

유방암 환자의 전초림프절 생검에서 유방림프신티그라피와 수술 중 감마프로우브의 유용성

계명대학교 의과대학 핵의학교실, 일반외과학교실¹

김 순 · 전석길 · 김유사¹

Use of Mammary Lymphoscintigraphy and Intraoperative Radioguided Gamma Probe in Sentinel Lymph Node Biopsy of Breast Cancer

Soon Kim, M.D., Seok Kil Zeon, M.D. and Yu Sa Kim, M.D.¹

Department of Nuclear Medicine and General Surgery,¹ Keimyung University School of Medicine, Taegu, Korea

Purpose: The sentinel lymph node is defined as the first draining node from a primary tumor and reflects the histologic feature of the remainder of the lymphatic basin status. The aim of this study was to evaluate the usefulness of lymphoscintigraphy and intraoperative radioguided gamma probe for identification and removal of sentinel lymph node in breast cancer. **Materials and Methods:** Lymphoscintigraphy was performed preoperatively in 15 patients with biopsy proven primary breast cancer. Tc-99m antimony sulfide colloid was injected intradermally at four points around the tumor. Imaging acquisition included dynamic imaging, followed by early and late static images at 2 hours. The sentinel lymph node criteria on lymphoscintigraphy is the first node of the highest uptake in early and late static images. We tagged the node emitting the highest activity both in vivo and ex vivo. Histologic study for sentinel and axillary lymph node investigation was done by Hematoxylin-Eosin staining. **Results:** On lymphoscintigraphy, three of 15 patients had clear lymphatic vessels in dynamic images, and 11 of 15 patients showed sentinel lymph node in early static image and three in late static 2 hours image. Mean detection time of sentinel lymph node on lymphoscintigraphy was 33.5 ± 48.4 minutes. The sentinel lymph node localization and removal by lymphoscintigraphy and intraoperative gamma probe were successful in 14 of 15 patients (detection rate: 93.3%). On lymphoscintigraphy, 14 of 15 patients showed 2.47 ± 2.00 sentinel lymph nodes. On intraoperative gamma probe, 2.36 ± 1.96 sentinel lymph nodes were detected. In 7 patients with positive results of sentinel lymph node metastasis, 5 patients showed positive results of axillary lymph node (sensitivity: 72%) but two did not. In 7 patients with negative results of sentinel lymph node metastasis, all axillary nodes were free of disease (specificity: 100%). **Conclusion:** Sentinel lymph node biopsy with lymphoscintigraphy and intraoperative gamma probe is a reliable method to predict axillary lymph node metastasis in breast cancer, and unnecessary axillary lymph node dissection can be avoided. (Korean J Nucl Med 2000;34:478-86)

Key Words: Tc-99m antimony sulfide colloid, Lymphoscintigraphy, Intraoperative radioguided gamma probe, Sentinel lymph node, Breast cancer

Received Aug. 10, 2000; revision accepted Dec. 12, 2000

Corresponding Author: Soon Kim, M.D., Department of Nuclear Medicine, Keimyung University, School of Medicine, 194 Dong san Dong, Taegu, 700-712, Korea,

Tel: 82-53-250-7791, Fax: 82-53-250-7791, E-mail: ks980848@chollian.net

서 론

유방암에서 전초림프절(sentinel lymph node)은 원발 종양으로부터 림프관 유입을 받는 첫 번째 림프절로, 전이가 일어날 경우 가장 먼저 침범 받는 림프절이다. 이 첫 번째 림프절에서 조직검사 결과 전이 음성이 나오면 액와림프절까지는 전이가 일어나지 않았다고 판단할 수 있다.¹⁾ 따라서 유방암 환자에서 액와림프절을 절제하는 근치적액와절제술(radical axillary dissection)을 할 것인가 혹은 단지 암종과 국소 절제술만 할 것인가를 결정하는데 전초림프절의 전이 여부 판단이 중요하다. 최근까지 유방암 환자에서 근치적액와절제술은 기본적인 수술방법으로 시행되어 왔다. 그러나 절제된 액와림프절 조직 검사의 40% 내외에서만 전이소견이 관찰되었다.²⁾ 또한 이러한 수술시행 후 환자의 3~12%에서 림프종 및 장액종이, 5%에서 유방절제 후 동통 증후군 등 합병증이 발생했다.^{3,4)} 최근 전초림프절 개념이 도입되면서 병기 제 I 및 II기 유방암 환자에게 림프신티그라피와 수술 중 감마프로우브의 유용성에 대한 가치가 많이 보고되었다.⁵⁾ 저자들은 유방암 환자에서 수술 직전에 림프신티그라피를 시행하고 수술 중에 감마프로우브를 이용하여 림프관 유입형태 및 전초림프절을 찾아, 전초 및 액와림프절을 각각 절제, 생검하여, 전초림프절의 림프신티그라피 발현율, 전초림프절 전이와 액와 림프절 전이의 상관관계 등을 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

