
原 著

乳癌に対する外来局所麻酔下での
ハンディ型 γ プローブによる
センチネルリンパ節生検の検討

藤原 郁也^{*1}, 永田 啓明¹, 多加 喜航¹, 石原 駿太¹
下村 雅律¹, 岡山 徳成¹, 沢辺 保範¹, 鴻巣 寛¹
岸本 光夫²

¹綾部市立病院外科

²京都府立医科大学大学院医学研究科人体病理学

Handy-type Gamma Probe-guided Sentinel Lymph Node Biopsy for
Breast Cancer under Ambulatory Local Anesthesia

Ikuya Fujiwara¹, Hiroaki Nagata¹, Wataru Takaki¹, Syunta Ishihara¹
Masanori Shimomura¹, Tokunari Okayama¹, Yasunori Sawabe¹,
Hiroshi Kohnosu¹ and Mitsuo Kishimoto²

¹Department of Surgery, Ayabe City Hospital

²Department of Surgical Pathology,

Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science

抄 録

我々は臨床的腋窩リンパ節転移陰性乳癌の手術に先立ち、外来の局所麻酔下で、ハンディ型 γ プローブを用いたRI・色素併用法でのセンチネルリンパ節生検(SNB)と、永久切片による転移診断を行っている。その成績を報告する。両側乳癌4例を含む99例、103病変に対してSNBを行った。同定率は100%で、その同定パターンは、RIかつ色素法で検出:65例(63.1%)、RI法のみで検出:37例(35.9%)、色素法のみで検出:1例(1.0%)であった。SN転移は、Macrometastasis:21例(20.4%)、micrometastasis:8例(7.8%)、ITC:5例(4.9%)であった。SNB後腋窩リンパ節郭清を省略した80例では、観察期間中央値は33ヶ月で、腋窩リンパ節再発は無かった。本法は2回の手術を要するが、精度の高いSNBと転移診断が可能で有用な方法である。

キーワード:乳癌, センチネルリンパ節生検, 局所麻酔。

Abstract

Prior to surgery for clinically node-negative breast cancer, we diagnosed metastases on the basis of permanent sections and sentinel lymph node biopsy (SNB) using the combined radio isotope (RI)/blue dye method with a hand-type gamma probe under ambulatory local anesthesia. SNB was performed for 99 patients with 103 lesions, including 4 patients with bilateral breast cancer. We achieved an identification rate of 100% , in which the identification pattern included detection by RI and blue-dye in 65 patients (63.1%), detection by RI alone in 37 patients (35.9%), and blue-dye alone in one patient (1.0%). Sentinel lymph node metastasis was macrometastasis in 21 patients (20.4%) , micrometastasis in 8 patients (7.8%), and isolated tumor cells in 5 patients (4.9%). In the 80 patients who did not undergo post-SNB axillary lymph node dissection, the median observation period was 33 months and there were no recurrences in the axillary lymph nodes observed. Although the present procedure requires two surgeries, it is a useful method that enables metastasis detection and highly accurate SNB.

Key Words: Breast cancer, Sentinel lymph Node biopsy, Local anesthesia.

緒 言

乳癌に対する腋窩リンパ節の扱いとして、センチネルリンパ節生検 (SNB) は広く普及しているが、その同定法・リンパ節転移の診断法については、施設間において大きな差がある¹⁾。

同定法はラジオアイソトープ (RI)・色素併用法が最も同定率が高く、正確であるとされているが¹⁻³⁾、RIを取り扱える施設には制限があり、CTでのリンパ管造影や、インドシアニンググリーン (ICG) 蛍光法などの RI を用いない同定法も開発されている⁴⁾⁵⁾。

SN の転移診断法は、術中の病理診断や One-Step Nucleic Acid Amplification (OSNA) 法により行われていることが多い⁶⁾。しかし、手術日に病理医の確保が必要であり、常勤の病理医が居ない施設では手術日に制限がある。また、OSNA 法の機器導入には相当数の乳癌手術症例がある施設に限られている。いずれにしても、精度の高い SN の転移診断のためには、正確に SN を同定・採取し、2 mm を越える大きさの転移巣を検出することが必要である⁷⁾⁸⁾。

