

# Schildwachtklierbiopsie en de behandeling van het mammacarcinoom

**Auteurs** E.M. Heuts, F.W.C. van der Ent en A.G.M. Hoofwijk

**Trefwoorden** schildwachtklierbiopsie; mammacarcinoom.

## Samenvatting

Schildwachtklierbiopsie is een nieuwe methode ter stagering van het mammacarcinoom.

De techniek werd voor het eerst beschreven in 1977 met als doel de eerst drainerende lymfeklier van een tumor te detecteren. De basis van de techniek wordt gevormd door inspuiting van een radioactieve tracer in combinatie met een blauwe kleurstof.

Patiënten met een bewezen mammacarcinoom, klinisch stadium-T1 of -T2, zonder aanwijzingen voor okselkliermetastasering, komen in aanmerking voor een schildwachtklierbiopsie.

Validiteitsstudies hebben bevestigd dat de schild-

wachtklierprocedure de juiste okselklierstatus voorspelt, zodat bij een negatieve schildwachtklier een okselkliertoilet achterwege kan blijven. Langetermijnresultaten bij deze patiënten laten een laag percentage okselrecidieven zien.

Door uitgebreidere pathologische bewerking van de schildwachtklier, in vergelijking met het standaardokselkliertoilet, is de detectie van micrometastasen verbeterd.

Controverse over de betekenis van micrometastasen en het nut van een okselkliertoilet bij patiënten met micrometastasen is het onderwerp van lopende studies. (*Ned Tijdschr Oncol* 2004;1(4):122-127)

## Inleiding

De schildwachtkliertechniek werd in 1993 door Krag *et al.* geïntroduceerd als alternatief voor het okselkliertoilet ter stagering van het mammacarcinoom.<sup>1</sup> De ontstaansgeschiedenis, validiteit en techniek van de schildwachtklierbiopsie worden in dit artikel toegelicht.

## Geschiedenis

Halsted stelde begin 1900 dat een tumor stapsgewijs via lymfebanen naar regionale lymfeklieren metastaseert, alvorens er hematogene verspreiding plaatsvindt. Sindsdien heeft de regionale lymfeklierdissectie een eigen plaats ingenomen bij de behandeling van maligniteiten. Dit principe heeft bij de behandeling van borstkanker geleid tot de radicale mastectomie, waarbij naast de mamma ook de axillaire lymfeklieren en de musculus pectoralis worden meegenomen, en tot de supra-radical mastectomie, waarbij naast de okselklieren ook de parasternale lymfeklieren en block worden verwijderd.

Vervolgens introduceerde Patey in 1948 de gemodificeerde radicale mastectomie, waarbij de musculus

pectoralis wordt gespaard. De borstsparende behandeling werd in 1981 door Veronesi voor het eerst gepropageerd. De axillaire lymfeklierdissectie bleef echter onderdeel van de behandeling; ter stagering, voor de loco-regionale controle en als indicatiestelling voor adjuvante therapie.

Bij 30-40% van de patiënten met een in opzet curabel mammacarcinoom worden metastasen in de oksel gevonden. Het okselkliertoilet zorgt in deze groep voor de loco-regionale tumorcontrole. De morbiditeit van het okselkliertoilet is echter niet onaanzienlijk: chronisch lymfoedeem (6 tot 56%), pijn (16 tot 55%), sensibiliteitsstoornissen (58 tot 81%) en verminderde functie van de schouder en arm (14 tot 32%) zijn beschreven.<sup>2</sup> Bij een negatieve okselklierstatus, dit geldt dus voor 60-70% van de patiënten, heeft het okselkliertoilet geen toegevoegde waarde. De schildwachtklierbiopsie biedt voor deze groep een betrouwbare klierstagering zonder toegevoegde morbiditeit van het okselkliertoilet.

