



Sentinel Lenf Bezi Biyopsisi: Güncel Yaklaşımlar

Sentinel Lymph Node Biopsy: Actual Approaches

Murat Tuncel, Bilge Volkan Salancı, Murat Fani Bozkurt

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Sentinel lenf bezi biyopsi erken evre tümörlerde lenf bezi evrelemede klinik rutine girmiştir. Yöntemin tümörün lokalizasyonuna göre farklı uygulama teknikleri ve limitasyonları bulunmaktadır. Son yıllarda gelişen hibrit görüntüleme radyofarmasötikleri, tek foton emisyon tomografisi/bilgisayar tomografisi ve intraoperatif görüntüleme cihazları bu limitasyonları azaltarak sentinel lenf bezi biyopsisi başarısını belirgin olarak arttırmıştır. Yöntemin, yapılacak randomize çalışmalarla farklı klinik senaryolarda test edilerek kılavuzlarda kabulünün artması beklenmektedir.

Anahtar Kelimeler: Gama prob, SPECT/BT, nanokolloid, sentinel lenf bezi biyopsisi

Abstract

Sentinel lymph node biopsy has entered the clinical routine in the nodal status assessment of early-stage cancers. The method has different application techniques and limitations according to the localization of the primary tumor. Recently, the developed hybrid imaging radiopharmaceuticals, single-photon emission computed tomography/computed tomography, and intraoperative imaging devices have significantly increased sentinel lymph node biopsy success by reducing these limitations. Randomized studies will further increase the acceptance of this technique in different clinical scenarios.

Keywords: Gamma probe, SPECT/CT, nanocolloid, sentinel lymph node biopsy

Giriş

Kanser yayılımında en önemli yollardan biri lenfatik yayılımdır. On yedinci yüzyılda lenfatik sistemin tanımlanması ve ardından kanserdeki rolünün saptanmaya başlaması ile bu konuda çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bu araştırmaların sonucunda bugün kanserin yerleştiği bölgeye bağlı olarak önce bölgesel lenf bezlerine ilerlediği ve klinik tanıdan çok daha önce bu bölgesel lenf bezlerinde mikrometastazların gerçekleştiği bilinmektedir. Bu bilgi özellikle meme kanseri ve malign melanom gibi kanserlerde sentinel lenf bezi (SLB) kavramının doğmasını sağlamıştır (1). İlk SLB tanımı Cabanas tarafından penil kanserde

yapılmıştır (2). Lenfosintigrafinin SLB saptanmasında kullanılması Chiappa ve ark.'nın 1966'da testiküler kanserlerde yaptığı çalışma ile başlamıştır (3). Morton ve ark.'nın 194 malign melanom hastasında lenfosintigrafi kullanılarak lenfatik yayılımın araştırdığı çalışma SLB'nin örnekleme önünü açmış olup, günümüzde SLB sintigrafisi rutin uygulama kılavuzlarında yerini almıştır (4). Meme kanserlerinde de Christensen ve ark. ile başlayan çalışmalar koruyucu meme cerrahisi uygulamalarının yaygınlaşmasına ve hastaların daha az cerrahi komplikasyon ile tedavi edilmelerine olanak vermiştir (5). Son yıllarda gelişen görüntüleme ve intraoperatif deteksiyon teknolojileri sayesinde SLB biyopsisinin (SLBB) başarısı ve kullanım sıklığı

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Murat Tuncel, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 312 305 13 36 **E-posta:** murat.tuncel@hacettepe.edu.tr **ORCID ID:** orcid.org/0000-0003-2352-3587

©Telif Hakkı 2017 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

artmaktadır. Teknikteki ilerlemeler sayesinde giderek artarak yapılan çalışmalar bu yöntemin her geçen gün daha çok klinik kılavuza girmesine imkan vermiştir.

Sentinel Lenf Bezi Biyopsisi

Endikasyonları

SLBB lenf bezine metastaz yapma eğilimi olan pek çok tümör tipinde endikedir. Bu yöntemin en sık kullanıldığı kanser tipi meme kanseri olmuştur. Günümüzde meme kanserinde T1, T2 tümörde ve duktal karsinoma *in situ* kanserlerde endikasyonu konusunda uzlaşma sağlanmıştır. T2'den büyük tümörler, multisentrik veya multifokal tümörlerde ve kemoterapi sonrası uygulamalarda ise yapılmasını savunan yayınlar olmakla birlikte tartışma devam etmektedir (6). SLB'nin sıklıkla kullanıldığı bir diğer tümörde malign melanomdur. Lokalize invaziv melanomalarda Breslow kalınlığı >1 mm veya Breslow kalınlığı <1 mm olan ancak ülserasyon, yüksek mitotik indeks gibi yüksek risk varlığında yapılabilir. Yapılan çalışmalarda sağkalım üzerine katkısı ise en çok 1,2-3,5 mm olan hastalarda bulunmuştur (7). Bu önemli iki tümör dışında baş-boyun kanserlerinde ve jinekolojik tümörlerde de erken evre hastalarda SLB rutin klavuzlara girmiştir (8,9). Uluslararası kabul gören Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN) kılavuzuna göre evre 1 ve 2 malign melanomlu hastalarda SLBB önerilmektedir. Tümör boyutu 0,76 mm'den küçük olan hastalarda ise SLBB genel olarak önerilmemekle birlikte sadece ülserasyon, yüksek mitotik indeks ve lenfovasküler invazyon varlığında yapılabilir olarak değerlendirilmiştir (10). Meme kanserinde ise NCCN klavuzu SLBB'yi klinik olarak NO, evre 1, 2A, 2B ve 3A hastalarda önermektedir. Serviks kanserinde evre 1, tümör boyutu 4 cm'ye kadar olan hastalarda SLBB yapılabilir olarak belirtilmiştir. Yine kılavuzda <2 cm hastalarda SLBB'nin daha etkin olduğu vurgulanmıştır (11). Baş boyun skuamöz hücreli kanserli hastalarda ise klinik olarak NO, T1 ve T2 tümörlerde SLBB önerilmektedir (12). Bahsettiğimiz pek çok kanser tipinde olduğu gibi vulvar ve penil karsinom gibi pek çok tümörde erken evre hastalarda SLBB kullanılmaktadır.

Sentinel Lenf Bezi Biyopsisi Dikkat Edilmesi Gerekenler ve Uyarılar

Genel sağlık durumu bozuk veya uyumsuz hastalarda veya hastalığın bilinen sistematik yayılımı saptanan hastalarda SLBB kontrendikedir. Görüntüleme yöntemleri ile metastaz şüphesi olan lenf bezi varlığında hastanın öncelikle iğne biyopsi ile değerlendirilmesi gerekir.

Bilinen lenf bezi metastazı olan hastalarda ise metastatik hücrelerin radyofarmasötüğün lenf bezindeki fizyolojik tutulumunu azaltabilmesi ve yanlış negatif sonuçlara yol açabilmesi nedeniyle, SLBB uygun değildir (13).

Hastanın aldığı doz çok düşük olduğu için SLBB hamilelerde kontrendike değildir. Hastanın ameliyat olması gerekli ise ve SLBB endike ise işlem yapılabilir. Meme kanserli hastada 18,5 MBq radyofarmasötik enjeksiyonu sonrası meme kanserli bir hastanın aldığı ortalama efektif doz 0,048 mSv olarak hesaplanmış ve fetal absorbe edilen doz 0,013 mSv olarak bulunmuştur (14). Bu değer malformasyonlar için kritik değer olan 50 mSv'nin belirgin olarak altındadır.