我々は、外来での局所麻酔下にてハンディ型 γ プローブを用いた RI・色素併用法による SNB と、パラフィン包埋切片から H.E. 染色と CK19 に対する免疫組織化学染色による転移診断を行っている。これは、SNB と乳房に対する手術で、2 回の手術を行うことになる。しかし、正確な

SN 診断を行えること、また、SN の転移状況から、症例により術前化学療法 (NAC: neo adjuvant chemotherapy) の要否や、内容を決定するための重要な情報が得られるという利点がある⁹⁻¹¹⁾。今回はその成績について報告する。

対象と方法

SNB の適応は初発乳癌で針生検で組織学的に乳癌の確定診断が得られている患者とした。腫瘍径は T3 までとし、腋窩リンパ節の評価は、触診・超音波検査・CT にて転移を疑わせる所見がないもの (cN0) とした。また、超音波検査で腫大したリンパ節が見られた場合は穿刺吸引細胞診を行い悪性所見が無いものとした。

患者背景は以下の通りである。2010年4月から2015年2月までに、両側乳癌4例を含む99例 (女:男=97:2)、103病変であった。平均年齢は 61.5 ± 14.5 歳 (mean ± SD, 中央値: 63 歳, 31~89 歳) であった。腫瘍径は、Tis: 15 例 (14.5%), T1: 52 例 (50.5%), T2: 32 例 (31.1%), T3: 4 例 (3.9%) であった。

外来での局所麻酔による RI・色素併用法による SNB は以下の通りである。

RI 室にて、^{99m}Tc フチン酸を、65~75 MBq/0.5 ml に調整し、その 0.3 ml を乳輪皮内または腫瘍直上皮内に投与し軽くマッサージした。リンフォシンチグラフィを行い、リンパ節に RI の集積を確認後、同時に RI 室にてハンディ型 γ プ

ローブ（センチプローブ[®]，日本メジフィジックス）を用いて，ピンポイントでリンパ節の位置を確認した。

続いて手術室に移動し，インジコカルミン：4 ml と 2%リドカイン：1 ml の混合液を乳頭下組織に投与し，乳頭部を軽くマッサージした。あらかじめ，γプローブにてマーキングしておいた腋窩部に，1%リドカイン：10～20 ml にて局所麻酔を行い，2～4 cm の皮切から SNB を行った。SN の同定率，同定様式，個数，色素投与から閉創までの手術時間，出血量，術後合併症を検討した。

採取した SN は，10%緩衝ホルマリン固定後，2 mm 厚に細切したすべてのスライスの標本を作製し，パラフィン包埋切片から H.E. 染色と CK19 に対する免疫組織化学染色（Dako. clone RCK108）標本を作製し観察した。SN の病理診断確定は 6 日以内に行い，SNB の次の週には乳房に対する手術，あるいは NAC を開始した。

転移巣が見られた場合，その大きさを計測し，micrometastasis 以下の場合は腋窩リンパ節郭清（ALND）を省略した。ALND 省略例で，乳房温存手術例では，乳房照射を行ったが，腋窩照射は行わなかった。ホルモンレセプター（HR）陽性例にはホルモン療法を追加し，陰性例では原則的にガイドラインに沿った薬物療法を追加した⁸⁾。術後は 2～3 ヶ月に一度の診察，6～12 ヶ月に一度の CT または超音波検査を行い，腋窩・領域リンパ節再発の有無を観察した。

結 果

1. SNB の同定率

全例で SN が同定可能で，同定率は 100% であった。平均 SN 摘出数は， 1.7 ± 0.86 個（1～5 個）であった。

SN の同定様式は，RI かつ色素の取り込み有り で同定されたもの：65 例（63.1%），RI のみの取り込み有り で同定されたもの：37 例（35.9%），色素のみの取り込み有り で同定されたもの：1 例（1.0%）であった（表 1）。以上から，RI 法のみで SNB を行った場合の同定率は 99%，色素法のみで行った場合の同定率は 64.1% であった。