In 1993 beschreef Krag als eerste de schildwachtkliertechniek bij het mammacarcinoom.<sup>1</sup> Hij injecteerde een radioactieve zoekvloeistof (tracer) rondom

**Tabel 1. Follow-up van schildwachtkliernegatieve patiënten: aantal okselrecidieven.**

Referentie	Patiënten n	Mediane follow-up (maanden)	Okselrecidieven n (%)
Giuliano <i>et al.</i> , 2000	67	39 (24-51)	0 (0,0)
Schrenk <i>et al.</i> , 2001	83	22 (4-48)	0 (0,0)
Roumen <i>et al.</i> , 2001	100	24 (16-40)	1 (1,0)
Meijer <i>et al.</i> , 2002	100	47 (36-x)	1 (1,0)
Veronesi <i>et al.</i> , 2003	167	46 (x-x)	0 (0,0)
Onze data*	172	41 (24-64)	3 (1,7)
Totaal	689		5 (0,6)

\*=*niet gepubliceerd, n=aantal, x=niet vermeld.*

de tumor. Peroperatief kon hij door de radioactiviteit met een 'gamma probe' te meten, de schildwachtklier lokaliseren. Giuliano *et al.* introduceerden de peritumorale toediening van een blauwe kleurstof, overeenkomstig met de intracutane techniek van Morton *et al.* bij patiënten met een melanoom.<sup>3,4</sup> Albertini *et al.* meldden het gebruik van een combinatie van de twee technieken.<sup>5</sup> Borgstein *et al.* vereenvoudigden de schildwachtkliertechniek door aan te tonen dat bij intracutane injectie van de blauwe zoekvloeistof dezelfde axillaire schildwachtklieren werden geïdentificeerd als bij de peritumorale injectie van de radioactieve tracer.<sup>6</sup>

### Het concept

De schildwachtklier is de eerste lymfeklier waarop een tumor rechtstreeks draineert. Deze klier zal in geval van metastasering de eerste eventuele metastase bevatten. Is de schildwachtklier tumornegatief, dan heeft lymfogene metastasering (nog) niet plaats gevonden.

Voor een foutloze chirurgische identificatie van de schildwachtklier is het belangrijk dat de juiste definitie van de schildwachtklier wordt gehanteerd. In een recent verschenen publicatie in dit tijdschrift gaan Nieweg *et al.* dieper op deze problematiek in.<sup>7</sup>

### De techniek

In een één- of tweedaags protocol wordt een radioactieve tracer geïnjecteerd in de mamma. Onder narcose of onder lokale anesthesie kan, op geleide van de pre-

operatieve lymfoscintigrafie en na toediening van een blauwe kleurstof als tweede tracer, de radioactieve en/of blauwe schildwachtklier opgezocht worden en biopsie plaatsvinden.

Uit diverse studies is gebleken dat de combinatie van preoperatieve lymfoscintigrafie en intraoperatieve toepassing van zowel een blauwe kleurstof als een 'gamma probe' tot de beste resultaten leidt.<sup>8</sup>

Er bestaat nog geen consensus over de injectieplaats van de tracers. Zowel intratumorale, peritumorale, intracutane als peri- en subareolaire injecties worden beschreven met goede resultaten. Voorstanders van de intracutane injectietechniek benadrukken de eenvoudige injectietechniek en de snelle lymfedrainage, die bij een ééndags protocol de procedure kort en simpel maakt.

Gebaseerd op de anatomie van de mamma, die embryologisch gezien een functionele eenheid vormt met de huid, werd aangetoond dat het mammaparenchym en de overliggende huid eenzelfde lymfedrainagepatroon naar de axillaire klieren kent.<sup>6</sup> Voor de axillaire schildwachtklierbiopsie betekent dit, dat de injectieplaats van de tracer geen invloed heeft op de detectie van de schildwachtklier.

Voorstanders van peritumorale en intratumorale injectie stellen dat door deze injectietechniek een uitgebreider en nauwkeuriger beeld van de drainage van de tumor wordt verkregen.

Lymfedrainage naar klieren buiten de oksel, in het bijzonder de parasternale groep, wordt niet gezien na intracutane tracerinjecties. Echter, naast de axillaire klieren zijn de parasternale lymfeklieren de belangrijkste drainageroute van de mamma.<sup>9,10</sup> Vooral van

dieper gelegen tumoren is bekend dat zij frequenter naar de parasternale klieren draineren en dus de neiging hebben naar parasternaal te metastaseren.<sup>11</sup> De lymfoscintigrafie maakt, bij peri- of intratumorale tracerinjectie ook deze lymfedrainage zichtbaar en biedt daarmee de mogelijkheid eventuele parasternale schildwachtklieren selectief te verwijderen.<sup>12</sup> Aangezien Veronesi *et al.* reeds in 1983 aantoonde dat de aanwezigheid van parasternale metastasen geassocieerd is met een ongunstige prognose, kan bij herkenning van parasternale metastasering de adjuvante therapie worden aangepast.<sup>9</sup> Onze voorkeur gaat derhalve uit naar peritumorale of intratumorale tracerinjecties, om een zo representatief mogelijke visualisering van de lymfedrainage vanuit de tumor te verkrijgen.