Emziren hastalar ise tetkik yapıldıktan 24 saat sonra emzirmeye devam edebilmektedir (15). SLBB'nin uygulandığı tümörler çocuklarda nadir olmakla birlikte gerekli doz ayarlaması yapılarak, SLBB güvenle yapılabilmektedir.

Cerrahi ekibin aldığı doza bakıldığında ise operasyon başına cerrahi ekibin aldığı doz <1 µSv, primer cerrahın aldığı doz ise <2 µSv olarak bulunmuştur. Enjeksiyon ile cerrahi arasındaki zaman arttıkça ekibin aldığı doz da azalmaktadır (16,17). Yıllık toplumun alabileceği doz limiti 1 mSv düşünülüğünde bu radyasyon dozunun önemsenmeyecek seviyelerde olduğu söylenebilir.

Sentinel Lenf Bezi İşaretleme Tekniği

a. Radyofarmasötikler

Radyofarmasötikler lenfatik kanallar aracılığıyla enjeksiyon bölgesinden drene olurlar. SLB'ye makrofajlar tarafından fagosit edilirlir ve partikül boyutuna bağlı olarak lenf bezinde birikirler. İdeal radyofarmasötüğün SLB'ye uygun bir hızla gitmesi ve detekte edilecek kadar burada birikmesi gerekmektedir. SLBB için çok sayıda Tc-99m işaretli radyofarmasötikler kullanılmıştır (Tablo 1). Bu radyofarmasötiklerin kinetiği değişken olup çoğunlukla partikül boyutuna dayanır. Küçük partiküller hızla drene olurken, büyük partiküller enjeksiyon yerinde daha uzun süre kalırlar ve SLB'ye gidişleri yavaştır. Küçük partiküllerin ise hızlı kinetiğe sahip oldukları için ikinci ve üçüncü eşelon (sıra) lenf bezlerine gitme oranı daha fazladır. İdeal radyofarmasötik hem hızlı lenfatik drenaja hem de lenf bezinde yeterli oranda tutulma özelliğine sahip olmalıdır. SLBB için tanımlanan ideal partikül boyutu 100-200 nm arasında değişmektedir. Ancak yapılan çalışmalarda partikül boyutunun uygun enjeksiyon, görüntüleme ve operasyon protokollerinde klinik sonuçları etkilemediği belirtilmiştir (18).

Partikül boyutu aynı zamanda cerrahi zamanını da belirler. Küçük partikül boyutunda SLB deteksiyonu hızlı olup, kısa zamanda hasta cerrahiye alınabilmektedir. Büyük partiküllerde ise ertesi gün bile deteksiyon yapılabilmektedir.

Radyoaktif madde seçimi ülkelerin erişebildiği radyoaktif maddeye de bağlıdır. Amerika Birleşik Devletleri'nde Tc-99m sülfür kolloid sıklıkla kullanılmaktadır. Bu radyofarmasötüğün partikül boyutu hazırlanış tarzına göre 15-5000 nm arasında değişmektedir (ortalama 305-340 nm). İki yüz nm'den büyük partiküller yavaş hareket ederler ve çoğunlukla enjeksiyon bölgesinde kalırlar. Bu nedenle çoğu merkez Tc-99m sülfür kolloidi 0,22-µm filtre yardımıyla partikül boyutlarını, 100-220 nm yaparak kullanmaktadır. Bu tür orta büyüklükteki (50-200 nm) partiküller sintigrafik olarak ilk 1-2. saatte görülmeyebilirler, 4-6. saatte, hatta ertesi gün görüntüleme gerekebilir. Tc-99m-antimon trisülfid (ortalama boyut: 5-30 nm) Avustralya ve Kanada'da kullanılmakta iken, Avrupa ve Türkiye'de Tc-99m-nanokolloidal albumin (Nanocoll®; human serum albumin nanokolloid, 5-80 nm; Nanocis®; rhenium sülfid nanokolloid, 50-200 nm) kullanılmaktadır (6). Bu küçük-orta boyuttaki partiküller daha hızlı hareket ederek 1-2 saate görüntü alma imkanı verirler. Yapılan çalışmada, malign melanomlu bir hastada intradermal enjeksiyon sonrası Tc-99m-nanokolloidal albuminin SLB'ye transit zamanı 10 dk. olarak bulunmuş ve 4 saat sonunda radyoaktif maddenin %2,1±0,8'inin SLB'de biriktiği saptanmıştır. Lenf bezinden radyoaktif maddenin temizlenişi ise 7,5 saat olarak bulunmuştur (19).

Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi onaylı diğer bir radyofarmasötik ise Tc-99m-Tilmanocept'tir. (Lymphoseek®). Bu radyofarmasötik CD206 reseptörünün

Tablo 1. Sentinel lenf bezi biyopsisinde kullanılan Tc-99m bazlı radyoaktif bileşikler

Ajan	Maksimum partikül boyutu (nm)	Partikül boyut aralığı (nm)
Sülfür kolloid (ABD) (filtreli)	350-5000	100-220
Nanokolloidal albumin (Nanocoll®)	100	5-80
Antimon trisülfid (Lymph-Flo®)	80	3-30
Kalay kolloid	800	30-250
Sülfid nanokolloid (Lymphoscint®)	80	10-50
Renyum sülfid nanokolloid (Nanocis®)	500	50-200
Tilmanocept (Lymphoseek®)	Yaklaşık 7	Yaklaşık 7

hedefleyen bir mannozil dietilen triamin penta-asetat dekstrandır. Bu molekülün boyutu 7 nanometredir. Ancak bu radyofarmasötik için SLB'de birikme boyuta bağımlı değildir. Tilmanocept lenf bezlerindeki makrofaj ve dendritik hücreleri de içeren retikülo-endotelial dokudaki mannoz reseptörlerine bağlanır. Bu radyofarmasötüğün avantajı enjeksiyon bölgesinde hızlı temizlenişi ve ikinci eşelon lenf bezinde az tutulumudur (20).

SLBB'de radyofarmasötiklere yardımcı olarak görsel bilgi veren mavi boya cerrahlar tarafından sıklıkla kullanılmaktadır. Son yıllarda hem gama prob ile saptanabilecek hem de görsel bilgi veren hibrit radyoaktif ajanlar kullanılmaktadır. Bu hibrit ajanlardan en çok kullanılanı hibrit indosiyenin yeşili-Tc-99m nanokolloid olup gama prob deteksiyonu yanında kızılötesi ışına yakın floresans görüntüleme sayesinde cerraha görüntü bilgisi sağlamaktadır. Floresans görüntüleme işaretli lenf bezini gösterek çıkarılmasını sağlar. Ancak optimal görüntüleme için lenf bezine 2 cm'den yakın olunması gerekmektedir. Bu nedenle üzerinde fazla yumuşak doku olan sentinel lenf bezlerinin bulunduğu bölgenin gama prob yardımı ile bulunarak uygun şekilde disseke edilmesi gerekmektedir. Yapılan çalışmalarda hibrit radyofarmasötikler tek başına Tc-99m-nanokolloide üstün olarak bulunmuştur. Bu teknik mavi boya ihtiyacını ortadan kaldırmış ve özellikle enjeksiyon bölgesine yakın lenf nodlarını saptamada gama proba göre çok daha başarılı olarak bulunmuştur (21,22). Hibrit bileşiklerin önümüzdeki yıllarda daha yaygın olarak kullanılması beklenmektedir.

b. Enjektelerde Edilen Aktivite ve Hacim

Enjektelerde edilen aktivite miktarı lenfosintigrafi ve operasyon arasında geçmesi öngörülen zamana bağlıdır. Her merkezin çekim protokolüne (1 veya 2 gün protokolü) göre aktivite miktarı 5-150 MBq arasında değişir. Aynı günde yapılan cerrahi için total verilmesi gereken aktivite miktarı 5-30 MBq arasında değişir ertesi gün operasyon yapılacaksa doz 150 MBq'e kadar arttırılabilir (23).

