

# Sarginių limfmazgių nustatymo metodai, operuojant krūties vėžį: literatūros apžvalga

## Gratas Šepetys

Medicinos fakultetas, Vilniaus universitetas, Vilnius, Lietuva  
Faculty of Medicine, Vilnius University, Vilnius, Lithuania

Reumatologijos, ortopedijos-traumatologijos ir rekonstrukcinės chirurgijos klinika, Klinikinės medicinos institutas, Medicinos fakultetas, Vilniaus universitetas, Vilnius, Lietuva

Clinic of Rheumatology, Orthopedics, Traumatology and Reconstructive Surgery, Institute of Clinical Medicine, Vilnius University, Vilnius, Lithuania

El. paštas [gratas.sepetys@mf.stud.vu.lt](mailto:gratas.sepetys@mf.stud.vu.lt)

## Daiva Gudavičienė

Medicinos fakultetas, Vilniaus universitetas, Vilnius, Lietuva  
Faculty of Medicine, Vilnius University, Vilnius, Lithuania

Reumatologijos, ortopedijos-traumatologijos ir rekonstrukcinės chirurgijos klinika, Klinikinės medicinos institutas, Medicinos fakultetas, Vilniaus universitetas, Vilnius, Lietuva

Clinic of Rheumatology, Orthopedics, Traumatology and Reconstructive Surgery, Institute of Clinical Medicine, Vilnius University, Vilnius, Lithuania

Plastinės ir rekonstrukcinės chirurgijos skyrius, Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos, Vilnius, Lietuva

Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Vilnius University Hospital Santaros Klinikos, Vilnius, Lithuania

El. paštas [daiva.gudaviciene@santa.lt](mailto:daiva.gudaviciene@santa.lt)

## Nerijus Jakutis

Medicinos fakultetas, Vilniaus universitetas, Vilnius, Lietuva  
Faculty of Medicine, Vilnius University, Vilnius, Lithuania

Reumatologijos, ortopedijos-traumatologijos ir rekonstrukcinės chirurgijos klinika, Klinikinės medicinos institutas, Medicinos fakultetas, Vilniaus universitetas, Vilnius, Lietuva

Clinic of Rheumatology, Orthopedics, Traumatology and Reconstructive Surgery, Institute of Clinical Medicine, Vilnius University, Vilnius, Lithuania

Plastinės ir rekonstrukcinės chirurgijos skyrius, Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos, Vilnius, Lietuva

Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Vilnius University Hospital Santaros Klinikos, Vilnius, Lithuania

El. paštas [nerijus.jakutis@santa.lt](mailto:nerijus.jakutis@santa.lt)

**Santrauka.** *Ivadas.* Svarbi krūties vėžio sėkmingo gydymo dalis – nustatyti metastazes. Piktybiniai navikai įprastai pirmiausia išplita į sritinius limfmazgius. Šių limfmazgių pašalinimas operacijos metu ir histologinis tyrimas leidžia įvertinti paciento ligos stadiją, ligos prognozę ir parinkti tinkamą gydymą. Mokslinėje literatūroje aprašomas ne vienas metodas ar jų derinys, padedantys nustatyti sarginius limfmazgius operuojant krūties vėžį ir leidžiantys išvengti visų pažasties limfmazgių pašalinimo. *Tikslas.* Apžvelgti mokslinėje literatūroje nurodytus metodus krūties sarginiams limfmazgiams intraoperaciškai nustatyti. *Tyrimo medžiaga ir metodai.* Publikacijų paieška atlikta naudojant specializuotą informacijos paieškos sistemą *Google Scholar*. Paieškai naudoti reikšminiai žodžių junginiai: „krūties sarginiai limfmazgiai“ (angl. *breast sentinel lymph nodes*) ir „intraoperacinis nustatymas“ (angl. *intraoperative detection*). Įvertinus atmetimo kriterijais, apžvalgoje remtasi 25 mokslinėmis publikacijomis. *Rezultatai.* Atliekant operaciją, sarginiams krūties limfmazgiams nustatyti gali būti panaudoti keturi individualūs metodai ir du jų deriniai. Naudojamos medžiagos gali būti injekuotos šešiais skirtingais būdais. *Išvados.* Patikimiausiu metodu sarginiams krūties limfmazgiams intraoperaciškai nustatyti laikytina technecio-99m radioaktyviojo koloido ir metileno mėlio kombinacija. Vis dėlto dėl patiriamos radiacijos ir didelių eksploataavimo kaštų ieškoma naujų, pigesnių ir techniškai paprastesnių sarginių limfmazgių nustatymo būdų. Tai galėtų būti indocianino žaliųjų, superparamagnetinio geležies oksido, metileno mėlio naudojimas ir metastazių nustatymas neoperuojant. Paviršiniai medžiagos injekcijos būdai turėtų būti derinami su giliaisiais, siekiant aptikti ne tik pažastyje esančius sarginius krūties limfmazgius. Galutiniai sprendimai turi būti priimami atsižvelgiant į konkretų klinikinį atvejį.