色素法のみで SN が同定された 1 例は，術前 T1 の硬癌で，RI 法によるマッピングは不可能であったが，色素法により，わずかに青染された 4 mm 大の SN が同定できた。原発巣の切除標本では Invasive microcapillary carcinoma 成分が見られ，リンパ管侵襲が高度であり，その SN のほとんどが腫瘍細胞で置換されていた。それ以外の症例では RI 投与後，直後から約 40 分以内にリンフォシンチグラフィにて，腋窩リンパ節へ RI の集積を確認し，同時に RI 室においてハンディ型 γプローブにて位置が同定可能であった。

術中出血は少量のみで，手術時間は平均 28.8 ± 8.2 分（15～47 分）であった。SNB の後，術後出血・感染・リンパ瘻の合併症は無かった。

表 1 SN の同定率

	病変数 (%)		病変数
RIかつ色素取り込み有り で同定	65 (63.1)	RIのみ取り込み有り	14
RIのみ取り込み有り で同定	37 (35.9)	色素のみ取り込み有り	5
色素のみ取り込み有り で同定	1 (1.0)		

2. SNの転移

SNの転移率は、Macrometastasisとmicrometastasisを合わせると28.2%であった(表2)。Macrometastasisの21例で追加ALNDを行ったが、non-SN転移は9例(42.9%)にみられた。micrometastasisでは2例のみALNDを行ったが、non-SN転移は無かった。それ以外のmicrometastasis, ITCでは、ALNDは行わなかった。

NAC前にSNBを行ったもの19病変(両側乳

癌1例を含む)について見ると、Macrometastasisでの転移率は42.1%となった(表3)。これはHR陽性・HER2陰性乳癌であっても、腫瘍径が2cmを超える症例でNACの適応を決定するためにSNBを行って、転移陽性ならNACを行う方針とした例など、腫瘍径が大きな症例が含まれているため、全体として転移率が高くなった可能性がある。また、HR陰性・HER2陰性乳癌でも、腫瘍径が1cm前後と小さい例や、高齢者でNACの内容・適応を決定するためにSNB

表2 腫瘍径別のSN転移率

Macrometastasis: 腫瘍径2mm超

micrometastasis: 腫瘍径0.2mm超, 2mm以下

ITC (isolated tumor cells): 腫瘍径0.2mm未満

				pN1mi (sn)	pN0(i+) (sn)
T因子	腫瘍径 (cm±SD)	病変数	Macrometastasis (%)	Micrometastasis (%)	ITC (%)
Tis		15	0	0	0
T1	1.4±0.4	52	9 (17.3)	4 (7.7)	4 (7.7)
T2	3.0±0.5	32	9 (28.1)	4 (12.5)	1 (0.3)
T3	7.4±1.3	4	3 (75)	0	0
合計 (%)		103	21 (20.4)	8 (7.8)	5 (4.9)

表3 NAC前のSNBの転移率

HR (ホルモンレセプター): 免疫組織化学染色で、ERまたはPgR陽性細胞が10%以上を陽性と判定

HER2: 免疫組織化学染色 (Hercep Test) でスコア; 3+ を陽性と判定。または、2+ の場合、FISH法でHER2/CEP17比>2.2を陽性と判定

サブタイプ	病変数	SN転移陽性
HR陽性・HER2陰性	10	4
HR陽性・HER2陽性	2	1
HR陰性・HER2陽性	3	1
HR陰性・HER2陰性	4	2
合計	19	8 (42.1%)

を行った。実際には、SN 転移陽性なら、アントラサイクリン系・タキサン系薬剤の順次投与を行い、転移陰性ならそのどちらか一方のみの薬剤で NAC を行うなど、方針決定の判断材料とした⁹⁾¹⁰⁾。さらに、腫瘍径が 1 cm 前後の HER2 陽性乳癌で、SN 転移陰性のためアントラサイクリン系薬剤を省略したレジメンを選択した症例があった¹¹⁾。

3. SNB 後 ALND 省略例の成績

SNB の後、ALND を省略した 80 例において、術後平均術後観察期間は 34 ± 18.4 ヶ月（中央値：33, 8~67 ヶ月）で、腋窩・領域リンパ節再発は無かった。また、腋窩~上腕の知覚異常は無かったが、1 例で上肢浮腫がみられた。本例は術後 3 ヶ月目に患側の axillary web syndrome を生じ、その後患側上肢の浮腫が出現したが、約 4 ヶ月で自然に軽快した。

