



Lenfosintigrafi ve Sentinel Lenf Nodu: Malign Melanom Uygulama Kılavuzu

Procedure Guideline for Lymphoscintigraphy and Sentinel Lymph Node: Malignant Melanoma

✉ Murat Fani Bozkurt¹, ✉ Gülin Uçmak², ✉ İlknur Ak Sivriköz³, ✉ Zeynep Burak⁴, ✉ Çiğdem Soydağ⁵, ✉ Tamer Atasever⁶, ✉ Emre Demirci⁷

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Ankara, Türkiye

³Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

⁴Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁵Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

⁶Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁷Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Malign melanom halen dünya çapında en öldürücü kanserler arasında olup, insidansı giderek artmaktadır. Malign melanomda lenfosintigrafi ve intraoperatif gama prob ile sentinel lenf nodu saptanması hastalık yönetiminde oldukça büyük öneme sahip olan kabul görmüş bir uygulamadır. Sentinel lenf nodu biyopsisi hastalığın nodal evrelemesini gösterir ve sentinel lenf nodunun invaze olup olmaması en önemli prognostik faktördür. Gelişen teknolojiye paralel olarak son yıllarda, sentinel lenf nodu saptamada SPECT/BT gibi hibrid görüntüleme yöntemleri ile intraoperatif gama kamera ve hibrid detektörler de kullanıma sunulmuştur. Bu uygulama kılavuzu, temel olarak nükleer tıp hekimlerine malign melanomda sentinel lenf nodu saptama yöntemleri hakkında bilgi vermek ve güncel literatür bulguları ışığında, ülkemiz şartlarında olabildiğince optimum şartlarda uygulama yapabilmeyi sağlamak hedefini taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Malign melanom, sentinel lenf nodu, nükleer tıp

Abstract

Malignant melanoma is still among the most fatal cancers worldwide with increasing incidence. Lymphoscintigraphy and gamma probe guided sentinel lymph node detection is an established procedure which has a great impact in disease management of malignant melanoma. Sentinel lymph node biopsy determines the nodal stage of the disease and invasion of the sentinel lymph node is the most important prognostic factor. In parallel to the latest technological developments in the recent years, novel hybrid imaging modalities such as SPECT/CT as well as intraoperative gamma cameras and hybrid detectors have been introduced. This procedure guideline is aimed to inform especially nuclear medicine physicians about the methods for detection of sentinel lymph nodes in malignant melanoma patients as well as to provide the state of art technique suitable for local standards in accordance with the current literature.

Keywords: Malignant melanoma, sentinel lymph node, nuclear medicine

Giriş

Malign melanomda lenfosintigrafi ve intraoperatif gama prob ile sentinel lenf nodu saptanması hastalık yönetiminde oldukça büyük öneme sahip olan kabul

görmüş bir uygulamadır. Gelişen teknolojiye paralel olarak son yıllarda, sentinel lenf nodu saptamada SPECT/BT gibi hibrid görüntüleme yöntemleri ile intraoperatif gama kamera ve hibrid detektörler de kullanıma sunulmuştur. Bu uygulama kılavuzunun amacı

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Murat Fani Bozkurt, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 312 305 13 36 E-posta: fanibozkurt@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-2016-2624

©Telif Hakkı 2020 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

temel olarak nükleer tıp hekimlerine malign melanomda sentinel lenf nodu saptama yöntemleri hakkında bilgi vermek ve güncel literatür bulguları ışığında ülkemiz koşullarında olabildiğince optimum şartlarda uygulama yapabilmeyi sağlamaktır.

Genel Bilgiler

Malign melanom halen dünya çapında en öldürücü kanserler arasında olup, insidansı giderek artmaktadır (1). Hastalık için en bilinen risk faktörleri arasında güneş yanığı, aralıklı yüksek düzeyde UV ışını maruziyeti, aile öyküsü ve sarı kızıl saç ve açık ten varlığı bulunmaktadır (2). Lokalize malign melanomun prognozu çok iyi olmakla beraber, bölgesel ve uzak yayılım varlığında prognoz belirgin kötüleşir. Hastalığın evresine göre prognozu ve tedavi yaklaşımı değişir. Evreleme ve prognoz tayininde lezyonun patolojik Breslow kalınlık değerlendirmesi önemlidir. Breslow kalınlığı 1 mm'den fazla olan hastaların yaklaşık 1/5'inde lenf nodu metastazları bulunur ve bu oran Breslow kalınlığı arttıkça yükselir. Fizik muayene ve anatomik görüntüleme yöntemleri özellikle küçük lenf nodu metastazlarını yakalamakta yetersizdir ve kesin tanı için histopatolojik değerlendirme şarttır (3).

