

## **Identyfikacja węzła wartowniczego u chorych na raka piersi z użyciem metody ferromagnetycznej SentiMag®. Ocena przydatności i ograniczeń w materiale własnym**

Sentinel lymph node (SLN) identification in breast cancer patients, using SentiMag® ferromagnetic method. Assessment of usefulness and limitations in group of our own patients

Andrzej Lorek<sup>1</sup>, Ewa Szlachta-Świątkowska<sup>1</sup>, Agnieszka Boratyn-Nowicka<sup>2</sup>, Andrzej Lekstan<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Klinika Chirurgii Onkologicznej, Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

<sup>2</sup> Klinika Onkologii Klinicznej, Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

<sup>3</sup> Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Naczyniowej i Transplantacyjnej, Wydział Lekarski w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

### **STRESZCZENIE**

**CEL PRACY:** Celem pracy była ocena wielkości sygnału w węźle wartowniczym (WW) w zależności od: budowy piersi według American College of Radiology (ACR), wieku, obecności blizn i czasu od podania znacznika.

**MATERIAŁ I METODY:** Badaniem objęto 161 procedur biopsji WW. W badanej grupie było 14 chorych z obecnością blizn.

**WYNIKI:** Analizując wpływ budowy piersi według ACR i czas od podania znacznika do wielkości sygnału w WW, stwierdzono istotną statystycznie dodatnią korelację między wielkością sygnału a czasem podania znacznika w grupie chorych z typem budowy 1 i 2 według ACR. W grupie z 3 i 4 typem według ACR nie stwierdzono istotnej korelacji. Wielkość sygnału w WW w stosunku do wieku chorych wykazała istotną statystycznie ujemną korelację wielkości sygnału w WW w całej grupie oraz z ACR 1. Analiza 14 chorych z obecnością blizn wykazała znamienne statystycznie niższą wielkość sygnału w WW.

**WNIOSKI:** Stwierdzono, że czas od podania Sienna+® wpływa na wielkość sygnału w WW w stosunku do budowy piersi według ACR w przypadku typów 1 i 2, a w 3 i 4 brak takiej korelacji. Wydaje się, że u chorych w starszym wieku, a zwłaszcza z typem budowy 1 według ACR, można spodziewać się niższych wartości impulsów w WW. U chorych, u których wcześniej przeprowadzono zabiegi w zakresie kwadrantów górno-zewnętrznych można spodziewać się niższych wartości impulsów w WW.

### **SŁOWA KLUCZOWE**

biopsja węzła wartowniczego, rak piersi, superparamagnetyczne cząstki tlenku żelaza, SentiMag®, budowa piersi według American College of Radiology (ACR), blizny po zabiegach diagnostycznych gruczołów piersiowych

Received: 15.08.2016

Revised: 27.10.2016

Accepted: 06.11.2016

Published online: 12.12.2016

**Adres do korespondencji:** Dr n. med. Andrzej Lorek, Klinika Chirurgii Onkologicznej, Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Ceglana 35, 40-514 Katowice, tel. +48 32 358 13 15, e-mail: ajlorek@o2.pl

Copyright © Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach  
www.annales.sum.edu.pl

## ABSTRACT

**OBJECTIVE:** The paper aims to assess SLN signal intensity, depending on: breast density according to ACR (American College of Radiology), age, the presence of scars and the time from tracer administration.

**MATERIAL AND METHODS:** The study encompassed 161 SLN biopsies. The study group included 14 patients with scars.

**RESULTS:** Analysing the influence of ACR-based breast density and the time from tracer administration on the SLN signal intensity, a statistically positive correlation was found between signal intensity and the time from tracer administration in patients with ACR levels 1 and 2. In the ACR level 3 and 4 groups, no significant correlation was found. SLN signal intensity in relation to the patients' age indicated a statistically significant negative correlation of SLN signal intensity in the entire group and in ACR 1. The analysis of 14 patients with scars demonstrated a statistically significant lower SLN signal intensity.