Enjeksiyon için ince tüberkülin enjektörleri kullanılır. Bu enjektörlerde radyoaktif maddeyi tamamen vermek için ölü alanı düşük enjektörler önerilir. Bu bulunamazsa maddenin ardında hava olması sağlanarak optimal enjeksiyon sağlanabilir. Tüberkülin enjektörlerle 25-27G iğne ucu kullanılır. Enjektelerde edilecek radyoaktif maddenin hacmi dokudaki direnci azaltmak için 0,1-0,2 mL arasında olması gerekmektedir.

c. Enjeksiyon Tekniği

SLBB'de tümörün tipi ve lokalizasyonuna göre enjeksiyon tekniği değişebilmektedir. Ancak hepsinde

temel olarak steril ortamın sağlanması ve enjeksiyon bölgesinin dezenfekte edilmesi gerekir. Ağrı hissini azaltmak için deride lokal anestezi kremler ve özellikle baş boyun kanserlerinde mukozal yüzeyler için sprey şeklinde Lidokain preparatları kullanılabilir.

Deride malign melanom olan hastada enjeksiyon primer tümör veya eksizyon bölgesinin etrafına 0,1-1 cm uzaklıkta olacak şekilde dört kadrandan yapılır. Dört kadrandan yapılması özellikle zengin lenfatığı ve farklı drenaj paternleri olması nedeniyle baş boyun ve gövde lezyonlarında önemlidir. Ekstremitelerde ise 4 kadran enjeksiyonun yapılmadığı hastalarda lezyonun medial ve lateraline enjeksiyon yeterli olabilmektedir. Enjeksiyon 0,1-0,2 mL olacak şekilde intradermal olarak yapılır. Enjekte edilecek aktivite yukarıda belirtildiği gibi planlanan operasyon zamanına göre ayarlanır (24).

Meme kanserinde optimal enjeksiyon yöntemi hep tartışmalı olmuştur. Genel olarak kullanılan enjeksiyon teknikleri; peritümöral, subdermal, periareolar, intradermal ve subareolar enjeksiyonlar olarak sayılabilir. Tüm bu teknikler aksiller lenf bezi saptamada yeterli olarak bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda enjeksiyon metodunun aksiller SLB saptamada fark yaratmadığı bulunmuştur (25). Yüzeysel enjeksiyonların yapılması daha kolaydır. Yüzeysel bir anestezi sonrası subdermal, periareolar, intradermal veya subareolar enjeksiyon rahatlıkla yapılabilir. Ağrı genellikle peritümöral enjeksiyonda daha azdır. Peritümöral enjeksiyon tümör palpe edilebilir değilse çok iyi bir şekilde meme görüntülemelerin incelenmesini ve ultrasonografi eşliğinde enjeksiyonu gerektirebilir. Bu uygulamada tümör üst dış kadranda ise enjeksiyon bölgesinin aktivitesi aksiller lenf bezi saptamada sorun çıkartabilir. Derin peritümöral enjeksiyonun avantajı daha fazla enjeksiyon hacimi verebilme ve aksilla dışı lenf bezi saptama şansının daha yüksek olmasıdır. Yapılan çalışmalar yüzeysel ve derin enjeksiyon tekniğinin de uygun olduğunu hatta beraber kullanıldığında SLB saptama şansının artırılıp yanlış negatif oranların düşürülebileceğini belirtilmektedir (26).

Baş boyun tümörleri için de 0,1-0,2 mL'deki radyoaktif madde, tümörün veya skar dokusunun 0,1-0,5 cm uzaklığından yine tümörün lokalizasyonuna göre 2-4 kadrandan yapılır. Yumuşak dokusu fazla olan lezyonlara (yumuşak damak gibi) 4 ayrı submukozal enjeksiyon önerilir. Dil gibi kas içeren dokularda ve tümörün derin dokulara ilerleme şüphesi varsa enjeksiyon lezyonun derinliğine göre gerekirse ameliyathane koşullarında cerrahiye yapacak doktorun gözetiminde yapılır. Enjeksiyon sonrası ağızda radyoaktif made birimini engellemek için ağız içi temizlik yapılır (27).

Jinekolojik kanserlerde ise enjeksiyon tekniği tümörün bulunduğu bölgeye göre değişir. Serviks kanserlerinde enjeksiyonlar peritümöral veya periorifisyel olarak 4 kadrana 20-22G spinal iğne kullanılarak yapılır. Hastaya daha önce konizasyon yapılmışsa perisakatrisiyel enjeksiyon yapılır. Küçük tümörlerde submukozal enjeksiyon önerilmektedir. Büyük tümörlerde ise enjeksiyonun tümörün nekrotik kistik bölgelerine gelmemesine dikkat edilir. Endometrial kanserlerde 3 farklı enjeksiyon yaklaşımı vardır; servikal, histeroskopi eşliğinde endometrial-peritümöral ve miyometrial/subserosal. Bahsedilen enjeksiyonlardan en kolay servikal enjeksiyondur. Enjeksiyon genellikle periorifisyel olarak 4 kadrana yapılır. Rapor edilen SLB saptama oranları diğer yöntemler içinde en yüksek olup %70-87 arasında değişmektedir (28). Histeroskopi eşliğinde peritümöral endometrial enjeksiyon ise ameliyat başlangıcında yapılır. Bu yöntemin dezavantajı sintigrafik görüntüleme yapılamamasıdır. Yapılan çalışmalarda bu yöntemle SLB saptama oranları %40-65 arasında bulunmuştur (29,30). Son olarak korpus uteri de miyometriyal ve subserosal enjeksiyon ise en az üç lokalizasyona yapılır. Bu yöntemin deteksiyon başarısı ise %45-92 olarak bulunmuştur (8,30,31). Vulvar kanserlerde ise lezyonun yüzeysel olması enjeksiyonu kolaylaştırır. Anestetik krem veya lidokain sprey sonrası peritümöral 4 kadrandan intradermal/intramukozal enjeksiyon yeterlidir.

SLBB'nin Limitasyonları Dikkat Edilmesi Gerekenler

a. SLB Gösterilememesi

SLB saptanamamasının çalışmanın yapıldığı lokalizasyona ve tümöre göre farklı sebepleri olabilir. Meme kanserli hastaların %1-2'sinde ikinci bir enjeksiyon, mavi boya kullanımı gibi tüm teknik çabalara rağmen SLB gösterilemeyebilir. Hastanın yaşlı olması, obez olması, aynı memede daha önce eksizyon veya telle işaretleme yapılmış olması, üst dış kadran dışında bir yerde tümör olması, SLB saptanmasını güçleştiren sebeplerdendir. Hastanın lenf bezi tümör ile infiltre ise yine SLB gösterilemeyebilir. Bu nedenle preoperatif ultrasonografi ile lenf nodlarının değerlendirilmesi önemlidir. Malign melanomlu hastalarda ise geniş eksizyon yapılmışsa tetkiğin doğruluğu ve başarısı düşer (7). Ameliyat öncesi yapılan lenfosintigrafide SLB görülmediyse intraoperatif olarak bulma şansı azalmaktadır (6,32).