**Reikšminiai žodžiai:** krūties vėžys, sarginiai limfmazgiai, intraoperacinis nustatymas.

Received: 2023/01/04. Accepted: 2023/02/15.

Copyright © 2023 Gratas Šepetys, Daiva Gudavičienė, Nerijus Jakutis. Published by Vilnius University Press. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Licence, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

## Detection of Sentinel Lymph Nodes During Breast Cancer Surgery: A Literature Overview

**Abstract.** *Introduction.* Detecting metastases is an important part of successful breast cancer treatment. Usually, the tumor tissue first spreads to the sentinel lymph nodes. Removal of the latter during surgery and histological examination allows to assess the patient's disease stage, prognosis and treatment. The literature provides more than one approach or a combination of them, allowing us to accurately identify the breast's sentinel lymph nodes and avoid removing all axillary lymph nodes. *Purpose.* To review the methods of intraoperative detection of breast sentinel lymph nodes presented in the literature. *Research material and methods.* Publications were searched using the specialized information search system Google Scholar. Keywords used in the search: *breast sentinel lymph nodes, intraoperative detection.* After evaluating the exclusion criteria, the review was based on 25 scientific publications. *Results.* 4 individual measures and 2 combinations of them can be used to detect sentinel breast lymph nodes during surgery. The materials used can be injected in 6 different ways. *Conclusions.* The combination of technetium-99m radiocolloid and methylene blue can be evaluated as the best method for intraoperative detection of sentinel lymph nodes in breast cancer patients. On the other hand, due to radiation and operating costs, more attention is being paid to the use of indocyanine green, superparamagnetic iron oxide, methylene blue dye, and the detection of metastases without surgery. Superficial methods of injecting the substance should be combined with deep ones due to the possibility of detecting extra-axillary sentinel lymph nodes of the breast. Ultimately, all decisions must be made on a case-by-case basis.

**Key words:** breast cancer, sentinel lymph nodes, intraoperative detection.

### Įvadas

Krūties vėžys – dažniausia moterų mirties nuo onkologinės ligos priežastis [1]. Krūties vėžiui prognozuoti ir gydyti itin svarbu nustatyti naviko išplitimą į limfmazgius [2], dažniausiai – į sritinius pažasties limfmazgius. Iš naviko limfa pirmiausia pasiekia sarginius limfmazgius, neretai jų yra daugiau negu vienas [3]. Jei sarginiai limfmazgiai sveiki, visų pažasties limfmazgių šalinti nereikia [4]. Taip išvengiama pooperacinės limfedemos (15–30 %), hematomų ir seromų (10–52 %), neuropatijos (78 %), skausmo, mažėja gydymo kaina ir trukmė [5, 6].