1800'lü yılların sonundan itibaren uzun yıllar boyunca malign melanomlu hastalarda lenf nodu yayılımını tespit ve tedavi etme amacıyla elektif lenf nodu diseksiyonu yaklaşımı kullanılmıştır (4). Yapılan randomize çalışmalarda bu yaklaşımın özellikle palpe edilebilir lenf nodu saptanmayan hastalarda sağkalıma anlamlı katkısı bulunmamış olup, sadece palpe edilebilir lenf nodu olan ve lenf nodu tutulumu bulunan hasta alt grubunda sağkalıma anlamlı katkısı olabileceği bulunmuştur (5). Buna karşın, çoğu hastada gereksiz lenf nodu diseksiyonuna bağlı önemli morbidite geliştiği bildirilmiştir. Morton ve ark. (6) 1992'de 292 malign melanomlu hastayı dahil ettikleri çalışmalarında malign melanomda lenfatik yayılımın belli bir sıra izlediğini saptamış ve sentinel lenf nodu kavramının malign melanom için geçerli olduğunu iddia etmiştir. Sentinel lenf nodu tümörün ilk yayılma olasılığı olan lenf nodu veya lenf nodları grubudur. Sentinel lenf nodunun histopatolojisi tüm tümör yatağının histopatolojisini yansıtır. Dolayısıyla, malign melanomlu bir hastada fizik muayenede palpe edilen şüpheli bir lenf nodu yok ise, tümörün ilk drene olduğu lenf nodu veya lenf nodlarının çıkartılması tüm lenfatik yatağın histopatolojisinin anlaşılması için yeterlidir (7).

Malign melanomda sentinel lenf nodu genellikle tümörün lenfatik yatağındaki lenf nodlarından biri veya

birkaçı olmakla birlikte drenajın hangi lenf nodu grubuna olacağı kişiler arasında geniş varyasyon göstermekte ve bu nedenle kişiselleştirilmiş yaklaşımı zorunlu kılmaktadır. Ayrıca, malign melanomda ilk drene olan lenf nodu-nodları, tümör ve lenfatik yatak arasındaki lenfatik yolak üzerinde, tahmin edilmeyen, lenf nodları da olabilir. Bu lenf nodlarına interval veya interim lenf nodu adı verilir. Buna ek olarak gövde ve baş-boyun malign melanomlarında tümörün lenfatik drenajı birden çok lenfatik yatağa da olabilmekte ve böylece farklı lenfatik yataklarda sentinel lenf nodları bulunabilmektedir (8).

Malign melanomun lenfatik drenajına ait bu özellikler nedeniyle sentinel lenf nodu saptamada mutlaka lenfosintigrafik haritalama yapılması gerekmektedir. Lenfosintigrafide saptanan sentinel lenf nodlarının cerrahi eksizyonu intraoperatif mavi boya enjeksiyonu, gama prob ve/veya intraoperatif gama kameralar yardımıyla kolaylıkla yapılabilmektedir (9).

Sentinel lenf nodu biyopsisinin morbiditesi elektif lenf nodu diseksiyonuna göre anlamlı olarak düşüktür; nüks oranı da aynıdır. Bunun yanı sıra, sentinel lenf nodu biyopsisi sonucu çıkarılan birkaç adet lenf nodunun ayrıntılı histopatolojik incelemesi mümkün olmaktadır ve yeni immünohistokimyasal yöntemlerde sentinel lenf nodu içerisinde metastatik hücre kümelerinin ve hatta tek hücre metastazlarının bile tespiti mümkün olmaktadır (8,9). Sentinel lenf nodu biyopsisi hastalığın nodal evrelemesini gösterir ve sentinel lenf nodunun invaze olup olmaması en önemli prognostik faktördür (10). Çok merkezli selektif lenfadenektomi çalışması (MSLT-1) sentinel lenf nodu pozitif olup takibinde bölgesel lenf nodu diseksiyonu yapılan hastalarda, bölgesel hastalık kontrolünün ve ortalama hastalısız sağkalım oranının, sentinel lenf nodu biyopsisi sonrası sadece gözlenen hastalara kıyasla anlamlı olarak daha iyi olduğunu göstermiştir (11,12). Bu çalışmada sentinel lenf nodu yaklaşımının özellikle orta Breslow kalınlığı (1,2 mm-3,5 mm) ve lenf nodu tutulumu olan hastalarda sağkalım avantajı sağladığı belirtilmiştir. Ancak genel hasta grubunda işlemin yalancı negatiflik oranı %20 bulunmuştur. Bu yüksek oranın çalışmanın başladığı 1994 yılında deneyim eksikliğine bağlı olabileceği ve deneyimle birlikte bu oranın düştüğü takip eden çalışmalarda bildirilmiştir (10,11,12).