考 察

近年、cN0 の乳癌に対する SNB は広く普及し、我が国のガイドラインでも強く推奨されている⁸⁾¹²⁾¹³⁾。SNB により SN 転移陰性で ALND が省略できれば、予後を悪化させることなく ALND による合併症を回避でき、QOL 向上に寄与できる¹⁴⁾¹⁵⁾。これには、正確に SN を同定し、2 mm を越える大きさの転移巣を確実に診断することが必要である⁷⁾。

SN の同定法では、RI・色素併用法が最も同定率が高いとされ、当院でもこれを採用した⁹⁾。SN 転移診断は、術中に凍結切片による病理診断を行う方法があるが、病理医の確保の問題がある。また、OSNA 法にて行う場合、相当数の SNB 症例数がないと機器導入・運用には費用の問題がある⁷⁾。当施設は、地方の中規模病院であり、上記の 2 つの方法は困難である。そこで、患者には 2 回手術を行うことになるが、まず外来手術として局所麻酔下に SNB を先行し、SN を 2 mm 厚に細切しすべてのスライスの標本作製し、転移診断を行うこととし、2010 年より SNB を開始した。

RI・色素併用法による SN の同定率は 100% であった。RI の取り込み有りとして SN が同定さ

れたものは 99% と良好であった。特に、ハンディ型 γ プローブを RI 室に持ち運び、その場で事前に SN の位置確認が可能であり有用な方法であると考えられた。

一方、色素の取り込み有りとして SN が同定されたものは 64.1% にとどまった。日本での臨床試験では、インジコカルミン単独でも 96.5% の高い同定率が報告されている⁹⁾。一方、初期の報告ではパテントブルーでの同定率は 84%、インジコカルミンでの同定率は 75% と報告されており、これらの色素間で同定率に有意差は無いとされているが³⁾、インジコカルミンでは同定率がやや低い可能性がある。また、以前我々が報告した RI・色素併用法による SNB では、色素の取り込み有りとして SN が同定されたものは 91.5% であった²⁾。この報告では、色素としてパテントブルーを用いたが、今回はインジコカルミンを用いており、色素の違いにより同定率が悪化した可能性がある。

また、表 1 に示すように、RI・色素両方の取り込みのある SN が同定された 65 例中、この SN の他に RI のみの取り込みがある SN が 14 例 (21.5%)、色素のみの取り込みのある SN が 5 例 (7.7%) に同定されており、これらを見逃さないためにも、RI・色素併用法が精度の高い SN 同定のために必要であると考えられる¹⁶⁾¹⁷⁾。

SN の転移診断については、標準的な検索法は定められていない。しかし、2 mm を越える大きさの転移巣を確実に診断するためには、少なくとも 2 mm 厚に細切したすべてのスライスの標本作製する必要があり、当院でもこれを採用した。それによる SN 転移率は、表 2 に示すように過去の報告と比較しても妥当な数値であると考えられる¹²⁾¹⁴⁾。

一方、当施設で SNB を開始した当時は、micrometastasis, ITC の臨床的意義は明確では無かったため、これらを検出するために免疫組織化学染色も併用し SN 転移診断を行った。それにより、micrometastasis, ITC までも検出可能であった。しかし、現在では免疫組織化学染色でしか発見できないような微細な転移巣の臨床的意義は少ないと考えられるように

なっており、免疫組織化学染色を継続するかどうか検討中である⁷⁾¹⁸⁻²⁰⁾。ただし、IBCSG 23-01の結果から、micrometastasisならALNDを省略できると考えられ⁸⁾²¹⁾、正確にMacrometastasisとmicrometastasisを区別するために、は免疫組織化学での転移巣の検出、その大きさの測定は有用である可能性がある。

また、あらかじめSNBで腋窩リンパ節の転移の有無を把握することには、いくつかの利点がある。

その一つは、補助化学療法に関する点である。乳癌治療の一環として、補助化学療法を行うかどうかは、重要な問題である。補助化学療法の再発抑制効果は、術前または術後に行っても同等であり、術前に化学療法の適応が決まっていればNACを行ってもよいとされている⁸⁾。