**CONCLUSIONS:** It was found that the time from Sienna+® administration affects SLN signal intensity in relation to ACR-based breast density types 1 and 2. No such correlation was observed in density types 3 and 4. Elderly patients, especially with ACR-based breast density types 1 and 2, are more likely to present lower values of SLN impulses. Patients who had earlier surgical interventions within the upper external quadrants are more likely to present lower values of SLN impulses.

### KEY WORDS

Sentinel lymph node biopsy, breast cancer, superparamagnetic particles of iron oxide, breast density according to the American College of Radiology (ACR)

## WSTĘP

Ocena węzła wartowniczego (WW) we współczesnej chirurgii raka piersi podlega stałej weryfikacji od 2001 r., kiedy sformułowano jej podstawowe zasady [1]. Obecnie procedura ta jest standardowym postępowaniem diagnostycznym w chirurgicznym leczeniu raka piersi w przypadku klinicznie i radiologicznie niepodejrzanych węzłów chłonnych. Poza podstawową metodą z użyciem znacznika izotopowego i gamma-kamery, w ostatnich latach (od 2012 r.) stosowana jest metoda SentiMag® wykorzystująca do identyfikacji węzła wartownika superferromagnetyk, podawany w formie koloidu Sienna+® zawierającego superparamagnetyczne cząstki tlenku żelaza pokryte karboksydekstranem. Cząstki te, absorbowane przez naczynia węzłów chłonnych, umożliwiają śródoperacyjną lokalizację, dzięki sondzie SentiMag®. Średnica cząstek, łącznie z powłoką organiczną, wynosi 60 nm. Takie wymiary dają pewność zatrzymania cząstek w węzłach chłonnych. Dodatkowo ich czarnobrazowe zabarwienie pozwala na wzrokowe uwidocznienie węzła w polu operacyjnym. Badania kliniczne i z udziałem chorych w 12 krajach europejskich wykazały analogiczną wartość metody SentiMag® w porównaniu z metodą standardową z użyciem gamma kamery i radioznacznika (Technetu (<sup>99m</sup>Tc) samodzielnie lub w połączeniu Tc (<sup>99m</sup>) z niebieskim barwnikiem) [2,3,4,5,6]. Niewątpliwą zaletą SentiMag® jest możliwość jej stosowania przez chirurga w ośrodkach niemających dostępu do radioizotopu, do tej pory pozba-

wionych możliwości wykonywania omawianej procedury. Pozwala to na nowoczesne leczenie chorych na raka piersi [7].

## CEL

Celem pracy jest ocena wpływu budowy piersi według American College of Radiology (ACR), obecności blizn po wcześniejszych zabiegach, wieku chorych oraz czasu podania ferromagnetyku na zdolność identyfikacji WW przy użyciu metody SentiMag® w materiale własnym.

## MATERIAŁ I METODA

Materiał stanowiła grupa 161 zabiegów identyfikacji WW przy użyciu metody sentimag wykonanych od lutego 2014 r. do marca 2016 r. w Klinice Chirurgii Onkologicznej Uniwersyteckiego Centrum Okulistyki i Onkologii w Katowicach. Analizie poddano parametry takie, jak wielkość sygnału w WW mierzona śródoperacyjnie impulsami z sondy SentiMag®, w zależności od:

- Budowy piersi według ACR: 1) tłuszczowa, 2) tłuszczowo-gruczołowa, 3) gruczołowo-tłuszczowa, 4) gruczołowa, w korelacji z czasem podania ferromagnetyku.
- Wiek chorych w powiązaniu z ACR.
- Obecności blizn po wcześniejszych zabiegach.