조직검사서 유방암으로 확진된 환자 15명을 대상으로 하였으며, 연령 범위는 32~69세였고 평균 연령은 50.4세였다.

임상병기 I이 2명(T₁N₀M₀: 2명), 병기 II가 13명(T₂N₀M₀: 9명, T₂N₁M₀: 3명, T₁N₁M₀: 1명)이었고, 4명에서 액와림프절이 축지 되었다.

원발성 종양의 조직학적 형태는 침습성 관암(invasive ductal carcinoma) 13명, 수질암(medullary carcinoma) 및 포도당 풍부암(glycogen rich

carcinoma)이 각각 1명씩이었다(Table 1).

방사성의약품은 Tc-99m antimony sulfide colloid 30~37 MBq를 총용량 0.4 ml로 만들어, 25-게이지 tuberculin 주사기를 사용하여 원발 종피에서 약 2~3 mm 떨어진 위치의 12, 3, 6, 9시 방향에 각각 0.1 ml를 피내 주사하고, 방사성 교질의 빠른 이동을 위하여 약 2분동안 마사지하였다.

유방림프신티그라피의 영상 획득 방법은 저에너지 고해상도 평행 조준기가 부착된 감마카메라(Dual Head Genesys and Dual Head Vertex, AD-AC Company, USA)를 이용하여 평면 전면상에서 수술장에서와 같은 자세로 환자를 눕히고 초기 동적영상을 128×128 matrix 크기로 한 화면(frame)당 10초로(10 sec/frame) 10분 동안 총 60화면을 얻었다. 이어서 5분 간격으로 30~60분에 걸쳐 초기 정적영상을 얻었고, 주사 후 2시간에 한 화면당 5분 동안 지연 정적 영상을 획득하였다.

유방림프신티그라피가 끝나면 수술실로 옮겨(주사 후 평균 263분) 원발 종피를 제거 한 후 림프신티그라피에서 전초림프절로 관독된 부위를 감마 프로우브(Neoprobe 1000[®]: USA)로 찾아 림프절과 배후 방사능을 측정하여 계수 비를 구한 후, 이 부위를 절개하여 조직을 떼어 내 표지하여 생검하였다. 그 외에 배후 방사능보다 높은 계수를 보인 부위가 있으면 따로 표지하여 조직 검사를 하였다.

Table 1. Clinical and Pathological Findings in 15 Patients Undergoing Surgical Biopsy

Characteristics	Values
Histologic type	
Invasive ductal carcinoma	13
Medullary carcinoma	1
Glycogen rich carcinoma	1
Age	
Mean (range)	50.4 (32-69) Years
Stage I	
T ₁ N ₀ M ₀	2
Stage II	
T ₂ N ₀ M ₀	9
T ₂ N ₁ M ₀	3
T ₁ N ₁ M ₀	1

Table 2. Results of Lymphoscintigraphy and Intraoperative Gamma Probe Studies

No.	SLN* appearing time on LSG [†]	SLN No. on LSG	SLN No. on IGP [‡]	L/N [§] ratio in vivo	Metastasis No. on SLN biopsy	Metastasis No. on ALN biopsy
1	2 hr	1	1	8.75	0/1	0/11
2	20 sec	3	2	8.57	2/2	8/14
3	5 min	2	1	8.0	1/1	6/14
4	2 hr	2	2	6.67	1/2	1/15
5	20 min	1	1	3.00	1/1	0/21
6	40 min	2	2	5.00	0/2	0/14
7	2 hr	2	7	1.88	0/7	0/10
8	-	0	0	-	-	10/11
9	20 sec	4	5	14.00	0/5	0/19
10	20 sec	2	1	27.00	0/1	0/24
11	20 min	1	3	5.00	0/3	0/24
12	20 sec	5	2	4.50	1/2	10/22
13	20 min	1	1	3.33	1/1	1/19
14	20 sec	8	2	6.50	0/2	0/18
15	20 sec	3	1	13.8	1/1	0/11

* SLN, sentinel lymph node.