Endikasyonlar

1. Lenfosintigrafi ve sentinel lenf nodu biyopsisi tanısal eksizyonel biyopsisi yapılmış ve histopatolojik olarak tanı almış hastalar için uygulanır. Tanısal eksizyonel

biyopsi dar insizyon hattı ile (tercihen <4 cm) yapılmış olmalıdır. Çok geniş eksizyon hatları lenfatik drenajı bozabilme olasılığı nedeniyle işlem için kontrendikasyon oluşturur (13).

2. Breslow kalınlığı >1 mm olan kutanöz malign melanoma lezyonları.
3. Breslow kalınlığı <1 mm olan lezyonlarda özel durumlarda lenfosintigrafi ve sentinel lenf nodu biyopsisi uygulanabilir. Bu özel durumların en kabul görmüşleri arasında ülsere lezyon olması, mitoz oranının >5 olması, daha önceden Breslow >1 mm olan lezyonun regrese olmuş olması veya tam pigmente lezyonda %50-75 regresyon rapor edilmiş olması sayılabilir. Bazı merkezlerde Breslow <1 mm lezyonların sadece kalınlıkları 0,75-1 mm olanlarına sentinel lenf nodu biyopsisi yapılmasını endike kabul etmektedirler (14).
4. MSLT-1 çalışması ışığında prognostik öngörü bakımından sentinel lenf nodu uygulamasının esas endikasyonu Breslow 1,2-3,5 mm (orta Breslow kalınlığı) olan hasta grubudur (11).
5. Primer lezyonla beraber satellit lezyonların bulunması durumunda veya klinik olarak palpe edilen ve yüksek olasılıkla lenf nodu tutulumu düşünülen olgularda lenfosintigrafi ve sentinel lenf nodu biyopsi uygulaması önerilmez. Zaten bu gruba giren hastaların çoğu evre 3 ve ilerisi olacağından algoritmada sentinel lenf nodu biyopsisi yapılması gereksizdir.
6. Breslow kalınlığı >4 mm olan hastalarda MSLT-1 çalışması ışığında anlamlı sağkalım avantajı sağlamamasına rağmen, lenf nodu tutulumunun %40'a varan oranda yüksek olması ve nodal nöksleri azaltma olanağı vermesi nedeniyle lenfosintigrafi ve sentinel lenf nodu biyopsisi uygulanabilir (15).
7. Saf desmoplastik malign melanomlarda sentinel lenf nodu metastazı oranı < %5 olarak bildirilmekle beraber konuyla ilgili yeterli çalışma bulunmadığı için sentinel lenf nodu biyopsisi endike kabul edilebilir. Mikst desmoplastik melanomlarda ise lenf nodu metastazı oranı diğer melanoma türlerinden farklılık göstermemekte olup, lenfosintigrafi ve sentinel lenf nodu biyopsisi için endikasyon uygunluğu diğer faktörler temelinde değerlendirilmelidir (16).
8. Koterizasyon, traş (shave) biyopsi, kriyoterapi veya lazer uygulaması gibi tıbbi nedenlerle tam olarak Breslow kalınlık değerlendirmesi yapılamayan ancak orta kalınlık olasılığı bulunan malign melanom lezyonlarında olgu bazında lenfosintigrafi ve sentinel lenf nodu biyopsisi endike kabul edilir.
9. En azından 1 yıl hastalısız sağkalım sonrası lokal nöks, tek satellit veya in-transit lezyonu saptanan hastalarda sağkalım avantajı bilinmemekle beraber, sentinel lenf nodu biyopsisi olgu bazında endike kabul edilebilir. Ancak, multipl satellit nöksler veya in-transit metastatik lezyonlar varlığında gerek onkolojik bakış açısından işlemin yarar sağlamayacak olması, gerekse teknik olarak uygulama olanaksızlığı nedeniyle sentinel lenf nodu biyopsisi yapılmamalıdır.
10. Ekstrakutanöz melanomlar oldukça nadir lezyonlar olup, çoğunlukla hematojen yolla yayılım gösterirler. Bu durumda literatürde çok az veri bulunması ve anlamlı yararı gösterilememiş olmakla birlikte olgu bazında değerlendirme sonucunda sentinel lenf nodu biyopsisi uygulanabilir. Sentinel lenf nodu biyopsisi özellikle epidermotropizm bulgusu olmayan dermal yerleşimli melanom lezyonlarında uzak metastaz ve lenf nodu metastazı varlığının kesin olarak saptanmadığı olgularda endikedir (17).
11. Atipik Spitz nevüsü (Spitz tümörü) veya mavi nevüs gibi atipik dermal lezyonlarda olgu bazında değerlendirilerek sentinel lenf nodu biyopsisi uygulanabilir.
12. Kutanöz yassı hücreli kanser lezyonlarında kutanöz malign melanomlara benzer şekilde lenfatik yayılım görüldüğü ve lenf nodu tutulumunun prognostik önemi olduğu bilindiğinden lenfosintigrafi ve sentinel lenf nodu biyopsisi endikedir. Bu grupta özellikle orta ve az farklılaşmış lezyonlar için sentinel lenf nodu biyopsisi fayda vermektedir (18).
13. Merkel hücreli kanserde evreleme ve tedavi seçimine yön verme olanağı sunduğu için lenfosintigrafi ve sentinel lenf nodu biyopsisi uygulanabilir (19).