U każdej chorej przed kwalifikacją do identyfikacji WW, poza badaniem przedmiotowym, przeprowadzono ocenę regionalnych węzłów chłonnych w badaniu usg. Cecha (c) N0 kwalifikowała przypadki operacyjne do procedury WW. Czas od podania ferromagnetyku do procedury usunięcia WW wynosił od 1 do 12 godz. Zwłoka dłuższa niż zalecana przez producenta (ok. 20 minut) wynikała z tego, że część chorych nie zmieściła się w dziennym planie zabiegów, część wymagała przed kwalifikacją dodatkowych badań z powodu chorób towarzyszących, mimo wcześniejszego podania znacznika. Podawano 2 ml koloidu Sienna+® rozpuszczone w 3 ml soli fizjologicznej. Standardowo ferromagnetyk był wstrzykiwany pod otoczkę brodawki sutkowej. Śródoperacyjnie mierzono aktywność ferromagnetyku w węźle/węzłach wartowniczych impulsami z sondy SentiMag® (zakres impulsów z sondy – 0–9999) oraz dokonywano odczytu tła po usunięciu WW. Wartości te odnotowywano w protokole operacyjnym. Zgodnie z aktualnie obowiązującymi zaleceniami pobierano 1 WW, plus 1–2 węzły o najwyższym potencjale impulsów.

## ANALIZA STATYSTYCZNA

Rodzaj rozkładu poszczególnych wartości zmiennych ciągłych ustalono przy użyciu testu Shapiro-Wilka. Żadna ze zmiennych ciągłych nie posiadała rozkładu zbliżonego do normalnego. Testy U Manna-Whitneya i Kruskala-Wallisa zastosowano w celu porównania zmiennych ciągłych w grupach. Aby określić znamienne zależności po wykonaniu analizy wariancji, stosowano testy post hoc (test RIR Tukeya). W przypadku zmiennych dyskretnych otrzymane wyniki porównano przy użyciu testu niezależności chi-kwadrat oraz testu dokładnego Fishera, jeżeli liczebność grup była mała. Korelację pomiędzy zmiennymi badanymi z użyciem testu korelacji rang Spearmana. Poziom istotności statystycznej, przy których różnice uznawano za znamienne statystycznie, przyjęto dla wartości  $p < 0,05$ .

## WYNIKI

Wykonano 161 procedur usunięcia WW u 159 chorych (mediana wieku  $61 \pm 11$  lat). Ogółem poszukiwany węzeł wartownik zidentyfikowano u 157 chorych (98,7%) badanych, natomiast u 2 (1,2%) nie udało się go rozpoznać. Mediana usuniętych WW w każdej procedurze  $3 \pm 1$ . Mediana czasu od podania znacznika Sienna+® do procedury usunięcia WW dla całej grupy wyniosła 5 godz.  $\pm 2$ . Mediana impulsów

sentimag w WW w całej grupie  $1500 \pm 2511$ . W badanej grupie było 14 chorych z obecnością blizn po wcześniejszych zabiegach (nie związanych z obecną procedurą), zlokalizowanych w kwadrantach górno-zewnętrznych.

**Tabela I.** Analiza korelacji liczby impulsów sentimag w zależności od czasu podania oraz wieku chorych w grupach ACR oraz w całej populacji badanej (analiza korelacji rang Spearmana)

**Table I.** Correlation analysis of number of Sentimag impulses depending on administration time and patients' age in ACR groups and in entire study population (Spearman's rank correlation analysis)

Impulsy sentimag	Czas od podania R(p)	Wiek R(p)
Bez podziału na grupy	0,3260 (< 0,01)	-0,2181 (< 0,01)
ACR1	0,7517 (< 0,01)	-0,2181 (< 0,01)
ACR2	0,4144 (< 0,01)	-0,1859 (NS)
ACR3	0,1017 (NS)	-0,0777 (NS)
ACR4	0,2413 (NS)	-0,2671 (NS)

R – współczynnik korelacji

**Tabela II.** Analiza korelacji liczby impulsów sentimag w zależności od czasu podania w grupach chorych z bliznami oraz bez ich występowania (analiza korelacji rang Spearmana)

**Table II.** Correlation analysis of number of Sentimag impulses depending on administration time in groups of patients with scars as well as in groups without such pathologies. (Spearman's rank correlation analysis)

Impulsy sentimag	Czas od podania R(p)
Obecne blizny	0,4854 (NS)
Brak blizn	0,3417 (< 0,01)