Over de beschikbare radioactieve tracers wordt eveneens gediscussieerd. Van belang hierbij is de partikelgrootte van het radiofarmacon, die bepalend is voor de snelheid van transport en de mate van opname door de macrofagen in de lymfeklier. In Nederland wordt gebruik gemaakt van nano-colloïdaal albumine gelabeld met technetium (<sup>99m</sup>Tc). Deze tracer geeft een goed te detecteren gammastraling in combinatie met snelle accumulatie in de schildwachtklier.

Het gebruik van de radioactieve tracer wordt gecombineerd met een blauwe kleurstof, die passief door de lymfebanen en lymfeklieren diffundeert. Zowel 'Isosulfan Blue' als 'Patent Blue' kunnen worden gebruikt voor het in kaart brengen van de lymfedrainage. De optimale hoeveelheid radioactiviteit blijft eveneens een punt van discussie. De hoeveelheid radioactiviteit varieert in de literatuur van 1-3 millicurie (mCi) (37-111 megabecquerel (MBq)), terwijl ook doses tot 10 mCi (370 MBq) worden genoemd.<sup>13</sup> De stralingsbelasting voor de patiënt en behandelaars versus een zo accuraat mogelijke detectie van de radioactief gelabelde lymfeklieren zijn, naast logistieke argumenten, een reden voor de gekozen hoeveelheid radioactiviteit. Voor de patiënt is de stralingsbelasting van de schildwachtklierprocedure verwaarloosbaar in vergelijking met protocollaire adjuvante radiotherapie na borstsparende behandeling en irrelevant in geval van mastectomie. Pijpers *et al.* toonden aan dat de stralingsbelasting van de operateur en OK-verpleegkundige, uitgaande van 1 mCi (37 MBq), ruim onder de toegestane limiet van 1 milliSievert (mSv) per jaar blijft.<sup>14</sup> Het histopathologisch onderzoek van de schildwachtklier bestaat uit haematoxyline/eosine (HE-) onderzoek van de sprongseries. Uitgebreider onderzoek middels immunohistochemie (IHC) herkent ook het bestaan van eventuele micrometastasen, die bij HE-onderzoek niet gevonden worden. Omdat de

klinische relevantie van micrometastasen bij het mammacarcinoom voornamelijk onduidelijk is, bestaat er geen consensus over de betekenis van IHC bij de schildwachtklierbiopsie.

### Indicaties en contra-indicaties voor schildwachtklierbiopsie

Bij het mammacarcinoom wordt de schildwachtklierbiopsie toegepast om de axillaire klierstatus te bepalen en zodoende bij kliernegatieve patiënten een overbodig okselkliertoilet te vermijden. Ductaal carcinoma *in situ* (DCIS) is per definitie niet invasief en kan dus niet metastaseren. Echter, bij ongeveer 17% van de geresecteerde DCIS wordt onverwacht een invasief carcinoom gevonden, waarbij stagering alsnog noodzakelijk is. Alhoewel de Nationaal Borstkanker Overleg Nederland (NABON-) richtlijn mammacarcinoom in principe geen indicatie ziet voor een schildwachtklierbiopsie bij DCIS, kan bij uitgebreide en slecht gedifferentieerde DCIS een schildwachtklierbiopsie overwogen worden.<sup>15</sup>

Grote tumoren, klinisch T3, hebben een grotere kans op axillaire metastasen en ook meer kans op een foutnegatieve schildwachtklierbiopsie. Een T3-tumor vormt daarom een relatieve contra-indicatie voor een schildwachtklierbiopsie. Bij klinisch palpabele en/of echografisch afwijkende okselklieren dient tevoren echogeleid een biopsie te worden gedaan om het bestaan van eventuele metastasen te bevestigen en zodoende een overbodige schildwachtklierbiopsie te vermijden. Dit geldt temeer omdat palpabele klieren, indien massaal geïnfiltrerd door tumor, geen tracer meer opnemen en dus bij de schildwachtklierbiopsie gemist zouden kunnen worden (foutnegatieve schildwachtklierbiopsie).