Kai krūties vėžys ankstyvas, vaizdiniai tyrimai nėra pakankamai jautrūs naviko metastazėms limfmazgiuose nustatyti, todėl sarginiai limfmazgiai turi būti šalinami atliekant operaciją ir siunčiami histologiniam tyrimui atlikti. Tai patikimas metodas nustatyti krūties vėžio išplitimą moterims, kurių auglys mažesnis negu 2 cm ir nėra klinikinių išplitusios ligos požymių [7].

Tam, kad sarginiai krūties limfmazgiai būtų sėkmingai nustatyti ir pašalinti, reikia specialių metodų šiems limfmazgiams identifikuoti. Taikant specialius metodus, limfmazgiai atpažįstami vizualiai, nudažius juos metileno mėliu ar naudojant papildomas priemones, pavyzdžiui, gama daviklį [8].

Nėra vienos nuomonės, kuris sarginių limfmazgių nustatymo metodas ar jų derinys tinkamiausi. Toliau pateikiama mokslinėje literatūroje aptartų metodų apžvalga.

### Tyrimo medžiaga ir metodai

Literatūros apžvalga apima mokslines publikacijas, atrinktas specializuota informacijos paieškos sistema *Google Scholar*. Duomenų ieškota taikant reikšminius žodžių junginius: „breast sentinel lymph nodes“ ir „intraoperative detection“.

Mokslinėms publikacijoms atrinkti taikyti šie kriterijai: straipsnis turi būti parašytas anglų kalba; straipsnyje apžvelgiami sarginio limfmazgio nustatymo metodai, taikyti moterims, operuotoms dėl krūties vėžio.

Mokslinėms publikacijoms atmesti naudoti šie kriterijai: publikacija yra konferencijos santrauka; pasikartojantis straipsnis.

Pirminė atranka atlikta perskaičius publikacijų santraukas. Detali atranka atlikta perskaičius visus publikacijų tekstus. Įvertinus atmetimo kriterijais, apžvalgoje remtasi 25 mokslinėmis publikacijomis.

### Rezultatai

Atliekant operaciją, krūties sarginiam limfmazgiui nustatyti gali būti naudojami keturi skirtingi metodai (1 lentelė).

**1 lentelė.** Sarginių krūties limfmazgių intraoperacinio nustatymo būdai, taikant individualius metodus

Metodas	Privalumai	Trūkumai	Publika- cijos	Nustaty- mo dažnis	Klaidingai neigiamo rezultato dažnis	Publi- kacijos
Technecis-99m	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Puikus nustatymo ir klaidingai neigiamo rezultato dažnis.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sunkiai prieinamas ir nepatogus naudoti dėl radiacinės saugos reikalavimų ir fizikinių savybių.</li> <li>• Didelė radioaktyviojo koloido ir jam nustatyti naudojamo gama daviklio kaina.</li> </ul>	[8, 9]	94 %	2,2 %	[7]
Indocianino žaliasis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nėra radiacijos keliamo pavojaus, nefiksuota alerginių reakcijų.</li> <li>• Pigesnė radioaktyviojo koloido alternatyva.</li> <li>• Dėl fluorescencijos skvarbos per minkštusius audinius ir greitesnio medžiagos judėjimo limfine sistema galima nustatyti daugiau sarginių krūties limfmazgių negu naudojant dažus.</li> <li>• Dėl limfagyslių vizualizacijos galima atlikti tikslų pjūvį limfmazgiams pašalinti.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reikalinga brangi papildoma įranga fluorescencijai fiksuoti.</li> <li>• Stebint fluorescenciją, operacinės šviesos turi būti išjungtos.</li> <li>• Sunku nustatyti limfmazgius, esančius giliau negu 1 cm nuo odos paviršiaus.</li> </ul>	[10–13]	98 %	8 %	[12]
Superparamagnetinis geležies oksidas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nėra radiacijos keliamo pavojaus.</li> <li>• Nanodalelės ilgai išlieka audinyje, todėl, suliečius medžiagą, sarginiai krūties limfmazgiai gali būti nustatyti ir paimiti biopsijai atlikti net praėjus 15 parų.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reikia papildomos brangios įrangos dalelėms nustatyti.</li> <li>• Ieškant limfmazgių, prie daviklio negali būti metalinių įrankių.</li> <li>• Metodas netinka pacientėms, sergančioms hemochromatoze, alergiškoms geležies preparatams, turinčioms kardiostimuliatorių ar kitokių metalinių objektų krūtinėje.</li> <li>• Signalas sunkiai gaunamas esant storam poodžio riebalų sluoksniui.</li> <li>• Parudavusi oda ir magnetinis aktyvumas gali išlikti iki 1 metų, tai gali būti kontraindikacija pooperaciniam MRT tyrimui atlikti.</li> </ul>	[11, 12]	97,1 %	8,4 %	[12]