† LSG, lymphoscintigraphy.

‡ IGP, intraoperative gamma probe.

§ L/N, lesion/normal.

ALN, axillary lymph node.

- non-visualization of SLN.

모든 환자에서 원발 종양 절제술과 액와림프절 절제술을 시행하였다.

유방림프신티그래피에서 전초림프절의 기준은 동적 영상 및 지연 영상에서 가장 높은 섭취를 보인 첫 번째 림프절을, 수술 중 감마프로우브에서 계수된 전초림프절의 기준은 체내에서 10초간 계수를 측정하여 방사능 비가 주위보다 현저하게 증가된 경우로 하였다.

생검된 조직은 전초림프절 및 액와림프절의 전이 소견을 알기 위해 Hematoxylin-Eosin 염색법으로 검사하였다.

결 과

전체환자 15명 가운데 14명에서 림프신티그래피 및 수술 중 감마프로우브로 전초림프절이 발견되었다(전초림프절 검출율: 93.3%)(Table 2).

림프신티그래피에서 발견된 전초림프절수는 평균 2.47 ± 2.00 개였으며, 감마프로우브를 이용하여 수술로 절제된 전초림프절수는 평균 2.36 ± 1.96 개였다.

초기 동적 유방림프신티그래피에서 전초림프절로 유입되는 림프관을 15명 중 3명(20%)에서 관찰할 수 있었다(Fig. 1).

3명(20%)에서는 전초림프절이 2시간 지연 영상에서만 발견되었다(Fig. 2).

유방림프신티그래피에서 전초림프절이 출현된 평균 시간은 33.4 ± 48.4 분이었다.

전초림프절의 조직 생검 결과 14명 가운데 7명에서 전초림프절에 전이 소견이 관찰되었고(50%), 이 중 5명의 액와림프절에서 전이가 보였다(예민도: 71.4%)(Fig. 2).

그러나 전초림프절에 전이가 있었던 7명 가운데 2명의 액와림프절에서는 전이소견이 관찰되지 않았

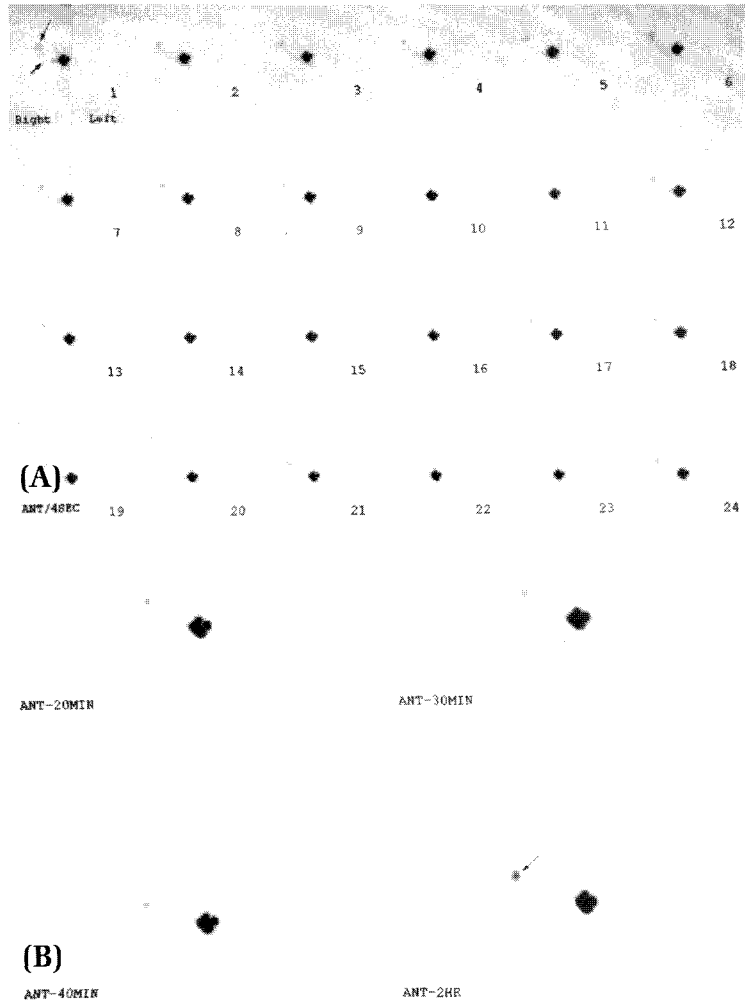


Fig. 1. Dynamic (A), early and late static (B) lymphoscintigraphy in a 45 years old woman with negative axillary lymph nodes for metastatic cell revealed well visualization of an afferent vessel (short arrow) with a sentinel lymph node (long arrow).