Multifocaal mammacarcinoom vormt een relatieve contra-indicatie voor een schildwachtklierbiopsie, omdat de geïdentificeerde schildwachtklier niet representatief hoeft te zijn voor de klierstatus van de oksel. Een voorafgaande lumpectomie wordt meestal als exclusie-criterium voor een schildwachtklierbiopsie gezien. Door de eerdere chirurgische interventie zou een verandering in lymfedrainage kunnen optreden, met als gevolg een foutnegatieve procedure. Eigen nog niet gepubliceerde data laten geen invloed zien op de nauwkeurigheid van de schildwachtklierprocedure na voorafgaande lumpectomie bij 88 patiënten.

Voorafgaande radiotherapie op de mamma vormt een absolute contra-indicatie voor een schildwachtklierprocedure. Er bestaat nog geen consensus omtrent de plaats van de schildwachtklierbiopsie na

## Aanwijzingen voor de praktijk

1. De betrouwbaarheid van de schildwachtklierbiopsie is het hoogst bij toepassing van een radioactieve tracer en een blauwe kleurstof als tweede tracer, in combinatie met een pre-operatieve lymfoscintigrafie.
2. De injectieplaats van de tracer heeft geen invloed op de visualisatie en identificatie van de axillaire schildwachtklier.
3. Bij een negatieve schildwachtklierbiopsie kan het completerend okselkliertoilet veilig achterwege worden gelaten.
4. De parasternale schildwachtklierbiopsie verbetert de staging en maakt aanpassing van de adjuvante therapie mogelijk, maar dient vooralsnog als experimenteel te worden beschouwd.

neoadjuvante chemotherapie. Omdat alleen patiënten met grotere tumoren (T3/T4) in aanmerking komen voor preoperatieve chemotherapie, is een schildwachtklierprocedure bij deze patiënten dankzij de reeds genoemde uitgebreidere lymfeklierinfiltratie minder nauwkeurig. Daarnaast is bekend dat chemotherapie onder andere cellulaire necrose induceert die de pathologische beoordeling van de schildwachtklier kan beïnvloeden. Enkele recente studies laten echter goede resultaten zien na neoadjuvante chemotherapie, dit met uitzondering van mastitis carcinomatosapatiënten.<sup>16</sup>

### Validiteit en langetermijnresultaten

Concept, toepasbaarheid en betrouwbaarheid van de schildwachtklierprocedure bij het mammacarcinoom werden in veel studies onderzocht.<sup>4,5,6,8,17,18,19,20,21</sup>

Uit validiteitstudies is gebleken dat de schildwachtklierbiopsie, min of meer onafhankelijk van de toegepaste techniek, een betrouwbare voorspelling geeft van de lymfeklierstatus bij een mammacarcinoom. Als richtlijn voor een adequate procedure geldt in deze studies een schildwachtklieridentificatiepercentage van minimaal 95% en een sensitiviteit van minimaal 95%, dus een foutnegatief percentage van hoogstens 5%. Door de afronding van de validiteitsfase, maar met inachtneming van een voor elke chirurg geldende individuele leerfase, kan het okselkliertoilet achterwege gelaten worden bij een negatieve schildwachtklier. De eerste studies met langetermijnresultaten van deze groep patiënten met een negatieve schildwachtklier zijn inmiddels verschenen (*Tabel 1*, op

pagina 123).<sup>22,23,24,25,26</sup> In deze studies wordt met name gelet op het percentage okselrecidieven na een negatieve schildwachtklierbiopsie. Het is de vraag of de aanwezigheid van achtergebleven axillaire tumorcellen leidt tot een klinisch waarneembaar okselrecidief. Adjuvante radiotherapie en chemotherapie zouden achtergebleven axillaire (micro)metastasen kunnen elimineren. Roumen *et al.* stelden dat bij een sensitiviteit van 95% bij drie van de honderd patiënten ten onrechte een negatieve tumorstatus wordt gevonden.<sup>24</sup> Bij de follow-up van deze patiënten zou dan ook 3% okselrecidieven verwacht mogen worden. Tot nu toe worden bij follow-up beduidend lagere percentages gevonden (*Tabel 1*, op pagina 123). Omdat het merendeel van de axillaire recidieven binnen twee jaar manifest wordt, is het onwaarschijnlijk dat dit lage recidiefpercentage te wijten is aan de relatief korte follow-upperiode.

### Klinische consequenties en lopend onderzoek

Bij een negatieve schildwachtklierprocedure kan van een aanvullend okselkliertoilet worden afgezien. Het vermijden van een overbodig okselkliertoilet is de grootste winst van de schildwachtklierbiopsie. De schildwachtklierprocedure maakt het, ten opzichte van het standaardokselkliertoilet, tevens mogelijk uitgebreider histopathologisch onderzoek te verrichten op minder klieren.