Metodas	Privalumai	Trūkumai	Publikacijos	Nustatymo dažnis	Klaidingai neigiamo rezultato dažnis	Publikacijos
Metileno mėlis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Plačiai prieinamas ir nebrangus.</li> <li>• Nėra radiacijos keliamo pavojaus.</li> <li>• Nereikia papildomos įrangos.</li> <li>• Saugus nėščioms moterims.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aprašyta odos nekrozės ir anafilaksijos atvejų.</li> <li>• Reikia patyrusio chirurgo.</li> <li>• Nuspalvintą limfmazgį sunku nustatyti esant storam poodinių riebalų sluoksniui.</li> <li>• Palyginti aukštas klaidingai neigiamo rezultato dažnis.</li> </ul>	[8, 9, 14, 15]	91 %	10 %	[14]

Siekiant geresnių rezultatų, neretai derinami skirtingi metodai. Mokslinėje literatūroje apžvelgiamos dvi metodų kombinacijos (2 lentelė).

**2 lentelė.** Sarginių krūties limfmazgių intraoperacinio nustatymo būdai, derinant individualius metodus

Metodų kombinacija	Privalumai	Trūkumai	Publikacijos	Nustatymo dažnis	Klaidingai neigiamo rezultato dažnis	Publikacijos
Metileno mėlis ir technecis-99m	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Derinant šiuos metodus, sarginių limfmazgių nustatymo dažnis aukštesnis, negu naudojant tik radioaktyvųjį koloidą.</li> <li>• Derinant abu metodus, nereikalinga didesnė chirurgo patirtis.</li> <li>• Plačiai pripažintas sarginių limfmazgių nustatymo metodas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Visi trūkumai nurodyti prie atskirų metodų 1 lentelėje.</li> </ul>	[12, 13, 16]	96 %	5,9 %	[17, 18]
Metileno mėlis ir indocianino žaliasis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aukštas nustatymo dažnis, išvengiama radioaktyvaus izotopo naudojimo.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Visi trūkumai nurodyti prie atskirų metodų 1 lentelėje.</li> <li>• Palyginti su metileno mėlio ir radioaktyviojo koloido deriniu, retai taikomas metodas.</li> </ul>	[9]	99,6 %	–	[9]

Atkreiptinas dėmesys, kad sarginių krūties limfmazgių nustatymas priklauso ne tik nuo pasirinkto metodo, bet ir nuo naudojamos medžiagos injekcijos būdo. Mokslinėje literatūroje aptariami du pagrindiniai medžiagos suleidimo būdai. Šie būdai skaidomi smulkiau (3 lentelė).