다(Table 3). 전초림프절에 전이가 없었던 7명 환자에서는 액와림프절에서도 전이 소견을 관찰 할 수 없었다(특이도: 100%)(Fig. 1).

림프신티그라피 및 수술 중 감마프로브에서 전초림프절을 발견 할 수 없었던 1명에서 액와 절제술 후 액와림프절 조직에서 림프절 전이가 관찰 되었다.

고 찰

림프신티그라피는 상,하지 부종 환자에서 그 원인을 찾기 위해 많이 이용되어 온 매우 간단한 방법으로써 높은 재현성으로 림프 경로를 볼 수 있어 림프관조영술(contrast lymphangiography)보다 효과적이다.⁶⁾ Cabanas⁷⁾는 림프관조영술을 이용하여 음경 종양에서 전초림프절을 찾으려고 시도하였다. 그러나 blue dye 주사나 림프관 조영술은 림프관의

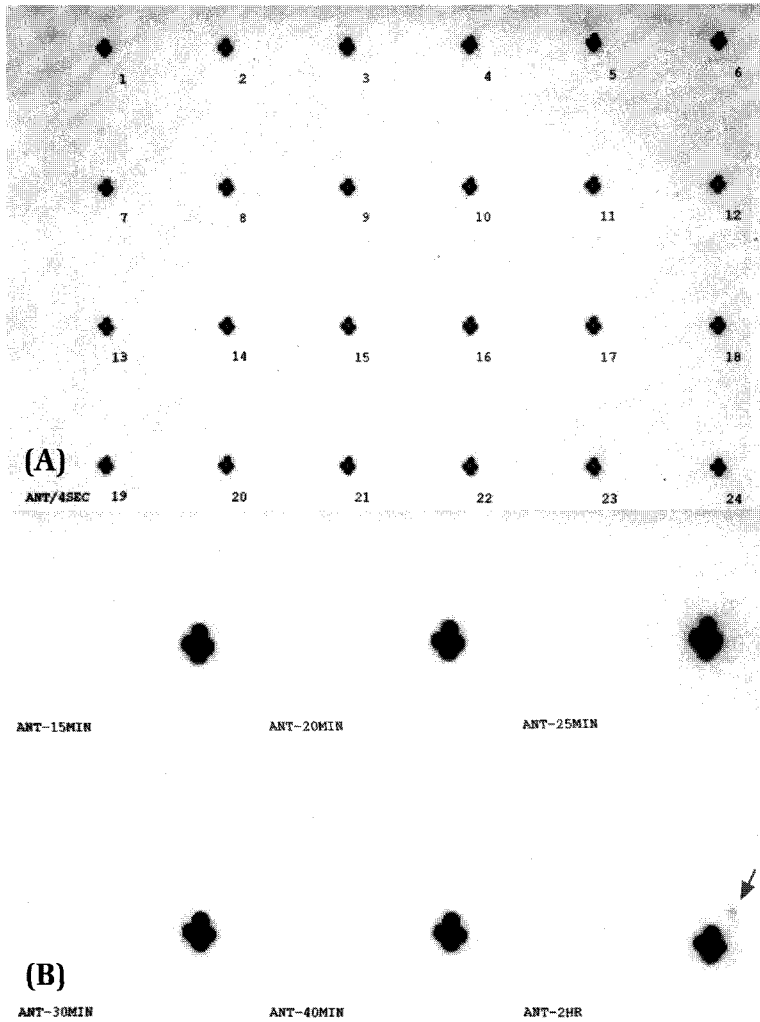


Fig. 2. Dynamic (A), early and late static (B) lymphoscintigraphy in a 52 years old woman with metastatic cells in SLN and ALN revealed a sentinel lymph node in late static 2 hours images (arrow), non-visualization of afferent lymphatic vessel and sentinel lymph node in dynamic and early static images.