Kontrendikasyonlar

1. Hastada ciddi genel durum bozukluğu, işleme kooperasyonu engelleyecek düzeyde olan psikolojik bozukluk. Eğer hastanın genel durumu işlemin tüm basamaklarını kaldıramayacak düzeyde bozuk ise, sadece lenfosintigrafi ile sentinel lenf nodu haritalama ve deri üzerinden işaretlemeyi takiben cerrahi işlem yerine ultrasonografik olarak lenf nodu belirleme yoluna da gidilebilir.
2. Bilinen sistemik yayılım varlığı
3. Şüpheli bir lenf nodu varlığında bu lenf nodunun ince iğne aspirasyon biyopsisi ile değerlendirmesi

sonucu metastatik olmadığı kanıtlanmadıkça işlem yapılmamalıdır.

4. Metastatik lenf nodu veya nodları varlığında lenfatik drenaj değişimi nedeniyle işlem yanlış yorumlamalara açık olduğundan yapılmamalıdır.
5. Primer tümöre geniş lokal eksizyon uygulanmış olması veya daha önceden aynı bölgeden lenf nodu çıkartılmış olması ilgili alandaki lenfatik drenaj paternini etkileyeceği için lenfosintigrafi ve sentinel lenf nodu saptama işlemleri için kontrendikasyon oluşturur ve ancak çok özel şartlarda uygulanabilir (13).
6. Gebelik oldukça güvenli bir işlem olan lenfosintigrafi ve sentinel lenf nodu biyopsisi için mutlak bir kontrendikasyon değildir. Ancak, gebe bir hastanın bu işlem için gerekçelendirilmesi ve mümkünse işlemin ertelenip ertelenemeyeceği gibi olguya özgü durumlar mutlaka bir kadın hastalıkları ve doğum uzmanı ile birlikte değerlendirilmeli ve işlem kararı bu değerlendirme sonrasında verilmelidir. İşlemden oluşacak radyasyon maruziyeti her ne kadar önemsiz düzeyde olsa da fetüse yakın bir bölgede olan lezyonlar için olası radyasyon maruziyeti etkileri mutlaka işlem öncesinde değerlendirilmelidir. Mümkünse düşük aktivite ile tek gün protokolü uygulanmalıdır (20).
7. Pedyatrik hastalarda malign melanom daha nadir olmakla beraber lenf nodu tutulum oranı yüksektir. Çocuk hastalarda da lenfosintigrafi ve sentinel lenf nodu biyopsisi işlemleri yetişkin hastalar ile benzer teknikte uygulanabilir (21).

İşlem Başarısı, Uygulayıcıların Sorumluluk ve Kalifikasyonları

Sentinel lenf nodu saptama ve biyopsisi nükleer tıp hekimi, cerrah hekimler ve patoloğun çok yakın iş birliği ve eş güdümlü ile çalıştığı deneyim sahibi merkezlerde beklenen başarılı sonuçlara ulaşmaktadır. Böyle bir ekip çalışması ile malign melanomda nükleer tıp hekimleri hemen hemen tüm hastalarda lenfatik haritalama ile sentinel lenf nodunu görüntüleyebilmekte ve ilgili cerrahlar da hemen hemen tüm hastalarda işaretlenmiş lenf nodunu örnekleyebilmektedirler. Ancak, işlemin belli bir oranda yalancı negatif sonuçları kaçınılmazdır. Konuyla ilgili toplam 17 deneyimli merkezin yer aldığı en geniş çalışma olan MSLT-1 çalışmasında 10 yıllık izlemde yalancı negatiflik oranı %20 olarak bildirilmiştir (11). Ancak, işlemin tüm basamakları için bir öğrenme döneminin gerekli olduğu bu tip sonuçları