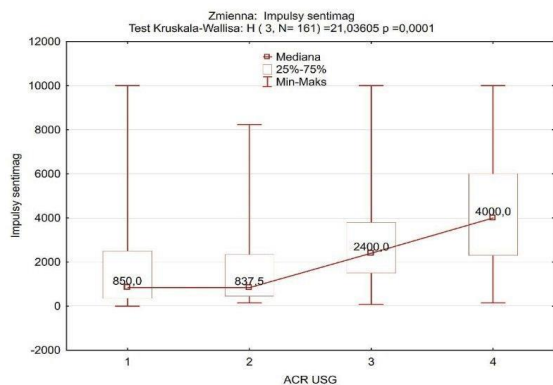
R – współczynnik korelacji

**Tabela III.** Porównanie liczby impulsów sentimag w poszczególnych grupach ACR (test Kruskala-Wallisa)

**Table III.** Comparison of number of sentimag impulses in individual ACR groups (Kruskal Wallis test)

ACR	Impulsy sentimag mediana $\pm$ IR (zakres)	p
ACR1	850 $\pm$ 2140 (0–9999)	< 0,01
ACR2	838 $\pm$ 1890 (150–8230)	
ACR3	2400 $\pm$ 2300 (76–9999)	
ACR4	4000 $\pm$ 3700 (152–9999)	

ACR USG	P (impulsy) (test RIR Tukeya)
1 vs 2	NS
1 vs 3	< 0,05
1 vs 4	< 0,01
2 vs 3	< 0,01
2 vs 4	< 0,01
3 vs 4	NS



Ryc. 1. Zmienna: Impulsy sentimag. Test Kruskala-Wallisa: H (3, N = 161) = 21,03605 p = 0,0001.

Fig. 1. Number of sentimag impulses in individual ACR groups.

Tabela IV. Porównanie wieku w poszczególnych grupach od ACR (test Kruskala-Wallisa)

Table IV. Comparison of age in individual ACR groups (Kruskal-Wallis test)

ACR USG	P (wiek) (test RIR Tukeya)
1 vs 2	NS
1 vs 3	< 0,01
1 vs 4	< 0,01
2 vs 3	< 0,01
2 vs 4	< 0,01
3 vs 4	< 0,05

ACR	Wiek mediana ± IR (zakres)	P
ACR1	64 ± 8 (47–86)	< 0,01
ACR2	62 ± 8 (32–83)	
ACR3	56 ± 11 (32–73)	
ACR4	47 ± 12 (32–55)	

## OMÓWIENIE I DYSKUSJA

Węzeł wartowniczy jest podstawową procedurą diagnostyczną w chirurgicznym leczeniu raka piersi, w przypadku klinicznie i radiologicznie niepodważalnych węzłów chłonnych. Dotychczas „złotym standardem” umożliwiającym jego identyfikację była metoda z użyciem gammakamery i radioznacznika Technetu ( $^{99m}\text{Tc}$ ) samodzielnie lub w połączeniu barwnikiem. Od kilku lat stosowana jest metoda SentiMag® wykorzystująca do identyfikacji węzła wartownika superferromagnetyk podawany w formie koloidu. Metoda umożliwia oznaczanie WW w ośrodkach niemających dostępu do radioznacznika. Wyniki

identyfikacji WW z użyciem metody SentiMag® są porównywalne z metodą tradycyjną.

