절 광청술을 대체하는 표준 술식으로 자리 잡아가고 있다. (2-4)

감시림프절 생검이 전통적인 액와 림프절 광청술을 완전히 대체하기 위해서는 감시림프절의 발견율(identification rate)과 감시림프절 생검의 위음성률(false negative rate)이 일정 수준에 도달해야 하는데, 발견율은 90% 이상 그리고 위음성률은 5%

이하가 적절한 것으로 권고되고 있다. (5)

따라서 감시림프절의 발견율을 높이기 위하여 방사성 동위원소나 생체염료 같은 표지자의 종류와 이들의 주입 위치에 대한 연구와 함께 위음성률의 원인이 되는 미세전이(micrometastasis)나 도약전이(skip metastasis)를 발견하기 위한 방법들이 연구되어 왔다. (3, 6-11)

감시림프절의 미세전이 발견율을 높이기 위하여 보편적으로 사용되는 Hematoxylin and Eosin (H&E) 염색과 면역조직화학 염색 뿐만 아니라 RT-PCR을 이용한 방법들이 효과적이라는 보고가 있고, 검사되는 절편 수를 늘리는 것이 미세전이 발견율을 높여 궁극적으로 감시림프절 생검의 정확도를 높인다고 보고되었다. (12-14)

감시림프절 생검에 관한 보고들을 살펴보면 절제된 감시림프절의 평균 개수는 1.2-4.4개이고, 총 개수는 1-15개로 보고자에 따라 다양하다. (15-17) 그러나 얼마나 많은 감시림프절을 절제해야

책임저자: 김이수

431-070 경기도 안양시 동안구 평촌동 896, 한림대학교 성심병원
유방내분비외과

Tel: 031-380-5930, Fax: 031-384-0208

E-mail: lskim0503@hallym.ac.kr

접수일: 2008년 10월 21일 게재승인일: 2009년 4월 1일

도약전이 문제를 극복하여 적절한 위음성률을 확보할 수 있는지 논란이 있다.

따라서 저자들은 감시림프절 생검 시 절제되는 림프절 수와 생검의 위음성률과의 관계를 파악하고 적정 위음성률을 확보하기 위해 필요한 감시림프절의 개수를 알아보기 위하여 본 연구를 시행하였다.

방 법

연구 대상

2003년 11월부터 2007년 6월까지 외과에서 임상적으로 액와 림프절 전이와 원격 전이가 없는 원발성 유방암으로 수술 받은 환자 중에서 감시림프절 생검의 성적 측정을 목적으로 감시림프절 생검과 액와 림프절 광청술을 동시에 받은 179명을 대상으로 하였다. 동측 액와 수술이나 수술 전 항암화학요법을 받은 기왕력이 있는 환자는 대상에서 제외하였다.

용어의 정의

감시림프절은 청색 염료에 의해 염색이 되는 림프 배액 경로에 위치한 림프절 또는 가장 높은 감마선량 수치를 보이는 림프절 즉 'hottest node'의 체외(ex vivo) 감마선량의 10% 이상의 수치를 보이는 림프절로 정의하였다.

위음성률은 액와 림프절 광청술 후 액와 림프절 전이 양성으로 판명된 환자 중에서 감시림프절 생검 시 음성이었던 환자의 비율로 정의하였다. 단, 생검 시 동결절편검사에서 음성이었던 감시림프절이 H&E 염색 또는 면역조직화학염색에서 전이로 판명된 경우는 도약전이가 아닌 검사법의 차이에 의한 것이므로 위음성률의 계산에서 제외하였다. 정확도는 전체 대상 환자 중 감시림프절이 진음성(true negative)인 환자와 진양성(true positive)인 환자의 비율로 정의하였다.

림프절 전이 양성은 동결절편검사나 H&E 염색, 또는 면역조직화학염색에서 종양의 최대 직경이 0.2 mm를 초과하는 경우로 정의하였다.