Teknik olarak da enjeksiyon yerine çok yakın lenf bezleri saçılım nedeniyle saptanamayabilir. Benzer şekilde uygun olmayan, düşük miktardaki radyoaktif

madde enjeksiyonları gibi teknik nedenler işlemin başarısını düşürmektedir.

b. Yanlış Pozitif Değerlendirme

SLBB sırasında dinamik sintigrafik görüntüler elde edilmezse ikinci eşalon lenf bezleri, SLB olarak değerlendirilebilir. Lenfanjioma, lenfatik damarlarda genişleme ve göllenmeler SLB olarak değerlendirilebilir. Dinamik sintigrafik takipte bu damarlardaki aktivitenin zaman içerisinde kaybolduğunu, sadece gerçek SLB'de odaksal radyoaktif madde retansiyonunun olduğunun teyit edilmesi gerekir (33).

Deri katlantıları ve radyoaktif madde tutulumu olabilecek diğer dokular yanlış pozitif sonuçlara yol açabilir. Enjeksiyon sonrası oluşacak kontaminasyonlar da SLB görüntüsünü taklit edebilir (34). Son yıllarda gelişen görüntüleme metodlarıyla bu görüntü tuzaklarını aşmak daha kolay hale gelmiştir.

Sentinel Lenf Bezi Biyopsisinde Kullanılan Cihazlar

a. Gama Problar

SLB saptama amacı ile kullanılan cerrahi problar iki grupta toplanabilir:

- **Sintilyasyon dedektörleri:** Sintilyasyon dedektörleri arasında en sık kullanılan talyum ile zenginleştirilmiş sodyum iyodür [NaI (TI)] kristalidir. Diğer kristaller arasında sezenyum iyodür [CsI(TI)], lutesyum ortosilikat kristalleri ve bizmut germanat kristalleri sayılabilir. Sintilyasyon dedektörlerinin genel özelliği kullanılan radyonüklidlerden gelen fotonların sintilyasyon kristali atomlarını uyararak görünür ışığın üretilmesi ve bunun da foton çoğaltıcı tüpler aracılığı ile dijital sinyallere dönüştürülmesidir. Sintilyasyon dedektörlerinin duyarlılığı yüksektir ve orta - yüksek enerjili fotonların dedekte edilmesine olanak verir. Ancak enerji çözünürlüğü sınırlıdır ve saçılma düzeltilmesi yetersizdir.

- **Yarı-iletken dedektörler:** Kadmiyum tellürid (CdTe) ve kadmiyum çinko telürid (CdZnTe) kristalleridir. Yarı iletken dedektörlerde radyonüklidden gelen fotonlar kristalde iyonizasyona neden olur ve serbest elektronların oluşmasını sağlar. Serbest elektronlar da elektrik akımı oluşturarak dijital sinyale dönüşüme olanak verir. Yarı-iletken kristallerin en önemli özelliği enerji çözünürlüğünün yüksek olmasıdır.

Gama problemlerin genel özellikleri duyarlılık (etkinlik), uzaysal çözünürlük, (radyal ve lateral) enerji çözünürlüğü ve sinyal-gürültü oranıdır. Uzaysal çözünürlük için iki

farklı parametre vardır. Radyal uzaysal çözünürlük ölçüm konusunun genişliğini tanımlar. Ne kadar dar olursa zemin aktivitenin azalarak hedef sayımların saptanması kolaylaşır. Lateral uzaysal çözünürlük ile birbirine yakın iki odağı ayırabilme becerisidir.

Enerji çözünürlüğü ise farklı radyonüklidlerden gelen farklı enerjideki sayımları ayırabilme becerisidir. Özellikle eş zamanlı iki radyonüklid enjekte edilirse her iki radyonüklid için de hedef - saçılım ayırımı yapılabilmesi beklenir (35).

Gama problemlerin doğru sinyal lokalizasyonu sağlayabilmesi için arka ve lateral zihlaması yapılır. Böylece hedefin daha doğru belirlenmesi ve hedef/zemin oranının yükseltilmesi sağlanır (35,36). Teknolojik gelişmeler ile iki-üç boyutlu saptama sağlayan problar da geliştirilmiştir. Bu cihazlar sistematik bir tarama sonrasında hedef sinyallerin yerleşimini belirleyip hasta üzerine projekte eder. Sinyallerin görselleştirilmesi de cerraha ihtiyaç duyduğu lokalizasyon görüntüsünü sağlar (37).

Gama problemlardaki teknolojik ilerlemeler sonucunda robot-asiste laparoskopik cihazlar da geliştirilmiştir. Bu cihazlarda cerrah, steril alan dışındaki bir robot kontrol konsolunde oturarak laparoskopik cerrahiye kontrol eder ve laparoskopik olarak bir trokar aracılığı ile hasta içine girebilen bir prob ile SLB lokalize edilebilir (38).

Güncel uygulamada intraoperatif gama prob uygulaması çoğunlukla mavi boya ile beraber uygulanır. SLB'nin %13'ü sadece gama proba, %1'i sadece mavi boya ve %86'sı ise her iki yöntemle saptanabilmiştir (39). Rutin uygulamada gama prob yardımı ile en fazla sayımlar alınan lenf bezleri eksize edilir. Yapılan çalışmalarda zemin aktivitenin 3 katı üstünde olan tüm lenf bezlerinin çıkartılması veya en yüksek lenf bezinin verdiği eks-vivo sayımın %10 üstündeki tüm lenf bezlerinin çıkarılması gibi kurallar kullanılmıştır. Ortalama 2-3 SLB çıkarılması optimal sonuç için yeterli olarak görülmektedir (40).

b. Intraoperatif Gama Kameralar

Intraoperatif gama problemler cerrahi işlem sırasında sayım elde ederek ve bunu ses uyararı ile birleştirerek SLB lokalizasyonu sağlamaya olanak verir. Meme kanserlerinde intraoperatif prob ile SLB saptama duyarlılığı %85 düzeyindedir (41). Ancak görsel veriler ile çalışan cerrahların görsel uyarıya ihtiyaç duyması intraoperatif küçük gama kameraların geliştirilmesi ile sonuçlanmıştır (42).

Intraoperatif kullanım için geliştirilmiş küçük gama kameralarda yarı-iletken kadmiyum tellürid (CdTe) ve kadmiyum çinko tellürid (CdZnTe) kristalleri kullanılabilir (36). Yarı-iletken kristallerin düşük voltajda uzun süre kullanımı polarizasyon fenomeni nedeni ile zaman içerisinde enerji duyarlılığında azalmaya neden olmaktadır. Bu sorunu engellemek için voltajın periyodik olarak kesilmesi ile yüksek performans sağlanmaktadır (43).