W ocenianej grupie 161 procedur identyfikacji WW za pomocą metody SentiMag®, wykonanej u 159 chorych, stwierdzono istotną statystycznie dodatnią korelację wielkości sygnału mierzonego liczbą impulsów w WW w stosunku do czasu podania znacznika w całej grupie, oraz w 1 i 2 typie budowy piersi według ACR (tab. I). Wielkość sygnału zwiększała się wyraźnie wraz z upływem czasu od podania znacznika do zbiegu w przypadku chorych z tłuszczową i tłuszczowo-gruczołową budową piersi i różniła się istotnie w stosunku do grupy chorych z ACR 3 i 4, gdzie wielkość sygnału w WW nie miała związku z czasem podania znacznika (tab. I). Analizując wiek chorych, obserwowano ujemną korelację wielkości sygnału w WW w całej grupie, a istotnie w ACR 1 (tab. I). Czyli wielkość sygnału malała w miarę wzrostu wieku w całej grupie i była istotna w ACR 1. Wydaje się to uzasadnione, biorąc pod uwagę fakt, że względna ilość tkanki gruczołowej zmniejsza się wraz z wiekiem kosztem tkanki tłuszczowej i włóknistej. Jednocześnie stwierdzono znikającą różnicę między wiekiem chorych a poszczególnymi typami budowy według ACR, przy czym korelacja między wiekiem chorych z ACR 1 a ACR 2 nie była istotna statystycznie (tab. IV). Zaobserwowano statystycznie znikającą różnicę w liczbie impulsów w poszczególnych typach ACR (tab. III, ryc. 1), przy czym liczba impulsów nie różniła się istotnie między ACR 1 i ACR 2 oraz między ACR 3 i ACR 4 (tab. III). W piśmiennictwie można znaleźć opracowania analizujące oznaczenie WW, ale w odniesieniu do tradycyjnej metody z użyciem radioznacznika, w połączeniu lub bez barwnika. Biorąc pod uwagę mechanizm mapowania, w przypadku metody tradycyjnej (roztwór albuminy, znakowany technetem  $^{99m}$ , średnica cząsteczki  $\leq 80$  nm) oraz SentiMag® (koloid Sienna+® zawierający superparamagnetyczne cząstki tlenku żelaza pokryte karboksydekstranem, średnica cząsteczki 60 nm), z fizycznego punktu widzenia przemieszczania się znacznika proces ten wydaje się przebiegać podobnie w obu metodach. Zatem przypuszczalnie można znaleźć analogie między metodami SentiMag® i tradycyjną z użyciem radioznacznika. Tafral i wsp. w analizie 523 procedur WW wykazali, że wiek chorych miał wpływ na zdolność identyfikacji WW na podstawie metody podwójnej z użyciem radioznacznika i barwnika [8]. Cox i wsp. wskazują, że zwiększenie ilości tkanki tłuszczowej może mieć wpływ na skuteczność identyfikacji węzłów wartowniczych, a także wpływać niekorzystnie na liczbę uzyskiwanych wyników fałszywie ujemnych. Podają, że w przypadku BMI powyżej 30 prawdopodobieństwo identyfikacji WW zmniejsza się, a liczba wyników fałszywie ujemnych zwiększa w porównaniu z chorymi o mniejszej masie ciała [9]. Podobnie Haut i wsp. zaobserwował różnice w wizualizacji węzła

wartowniczego w badaniu scyntygraficznym u chorych z piersiami o przewodze tkanki gruczołowej, w porównaniu z pacjentkami z piersiami o przewodze tkanki tłuszczowej (96% vs 71%) [10]. Z kolei Hughes i wsp. uważają, że otyłość nie ma wpływu na identyfikację WW oraz liczbę wyników fałszywie ujemnych [11].

W badanej grupie stwierdzono, że w przypadku 1 i 2 typu budowy piersi według ACR liczba impulsów w WW zwiększała się wraz z wydłużeniem czasu od podania znacznika metodą SentiMag®. Odniesienie do metody tradycyjnej może być utrudnione, ze względu na specyfikę radioznacznika, w związku ze zmianą jego aktywności w czasie (okres połowicznego rozpadu). R. Sutton i wsp., analizując 216 procedur identyfikacji WW, doszli do wniosku, że szansa znalezienia węzła wartowniczego w czasie zabiegu nie wzrasta wraz z wydłużeniem czasu od podania koloidu izotopu technetu 99m [12]. Wyniki Bergkvista pokazują, że lepsze rezultaty uzyskuje się wykonując procedurę WW w dniu podania znacznika, niż dzień później [13]. Z kolei Lamichhane i wsp., podając znacznik dzień wcześniej, z powodzeniem identyfikowali WW w dniu następnym [14].