감시림프절의 절제 방법

감시림프절 생검에는 방사성 동위원소와 생체 염료를 병용하였다. 방법으로는 수술 당일 오전에 방사성 동위원소 Tc-99m tin colloid (Amerscan Hepatate II®, Amersham International, Amersham, UK) 0.5 mCi를 0.1 mL의 생리식염수로 희석하여 종양이 위치한 사분면의 유륜 중앙부에 피내(intradermal) 주사하고 10-20분 경과 후 이중 헤드 감마카메라(E.CAM®, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany)를 이용한 림프조영

술(lymphoscintigraphy)을 시행하여 림프절에서의 방사성 동위원소 흡수를 확인한 후 수술실로 이동하였다. 수술을 위한 전신 마취 후 청색 염료(methylene blue 1% solution, Hope Pharmaceuticals, Scottsdale, USA)를 유륜 주위 12시, 3시, 6시, 9시의 피하지방에 각각 1 mL씩 주사하였다. 이후 동위원소 탐지자(Navigator GPS system®, Tyco Healthcare, Mansfield, USA)를 이용하여 감시림프절의 개략적인 위치를 확인한 후 절개창을 만들었다. 이때 청색 염료에 의해 염색되는 림프 배액 경로에 위치한 림프절과 가장 높은 감마선량 수치를 보이는 림프절을 절제한 후 체외에서 측정된 감마선량의 10% 이상의 수치를 보이는 림프절을 감시림프절로 분류하여 절제하였다. 감시림프절의 정의에 맞지 않는 림프절 즉 비감시림프절을 육안이나 촉진으로 발견하여 절제하려는 시도는 하지 않았다. 절제된 림프절은 모두 수술 중에 동결절편검사를 시행하였고, 동결절편검사 결과에 관계없이 모두 level I/II의 액와 림프절 광청술을 시행하였다.

감시림프절의 병리조직학적 평가

수술 중 동결절편검사는 감시림프절을 이등분한 후 4 μ m 두께로 3개의 연속절편을 만들고 H&E 염색을 한 후 광학현미경으로 판독하였다. 동결절편검사에서 전이 양성으로 판독되면 더 이상의 검사는 진행하지 않았으나, 전이 음성으로 판독된 경우 10% 포르말린에 고정된 조직을 일반적인 방법으로 탈수하여 파라핀 블록을 만든 후 이를 3-4 μ m 두께로 2장의 절편을 만들어 각각 H&E 염색과 Pan-keratin® (Ventana Medical Systems Inc, Tucson, USA)를 이용한 면역조직화학염색을 시행 후 광학현미경으로 판독하였다.

통계 분석

감시림프절 생검 시 절제된 림프절 수와 위음성률 및 정확도와 의 관계에 대한 통계학적 분석에 Chi-square for linear trend 방법을 이용하였다. SPSS version 15.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, USA)를 사용하였으며, $p < 0.05$ 일 때 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

대상 환자의 임상·병리학적 특징

대상 환자 179명의 평균 연령은 49.8 \pm 11.9세(범위: 30-84세)였고, 종괴의 크기는 T1 (≤ 2.0 cm)이 101예(56.4%), 종괴의 위치는 상외측이 97예(54.2%)로 가장 많았다. 림프절 병기는 N0가 106예(59.2%)로 가장 많았고, 114예(63.7%)에서 유방보존술이 이루어졌으며 수술 후 조직검사상 침윤성 관상피암이 162예(90.5

%)를 차지하였다. 감시림프절은 모두 동측 액와부에서 발견되었고, 절제된 림프절의 평균 개수는 2.7 ± 1.3 개(범위: 1-8개)였으며, 액와 림프절 광청술 후 계산된 최종 액와 림프절의 개수는 14.5 ± 8.7 개(범위: 3-53개)였다(Table 1).

감시림프절의 발견율

179명의 대상 환자 중 170명에서 감시림프절을 발견하여 95.0%의 발견율을 보였다.

Table 1. Clinicopathologic characteristics of the patients

	Number of patients (%)
Age (yr)	49.8 \pm 11.9 yr (range: 30-84 yr)
T stage	
T1	101/179 (56.4)
T2	73/179 (40.8)
T3	5/179 (2.8)
Tumor location	
Upper outer	97/179 (54.2)
Upper inner	28/179 (15.6)
Lower inner	11/179 (6.1)
Lower outer	31/179 (17.3)
Central	12/179 (6.7)
N stage	
N0	106/179 (59.2)
N1	53/179 (29.6)
N2	20/179 (11.2)
Type of operation	
MRM	65/179 (36.3)
BCS	114/179 (63.7)
Pathology	
Invasive ductal carcinoma	162/179 (90.5)
Invasive lobular carcinoma	1/179 (0.6)
Others	16/179 (8.9)
Mean number of sampled SLN	2.7 \pm 1.3 (range: 1-8)
Mean number of total ALN	14.5 \pm 8.7 (range: 3-53)

MRM=modified radical mastectomy; BCS=breast conserving surgery; SLN=sentinel lymph node; ALN=axillary lymph node.