Küçük gama kameralarda standart kameralarda olduğu gibi sintilasyon kristalleri de kullanılabilir. Bunlar sodyum zenginleştirilmiş sezyum iyodür [CSI(Na)], civa iyodür (HG12) gibi kristaller ile yüksek çözünürlüklü foton çoğaltıcı tüp ya da pozisyona duyarlı diodların ortak kullanımı ile oluşturulmuş sintilasyon detektörleridir (35).

c. Gama Kameralar

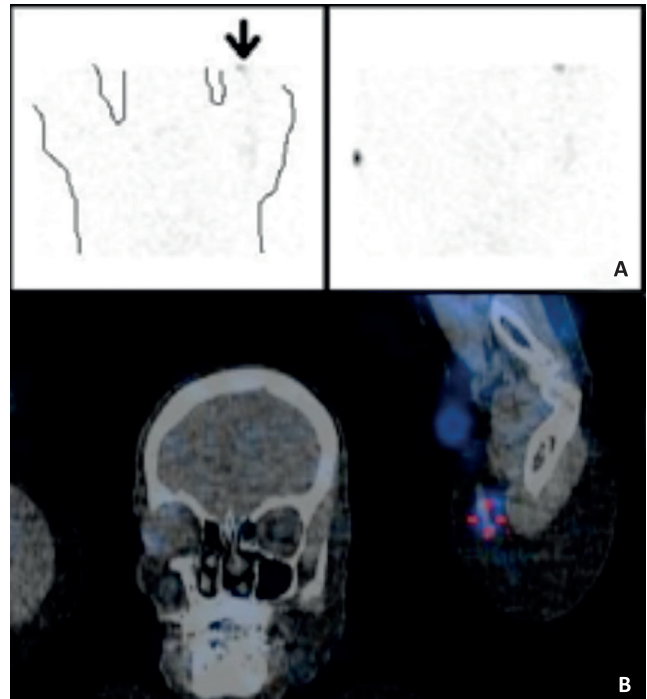
En yaygın olan gama kameralar Talyum ile zenginleştirilmiş sodyum iyodür kristallerine sahip kameralardır. Düşük enerjili genel kullanım ya da tercihan düşük enerjili yüksek çözünürlüklü kolimatörler kullanılarak görüntü alınır. Lezyonun drene olma olasılığı olan bütün lenf bezi bölgelerinin olabildiğince görüntü alanında kalmasının sağlanabilmesi için tercihan çift dedektörlü, görüntü alanı olabildiğince geniş kameralar ile çekim yapılması önerilir.

Dinamik Görüntüler

SLB görüntüleme kanser odağının çevresine yapılan enjeksiyonun hemen sonrasında alınan dinamik görüntüleme ile başlar. Dinamik görüntüler lezyon çevresindeki lenfatik kanalların görülmesine ve sentinel lenf nodlarının lokalizasyonunun saptanmasına olanak verir. Enjeksiyonun hemen sonrasında 128x128 matrikste 30-60 saniyelik görüntülerin kullanılan radyofarmasötiğe göre 10-20 dakika boyunca toplanması önerilir (7,44).

Malign melanomda lezyon çevresinde lenfatik kanalların yoğunluğunun arttığı bildirilmiştir (45). Bu nedenle deride lezyon çevresine yapılan intradermal uygulamalar sonrasında lenfatik drenaj hızla gerçekleşmektedir ve SLB görüntülemeye dinamik görüntüler alınması önemli bilgi verir (34). Malign melanom hastalarında dinamik lenfosintigrafi görüntülerinin mavi boyaya oranla yaklaşık olarak %20 daha doğru haritalamaya olanak verdiği bildirilmiştir (46). Ekstremitelerde enjeksiyonlarında ekstremitelerde lenf bezlerinin drene olacağı lenf bezi istasyonları bellidir ancak in-transit lenf nodlarının (popliteal ya da

epitroklear) saptanması için dinamik görüntülerin detaylı incelenmesi gerekir (Resim 1). Baş-boyun tümörlerinde lezyonun drene olma olasılığı olan birden fazla lenf bezi bölgesi vardır ve bu nedenle SLB bölgesine erken yönelimin belirlenmesi gerçek sentinel lenf bezinin saptanabilmesi açısından önem taşır. Benzer şekilde gövde üzerindeki malign melanomlar boyun bölgesine, bilateral aksillalara ya da inguinal bölge lenf nodlarına drene olabilir. Geç görüntülerde birden fazla bölgede lenf bezleri saptanabilir. Bu durumda drene olan ilk lenf bezinin saptanabilmesi dinamik görüntüler ile mümkündür (Resim 2). Baş-boyun ya da gövde lezyonlarının %14'ünde dinamik görüntüleme cerrahi planı değiştirmiştir (47). Ayrıca alınan dinamik görüntüler gerçek SLB/bezleri ile ikinci sıra (2. eşalon) lenf bezlerinin ayırt edilmesine olanak verir, deri kontaminasyonu gibi yalancı pozitif nedenlerin çalışma başında ayırt edilmesini sağlar. Meme kanserinde tümör çevresinin ve meme bezinin lenfatiklerden fakir olması nedeni ile peritümöral enjeksiyon sonrasında dinamik faz ile hastaların ancak üçte birinde lenfatik kanalların görülebildiği

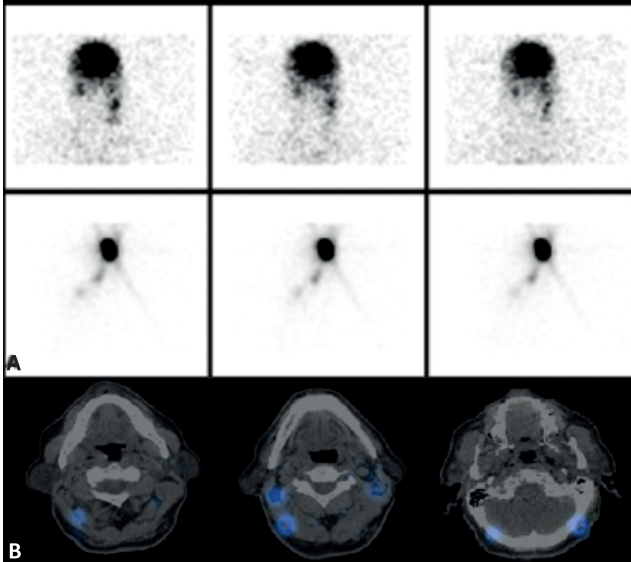


Resim 1. Sol ön kolda Brestlow kalınlığı 1,6 mm malign melanom 36 yaşında kadın hastaya cerrahi insizyon skarı çevresinden yapılan enjeksiyon sonrasında alınan dinamik görüntülerde epitroklear alanda odaksal radyoaktif madde akümülyasyonu saptandı (A). Alınan tek foton emisyon tomografisi/bilgisayar tomografisi görüntülerinde bu tutulumun damarda radyoaktif madde göllenmesi ile uyumlu olduğu görüldü (B)

bildirilmektedir. Martinez-Rodriguez ve ark. tarafından 161 meme kanseri hastasında peritümöral enjeksiyon sonrasında yapılan SLB görüntüleme çalışmasında alınan dinamik görüntülerin yaklaşık 1/3 hastada lenfatikleri gösterdiğini ve özellikle birden fazla lenf bezi saptanması durumunda dinamik görüntülerin faydalı olabileceği bildirilmiştir (48). Bu nedenle uygulama kılavuzlarında peritümöral enjeksiyon yapılması durumunda dinamik görüntüleme zorunlu değildir (49). Lezyon üzerindeki deriye intradermal enjeksiyon sonrasında bu oran %90'dan yüksektir (50,51). Meme kanseri için nükleer tıp uygulama kılavuzlarında da dinamik görüntülemenin SLB saptamada faydalı olabileceği bildirilmiştir (6).