IHC-onderzoek van de schildwachtklier leidt tot het herkennen van (micro)metastasen, welke tevoren met routine HE-onderzoek werden gemist.<sup>27,28</sup> De klinische relevantie van deze micrometastasen staat

echter nog volop ter discussie en vormt het onderwerp van een lopend onderzoek van 'the American College of Surgeons Oncology Group' (ACOSOG protocol Z0010).<sup>29,30</sup>

Aangezien bij een positieve schildwachtlierprocedure de schildwachtlier vaak de enige afwijkende lymfeklier blijkt te zijn, wordt momenteel onderzocht wat de toegevoegde waarde is van een completerend okselkliertoilet bij deze patiënten (ACOSOG protocol Z0011 trial).<sup>30</sup> Reeds verschenen studies toonden aan dat bij micrometastasen ( $\leq 2$  mm) in de schildwachtlier en een tumorgrootte van 1 cm of kleiner, de kans op metastasen in de restkssel gering is. Betrouwbare identificatie van een subgroep zonder metastasen in de overige axillaire lymfeklieren blijkt echter niet mogelijk.<sup>31</sup> Een positieve schildwachtlierbiopsie blijft voorlopig nog een indicatie voor een completerend okselkliertoilet.

## Conclusie

Met de komst van de schildwachtliertechniek is een alternatieve, minimaal invasieve methode gevonden om een adequate staging van de lymfeklierstatus te verkrijgen en een overbodig okselkliertoilet te voorkomen. Dit heeft aldus in korte tijd geleid tot een belangrijke vooruitgang in de behandeling van patiënten met mammacarcinoom. Tevens heeft de introductie van de schildwachtlierprocedure geleid tot nieuw onderzoek naar het belang van micrometastasen en de waarde hiervan voor de adjuvante therapie. Ook het nut van een okselkliertoilet na een positieve schildwachtlierbiopsie en de relevantie van de parasternale schildwachtlierbiopsie zijn onderwerp van lopend onderzoek.

## Referenties

1. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol* 1993;2:335-40.
2. Schijven MP, Vingerhoets AJM, Rutten HJT, Nieuwenhuijzen GAP, Roumen RMH, Van Bussel ME, et al. Comparison of morbidity between axillary lymph node dissection and sentinel node biopsy. *Eur J Surg Onc* 2003;29:341-50.
3. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994;220:391-401.
4. 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;127:392-99.
5. Albertini JJ, Lyman GH, Cox C, Yeatman T, Balducci L, Ku NN,

et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *JAMA* 1996;276:1818-22.

6. Borgstein PJ, Meijer S, Pijpers R. Intradermal blue dye to identify the sentinel lymph node in breast cancer. *Lancet* 1997;349:1668-9.
7. Nieweg OE, Estourgie SH, Valdés Olmos RA, Mooi WJ, Haanen JBAG, Kroon BBR. Sentinel node procedure bij het melanoom - meer vragen dan antwoorden. *Ned Tijdschr Oncol* 2004;1:3-8.
8. Tafra L, Lannin DR, Swanson MS, Jason S, Van Eyk JJ, Verbanac KM, et al. Multicenter trial of sentinel node biopsy for breast cancer using both technetium sulfur colloid and isosulfan blue dye. *Ann Surg* 2001;233:51-9.
9. Veronesi U, Cascinelli N, Bufalino R, Morabito A, Greco M, Galluzzo D, et al. Risk of internal mammary lymph node metastases and its relevance on prognosis of breast cancer patients. *Ann Surg* 1983;198:681-4.
10. Donegan WL. The influence of untreated internal mammary metastases upon the course of mammary cancer. *Cancer* 1977;39:533-8.
11. Shimazu K, Tamaki Y, Taguchi T, Motomura K, Inaji H, Koyama H, et al. Lymphoscintigraphic visualization of internal mammary nodes with subcutaneous injection of radiocolloid in patients with breast cancer. *Ann Surg* 2003;237:390-8.
12. Van der Ent FWC, Kengen RAM, Van der Pol HAG, Povel JACM, Stroeken HJG, Hoofwijk AGM. Halsted revisited: internal mammary sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Ann Surg* 2001;234:79-84.
13. Van der Ent FWC, Kengen RAM, Van der Pol HAG, Hoofwijk AGM. Sentinel node biopsy in 70 unselected patients with breast cancer: increased feasibility by using 10 mCi radiocolloid in combination with a blue dye tracer. *Eur J Surg Oncol* 1999;25:24-9.
14. Pijpers R, Meijer S, Dignum P, Bosma A, van Lingen A, Borgstein PJ, et al. The sentinel node procedure: aspects of radiation safety of a new surgical technique. *Tijdschr voor Nucl Geneesk* 1997;19:144-7.
15. Richtlijn behandeling van het mammacarcinoom, Nationaal Borstkanker Overleg Nederland (NABON). Van Zuiden Communications, Alphen aan den Rijn, 2002:15-7.
16. Stearns V, Ewing CA, Slack R, Penannen MF, Hayes DF, Tsangaris TN. Sentinel Lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer may reliably represent the axilla except for inflammatory breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2002;9:235-42.
17. Giuliano AE, Jones RC, Brennan M, Statman R. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *J Clin Onc* 1997;15:2345-50.
18. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, Viale G, Zurrida S, Bedoni M. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet* 1997;349:1864-7.
19. Roumen, RMH, Valkenburg JGM, Geuskens LM.