수술 중 동결절편검사에서 전이 음성이었던 감시림프절의 최종

영구절편검사 결과

수술 중 동결절편검사에서 전이 음성이었던 감시림프절에 대해 연속절편 및 면역조직화학염색을 시행한 결과 3예에서 고립종양 세포(isolated tumor cells, (pN0[i+])가 추가로 발견되었고, 1예에서 미세전이(pN1mi)가 발견되었다. 이들에서 비감시림프절의 전이는 발견되지 않았다.

감시림프절 생검의 위음성률과 정확도 및 절제된 림프절 수와의 관계

액와 림프절 광청술 후 최종 영구절편검사를 시행한 결과 림프절 전이 양성인 74예 중 6예에서 위음성 결과를 보여 감시림프절 생검의 위음성률은 8.1% (6/74), 정확도는 96.5% (164/170)였다. 한편 절제된 림프절 개수가 1개일 때 즉 감시림프절만 절제되었을 때의 위음성률은 23.1% (3/13)였으나 2개, 3개 일 때는 각각 11.1% (2/18), 4.8% (1/21)로 낮아졌고 특히 4개 이상일 때는 위음성률이 0% (0/22)였다. 마찬가지로 절제된 림프절 개수가 많을수록 높은 정확도를 보였다(Table 2).

감시림프절 생검에서 위음성을 보인 6예의 임상병리적 특징

위음성을 보인 6예를 살펴보면 절제된 감시림프절의 개수가 1개인 경우가 3예, 2개가 2예, 3개가 1예였다. 전이된 비감시림프절

Table 2. The relationship between the number of resected lymph nodes and the false negative rate and the accuracy in sentinel node biopsy on permanent pathology

Number of resected lymph nodes	False negative rate	Accuracy
1	23.1% (3/13) $p=0.014$	90.9% (30/33) $p=0.039$
2	11.1% (2/18)	96.2% (50/52)
3	4.8% (1/21)	97.9% (46/47)
≥ 4	0% (0/22)	100% (38/38)
Total	8.1% (6/74)	96.5% (164/170)

Table 3. Patient characteristics of six false negative sentinel node biopsy

Order of operation	SLN number	Age	Tumor number	Pathology	Tumor size (cm)	Histologic grade	Tumor location	Number of metastatic ALN/total ALN	Stage	Operation
29/179	1	65	1	IDC	4.3	II	LOQ	2/21	IIb	MRM
39/179	1	37	1	IDC	1.8	II	LIQ	3/16	IIa	MRM
49/179	1	35	1	IDC	2.5	II	UOQ	8/34	IIIa	BCS
63/179	2	37	1	IDC	1.8	III	UOQ	1/15	IIa	BCS
116/179	2	67	1	IDC	1.5	II	Central	1/14	IIa	MRM
154/179	3	35	1	IDC	2.1	III	UIQ	1/16	IIb	MRM

SLN=sentinel lymph node; IDC=invasive ductal carcinoma; ALN=axillary lymph node; MRM=modified radical mastectomy; BCS=breast conserving surgery; UOQ=upper outer quadrant; LOQ=lower outer quadrant; LIQ=lower inner quadrant; UIQ=upper inner quadrant.

의 개수가 1개인 경우가 3예였고, 2개, 3개, 8개가 각각 1예씩 있었다. 병리학적으로 모두 침윤성 관상피암이었고, 4예에서 변형 근치유방절제술이, 나머지 2예에서 유방보존술이 시행되었다. 조직 등급은 4예에서 2등급, 2예에서 3등급이었다. 종양의 위치는 상외측이 2예였고, 하외측, 하내측, 상내측 그리고 중앙부가 각각 1예였다. 종양의 평균 크기는 2.3 ± 1.0 (범위: 1.5–4.3 cm)이었고, 병기는 IIa가 3예, IIb가 2예, 그리고 IIIa가 1예였다(Table 3).