Spot Görüntüleme

SLB görüntülemenin ikinci aşaması alınan planar spot görüntülerdir. Anterior, posterior ve lateral projeksiyonlarda, 256x256 matriste, 5 dakikalık spot görüntülerin alınması önerilir. Planar görüntüleme dinamik izlemin hemen ardından ve enjeksiyon sonrasında 1-3. saatlerde olmak üzere iki farklı zamanda yapılmalıdır. Alınan geç görüntüler, geç lokalize olabilecek lenf bezlerinin saptanması açısından önem taşır. İzlemin kolaylaştırılması ve daha önemli olarak



Resim 2. Oksipital bölge superiorunda skalp üzerinde malign melanom (Brestlow kalınlığı 2,5 mm) saptanan hastanın dinamik görüntüleri (A). (Üst satır: Anterior, alt satır: Posterior) Dinamik görüntülerde birden fazla lenf nodu bölgesinde multipl lenf nodunda radyoaktif madde tutulumu görüldü. Tek foton emisyon tomografisi/bilgisayar tomografisi görüntülerinde bilateral oksipital sentinel lenf nodu bezlerinde artmış radyoaktif madde tutulumları izlendi (B)

ameliyathane şartlarında cerrahın görüntüleme uyum sağlamasını kolaylaştırmak amacı ile görüntülerin vücut hatlarının belirlenmesini sağlayacak şekilde Kobalt-57 düzlemsel kaynak ile alınması önerilmektedir. Ancak düzlemsel kaynak kullanılarak alınan görüntülerde düşük düzeyde radyoaktivite tutan lenf nodlarının atlanabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (52). Düzlemsel kaynak yerine belirli anatomik noktaların (diz, kalça, dirsek, sternum, angulus mandibula vb.) ve lateralizasyon sağlamak amacı ile örneğin; hastanın sağının nokta kaynak ile işaretlenmesi de görüntülerin yorumlanmasını kolaylaştırır. Spot görüntülerin lezyonu drene etme olasılığı olan bütün lenf bezi bölgelerini (örneğin; sırt bölgesinde malign melanom lezyonu olması durumunda boyundan kasıklara kadar bütün gövdenin görüntüleri alınmalıdır) içerecek şekilde ve olabildiğince hastalara cerrahi pozisyon verildikten sonra alınması önerilir. Böylece deri üzerinden doğru SLB işaretlemesi yapılabilir. Bu işaretleme sırasında ilk görülen lenf bezinin ikinci ya da üçüncü eşalon lenf bezlerinin ayırt edilmesi ve deri üzerine işaretlerin bu sırada belirtecek şekilde konulması cerrahi planı değiştirebileceği için önem taşır. Planar görüntülerin değerlendirilmesinde dikkat edilmesi gereken önemli bir nokta da enjeksiyon yerinin lenfatiklere yakın olması durumudur. Enjekte edilen yüksek radyoaktif maddenin etkisi ile bazı lenf bezlerinin belirlenmesi zor olabilir. Lateral ve oblik görüntüler enjeksiyon yeri-lenf bezi ayrımının yapılmasını sağlayabilir.

SPECT ve SPECT/BT Görüntüleme

Kesitsel görüntüleme SLB sintigrafisinin duyarlılığının artırılmasını sağlar. Planar görüntüler ile karşılaştırıldığında 3 boyutlu bu görüntülerin çözünürlüğü daha yüksektir. Günümüzde tek foton emisyon tomografisi/bilgisayar tomografisi (SPECT/BT) yapan kameraların yaygınlaşması ile füzyon görüntüleme SPECT görüntülemenin yerini almıştır. Görüntülerin BT bileşeninden elde edilen atenüasyon düzeltme ile düşük düzeyde radyoaktif madde tutulumu gösteren lenf bezlerinin de saptanması, bu lenf bezlerinin enjeksiyon aktivitesinden ayırt edilmesi mümkün olabilir. Planar görüntülere ek olarak SLB derinliğinin belirlenmesinde yardımcı olur. Hibrit görüntülerden elde edilen anatomik yerleşim bilgisi cerrahın lenf bezine yaklaşım planını değiştirebilir. Kesitsel görüntülerin 360° kapsayacak şekilde 3° açılama ile alınması ve her bir basamakta en az 20-25 saniye görüntü toplanması önerilir. Görüntü işleminin de iteratif rekonstrüksiyon yöntemleri ile

yapılması önerilir (7). Görüntüler değerlendirilirken füzyon görüntüleri mutlaka gözden geçirilmeli ve bu görüntülerin cerrahi ekibe iletimi sağlanmalıdır. SPECT görüntülerinin 3 boyutlu rekonstrüksiyonu düşük intensitede lenf nodlarının saptanabilmesi ya da birden fazla lenf bezi varlığında bunların doğru lokalizasyonunun belirlenmesi açısından çok değerli olup, cerrahi öncesinde bu görüntülerin de ayrıntılı incelemesinin ihmal edilmemesi gerekir.

SPECT/BT, konvansiyonel görüntülemeye oranla yalancı pozitifliklerin büyük oranda azalmasını sağlar. Elde edilen anatomik görüntüler deri üzerindeki kontaminasyon noktalarının ayırt edilmesini sağlar, böbrek gibi radyoaktif madde konsantre eden organların ya da lenfatik göllenme alanları ile lenf nodlarının ayırt edilmesine olanak verir (53).

Gövdede yerleşik malign melanom hastalarında nadiren de olsa SLB intraabdominal ya da retroperitoneal bölgede bulunabilir. Derin yerleşimleri nedeni ile bu lenf nodlarının planar görüntüler ile lokalizasyonu zor olabilir. SPECT/BT görüntüleri hem derin yerleşimli bu lezyonların saptanmasında yardımcı olur. Hem de lezyonun tam anatomik yerleşimini belirlediği için cerrahi planın daha doğru yapılmasını sağlar (54). Gövde yerleşimli malign melanomlarda dinamik görüntüler ile birlikte alınan SPECT/BT görüntüleri SLB ya da bezlerinin drene olduğu bölgeleri ayrıntılı olarak gösterebilir. Her bir bölgedeki lenf bezi sayısını, derinliğini ve anatomik komşuluğunu gösterebilir (Resim 2). Even-Sapir ve ark.'nın çalışmalarında ekstremitelerde malign melanomlarında SPECT/BT'nin avantajı olmamakla birlikte baş-boyun ve gövde malign melanomlu hastalarda SPECT/BT görüntüleme ile daha fazla sayıda ve daha farklı alanlarda SLB saptandığı bildirilmiştir (55). Stoffels ve ark. tarafından 264 hasta üzerinde yapılmış bir çalışmada malign melanom hastalarında SPECT/BT ile SLB saptanması durumunda 4 yıllık hastaliksız sağkalım konvansiyonel görüntülemeye oranla anlamlı yüksek (SPECT/BT: %93 lenfosintigrafi: %79,2) olup, bu hastalarda lokal nüks hızı %6,8 (lenfosintigrafi: %23,8) bulunmuştur (56). SPECT/BT görüntüleri enjeksiyon yerinin lenfatik drenaj bölgesine yakın olduğu durumlarda bu yüksek radyoaktivite nedeni ile maskelenen lenf bezlerinin saptanmasına yardımcıdır. Atenüasyon düzeltme yapılmış 3D rekonstrüksiyon görüntülerinin ayrıntılı incelenmesi ile normalde yalancı negatiflik nedeni olan bu sorun ortadan kalkmaktadır (37). Lerman ve ark.'nın 157 lokalileri evre meme kanseri hastasında yaptığı bir çalışmada konvansiyonel görüntülemeye ek olarak SPECT/BT ile %15