*Lymphoscintigraphy and feasibility of sentinel node biopsy in 83 patients with primary breast cancer. Eur J Surg Oncol 1997;23:495-502.*

20. Borgstein PJ, Pijpers R, Comans EF, Van Diest PJ, Boom RP, Meijer S. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: guidelines and pitfalls of lymphoscintigraphy and gamma probe detection. *J Am Coll Surg 1998;186:275-83.*

21. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, Moffat F, Klimberg VS, Shriver C. The sentinel node in breast cancer- a multicenter validation study. *N Engl J Med 1998;339:941-6.*

22. Giuliano AE, Haigh PI, Brennan MB, Hansen NM, Kelley MC, Ye W. Prospective observational study of sentinel lymphadenectomy without further axillary dissection in patients with sentinel node-negative breast cancer. *J Clin Oncol 2000;18:2553-9.*

23. Schrenk P, Hatzl-Griesenhofer M, Shamiyeh A, Waynad W. Follow-up of sentinel node negative breast cancer patients without axillary lymph node dissection. *J Surg Oncol 2001;77:165-70.*

24. Roumen RMH, Kuijt GP, Liem IH, Van Beek MWPM. Treatment of 100 patients with sentinel node-negative breast cancer without further axillary dissection. *Br J Surg 2001;88:1639-43.*

25. Meijer S, Torrens H, Van der Sijp JRM. Negatieve schildwachtklier bij borstkankerpatiënten goede indicator voor het uitblijven van okselmetastasen. *Ned Tijdschr Geneesk 2002;146:942-946.*

26. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrada S, Galimberti V. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med 2003;349:546-53.*

27. Dowlathahi K, Fan M, Anderson JM, Bloom KJ. Occult metastases in sentinel nodes of 200 patients with operable breast cancer. *Ann Surg Oncol 2001;8:675-81.*

28. Van Diest PJ. Histopathologic workup of sentinel lymph nodes: how much is enough? (editorial). *J Clin Pathol 1999;52:871-3.*

29. Cote RJ, Peterson HF, Chaiwum B, Gelber RD, Goldhirsch A, Castiglione-Gertsch M. Role of immunohistochemical detection of lymph-node metastases in management of breast cancer. *Lancet 1999;354:896-900.*

30. Wilke LG, Giuliano A. Sentinel lymph node biopsy in patients with early-stage breast cancer: status of the National Clinical Trials. *Surg Clin N Am 2003;83:901-10.*

31. Rahusen FD, Torrens H, Van Diest PJ, Pijpers R, Van der Wall E, Licht J, et al. Predictive factors for metastatic involvement of nonsentinel nodes in patients with breast cancer. *Arch Surg 2001;136:1059-63.*

Ontvangen 21 oktober 2003, geaccepteerd 9 april 2004.

## Correspondentieadres

Mw. drs. E.M. Heuts, assistent-geneeskundige  
Dr. F.W.C. van der Ent, chirurg  
Dr. A.G.M. Hoofwijk, chirurg

Maaslandziekenhuis  
Afdeling Chirurgie  
Walramstraat 23  
6131 BK Sittard  
Tel.: 046-4597776  
Fax: 046-4597975  
E-mail: e.heuts@orbisconcern.nl

*Correspondentie graag richten aan de eerste auteur.*

Belangenconflict: geen gemeld.  
Financiële ondersteuning: geen gemeld.