**3 lentelė.** Sarginiams krūties limfmazgiams nustatyti naudojamų medžiagų injekcijos būdai

Injekcijos būdai		Privalumai		Trūkumai	Publikacijos
Paviršiniai	Intradermaliai	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Taikoma dažniau negu gilusis injekcijos būdas, nes taip paprasčiau, negu suleisti medžiagą į auglį ar greta jo.</li> <li>• Patogūs būdai, kai auglys neapčiuopiamas ar yra keletas auglių.</li> <li>• Trumpas laiko tarpas tarp medžiagos injekcijos ir limfmazgių vizualizacijos.</li> <li>• Galimas geresnis sarginių krūties limfmazgių pažastyje vizualizavimas, negu taikant gilųjį injekcijos būdą.</li> <li>• Leidžiant į areolę ar greta jos, išvengiama „prasišvietimo“ (angl. <i>shine through</i>) fenomeno.</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vizualizuojami tik pažastyje esantys sarginiai limfmazgiai.</li> <li>• Metileno mėlio injekcijos vietoje gali išlikti sukietėjimas, pastebimas odos spalvos pokytis.</li> </ul>	[7, 19]
	Į poodį				
	Subareoliariai				
	Periareoliariai				
Gilieji	Peritumoraliai	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Daugelyje krūties vėžio gydymo centrų tai vadinamasis aukšinis standartas, nes medžiaga suleidžiama greta limfagyslių, drenuojančių auglį.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gali vizualizuoti ne pažastyje esančius sarginius limfmazgius.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sudėtinga taikyti, kai auglys neapčiuopiamas ar yra keletas auglių.</li> </ul>	[7, 20, 21]
	Intratumoraliai	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Palyginti nesudėtinga technika.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dėl sutrikusios limfotakos auglyje injekuota medžiaga gali nenukelti iki sarginių limfmazgių.</li> </ul>		

## Diskusija

Krūties sarginių limfmazgių biopsija – būtina krūties vėžiu sergančių moterų tyrimo dalis, leidžianti tinkamai įvertinti pacientės ligos stadiją ir pateikti prognozę, nešalinant visų pažasties limfmazgių [2].

Sarginiams krūties limfmazgiams intraoperaciškai nustatyti plačiausiai taikytinas metileno mėlio ir technecio-99m derinys (dėl aukšto nustatymo ir žemo klaidingai neigiamo rezultato dažnio) [14]. Vis dėlto ieškoma alternatyvų, kurios leistų išvengti radiacijos keliamo pavojaus, saugos reikalavimų, sudėtingo ir brangaus radioaktyviojo koloido eksploatavimo. Tai galėtų būti indocianino žaliasis, superparamagnetinis geležies oksidas, metileno mėlis ar jų kombinacijos [13]. Metileno mėlis dėl patenkinamo sarginių limfmazgių nustatymo dažnio, žemos kainos ir prieinamumo tinkamas naudoti besivystančių šalių krūties vėžio gydymo centruose [8, 22]. Aukštą klaidingai neigiamo rezultato dažnį gali sumažinti didesnė chirurgo patirtis, pastangos nustatyti daugiau sarginių limfmazgių, dažų taikymas pacientėms, kurioms diagnozuota nedidelių auglių [14]. Nemažai dėmesio skiriama metastazėms į sarginius limfmazgius nustatyti dar iki operacijos. Pavyzdžiui, metastazių limfmazgiuose galima aptikti naudojant kontrastinį ultragarsą (angl. *contrast-enhanced ultrasound*). Vėliau tai patvirtinama ar paneigiama atliekant biopsiją [4]. Minėti metodai kol kas retai naudojami klinikinėje praktikoje [7].

Iššūkių kelia ne tik sarginių limfmazgių nustatymo metodo pasirinkimas, bet ir naudojamos medžiagos injekcijos būdas. Tiek paviršinis, tiek gilusis medžiagos suleidimo būdai turi savų privalumų. Dėl šios priežasties vis daugiau krūties vėžio gydymo centrų siūlo šių būdų kombinaciją [23]. Ji leidžia vizualizuoti ne tik pažasties, bet ir vidinius krūties sarginius limfmazgius.