로의 매우 빠른 조영제의 이동으로 수술 중 전초림프절 확인 및 제거를 하는데 시간이 충분하지 못할 뿐만 아니라, 시술방법 또한 숙련된 기술을 요하고 재현성이 낮아 약 20~40%의 실패율이 보고되었다.⁸⁾

주로 흑색종 환자에서 전초림프절의 전이 유무를 판단하여 림프절의 전 절제술의 빈도를 감소시키기 위해 이용되어 왔던 림프신티그라피가 최근 유방암 환자에서 전초림프절을 찾기 위한 방법으로 대두되

었다. 유방암 환자에서 액와림프절 전이가 없으면 원발 종괴만 절제하여도 되며, 따라서 액와림프절 제거술에서 올 수 있는 이환율 및 합병증을 낮출 수 있다. 그러나 유방림프신티그라피에 의한 전초림프절의 발견은 수기 및 사용된 방사성 의약품의 선택에 따라 여러 가지 연구결과가 보고되었다.

첫째, 방사성 의약품의 입자 크기에 따라 림프관을 통한 이동 속도가 달라진다. 림프관의 평균 직경은 10~50 nm이므로 입자 크기가 이보다 클 경우,

Table 3. Histopathological Results of SLN and ALN

	SLN metastasis	
	(+: n=7)	(-: n=7)
ALN metastasis		
(+)	5	0
(-)	2	7
Sensitivity	72%	
Specificity	100%	
Positive predictive value	100%	
Negative predictive value	78%	

입자의 이동이 일어나지 않거나 매우 느린 속도로 이동한다.⁵⁾ 따라서 방사성 의약품의 주사시간과 영상 시간을 함께 고려할 필요가 있다. 100~1,000 nm 크기의 sulfur colloid는 주로 간 영상에만 사용되거나 0.1~0.2 μm 여과기로 통과시켜 100~400 nm의 입자크기로 만들어 림프관 영상에 사용된다. Albertini 등⁹⁾은 흑색종 환자에서 sulfur colloid를 이용하여 96%의 높은 전초림프절 검출율을 보고하였다. 또한 95% 이상이 80 nm 이하의 크기인 nanocolloidal albumin을 이용하여 골수 및 림프관 영상에 대한 유용성을 보고하기도 하였다. Pijpers 등¹⁰⁾도 흑색종에서 nanocolloidal albumin으로 주사 후 20분 이내에 97%의 전초 림프절을 찾을 수 있었다. 본 연구에서는 유방에 분포된 림프관 직경에 최적인 3~30 nm 크기의 입자를 가진 Tc-99m antimony sulfide colloid를 선택하여 전초림프절 검출에 높은 성적을 보였다(93.3%). Uren 등¹¹⁾도 유방암 환자에서 Tc-99m antimony sulfide colloid로 전초 림프절 검출율을 91%로 보고하여 저자들과 비슷한 연구결과를 보였다.

둘째, 방사성의약품의 주사방법으로 피내(intra-dermal), 피하(subdermal or subcutaneous), 종괴 내(intratumoral) 및 종괴주위(peritumoral) 등^{5,12-14)}이 있으며 유방암 환자에서 각각 98.94%, 87%, 82%, 89%의 검출율로 주사방법에 따라 다양한 차이를 보였다.¹⁵⁻¹⁷⁾ 유방조직의 림프관은 피내에 가장 많이 분포된 것으로 알려져 있으며, 저자들은 종괴 주위

에 피내 주사를 실시하여 93.3%의 높은 검출율을 보였다.

셋째, 영상 획득시간에 따라 검출율의 다양한 분포를 이룬다. Valedes Olmos 등¹⁵⁾의 연구에 의하면 주사 후 처음 30분 이내에 환자의 38%에서 림프절을 관찰 할 수 있었고, 2~4시간 후에 나머지 환자 62%가 지연영상에서만 림프절이 나타났다. 저자의 연구에서 전초 림프절이 2시간 지연영상에서만 나타난 경우가 20%로 나타나, 조기 영상 뿐 만 아니라 지연영상의 필요성을 알 수 있었다. 또한 조기 동적 영상은 림프절로 유입되는 림프경로를 잘 관찰 할 수 있으므로, 전초림프절과 위성림프절(satellite node: 전초 림프절과 같은 nodal bed로 유입되는 두 번째 림프절)을 감별하는데 도움을 준다. Uren 등¹⁶⁾은 조기 동적 영상을 얻어 림프관을 확인 할 경우, 수술장에서 불필요한 위성림프절의 생검 빈도를 감소시켜 이환율 및 수술 시간을 단축시킬 뿐만 아니라, 작은 입자크기의 방사성 의약품을 사용할 경우 빠른 이동으로 전초림프절 대신, 위성림프절을 생검할 수 있으므로, 조기 동적영상의 중요성을 강조하였으며 21%에서 조기 동적 영상에서 전초림프절로 유입되는 림프관을 잘 보여주므로, 전초림프절 발견율에 더 좋은 성적을 기대 할 수 있겠다.¹⁶⁻¹⁸⁾ 저자들의 연구에서는 15명의 환자 가운데 3명(20%)의 림프관을 조기 동적영상에서 관찰 할 수 있어서, 다른 연구자들의 보고와 유사하다고 하겠다.