hastada başta internal mammaryel lenf nodları olmak üzere yeni odakların saptandığını, %17 hastada 3. düzey aksiller lenf bezlerinde tutulum olduğu, %3 hastada ise intermammaryen ya da interpektoral alan gibi atipik lokalizasyonların belirlenmesini sağladığı bildirilmiştir (57). Bir başka çalışmada SPECT/BT kullanılarak %42 hastada başka bir sentinel bezin de saptandığı raporlanmıştır (58). Bu çalışmada SPECT/BT'nin özellikle internal mammaryel, interpektoral, parasternal ya da supraklaviküler lenf bezi lokalizasyonunun saptanmasını sağlamış ve böylelikle cerrahi yaklaşımı değiştirdiği vurgulanmıştır (58). İnternal mammaryel lenf bezi diseksiyonunun her merkez tarafından yapılmadığı göz önünde bulundurulduğunda SPECT/BT'nin katkısının sınırlı olacağını bildiren yayınlar da vardır. Meme kanserli hastalar üzerinde yapılmış 11 çalışmanın meta-analizinde SPECT/BT kullanıldığında SLB saptamadaki doğruluğun %63-88'den %89-97'ye yükseldiği; ancak verdiği radyasyon dozu da göz önünde bulundurularak seçilmiş olgularda uygulanmasının daha doğru olacağı bildirilmiştir (59). İnterabdominal hastalıklarda lenf bezi haritalamanın ve cerrahinin daha karmaşık olması nedeni ile SLB saptamada 3 boyutlu görüntülemenin yeri daha fazladır. Servikal kanserli hastalarda cerrahi öncesinde SPECT/BT yapılması durumunda cerrahi süresinin 25 dakika kısaldığı bildirilmiştir (60). Serviks kanseri nedeni ile SLB görüntülemesi yapılmış 8 çalışmanın meta-analizinde ortalama SLB saptama oranı konvansiyonel lenfosintigrafi için %85,3 iken SPECT/BT'de %98,6 bulunmuştur (61). Serviks kanseri olgularında SLB ile nodal evre belirlemede duyarlılık ve özgüllük %93 ve %100 olup, pozitron emisyon tomografisi/BT sonuçları ile birlikte değerlendirildiğinde duyarlılığın ve negatif öngörü değerinin yükseldiği bildirilmiştir (62).

Özet olarak konvansiyonel görüntüler ile SLB saptanmadığında, derin lenfatiklere (pelvis, mediasten ya da abdomen gibi) geçiş olduğunda ya da baş-boyun bölgesi gibi karmaşık anatomi varlığında birden fazla sayıda ve bölgede lenf bezi görüntülendiğinde SPECT/BT görüntüleme mutlaka yapılmalıdır.

Sonuç

SLBB pek çok tümörde uygulama alanı bulan lenf bezi örnekleme yöntemidir. Yöntemin yaygınlaşması erken evre hastaların gereksiz agresif cerrahilere maruz kalmasını engelleyerek doğru evrelenmesini sağlamaktadır. Son yıllarda gelişen hibrit görüntüleme radyofarmasötikleri, SPECT/BT ve intraoperatif

görüntüleme cihazları SLBB başarısını belirgin olarak arttırmıştır. Yöntemin yapılacak randomize çalışmalarla klinik kılavuzlarda kabulünün artması beklenmektedir.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Tanis PJ, Nieweg OE, Valdés Olmos RA, Th Rutgers EJ, Kroon BB. History of sentinel node and validation of the technique. *Breast Cancer Res* 2001;3:109-112.
2. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977;39:456-466.
3. Chiappa S, Uslenghi C, Bonadonna G, Marano P, Ravasi G. Combined testicular and foot lymphangiography in testicular carcinomas. *Surg Gynecol Obstet* 1966;123:10-14.
4. Morton DL, Wen DR, Wong JH, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992;127:392-399.
5. Christensen B, Blichert-Toft M, Siemssen OJ, Nielsen SL. Reliability of axillary lymph node scintiphotography in suspected carcinoma of the breast. *Br J Surg* 1980;67:667-668.
6. Giammarile F, Alazraki N, Aarsvold JN, et al. The EANM and SNMMI practice guideline for lymphoscintigraphy and sentinel node localization in breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40:1932-1947.
7. Bluemel C, Herrmann K, Giammarile F, et al. EANM practice guidelines for lymphoscintigraphy and sentinel lymph node biopsy in melanoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:1750-1766.
8. Giammarile F, Bozkurt MF, Cibula D, et al. The EANM clinical and technical guidelines for lymphoscintigraphy and sentinel node localization in gynaecological cancers. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41:1463-1477.
9. Alkureishi LW, Burak Z, Alvarez JA, et al. Joint practice guidelines for radionuclide lymphoscintigraphy for sentinel node localization in oral/oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36:1915-1936.
10. Coit DG, Thompson JA, Algazi A, et al. NCCN Guidelines Insights: Melanoma, Version 3.2016. *J Natl Compr Canc Netw* 2016;14:945-958.
11. Koh WJ, Greer BE, Abu-Rustum NR, et al. Cervical Cancer, Version 2.2015. *J Natl Compr Canc Netw* 2015;13:395-404.
12. Pfister DG, Spencer S, Brizel DM, et al. Head and Neck Cancers, Version 1.2015. *J Natl Compr Canc Netw* 2015;13:847-855.
13. Abdollahi A, Jangjoo A, Dabbagh Kakhki VR, et al. Factors affecting sentinel lymph node detection failure in breast cancer patients using intradermal injection of the tracer. *Rev Esp Med Nucl* 2010;29:73-77.
14. Pandit-Taskar N, Dauer LT, Montgomery L, St Germain J, Zanzonico PB, Divgi CR. Organ and fetal absorbed dose estimates from 99mTc-sulfur colloid lymphoscintigraphy and sentinel node localization in breast cancer patients. *J Nucl Med* 2006;47:1202-1208.
15. Buscombe J, Paganelli G, Burak ZE, et al. Sentinel node in breast cancer procedural guidelines. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34:2154-2159.
16. Klausen TL, Chakera AH, Friis E, Rank F, Hesse B, Holm S. Radiation doses to staff involved in sentinel node operations for breast cancer. *Clin Physiol Funct Imaging* 2005;25:196-202.
17. Glass EC, Basinski JE, Krasne DL, Giuliano AE. Radiation safety considerations for sentinel node techniques. *Ann Surg Oncol* 1999;6:10-11.
18. Mariani G, Moresco L, Viale G, et al. Radioguided sentinel lymph node biopsy in breast cancer surgery. *J Nucl Med* 2001;42:1198-1215.
19. Glass EC, Essner R, Morton DL. Kinetics of three lymphoscintigraphic agents in patients with cutaneous melanoma. *J Nucl Med* 1998;39:1185-1190.
20. Vera DR, Wallace AM, Hoh CK, Mattrey RF. A synthetic macromolecule for sentinel node detection: (99m)Tc-DTPA-mannosyl-dextran. *J Nucl Med* 2001;42:951-959.
21. van den Berg NS, Brouwer OR, Klop WM, et al. Concomitant radio- and fluorescence-guided sentinel lymph node biopsy in squamous cell carcinoma of the oral cavity using ICG-(99m) Tc-nanocolloid. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012;39:1128-1136.
22. van der Vorst JR, Schaafsma BE, Verbeek FP, et al. Randomized comparison of near-infrared fluorescence imaging using indocyanine green and 99(m) technetium with or without patent blue for the sentinel lymph node procedure in breast cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2012;19:4104-4111.
23. Gray RJ, Pockaj BA, Roarke MC. Injection of (99m)Tc-labeled sulfur colloid the day before operation for breast cancer sentinel lymph node mapping is as successful as injection the day of operation. *Am J Surg* 2004;188:685-689.
24. Mariani G, Erba P, Manca G, et al. Radioguided sentinel lymph node biopsy in patients with malignant cutaneous melanoma: the nuclear medicine contribution. *J Surg Oncol* 2004;85:141-151.
25. Nieweg OE, Estourgie SH, van Rijk MC, Kroon BB. Rationale for superficial injection techniques in lymphatic mapping in breast cancer patients. *J Surg Oncol* 2004;87:153-156.
26. Hindié E, Groheux D, Espie M, et al. [Sentinel node biopsy in breast cancer]. *Bull Cancer* 2009;96:713-725.
27. Shoaib T, Soutar DS, Prosser JE, et al. A suggested method for sentinel node biopsy in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 1999;21:728-733.
28. Perrone AM, Casadio P, Formelli G, et al. Cervical and hysteroscopic injection for identification of sentinel lymph node in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2008;111:62-67.