고 찰

Morton 등(18)이 임상적으로 림프절 전이 음성인 흑색종에서 최초로 기술했던 감시림프절의 정의는 원발성 종양에서 림프액이 배액 되는 첫 번째 림프절이었다. 그러나 이러한 정의는 약간 수정되어 원발 종양으로부터 림프액이 직접 배액 되는 경로에 위치하는 림프절들을 의미하게 되었다. 이는 감시림프절이 단순히 한 개가 아니라 여러 개일 수 있음을 의미하는 것인데, 여러 개의 감시림프절이 발견되는 것은 염료나 동위원소가 실제 감시림프절로부터 다음 단계(echelon)의 림프절까지 이동하거나 림프관에 정상적인 해부학적 변이가 존재하여 림프액이 여러 개의 림프절들로 동시에 배액 될 수 있기 때문이다.(19,20)

Boxen 등(21)은 방사성 동위원소를 가장 많이 섭취하는 림프절을 감시림프절로 정의하기도 했지만, 이러한 림프절이 종양 세포를 가장 먼저 받아들이는 감시림프절이 아닐 수도 있다. 이에 대해 대략 3가지의 원인을 유추해볼 수 있는데, 첫째 추적자(tracer)의 일부가 감시림프절을 통과해서 다음 단계의 림프절로 이동하게 될 때 다음 단계의 림프절이 상대적으로 크거나 활동적인 대식세포가 존재하는 경우에는 첫 번째 단계의 림프절보다 더 많은 방사성 동위원소가 축적되기 때문이다. 둘째, 림프절에 축적되는 추적자의 양은 배액 순서에서 림프절의 위치 뿐만 아니라 림프절로 들어가는 림프 채널의 개수와 림프 흐름 같은 변수에 달려 있기 때문에 동위원소를 가장 많이 섭취한 소위 'hottest node'가 반드시 첫 번째 단계의 감시림프절이라고 할 수 없는 것이다. 마지막으로 진짜 감시림프절이라고 하더라도 전이 암세포에 의해 모두 점거된다면 추적자를 섭취하지 못하게 되고 결국 다른 림프절이 추적자를 섭취하여 감시림프절로 인식되는 결과가 초래되기 때문이다.(22)

따라서 감시림프절이 여러 개일 수 있고, 생체 염료에 의해서 가장 진하게 염색이 되거나 방사성 동위원소의 섭취가 가장 많은 림프절이 액와 림프절 전이 상태를 반영할 수 있는 진짜(true) 감시림프절이 아닐 수 있기 때문에 가능한 여러 개의 감시림프절을 절제하는 것이 생검의 위음성률을 낮출 수 있을 것이라고 유추할 수 있다. 여러 연구자들이 이와 같은 연구 결과를 보고하였는데 Mc-Carter 등(15)은 449예의 림프절 전이 양성인 환자를 대상으로

시행한 연구에서 평균 2.3개의 감시림프절을 절제하였고 4개의 림프절을 절제하였을 때 99%의 전이 양성 감시림프절을 발견할 수 있었다고 보고하였다. 777명의 림프절 전이 양성 환자를 대상으로 한 Yi 등(23)의 연구에서도 4개를 절제하였을 때 99%의 전이 양성인 감시림프절을 발견하였고, 5개를 절제하였을 때 99% 이상의 정확도를 나타내었다고 보고하였다. Wong 등(24)도 첫 번째 감시림프절로만 생검을 하면 위음성률이 28.8%에 달하였으나 두 번째 감시림프절까지 포함하면 위음성률이 4.3%로 낮아지고, 4개 이상이 되면 1.4%까지 위음성률이 낮아진다고 보고하였다. 국내에서도 Kim 등(25)이 감시림프절에 전이가 확인된 환자들의 경우 첫 번째 감시림프절에서 93.6% (73/78)의 전이가 관찰되었고, 두 번째 감시림프절을 추가하였을 때 96.2% (75/78), 세 번째 감시림프절을 추가하였을 때 100% (78/78)에서 전이 여부를 확인할 수 있었다고 보고하였다. 저자들의 연구에서도 감시림프절 생검 시 채취되는 림프절 수가 증가할수록 생검의 위음성률이 감소하고 채취되는 림프절의 수가 4개 이상일 때 위음성률이 0%가 됨을 알 수 있었다.