넷째로, 적당한 주사용량이다. De Cicco 등¹³⁾은 5명의 환자에서(검출율: 98%) 유방림프신티그라피에서 전초림프절을 발견하지 못하였으며, 이들 모두 다른 환자에 비해 주사용량이 많은(1~3 ml) 것으로 나타났다. Uren 등¹¹⁾은 0.05~0.1 ml의 소량으로도 91%의 전초림프절 검출율을 보고 하였다. 조직내 림프관이 견딜 수 있는 최대 용량은 4 ml 이하로, 주사용량이 많을 경우 위음성으로 나타나는 원인으로 주사부위로부터 방사성의약품의 이동이 지연되고, 림프관내 압력증가로 림프관의 허탈과 차단이 일어나는 것으로 보고 되었다.^{13,19)} 따라서 저자들의 연구방법에서는 총 용량을 0.4 ml로 하여 0.1 ml씩 네 군데에 주사하였다.

다섯째로 수술 전 조직 검사로 인한 림프관의 파괴 정도와 전이에 의한 림프관 및 림프절의 폐쇄이다.^{20,21)} 저자들은 1명의 환자에서 림프신티그라피 및 수술 중 감마프로우브로 림프절을 발견하지 못하였으나, 이 환자에서는 수술 중에 단단한 림프절이 만져졌으며 액와절제술에서 12개의 림프절 중 11개가 전이 소견을 보여 전이에 의한 림프관 폐쇄로 전초림프절을 검출하지 못한 것으로 생각된다.

수술 중 감마프로우브는 림프신티그라피에서 확인된 림프절을 정확히 국소화하여 생검하는데 유용하다. 유방내 림프절은 1~7 cm(평균깊이: 3.0 ± 1.1 cm) 내에 위치하므로 감마프로우브의 여러 가지 요소에 따라 전초림프절 검출율의 예민도에 영향을 준다. 이들 요소 가운데 첫째는 높은 신호 대 잡음 비율(signal-to-noise ratio)을 가진 감마프로우브일수록 적은 양의 방사능이 축적되었거나 림프절이 깊은 위치에 있어도 절대적인 높은 민감도를 나타내 준다. 둘째는 측면 차폐(side shielding)이며, 셋째는 높은 분광 해상도(spectral resolution)를 가진 프로우브는 주사부위에 가까이 위치한 림프절을 식별하는데 더 유리하다. 넷째는 프로우브의 작동 각도에 따라 림프절 검출율이 달라지므로 작동자의 숙련도에 따라서도 영향이 미친다.¹⁾ 본 연구에서 사용한 Neoprobe1000[®]은 이러한 여러 가지 요소를 잘 만족 시켜주었다.

액와림프절 절제술은 3~12%에서 림프부종과 일부의 신경(intercostobrachial nerve) 절제로 5%에서 지속적인 통증을 호소하므로 액와림프절 절제환자의 선택이 중요한 것으로 생각된다.^{3,4)} 본 연구에서 림프신티그라피 및 수술 중 감마프로우브로 전초 림프절 생검시 매우 높은 특이도(100%)를 보여 유방암 환자에서 액와 절제술이 반드시 필요한지를 고려해 볼 만 할 것으로 사료된다. Krag²²⁾도 특이도 및 예민도가 모두 100%로 저자의 연구와 같은 특이도를 보고 하였다.