ER陽性・HER2陰性乳癌では、主に病理学的因子から再発リスクを推定し補助化学療法の適応を決定する。その病理学的因子の中でもリンパ節転移の有無は重要であり、転移陽性なら化学療法が考慮される。また、ER陰性乳癌やHER2陽性乳癌は、再発リスクが非常に低い場合以外は補助化学療法を行う。その場合、リンパ節転移陽性であれば、アントラサイクリン系にタキサン系薬剤を追加するレジメンが考慮される⁹⁾¹⁰⁾。HER2陽性乳癌でも、3 cm以下の腫瘍径でリンパ節転移陰性であればアントラサイクリン系薬剤を省略したレジメンも考慮できる可能性がある¹¹⁾。以上のように、SNBによってあらかじめリンパ節転移の有無を知ること

NACの適応・内容を決定に役立つと考えられる。

さらに、ALNDの適応に関する点である。Z 0011の結果から、H.E.染色による病理検索でのSN転移が2個以下であり、乳房照射を行う乳房温存手術で術後薬物療法を行う場合であれば、ALNDを省略しても無病生存率・全生存率は悪化しないとされている²²⁾。ただし本試験には症例集積数・イベント数が少ない、SN転移陽性が対象であるがその約40%はmicrometastasisであったなどの問題点があり、本試験の条件を満たす症例すべてでALNDを省略するには慎重であるべきである。今後、我々はZ 0011の結果も患者に情報提供し、あらかじめSNBを行い転移診断を行っておくことで、全身麻酔下での乳房への手術の前に、ALNDを行うかどうか、患者も交えて相談し方針決定を行うことを考慮している。

結 語

外来局所麻酔下でのRI・色素併用法によるSNBは、2回の手術を行うという欠点があるものの、精度の高いSN検出と転移診断が可能であり、さらに、SN転移状況から補助療法の適応・内容決定に重要な情報がえられるため、有用な方法であると考えられた。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文 献

- 1) 中村清吾, 津川浩一郎, 岩田広治, 大野真司, 秋山大, 元村和由, 徳田安春, 芳賀駿介. センチネルリンパ節生検に対する多施設共同臨床確認試験における安全性と同定率に関する報告. 乳癌の臨 2009; 24: 271-277.
- 2) 中嶋啓雄, 藤原郁也, 水田成彦, 阪口晃一, 鉢嶺泰司, 中務克彦, 小林 文. 乳癌手術におけるセンチネルリンパ節郭清省略例の遠隔成績. 日臨外会誌 2007; 68: 1051-1056.
- 3) Noguchi M, Motomura K, Imoto S, Miyauchi M, Sato

- K, Iwata H, Ohta M, Kurosumi M, Tsugawa K. A multicenter validation study of sentinel lymph node biopsy by the Japanese Breast Cancer Society. Breast Cancer Res Treat 2000; 63: 31-40.
- 4) Suga K, Yamamoto S, Tangoku A, Oka M, Kawakami Y, Matsunaga N. Breast sentinel lymph node navigation with three-dimensional interstitial multidetector-row computed tomographic lymphography. Invest Radiol 2005; 40: 336-342.
- 5) Sugie T, Sawada T, Tagaya N, Kinoshita T, Yamagami