Veronesi 등(26)은 원발 종양의 크기가 1.5 cm 이상인 경우에 감시림프절 생검의 위음성률이 매우 증가함을 보고하였고, 이는 종양의 크기가 큰 경우 림프 배액의 경로 변화가 초래되기 때문이라고 판단하였다. 또한 Estourgie 등(27)은 수술이 지연되어 방사성 동위원소의 반감기가 훨씬 지나버린 경우, 종양에 의한 림프 배액 경로의 폐색이 발생하여 비감시림프절이 감시림프절로 간주된 경우 등을 위음성 결과의 원인으로 유추하였다. 본 연구에서는 6예에서 위음성 결과를 보였는데, 종양의 크기는 평균 2.3 cm이었고, 절제된 림프절의 수가 적을 때, 그리고 총 179예의 수술 중 전반부 즉 학습 곡선(learning curve) 시기에 위음성 결과가 많은 경향을 보였으나 증례의 수가 적어 추후 이에 대한 연구가 더 필요할 것으로 보인다.

저자들은 방사성 동위원소와 생체 염료를 모두 이용하는 병합법을 사용하였는데, 이는 생체 염료나 방사성 동위원소 단독 사용보다는 두 가지 방법을 병합하는 것이 감시림프절 발견율을 높일 수 있다고 보고되었기 때문이다.(7,28,29)

본 연구에서는 시행되지 않았지만 감시림프절 절제 이외에 전이가 의심되는 림프절이 보인다면 추가로 절제를 하는 것이 감시림프절 생검의 위음성률을 줄인다고 보고되었다.(3) 그러므로 이 결과와 본 연구의 결과를 종합하고 액와 림프절 광경술의 합병증을 피하려는 감시림프절 생검의 목적을 고려해볼 때 감시림프절 생검 시 림프절은 4개 정도 절제하는 것이 바람직하겠고, 만일 방사성 동위원소나 생체 염료에 의해 발견되는 감시림프절의 수가 이보다 적다면 임상적으로 전이가 의심되는 림프절을 철저히 파악하여 절제 하는 것이 위음성률을 낮추는 데 도움이 될 것으로 생각된다.

결론

유방암의 감시림프절 생검 시 절제된 림프절의 수가 많을수록 생검의 위음성률과 정확도가 개선되는데, 특히 4개 이상일 때 위음성률 0%, 정확도 100%를 보였다. 따라서 감시림프절 생검 시 림프절을 4개 정도 절제하는 것이 적절할 것이다.