## Išvados

Krūties sarginiams limfmazgiams nustatyti gali būti naudojamas ne vienas metodas ar jų kombinacija. Dažniausiai taikomas technecio-99m radioaktyviojo koloido ir metileno mėlio derinys. Dėl radiacijos keliamų iššūkių ir aukštos įrangos kainos indocianino žaliasis, metileno mėlis, superparamagnetinis geležies oksidas ir jų deriniai gali tapti krūties sarginių limfmazgių intraoperacinio nustatymo ateitimi. Taip pat tobulinami metodai, tikėtina, leisiantys neoperuojant pakankamai tiksliai nustatyti metastazes limfmazgiuose (pavyzdžiui, kontrastinis ultragarsas).

Sarginiams limfmazgiams nustatyti plačiai naudojama medžiagos paviršinė injekcija. Vis dėlto ši injekcijos būdą tikslinga taikyti kartu su giliaja injekcija, siekiant vizualizuoti ne pažastyje esančius sarginius krūties limfmazgius.

Naudojamas metodas ir medžiagos injekcijos būdas turi būti parinkti atsižvelgiant į konkretų klinikinį atvejį, specialisto gebėjimus, įvertinus sveikatos priežiūros įstaigos galimybes. Bet kuris metodas, kuriam būdingas patenkinamas sarginių limfmazgių nustatymo ir klaidingai neigiamo rezultato dažnis, yra geriau negu radikali pažasties limfonodektomija, neištyrus sarginių limfmazgių.

## Literatūra

1. Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C, Abate D, Abbasi N, Abbastabar H, Abd-Allah F, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol* 2019; 5(12): 1749–1768.
2. Zurrida S, Veronesi U. Milestones in Breast Cancer Treatment. *Breast J* 2015; 21(1): 3–12.
3. Kurtzman SH. The role of sentinel node biopsy in breast cancer. *Conn Med* 1999; 63(1): 5–6.
4. Li P, Sun D. Advanced diagnostic imaging of sentinel lymph node in early stage breast cancer. *J Clin Ultrasound* 2022; 50(3): 415–421.
5. DiSipio T, Rye S, Newman B, Hayes S. Incidence of unilateral arm lymphoedema after breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2013; 14(6): 500–515.
6. Radovanovic Z, Golubovic A, Plzak A, Stojiljkovic B, Radovanovic D. Blue dye versus combined blue dye-radioactive tracer technique in detection of sentinel lymph node in breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2004; 30(9): 913–917.
7. Giammarile F, Vidal-Sicart S, Paez D, Pellet O, Enrique EL, Mikhail-Lette M, Morozova O, Maria Camila NM, Diana Ivonne RS, Delgado Bolton RC, Valdés Olmos RA, Mariani G. Sentinel Lymph Node Methods in Breast Cancer. *Semin Nucl Med* 2022; 52(5): 551–560.
8. Gupta V, Raju K, Rao TS, Naidu CK, Goel V, Hariharan N, Nagarajuch R, Madhunarayana B. A Randomized Trial Comparing the Efficacy of Methylene Blue Dye Alone Versus Combination of Methylene Blue Dye and Radioactive Sulfur Colloid in Sentinel Lymph Node Biopsy for Early Stage Breast Cancer Patients. *Indian J Surg Oncol* 2020; 11(2): 216–222.
9. Wang C, Tong F, Cao Y, Liu P, Zhou B, Liu H, Cheng L, Liu M, Guo J, Xie F, Yang H, Wang S, Peng Y, Wang S. Long-term follow-up results of fluorescence and blue dye guided sentinel lymph node biopsy in early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2021; 188(2): 361–368.
10. Goonawardena J, Yong C, Law M. Use of indocyanine green fluorescence compared to radioisotope for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Am J Surg* 2020; 220(3): 665–676.
11. Goyal A. New Technologies for Sentinel Lymph Node Detection. *Breast Care* 2018; 13(5): 349–353.