결론적으로 유방암 환자에서 유방림프신티그라피의 높은 전초림프절 검출율과 수술 중 감마프로우브를 이용한 전초림프절 생검에서 높은 특이도, 예민도, 및 양성 예측도와 낮은 위양성율을 보이므로 불필요한 액와림프절 절제술로 인해 유발되는

이환율, 장시간 수술, 및 비용상승 등을 감소시킬 뿐 만 아니라, 림프부종 및 유방절제술 후 동통 증후군(post-mastectomy pain syndrome) 등의 합병증을 감소시키는 유용한 검사법이 될 것으로 생각된다.

요 약

목적: 조직 검사에서 유방암으로 확진된 환자 15명(평균 연령 50.4세)을 대상으로 수술 전에 시행한 유방림프신티그라피(lymphoscintigraphy)와 수술 중 감마프로우브를 이용하여, 림프관 유입형태 및 전초림프절(sentinel lymph node)을 찾아, 전초 및 액와림프절을 각각 절제, 생검하여, 전초 림프절의 림프신티그라피 발현율, 전초림프절 전이와 액와림프절 전이의 상관 관계 등을 보고자 하였다. **대상 및 방법:** 환자의 임상병기는 병기 I-II 이었고, 4례에서 액와림프절이 축적되었다. 침습성 관암 13명, 수질암 및 포도당 풍부암이 각각 1명씩이었다. 유방림프신티그라피는 다음과 같이 시행하였다. 방사성의약품 Tc-99m antimony sulfide colloid 30~37 MBq을 총 0.4 ml 용량으로 만들어, 원발 종괴에서 2~3 mm 떨어진 위치의 12, 3, 6, 9시 방향에 각각 0.1 ml를 피내 주사하고 약 2분 동안 마사지하였다. 저에너지, 고해상도 평행 조준기를 이용하여 초기 동적 영상(10 sec/frame)을 10분간 시행하였으며, 이어서 5분 간격으로 30~60분에 걸쳐 초기 정적영상을 얻었고, 주사 후 2시간에 지연영상을 획득하였으며, 각각의 영상을 비교하여 전초림프절과 유입 림프관을 확인하였다. 유방림프신티그라피검사가 끝나면 즉시 수술실로 옮겨 전초림프절이라고 판독된 부위를 감마프로우브로 찾아 림프절의 계수와 배후 방사능을 측정하였고, 이 부위를 절개하여 조직을 떼어내 표지하고 생검하였으며, 그 외에 배후 방사능보다 높은 계수를 보인 부위가 있으면 따로 표지하여 조직 검사를 하였다. 모든 환자에서 원발 종양의 절제술과 액와림프절 절제술을 시행하였다. **결과:** 전체 환자 15명 가운데 14명에서 유방림프신티그라피 및 수술 중 감마 프로우브로 전초림프절이 발견되었다(전초 림프절 검출율: 93.3%). 유방림프신티그라피로 발견된 평균 전초림프절수는

2.47±2.00개였으며, 감마프로우브를 이용하여 수술로 절제된 평균 전초림프절 수는 2.36±1.96개였다. 초기 동적 유방림프신티그래피에서 전초림프절로 유입되는 림프관이 총 15명 중 3명에서 관찰할 수 있었으며(20%), 3명에서는 전초림프절이 2시간 지연 영상에서만 발견되었다(20%). 유방림프신티그래피에서 전초림프절이 나타난 시간은 평균 33.4±48.4분이었다. 전초림프절의 조직 생검 결과 14명 가운데 7명의 전초림프절에서 전이 소견이 관찰되었고(50%), 이 중 5명 환자의 액와림프절에서 전이가 보였다(예민도: 71.2%). 그러나 전초림프절에 전이가 있었던 7명 가운데 2명은 액와림프절에서 전이 소견은 관찰되지 않았다. 전초림프절에 전이가 없었던 7명 환자에서는 모두 액와림프절에서도 전이 소견을 관찰할 수 없었다(특이도: 100%). 유방림프신티그래피 및 수술 중 감마프로우브로 전초림프절을 발견할 수 없었던 1명에서 액와절제술 후 액와림프절 조직에서 림프절에 전이가 관찰되었다. **결론:** 따라서 유방암 환자에서 유방림프신티그래피와 수술 중 감마프로우브를 이용한 전초림프절 생검은 액와림프절 전이 평가에 있어 높은 예민도와 특이도를 나타내므로 불필요한 액와림프절 절제술을 줄이는데 도움이 될 것이다.