W badanej grupie było 14 chorych, u których wykonywano w przeszłości zabiegi terapeutyczne bądź diagnostyczne z powodu zmian ogniskowych w piersi. U wszystkich osób blizny po przeprowadzonych zabiegach zlokalizowane były w kwadrancie górno-zewnętrznym. Analiza wielkości sygnału w WW w tej grupie wykazała znamienne niższe wartości impulsów w porównaniu z chorymi bez obecności blizn. Dodatkowo nie stwierdzono istotnej korelacji wielkości impulsów od czasu podania znacznika w porównaniu z grupą chorych bez obecności blizn, gdzie korelacja wielkości impulsów od czasu podania znacznika była znamienna. Zatem wydłużenie czasu od podania znacznika do odczytu nie wpływało na wielkość impulsów w WW w tej grupie chorych (tab. II). Sytuację tę można wytłumaczyć następująco – w następstwie wcześniej wykonywanych procedur chirurgicznych w kwadrantach górno-zewnętrznych doszło do uszkodzenia naturalnych dróg limfatycznych, co spowodowało zaburzenie fizjologicznego wpływu chłonki.

Analizę piśmiennictwa oparto na doniesieniach innych autorów w podobnych sytuacjach, ale z wykorzystaniem tradycyjnej metody z radioznacznikiem. Brak natomiast doniesień odnoszących się do zastosowania metody SentiMag®. W wielośrodkowym badaniu z zastosowaniem radioznacznika przeprowadzonym na terenie Niemiec poddano analizie wyniki identyfikacji węzła wartowniczego u 814 kobiet. Autorzy stwierdzili, że w grupie chorych po biopsji gruboigłowej

współczynnik identyfikacji wyniósł 87,4%, a w grupie osób po wcześniejszej otwartej biopsji chirurgicznej współczynnik ten wyniósł 82,8%, a różnica była znamienna statystycznie ( $p < 0,005$ ) [15]. Do podobnych wniosków doszli Yazarbas i wsp., którzy wykazali, że wcześniejsze wykonanie biopsji otwartej guza wpływa niekorzystnie na odsetek wykrywanych WW. W przypadku wycięcia guza i wtórnej identyfikacji WW skuteczność w znalezieniu WW wynosiła 95,5% wobec 99,4% bez wcześniejszej tu-morektomii [16]. W innych badaniach autorzy nie zaobserwowali różnic w identyfikacji węzłów wartowniczych pomiędzy chorymi, których poddano różnym przedoperacyjnym zabiegom diagnostycznym [17,18,19].

Haigh i wsp. na podstawie analizy 284 procedur SLNB stwierdzili, że rodzaj diagnostyki przedoperacyjnej, objętość usuniętej tkanki piersi podczas biopsji chirurgicznej czy też czas, jaki upłynął od biopsji do zabiegu podstawowego, pozostają bez wpływu na powodzenie identyfikacji węzła wartowniczego [20].

W analizowanej grupie u dwóch chorych w chwili wykonywania procedury obecny był krwiak po biopsji gruboigłowej (BG) w kwadrancie górno-zewnętrznym (mediana wieku 65,5 roku, mediana czasu od podania znacznika 4,5 godz.). W obu przypadkach nie udało się zidentyfikować WW, ponieważ w sondzie nie stwierdzono żadnego odczytu w zakresie węzłów chłonnych dołu pachowego. W obu przypadkach wykonano limfadenektomię I i II piętra dołu pachowego. W pooperacyjnym badaniu histopatologicznym nie stwierdzono obecności przerzutów w usuniętych węzłach. Możliwe, że wynaczyniona krew w obrębie krwiaka, duża zawartość hemosyderyny absorbują w całości znacznik sienna®, nie pozwalając się przemieścić drogą naczyń chłonnych dalej? Możliwe, że w takiej sytuacji trzeba podać znacznik dużo wcześniej, np. 12–16 godz. przed zabiegiem? Dwa przypadki to za mało, aby wyciągnąć znaczące wnioski, zatem potrzeba dalszych obserwacji. W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono opracowań na ten temat w odniesieniu do metody SentiMag®.