12. Mok CW, Tan SM, Zheng Q, Shi L. Network meta-analysis of novel and conventional sentinel lymph node biopsy techniques in breast cancer. *BJS Open* 2019; 3(4): 445–452.
13. Yuan L, Qi X, Zhang Y, Yang X, Zhang F, Fan L, Chen L, Zhang K, Zhong L, Li Y, Gan S, Fu W, Jiang J. Comparison of sentinel lymph node detection performances using blue dye in conjunction with indocyanine green or radioisotope in breast cancer patients: a prospective single-center randomized study. *Cancer Biol Med* 2018; 15(4): 452.
14. Li J, Chen X, Qi M, Li Y. Sentinel lymph node biopsy mapped with methylene blue dye alone in patients with breast cancer: A systematic review and meta-analysis. Metzke K, ed. *PLOS One* 2018; 13(9): e0204364.
15. Tsopelas C, Sutton R. Why certain dyes are useful for localizing the sentinel lymph node. *J Nucl Med* 2002; 43(10): 1377–1382.
16. He PS, Li F, Li GH, Guo C, Chen TJ. The combination of blue dye and radioisotope versus radioisotope alone during sentinel lymph node biopsy for breast cancer: a systematic review. *BMC Cancer* 2016; 16(1): 107.
17. Kim T, Giuliano AE, Lyman GH. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma: a metaanalysis. *Cancer* 2006; 106(1): 4–16.
18. Pesek S, Ashikaga T, Krag LE, Krag D. The false-negative rate of sentinel node biopsy in patients with breast cancer: a meta-analysis. *World J Surg* 2012; 36(9): 2239–2251.
19. Rodier JF, Velten M, Wilt M, Martel P, Ferron G, Vaini-Elies V, Mignotte H, Brémond A, Classe JM, Dravet F, Routiot T, Tunon de Lara C, Avril A, Lorimier G, Fondrinier E, Houvenaeghel G, Avigdor S. Prospective Multicentric Randomized Study Comparing Periareolar and Peritumoral Injection of Radiotracer and Blue Dye for the Detection of Sentinel Lymph Node in Breast Sparing Procedures: FRANSENODE Trial. *J Clin Oncol* 2007; 25(24): 3664–3669.
20. Valdés Olmos RA, Tanis PJ, Hoefnagel CA, Nieweg OE, Muller SH, Rutgers EJ, Kooi ML, Kroon BB. Improved sentinel node visualization in breast cancer by optimizing the colloid particle concentration and tracer dosage. *Nucl Med Commun* 2001; 22(5): 579–586.
21. Tanis PJ, Valdés Olmos RA, Muller SH, Nieweg OE. Lymphatic Mapping in Patients with Breast Carcinoma: Reproducibility of Lymphoscintigraphic Results. *Radiology* 2003; 228(2): 546–551.
22. Liu HJ, Sun MS, Liu LY, Yu ZH, Chen XX, Liu Q, Cheng YJ, Xu L, Liu YH, Ye JM. The detection rate of methylene blue combined with another tracer in sentinel lymph node biopsy of early-stage breast cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Transl Cancer Res* 2021; 10(12): 5222–5237.
23. Freebody J, Fernando S, Rossleigh MA. Triple-site radiotracer application in breast lymphoscintigraphy and sentinel node discordance. *World J Nucl Med* 2019; 18(2): 127–131.
24. ter Haar G. Safety and bio-effects of ultrasound contrast agents. *Med Biol Eng Comput* 2009; 47(8): 893–900.
25. Sidhu PS, Choi BI, Nielsen MB. The EFSUMB Guidelines on the Non-hepatic Clinical Applications of Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS): A New Dawn for the Escalating Use of this Ubiquitous Technique. *Ultraschall Med Stuttg Ger* 2012; 33(1): 5–7.