- K, Suwa H, Ikeda T, Yoshimura K, Niimi M, Shimizu A, Toi M. Comparison of the indocyanine green fluorescence and blue dye methods in detection of sentinel lymph nodes in early-stage breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 2213-2218.
- 6) Tsujimoto M, Nakabayashi K, Yoshidome K, Kaneko T, Iwase T, Akiyama F, Kato Y, Tsuda H, Ueda S, Sato K, Tamaki Y, Noguchi S, Kataoka TR, Nakajima H, Komoike Y, Inaji H, Tsugawa K, Suzuki K, Nakamura S, Daitoh M, Otomo Y, Matsuura N. One-step nucleic acid amplification for intraoperative detection of lymph node metastasis in breast cancer patients. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 4807-4816.
- 7) 日本乳癌学会編：科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン②疫学・診断編 2015年版。金原出版，東京，2015。
- 8) 日本乳癌学会編：科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン①治療編 2015年版。金原出版，東京，2015。
- 9) Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan HC, Clarke M, Cutter D, Darby S, Mc Gale P, Taylor C, Wang YC, Bergh J, Di Leo A, Albain K, Swain S, Piccart M, Pritchard K. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 2012; 379: 432-344.
- 10) Hayes DF, Thor AD, Dressler LG, Weaver D, Edgerton S, Cowan D, Broadwater G, Goldstein LJ, Martino S, Ingle JN, Henderson IC, Norton L, Winer EP, Hudis CA, Ellis MJ, Berry DA; Cancer and Leukemia Group B (CALGB) Investigators. HER2 and response to paclitaxel in node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 1496-1506.
- 11) Tolaney SM, Barry WT, Dang CT, Yardley DA, Moy B, Marcom PK, Albain KS, Rugo HS, Ellis M, Shapira I, Wolff AC, Carey LA, Overmoyer BA, Partridge AH, Guo H, Hudis CA, Krop IE, Burstein HJ, Winer EP. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 372: 134-141.
- 12) Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrida S, Galimberti V, Intra M, Veronesi P, Maisonneuve P, Gatti G, Mazzarol G, De Cicco C, Manfredi G, Fernández JR. Sentinel-lymph-node biopsy as a staging procedure in breast cancer: update of a randomized controlled study. *Lancet Oncol* 2006; 7: 983-990.
- 13) rag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Costantino JP, Ashikaga T, Weaver DL, Mamounas EP, Jalovec LM, Frazier TG, Noyes RD, Robidoux A, Scarth HM, Wolmark N. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 927-933.
- 14) Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, Goyal A, Newcombe RG, Dixon JM, Yiangou C, Horgan K, Bundred N, Monypenny I, England D, Sibbering M, Abdullah TI, Barr L, Chetty U, Sinnett DH, Fleissig A, Clarke D, Ell PJ. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. *J Natl Cancer Inst.* 2006 ; 98: 599-609.
- 15) Ashikaga T, Krag DN, Land SR, Julian TB, Anderson SJ, Brown AM, Skelly JM, Harlow SP, Weaver DL, Mamounas EP, Costantino JP, Wolmark N. Morbidity results from the NSABP B-32 trial comparing sentinel lymph node dissection versus axillary dissection. *J Surg Oncol* 2010; 102: 111-118.
- 16) Cody HS 3rd, Fey J, Akhurst T, Fazzari M, Mazumdar M, Yeung H, Yeh SD, Borgen PI. 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: 13-19.
- 17) Goyal A, Newcombe RG, Chhabra A, Mansel RE; ALMANAC Trialists Group. Factors affecting failed localization and false-negative rates of sentinel node biopsy in breast cancer-results of the ALMANAC validation phase. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 99: 203-208.
- 18) Giuliano AE, Hawes D, Ballman KV, Whitworth PW, Blumencranz PW, Reintgen DS, Morrow M, Leitch AM, Hunt KK, McCall LM, Abati A. Association of occult metastases in sentinel lymph nodes and bone marrow with survival among women with early-stage invasive breast cancer. *JAMA* 2011; 306: 385-393.
- 19) Hansen NM, Grube B, Ye X, Turner RR, Brenner RJ, Sim MS, Giuliano AE. Impact of micrometastases in the sentinel node of patients with invasive breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4679-4684.
- 20) de Boer M, van Deurzen CH, van Dijck JA, Borm GF, van Diest PJ, Adang EM, Nortier JW, Rutgers EJ, Seynaeve C, Menke-Pluymers MB, Bult P, Tjan-

- Heijnen VC. Micrometastases or isolated tumor cells and the outcome of breast cancer. *N Engl J Med* 2009; 361: 653-663.
- 21) Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, Viale G, Luini A, Veronesi P, Baratella P, Chifu C, Sargenti M, Intra M, Gentilini O, Mastropasqua MG, Mazzarol G, Massarut S, Garbay JR, Zgajnar J, Galatius H, Recalcati A, Littlejohn D, Bamert M, Colleoni M, Price KN, Regan MM, Goldhirsch A, Coates AS, Gelber RD, Veronesi U. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01) : a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 297-305.
- 22) Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, Leitch AM, Saha S, Mc Call LM, Morrow M. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2011; 305: 569-575.