değerlendirirken dikkate alınmalıdır. Nitekim, malign melanom konusunda uzmanlaşmış bir merkez tarafından yapılmış bir çalışmada ilk yıl için yalancı negatiflik oranı %29,4 bulunurken, 15. yılda %5,4'e gerilediği bildirilmiştir (22). Literatürde malign melanomda sentinel lenf nodu saptama işleminde ideal öğrenme dönemi için bilimsel verilere dayanan net bir süre verilmemiş olmakla birlikte, deneyim arttıkça işlem başarısının da arttığı kabul edilmektedir. İlk çalışmaların yapıldığı yıllardan farklı olarak sentinel lenf nodu uygulamalarının artık rutin bir şekilde hem nükleer tıp hem de cerrahi bölümlerde uygulanır olması ve uzmanlık eğitimi içinde yer verilmesi işlem başarısını artırırken, yalancı negatiflik oranlarını da azaltmaktadır. İşlemin başarısı için uygulamaya katkı veren tüm kalifiye personelin protokollere uygun çalışma sergilemesi ve eşgüdüm çerçevesinde çalışması büyük öneme sahiptir (21,22,23).

Başlıca Yalancı Negatiflik Nedenleri

1. İşlemin lenfosintigrafi aşamasında yanlış nodal yatağın görüntülenmesi, bütün potansiyel lenfatik yatakların işleme dahil edilmemesi, lenf noduna giden afferent lenfatik damarın görülebilmesi sonucu sentinel lenf nodu olarak yorumlanan lenf nodunun asıl sentinel lenf nodu olmaması, beklenmeyen bir bölgedeki sentinel lenf nodunun atlanması.
2. Sentinel lenf nodundaki yoğun metastatik yük nedeniyle lenfosintigrafinin başarısız oluşu ve gerçek sentinel lenf nodunun atlanması. Bu durumun önlenmesi için olgu bazında preoperatif ultrasonografik değerlendirme yapılması önerilir.
3. Lenfosintigrafi ve cerrahi işlem arasında uzun zaman geçmesi. Cerrahi işlem elde olmayan sebepler ile beklenenden geciktiyse, böyle bir durumla karşılaşma olasılığı nedeniyle enjeksiyonun aynı teknikte tekrar yapılması önerilir.
4. Cerrahi işlem sırasında nükleer tıp hekimi tarafından görüntülenemeyen ve intraoperatif gama probları sayımları alınan sentinel lenf nodunun çok zor bir lokalizasyonda olması nedeniyle çıkarılmasının teknik olarak mümkün olmaması.
5. Cerrahi işlem sırasında mavi boya ile boyanmış lenfatiklerin ulaştığı lenf nodunda gama prob ile sayım alınamaması. Bu gibi durumlar çok sık rastlanmamakla birlikte genellikle beraberinde radyoaktivite ile işaretlenmiş sentinel lenf nodu teknik olarak bulunamadığında, yeterince

aranmadığında veya atlandığında cerrahi işleme ait bir yalancı negatiflik olarak kabul edilmektedir.

6. Çıkarılmış olan sentinel lenf nodunun patolojik incelemesi sırasında çok ince kesitlerle çalışılırsa patolojik için lenf nodu başına 2.500'e yakın kesit çalışılması gerekeceğinden, genellikle bir lenf nodunun farklı segmentlerinden onlarca kesit patolojik olarak incelenmekte ve nadiren de olsa kesite girmeyen mikrometastazlar atlanabilmektedir.

Nükleer Tıp Bölümündeki İşlemler

Hasta Hazırlığı

Malign melanomda lenfosintigrafi için özel bir hasta hazırlığı işlemine gerek yoktur. İşlemin optimum şartlarda yapılması için enjeksiyonun yapılacağı vücut bölgesinde lenfatik akımı engelleyebilecek tüm giysiler ve takılar çıkartılmalıdır. Hastaya işlem hakkında gerekli bilgi verilmeli ve onam alınmalıdır.