참고문헌

1. Fisher B, Slack NH. Number of lymph nodes examined and the prognosis of breast carcinoma. *Surg Gynecol Obstet* 1970;131:79-88.
2. McMasters KM, Tuttle TM, Carlson DJ, Brown CM, Noyes RD, Glaser RL, et al. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: a suitable alternative to routine axillary dissection in multi-institutional practice when optimal technique is used. *J Clin Oncol* 2000;18:2560-6.
3. Hoar FJ, Stonelake PS. A prospective study of the value of axillary node sampling in addition to sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2003;29:526-31.
4. Schrenk P, Rieger R, Shamiyeh A, Wayand W. Morbidity following sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection for patients with breast carcinoma. *Cancer* 2000;88:608-14.
5. Schwartz GF, Giuliano AE, Veronesi U. Proceedings of the consensus conference on the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast April 19 to 22, 2001, Philadelphia, Pennsylvania. *Hum Pathol* 2002;33:579-89.
6. Bauer TW, Spitz FR, Callans LS, Alavi A, Mick R, Weinstein SP, et al. Subareolar and peritumoral injection identify similar sentinel nodes for breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2002;9:169-76.
7. Ikeda T, Jinno H, Fujii H, Kitajima M. Recent development of sentinel lymph node biopsy for breast cancer in Japan. *Asian J Surg* 2004;27:275-8.
8. Kim SW, Han W, Park IA, Chung JK, Yeo JS, Moon WK, et al. Prospective study of 162 sentinel lymph node biopsies in breast cancer: usefulness of ultrasonography in patients selection. *J Korean Breast Cancer Soc* 2003;6:103-8.
9. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, Moffat F, Klimberg VS, Shriver C, et al. The sentinel node in breast cancer—a multicenter validation study. *N Engl J Med* 1998;339:941-6.
10. Smith LF, Cross MJ, Klimberg VS. Subareolar injection is a better technique for sentinel lymph node biopsy. *Am J Surg* 2000;180:434-7.
11. Zavagno G, Meggiolaro F, Rossi CR, Casara D, Pescarini L, Marchet A, et al. Subareolar injection for sentinel lymph node location in breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2002;28:701-4.
12. de Mascarel I, Bonichon F, Coindre JM, Trojani M. Prognostic significance of breast cancer axillary lymph node micrometastases assessed by two special techniques: reevaluation with longer follow-up. *Br J Cancer* 1992;66:523-7.
13. Hoon DS, Sarantou T, Doi F, Chi DD, Kuo C, Conrad AJ, et al. Detection of metastatic breast cancer by beta-hCG polymerase chain reaction. *Int J Cancer* 1996;69:369-74.
14. Noguchi S, Aihara T, Motomura K, Inaji H, Imaoka S, Koyama H. Detection of breast cancer micrometastases in axillary lymph nodes by means of reverse transcriptase-polymerase chain reaction. Comparison between MUC1 mRNA and keratin 19 mRNA amplification. *Am J Pathol* 1996;148:649-56.
15. McCarter MD, Yeung H, Fey J, Borgen PI, Cody HS 3rd. The breast cancer patient with multiple sentinel nodes: when to stop? *J Am Coll Surg* 2001;192:692-7.
16. Martin RC 2nd, Edwards MJ, Wong SL, Tuttle TM, Carlson DJ, Brown CM, et al. Practical guidelines for optimal gamma probe detection of sentinel lymph nodes in breast cancer: results of a multi-institutional study. For the University of Louisville Breast Cancer Study Group. *Surgery* 2000;128:139-44.
17. Woznick A, Franco M, Bendick P, Benitez PR. Sentinel lymph node dissection for breast cancer: how many nodes are enough and which technique is optimal? *Am J Surg* 2006;191:330-3.
18. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992;127:392-9.
19. Morton DL, Bostick PJ. Will the true sentinel node please stand? *Ann Surg Oncol* 1999;6:12-4.
20. Nathanson SD. Will the true sentinel node please stand? *Ann Surg Oncol* 1999;6:514-6.
21. Boxen I, McCready D, Ballinger JR. Sentinel node detection and definition may depend on the imaging agent and timing. *Clin Nucl Med* 1999;24:390-4.
22. Martin RC, Fey J, Yeung H, Borgen PI, Cody HS 3rd. Highest isotope count does not predict sentinel node positivity in all breast cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2001;8:592-7.
23. Yi M, Meric-Bernstam F, Ross MI, Akins JS, Hwang RF, Lucci A, et al. How many sentinel lymph nodes are enough during sentinel lymph node dissection for breast cancer? *Cancer* 2008;113:30-7.
24. Wong SL, Edwards MJ, Chao C, Tuttle TM, Noyes RD, Carlson DJ, et al. 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;192:684-9.
25. Kim HJ, Chang MA, Hong SJ, Lee JS, Jung MS, Kim MJ, et al. Result of sentinel lymph node biopsy using radioisotope in clinically lymph node negative breast cancer. *J Breast Cancer* 2007;10:141-6.
26. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, Viale G, Zurrada S, Bedoni M, et al. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet* 1997;349:1864-7.
27. Estourgie SH, Nieweg OE, Valdes Olmos RA, Rutgers EJ, Peterse JL, Kroon BB. Eight false negative sentinel node procedures in breast cancer: what went wrong? *Eur J Surg Oncol* 2003;29:336-40.
28. Cody HS 3rd, Fey J, Akhurst T, Fazzari M, Mazumdar M, Yeung H, et al. Complementarity of blue dye and isotope in sentinel node localization for breast cancer: univariate and multivariate analysis of 966 procedures. *Ann Surg Oncol* 2001;8:13-9.
29. Cox CE, Furman B, Dupont EL, Jakub JW, Stowell N, Clark J, et al. Novel techniques in sentinel lymph node mapping and localization of nonpalpable breast lesions: the Moffitt experience. *Ann Surg Oncol* 2004;11:222-6.