29. Ballester M, Dubernard G, Rouzier R, Barranger E, Darai E. Use of the sentinel node procedure to stage endometrial cancer. *Ann Surg Oncol* 2008;15:1523-1529.
30. Robova H, Charvat M, Strnad P, et al. Lymphatic mapping in endometrial cancer: comparison of hysteroscopic and subserosal injection and the distribution of sentinel lymph nodes. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19:391-394.
31. Altgassen C, Pagenstecher J, Hornung D, Diedrich K, Hornemann A. A new approach to label sentinel nodes in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2007;105:457-461.
32. Cheng G, Kurita S, Torigian DA, Alavi A. Current status of sentinel lymph-node biopsy in patients with breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38:562-575.
33. Uren RF, Howman-Giles RB, Thompson JF, Roberts J, Bernard E. Variability of cutaneous lymphatic flow rates in melanoma patients. *Melanoma Res* 1998;8:279-282.
34. Chakera AH, Hesse B, Burak Z, et al. EANM-EORTC general recommendations for sentinel node diagnostics in melanoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36:1713-1742.
35. Guided intraoperative scintigraphic tumour targeting (GOSTT) : implementing advanced hybrid molecular imaging and non-imaging probes for advanced cancer management. Vienna: International Atomic Energy Agency; 2014.
36. Heller S, Zanzonico P. Nuclear probes and intraoperative gamma cameras. *Semin Nucl Med* 2011;41:166-181.
37. Vermeeren L, Klop WM, van den Brekel MW, Balm AJ, Nieweg OE, Valdés Olmos RA. Sentinel node detection in head and neck malignancies: innovations in radioguided surgery. *J Oncol* 2009;2009:681746.
38. van Oosterom MN, Simon H, Mengus L, et al. Revolutionizing (robot-assisted) laparoscopic gamma tracing using a drop-in gamma probe technology. *Am J Nucl Med Mol Imaging* 2016;6:1-17.
39. Estourgie SH, Nieweg OE, Valdés Olmos RA, Hoefnagel CA, Kroon BB. Review and evaluation of sentinel node procedures in 250 melanoma patients with a median follow-up of 6 years. *Ann Surg Oncol* 2003;10:681-688.
40. Dutta R, Kluftringer A, MacLeod M, Kindrachuk G, Baliski C. Revisiting the "10% rule" in breast cancer sentinel lymph node biopsy: an approach to minimize the number of sentinel lymph nodes removed. *Am J Surg* 2012;203:623-627.
41. Tafra L, McMasters KM, Whitworth P, Edwards MJ. Credentialing issues with sentinel lymph node staging for breast cancer. *Am J Surg* 2000;180:268-273.
42. Ozkan E, Eroglu A. The Utility of Intraoperative Handheld Gamma Camera for Detection of Sentinel Lymph Nodes in Melanoma. *Nucl Med Mol Imaging* 2015;49:318-320.
43. Tsuchimochi M, Hayama K. Intraoperative gamma cameras for radioguided surgery: technical characteristics, performance parameters, and clinical applications. *Phys Med* 2013;29:126-138.
44. Bozkurt MF. Sentinel Lenf Nodu Görüntüleme ve Lenfatik Haritalama. *Nükleer Tıp Seminerleri* 2016;1:42-48.
45. Conway WC, Faries MB, Nicholl MB, et al. Age-related lymphatic dysfunction in melanoma patients. *Ann Surg Oncol* 2009;16:1548-1552.
46. Gennari R, Bartolomei M, Testori A, et al. Sentinel node localization in primary melanoma: preoperative dynamic lymphoscintigraphy, intraoperative gamma probe, and vital dye guidance. *Surgery* 2000;127:19-25.
47. Reintgen D, Albertini J, Berman C, et al. Accurate Nodal Staging of Malignant Melanoma. *Cancer Control* 1995;2:405-414.
48. Martinez-Rodriguez I, De Arcocha Torres M, Banzo I, et al. Evaluation of the contribution of the dynamic phase of lymphoscintigraphy to the detection of sentinel lymph node in breast cancer. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2013;57:296-300.
49. 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;186:275-283.
50. Lee AC, Keshtgar MR, Waddington WA, Ell PJ. The role of dynamic imaging in sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Eur J Cancer* 2002;38:784-787.
51. Doting MH, Stiekema HM, de Vries J, et al. Immediate dynamic lymphoscintigraphy delivers no additional value to lymphoscintigraphy 3 hr after tracer injection in sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients. *J Surg Oncol* 2007;95:469-475.
52. Minato M, Hirose C, Sasa M, Nishitani H, Hori A, Morimoto T. Axillary 3D CT imaging with lymphoscintigraphy is useful for sentinel node biopsy in breast cancer. *Anticancer Res* 2003;23:2935-2940.
53. Valdes Olmos RA, Rietbergen DD, Vidal-Sicart S, Manca G, Giammarile F, Mariani G. Contribution of SPECT/CT imaging to radioguided sentinel lymph node biopsy in breast cancer, melanoma, and other solid cancers: from "open and see" to "see and open". *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2014;58:127-139.
54. Uren RF, Howman-Giles R, Thompson JF. Patterns of lymphatic drainage from the skin in patients with melanoma. *J Nucl Med* 2003;44:570-582.
55. Even-Sapir E, Lerman H, Lievshitz G, et al. Lymphoscintigraphy for sentinel node mapping using a hybrid SPECT/CT system. *J Nucl Med* 2003;44:1413-1420.
56. Stoffels I, Boy C, Poppel T, et al. Association between sentinel lymph node excision with or without preoperative SPECT/CT and metastatic node detection and disease-free survival in melanoma. *JAMA* 2012;308:1007-1014.
57. Lerman H, Metser U, Lievshitz G, Sperber F, Shneebaum S, Even-Sapir E. Lymphoscintigraphic sentinel node identification in patients with breast cancer: the role of SPECT-CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006;33:329-337.
58. van der Ploeg IM, Nieweg OE, Kroon BB, et al. The yield of SPECT/CT for anatomical lymphatic mapping in patients with breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36:903-909.

59. Vercellino L, Ohnona J, Groheux D, et al. Role of SPECT/CT in sentinel lymph node detection in patients with breast cancer. *Clin Nucl Med* 2014;39:431-436.
60. Hoogendam JP, Hobbelenk MG, Veldhuis WB, Verheijen RH, van Diest PJ, Zweemer RP. Preoperative sentinel node mapping with (99m)Tc-nanocolloid SPECT-CT significantly reduces the intraoperative sentinel node retrieval time in robot assisted laparoscopic cervical cancer surgery. *Gynecol Oncol* 2013;129:389-394.
61. Hoogendam JP, Veldhuis WB, Hobbelenk MG, Verheijen RH, van den Bosch MA, Zweemer RP. 99mTc SPECT/CT Versus Planar Lymphoscintigraphy for Preoperative Sentinel Lymph Node Detection in Cervical Cancer: A Systematic Review and Metaanalysis. *J Nucl Med* 2015;56:675-680.
62. Papadia A, Gasparri ML, Genoud S, Bernd K, Mueller MD. The combination of preoperative PET/CT and sentinel lymph node biopsy in the surgical management of early-stage cervical cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2017.