Nükleer tıp hekimi işlem öncesi hastanın klinik öyküsüne hakim olmalıdır. Öyküde özellikle primer lezyona uygulanan biyopsi şekli, lezyon bölgesine işlemi etkileyebilecek herhangi bir travma öyküsü olup olmadığı, hastanın önceden geçirmiş olduğu cerrahi ve girişimsel işlemler sorgulanmalıdır. Ayrıca, hastanın güncel fizik muayene ve görüntüleme bulguları ayrıntılı olarak gözden geçirilmelidir. Özellikle lenf nodu ve/veya uzak metastaz açısından şüpheli fizik muayene veya görüntüleme bulgusu saptanır ise cerrah ile işlem öncesi bir kez daha görüşülmeli ve gerekirse ek tetkikler yapılmalıdır.

Radyofarmasötik Uygulanması

Radyofarmasötik enjeksiyonu cerrahi işlemle aynı günde veya bir gün önce yapılabilir. Ancak tek gün veya çift gün protokolü kararı verilirken kullanılacak radyofarmasötüğün yarı ömrü ve aktivitesi göz önüne alınmalı ve gerekli düzenlemeler yapılmalıdır. Her iki protokol arasında sentinel lenf nodu saptama başarısı ve yalancı negatiflik oranları bakımından anlamlı fark saptanmamıştır (24). İki-gün protokolü lenfosintigrafi ve cerrahi işlem için hem lojistik hem de süre esnekliği sağlar. Tek-gün protokolünde nükleer tıp hekimleri ile cerrahlar arası koordinasyon maksimumda olmalıdır. Cerrahi işlem lenfatik akıma ve sentinel lenf nodunun görülebilir olmasına izin verecek kadar geç ve aynı zamanda da sentinel lenf nodundan gama prob sayımları alınmasına izin verecek kadar da erken bir zamanda planlanmalıdır. Malign melanom kutanöz bir tümör olduğu için ve kutanöz lenfatiklerde radyofarmasötik genellikle dakikalar içinde

ilerleme gösterdiğinden sentinel lenf nodu çoğu olguda ilk saatte gösterilebilir ve en geç takip eden birkaç saat içinde cerrahi işleme başlanması önerilir. İntraoperatif enjeksiyon yapılmasından kaçınılmalı ve mutlaka cerrahi öncesi nükleer tıp bölümünde yapılacak enjeksiyonla eş zamanlı olarak lenfosintigrafik görüntüleme yapılmalıdır. Aksi halde, beklenmeyen bölgedeki sentinel lenf nodları, alternatif lenfatik yatak ve sentinel lenf nodları atlanabilir.

Enjeksiyon öncesi hastadan onam alınmalı ve yapılacak işlem ayrıntılı olarak açıklanmalıdır. Enjeksiyon steril şartlarda enjeksiyon alanının bölgesel dezenfeksiyonu sonrasında gerçekleştirilmelidir. Enjeksiyon sırasında olası kontaminasyonun önlenmesi için eldiven ve steril örtüler kullanılabilir. Topikal anestetik etkili kremler özellikle hassas bölgelere lokalize lezyonlar için uygulanabilir. Her bir enjeksiyon sonrası iğne deriden çıkartılmadan enjeksiyon bölgesi pamukla veya gazlı bezle kompreslenmeli ve deri kontaminasyonu önlenmelidir.

Malign melanomda lenfatik haritalama ve sentinel lenf nodu görüntüleme için intradermal enjeksiyon tekniği kullanılır. İntradermal enjeksiyon tıpkı ppd testi yapar gibi tüberkülin enjektörleri ve ince kısa uçlu intradermal iğneler kullanılarak uygulanır. Tüberkülin enjektörü bulunmaması halinde enjektör iğnesi ppd iğnesi (25 G veya 27 G) ile değiştirilmelidir. Lezyonun etrafından maksimum 1 cm mesafe bırakacak şekilde 4 kadrandan (3,6,9,12 hizalarından) birbiri ile eşit 0,1-0,2 cc hacimli 4'e bölünmüş uygun dozda radyofarmasötik 45 derecelik açı verilerek deri içine enjekte edilir. Baş-boyun lezyonlarında ve gövde lezyonlarında aberan lenfatiklerin görülebilmesi için radyofarmasötüğün mümkün olduğu sürece 4 kadrandan verilmesi; çok uç bölgeye yerleşmiş lezyonlarda en azından 3 kadrandan verilmesi önerilir. Ekstremiteler lezyonlarında akral yerleşim durumunda lezyonun medial ve lateralinden enjeksiyon çoğunlukla yeterlidir. Kıkırdak dokuya komşu lezyonlarda (örneğin: kulak kepçesi veya burun) enjeksiyonun kıkırdak içine yapılmaması gerekmektedir. Enjeksiyon yapılırken biyopsi kavitesine aktivite kaçırılmaması ve bül oluşumunun gözlenmesi ile intradermal enjeksiyonun teyid edilmesi gereklidir (23,25).