Metoda identyfikacji WW SentiMag® jest bezpieczna i dobrze tolerowana. W analizowanej grupie nie wystąpiły żadne reakcje wczesnej ani opóźnionej nadwrażliwości. U trzech chorych wstąpiło nieznaczne przebarwienie na skórze po podanym znaczniku.

Wszystkie osoby zostały objęte procedurą kontrolną, która poza badaniem klinicznym i badaniami obrazowymi w standardowych interwałach obejmuje USG węzłów chłonnych co 3 miesiące, przez pierwsze dwa lata, a następnie co 6 miesięcy przez kolejne 3. Dotychczasowe obserwacje nie wykazały wznowy węzłowej w badanej grupie.

## WNIOSKI

1. Stwierdzono, że czas od podania znacznika Sienna+® wpływa na wielkość sygnału w WW u chorych z budową piersi 1 i 2 według ACR. Czas od podania znacznika Sienna+® nie wpływa na wielkość sygnału w WW u chorych z budową piersi 3 i 4 według ACR.
2. Stwierdzono, że korelacja między wielkością sygnału w WW a wiekiem chorych znamienne zmniejsza się wraz ze wzrostem wieku chorych w całej grupie oraz u osób z ACR 1.
3. Wydaje się, że u chorych, u których wykonano uprzednio zabieg w kwadrancie górno-zewnętrznym, metoda znakowania układu chłonnego piersi metodą SentiMag® może wiązać się z mniejszym sygnałem w WW.