참 고 문 헌

- 1) Tiourina T, Arends B, Huysmans D, Rutten H, Lemaire B, Muller S. Evaluation of surgical gamma probes for radioguided sentinel node localization. *Eur J Nucl Med* 1998;25:1224-31.
- 2) Cascinelli N, Greco M, Bufalino R, Clemente C. Prognosis of breast cancer with axillary lymph node metastasis after surgical treatment only. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1987;23:795-9.
- 3) Kissin MW, Querci della Rovere G, Easton D, Westbury G. Risk of lymphedema after the treatment of the breast cancer. *Br J Surg* 1986; 73:580-4.
- 4) Larson D, Weinstein M, Goldberg I. Edema of the arm as a function of the extent of axillary surgery in patient with stage I-II carcinoma of the breast treated with primary radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986;12:1575-82.
- 5) Alazraki NP, Eshima D, Eshima LA, Herda SC, Murray DR, Vansant JP, et al. Lymphoscintigraphy, the sentinel node concept, and the intraoperative gamma probe in melanoma, breast cancer, and other potential cancers. *Semin Nucl Med* 1997;27:55-67.
- 6) Ege GN. Internal mammary lymphoscintigraphy in breast carcinoma: a study of 1072 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1977;2:755-61.
- 7) Cabanas RM. An approach for the treatment of penile cancer. *Cancer* 1977;39:456-66.
- 8) 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.
- 9) Albertini JJ, Curse CW, Rapaport D. Intraoperative radiolymphoscintigraphy improves sentinel lymph node identification for patients with melanoma. *Ann Surg* 1996;223:217-24.
- 10) Pijpers R, Borgstein PJ, Meijer S, Hosekstra AS, van Hattum LH, Teule GJJ. Sentinel node biopsy in melanoma patients: Dynamic lymphoscintigraphy followed by intraoperative gamma probe and vital dye guidance. *World J Surg* 1997;21: 788-93.
- 11) O'Brien CJ, Uren RF, Thompson JF, Howman-Giles RB, Petersen-Schaefer K, Shaw HM, et al. Prediction of potential metastatic sites in cutaneous head and neck melanoma using lymphoscintigraphy. *Am J Surg* 1995;170:460-6.
- 12) Pagnanelli G, DeCicco C, Cremonesi M, Prisco G, Calza P, Luini A, et al. Optimized sentinel node scintigraphy. *Q J Nucl Med* 1998;42:49-53.
- 13) Jager PL, Doting MHE, Jansen L, Nieweg OE, Hoefnagel CA, Valdes Olmos RA, et al. Sentinel node localization in breast cancer (abstract). *Eur J Nucl Med* 1998;25:838.
- 14) Pijpers R, Meijer S, Hoekstra OS, Collet GJ, Comans EFI, Boom RPA, et al. Impact of lymphoscintigraphy on sentinel node identification with Tc-99m colloidal albumin in breast cancer. *J Nucl Med* 1997;38:366-8.
- 15) Valdes Olmos RA, Hoefnagel CA, Nieweg OE, Jansen L, Rutgers EJT, Borger J, et al. Lymphoscintigraphy in oncology: a rediscovered challenge. *Eur J Nucl Med* 1999;26(Suppl):S2-S10.
- 16) Uren RF, Howman-Giles RB, Thopson JF, Malouf D, Ramsey-Stewart G, Niesche FW, et

- al. Mammary lymphoscintigraphy in breast cancer. *J Nucl Med* 1995;39:1775-80.
- 17) Pijpers R, Collet GJ, Meijer S, Hoekstra OS. The impact of dynamic lymphoscintigraphy and gamma probe guidance on sentinel node biopsy in melanoma. *Eur J Nucl Med* 1995;22:1238-41.
- 18) Taylor AT, Murray DR, Herda SC, Vansant JP, Alazraki NP. Dynamic lymphoscintigraphy to identify the sentinel and satellite nodes. *Clin Nucl Med* 1996;21:755-8.
- 19) Krag DN, Weaver DL, 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.
- 20) Matsubara S, Umehara I, Shibuya H. Radionuclide lymphoscintigraphy performed on the mastectomized chest wall. *Cancer* 1986;58:1225-30.
- 21) Foster RS Jr. The biologic and clinical significance of lymphatic metastases in breast cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 1996;5:79-104.
- 22) Krag DN. Gamma-probe-guided resection of axillary sentinel nodes. Presented at the 48th annual symposium of the Society of Surgical Oncology, March 23-25, 1995, Boston, MA.