Malign melanomda sentinel lenf nodu saptamada tercih edilen başlıca radyofarmasötiklerin karşılaştırmalı özellikleri Tablo 1'de verilmiştir.

Radyofarmasötikler

Malign melanomda sentinel lenf nodu görüntülemeye Tc-99m işaretli radyofarmasötikler yaygın olarak

Tablo 1. Sentinel lenf nodu saptamada kullanılan başlıca radyofarmasötiklerin karşılaştırmalı özellikleri

Radyofarmasötik	Maksimum partikül boyutu (nm)	Ortalama partikül boyut aralığı (nm)
Albumin nanocolloid (Nanocoll®)	100	5-80
Sulfur kolloid (sülfür kolloid®)	5000 (filtre edilmemiş)	100-500 (filtre edilmiş)
Sülfid nanokoloid (lymphoscint®)	100	10-50
Renyum sülfid (nanocis®)	500	50-200
Antimon trisülfid (lymph-flo®)	80	5-30
Tilmanocept (lymphoseek®)	7	7

kullanılmaktadır. Çoğunlukla kolloid formunda olan radyofarmasötikler intradermal enjeksiyonu takiben lenfatik damarlara geçmekte ve sentinel lenf nodlarında retikuloendotelial sistem hücrelerince fagositoza uğrayarak tutulmaktadır. Enjekte edilen radyofarmasötüğün bir kısmı sentinel lenf nodlarından ikinci ve üçüncü sıra lenf nodlarına ilerleyebilmektedir. Radyofarmasötüğün partikül boyutu lenfatiklere geçiş ve sentinel lenf nodunda tutulum hızını etkiler. Partikül boyutu küçük radyofarmasötikler lenfatiklere enjekte edilir edilmez hızlıca geçerler ve dakikalar içerisinde sentinel lenf nodunda akümüle olabirler. Büyük partikül boyutlu radyofarmasötiklerde ise lenfatiklere geçiş ve sentinel lenf nodunda tutulum hızı daha yavaştır. Sentinel nod dışında ikinci ve üçüncü sıra lenf nodlarına geçiş genellikle küçük boyutlu partiküllerde daha sık karşılaşılan bir durumdur. Literatürde partikül boyutu ile klinik sonuçlar arasında anlamlı fark gösterilememiştir. Ancak, bileşiminde çok büyük boyutlu partiküller bulduran Tc-99m-sülfür kolloidin enjeksiyon yerinden ilerlememe riski bulunduğu için filtre edilerek uygulanması önerilir. Tc-99m-nanokoloid Avrupa'da, Tc-99m-sülfür kolloid ABD'de, Tc-99m-antimon sülfür kolloid ise yaygın olarak Avustralya'da kullanılmaktadır (25).

Ülkemizde Avrupa ülkelerinde olduğu gibi genellikle küçük boyutlu (örneğin: Tc-99m-albümin nanokoloid 5-80 nm) veya orta partikül boyutlu (örneğin: Tc-99m-renyum sülfür kolloid, 50-200 nm) kullanılmakta olup, işlem çoğunlukla 1-2 saatte tamamlanabilmektedir. Orta boyutlu partikül kullanıldığında çok nadir olarak sentinel lenf nodlarının görülmesi 3-4 saate kadar uzayabilir. Tek-gün protokolü uygulanacak ise bu olasılık göz önüne alınmalıdır. Genellikle >200 nm olan büyük partiküller enjekte edildiği yerde kalıp lenfatiklere geçiş göstermezler. Bu nedenle, bileşiminde böyle büyük partikül içeren Tc-99m-sülfür kolloid (350-5000 nm) kullanılacak ise, 100-200 nm membran filtreleri ile

uygun boyutta olan partiküllerin filtrasyon işlemi sonrası kullanımı önerilir.