## PIŚMIENNICTWO

1. Schwartz G., Giuliano A., Veronesi U. Precedings of the consensus conference on the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast, April 19–22, 2001, Philadelphia, Pennsylvania. *Cancer* 2002; 94: 2542–2551.
2. Douek M., Klaase J., Monypenny I., Kothari A., Zechmeister K., Brown D., Wyld L., Drew P., Garmio H., Agbaje O., Pankhurst Q., Anninga B., Grootendorst M., Ten Haken B., Hall-Craggs M.A., Purushotham A., Pinder S. Sentinel node biopsy using a magnetic tracer versus standard technique: the SentiMAG Multicentre Trial. *Ann. Surg. Oncol.* 2014; 21(4): 1237–1245.
3. Thill M., Kurylcio A., Welter R., van Haasteren V., Grosse B., Berclaz G., Polkowski W., Hauser N. Response to Barranger E., Ihrai T., response to the article by Thill et al.: "The Central-European SentiMagstudy: Sentinel lymph node biopsy with supermagnetic iron oxide (SPIO) vs. radioisotope". *The Breast* 2014; 23(2): 175–179. *Breast* 2014; 23(5): 692.
4. Rubio I.T., Diaz-Botero S., Esgueva A., Rodriguez R., Cortadellas T., Cordoba O., Espinosa-Bravo M. The superparamagnetic iron oxide is equivalent to the Tc99 radiotracer method for identifying the sentinel lymph node in breast cancer. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2015; 41(1): 46–51.
5. Piñero-Madrona A., Torró-Richart J.A., de León-Carrillo J.M., de Castro-Parga G., Navarro-Cecilia J., Domínguez-Cunchillos F., Román-Santamaría J.M., Fuster-Diana C., Pardo-García R. Superparamagnetic iron oxide as a tracer for sentinel node biopsy in breast cancer: a comparative non-inferiority study. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2015; 41(8): 991–997.
6. Pouw J.J., Grootendorst M.R., Bezooijen R., Klazen C.A., De Bruin W.I., Klaase J.M., Hall-Craggs M.A., Douek M., Ten Haken B. Pre-operative sentinel lymph node localization in breast cancer with superparamagnetic iron oxide MRI: the SentiMAG Multicentre Trial imaging subprotocol. *Br. J. Radiol.* 2015; 88(1056): 20150634.
7. Ghilli M., MD Carretta E., Di Filippo F., Battaglia C., Fustaino L., Galanou I., Di Filippo S., Rucci P., Fantini M.P., Roncella M. The superparamagnetic iron oxide tracer: a valid alternative in sentinel node biopsy for breast cancer treatment. *Eur. J. Cancer Care* 2015; Sep 14: DOI: 10.1111/ecc.12385.
8. Tafra L., Lannin D.R., Swanson M.S., Van Eyk J.J., Verbanac K.M., Chua A.N., Ng P.C., Edwards M.S., Halliday B.E., Henry C.A., Sommers L.M., Carman C.M., Molin M.R., Yurko J.E., Perry R.R., Williams R. Multicenter trial of sentinel node biopsy for breast cancer using both technetium sulfur colloid and isosulfan blue dye. *Ann. Surg.* 2001; 233: 51–59.
9. Cox C.E., Dupont E., Whitehead G.F., Ebert M.D., Nguyen K., Peltz E.S., Peckham D., Cantor A. Age and body mass index may increase the chance of failure in sentinel lymph node biopsy for women with breast cancer. *Breast J.* 2002; 8(2): 88–91.
10. Haut J., Jacob D., Laurent E., Rubinstein M., Rahier L. Preoperative localisation and analysis (preoperative and definitive) of the sentinel node in clinical and subclinical breast carcinoma. Presented at the Second International Sentinel Node Congress, December 1–4. Santa Monica 2000 (Abstract Book p. 54).
11. Hughes M., Goffman T.G., Perry R.R., Laronga C. Obesity and lymphatic mapping with sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Am. J. Surg.* 2004; 187(1): 52–57.
12. Sutton R., Kollias J., Prasad V., Chatterton B., Grantley Gill P. Sameday lymphoscintigraphy and sentinel node biopsy for early breast cancer. *ANZ J. Surg.* 2002; 72(8): 542–546.
13. Bergkvist L., Frisell J., Liljegren G., Celebioglu F., Damm S., Thörn M. Multicentre study of detection and false-negative rates in sentinel node biopsy for breast cancer. *Br. J. Surg.* 2001; 88(12): 1644–1648.
14. Lamichane N., Shen K.W., Li C.L., Han Q.X., Zhang Y.J., Shao Z.M. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients after overnight migration of radiolabelled sulphur colloid. *Postgrad. Med. J.* 2004; 80: 546–550.
15. Schirrmester H., Kotzerke J., Vogl F., Buck A., Czech N., Koretz K., Helm G., Kreienberg R., Kühn T. Prospective evaluation of factors influencing success rates of sentinel node biopsy in 814 breast cancer patients. *Cancer Biother. Radiopharm.* 2004; 19: 784–790.
16. Yarbass U., Argon A.M., Yeniay L., Kapkac M. Problematic aspects of sentinel lymph node biopsy and its relation to previous excisional biopsy in breast cancer. *Clin. Nucl. Med.* 2009; 34(12): 854–858.
17. Tafra L., Lannin D.R., Swanson M.S., Van Eyk J.J., Verbanac K.M., Chua A.N., Ng P.C., Edwards M.S., Halliday B.E., Henry C.A., Sommers L.M., Carman C.M., Molin M.R., Yurko J.E., Perry R.R., Williams R. Multicenter trial of sentinel node biopsy for breast cancer using both technetium sulfur colloid and isosulfan blue dye. *Ann. Surg.* 2001; 233: 51–59.
18. Luini A., Galimberti V., Gatti G., Arnone P., Vento A.R., Trifirò G., Viale G., Rotmensz N., Fernandez J.R., Gilardi D., Paganelli G. The sentinel node biopsy after previous breast surgery: preliminary results on 543 patients treated at the European Institute of Oncology. *Breast Cancer Res. Treat.* 2005; 89: 159–163.
19. Celebioglu F., Frisell J., Danielsson R., Bergkvist L. Sentinel node biopsy in non-palpable breast cancer and in patients with a previous diagnostic excision. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2007; 33: 276–280.
20. Haigh P.I., Hansen N.M., Qi K., Giuliano A.E. Biopsy method and excision volume do not affect success rate of subsequent sentinel lymph node dissection in breast cancer. *Ann. Surg. Oncol.* 2000; 7: 21–27.