Kolloid türevi radyofarmasötiklerden farklı olarak son yıllarda Tc-99m ile işaretli Tilmanocept [mannozil dietilentriamin pentaasetat (DTPA) dekstran] kullanıma sunulmuş olup 2013'te ABD'de 2014'te de Avrupa'da kullanımı onaylanmıştır. Tilmanocept, sentinel lenf nodunda makrofaj ve dendritik hücrelerdeki mannoz reseptörlerine (CD256) bağlanmakta ve bu hücreler tarafından T lenfositlere sunulmaktadır. Kolloid radyofarmasötiklere göre enjeksiyon bölgesinden hızlı temizlenmesi ve sentinel lenf nodlarında daha uzun süre kalıp, ikinci sıra lenf nodlarına geçmemesi avantaj olarak görülmektedir. Bu yeni radyofarmasötik özellikle baş-boyun malign melanomlarında ümit vaat etmektedir (26).

Radyofarmasötik Hazırlığı ve Uygulanmasında Dikkat Edilmesi Gerekenler

Malign melanomda sentinel lenf nodu saptamada kullanılan radyofarmasötikler Tc-99m-perteknetatla işaretli olup, genel kural olarak işaretlenme veriminin en azından %90-95 olması tercih edilir. Kolloid radyofarmasötiklerde hazır kitler kullanılarak yapılan radyofarmasötik bağlama işleminde üretici firmanın önerilerine sıkı bir şekilde uyulmalıdır. Genel olarak albümin kolloidler sadece Tc-99m-perteknetat ile oda sıcaklığında yaklaşık 10 dakika kadar inkube edilerek, sülfür kolloid, antimon sülfid kolloid ve renyum kolloidler ise ısıtma yöntemi ile bağlanır (23,25). Sentinel lenf nodu çalışmalarında genel kural olarak spesifik aktivite ve enjekte edilen partikül sayısına dikkat edilmelidir. Bir lenf nodundaki makrofaj ve dendritik hücre sayısı bağlanma potansiyeli olarak kabul edildiğinde, mümkün olan en az sayıda partiküle olabilecek en yüksek aktivitede Tc-99m-perteknetat işaretlemesi yapılması hedeflenir (27). Literatürde enjekte edilen aktivite aynı kalsa da spesifik aktivite artırıldığında tanısallığın yükseldiği gösterilmiştir (28). Albüminli kolloid

radyofarmasötikler için her ne kadar üretici firmalar tarafından ideal bağlanma aktivitesi 1-5 cc hacimde 185-5550 MBq olarak belirtirse de, en iyi sonuçlar için enjeksiyon sırasında bağlanmanın minimum 100 MBq/mL olarak ayarlanması (her bir enjektör için yaklaşık 25 MBq/0,2 cc) ve mümkün olduğunca maksimum bağlama kapasitesinin kullanılması (örneğin; >500 MBq 5 cc hacimde) önerilmektedir (25,28).

Kolloid radyofarmasötikler süspansiyon formunda oldukları için birkaç dakika içinde yer çekimi etkisiyle çökerler. Bu nedenle enjeksiyon öncesi enjektör çok sert ve hızlı olmamak kaydıyla hafifçe alt üst edilerek radyofarmasötiğin homojen dağılım kazandıktan sonra enjekte edilmesi gereklidir. Malign melanomda sentinel lenf nodu görüntüleme için hasta başına önerilen sabit bir aktivite miktarı yoktur. Radyofarmasötiğin aktivitesi çalışmanın tek-gün veya iki-gün potokolüne göre yapılmasına ve her bir protokolda olası cerrahi zamana göre ön görülmüş Tc-99m-perteknetatın yarılanma faktörüne bağlı olarak ayarlanmalıdır. Literatürde enjeksiyon için önerilen aktivite miktarı 5-120 MBq arası geniş bir aralık gösterse de, teknik olarak saptama duyarlılığının >10 MBq aktivitelerde daha iyi olduğu bildirilmektedir (24). Her ne kadar sentinel lenf nodu saptama işlemleri çok düşük aktiviteler ve düşük radyasyon maruziyetine sahipse de uygulamada minimum hasta ve personel radyasyon maruziyeti de dikkate alınmalıdır.

Görüntüleme

Görüntüleme Sistemleri

Sentinel lenf nodu görüntülemede ilgili lezyonun olası tüm lenfatik yataklarının görüntüleme alanında olması gerektiğinden, sintigrafinin mümkünse çift-detektörlü ve geniş görüntüleme alanlı gama kameralarla yapılması önerilir. Ancak, tek-detektörlü gama kameralar ile de ideal olmasa da görüntüleme yapılabilir. Radyofarmasötikler Tc-99m ile işaretli olduğu için düşük enerjili kolimatörlerle çalışılır. Kolimatörlerin yüksek çözünürlüklü ve mümkünse ultra-yüksek çözünürlüklü kolimatör olması tercih edilir. Kamera enerjisi 140 keV fotopik ve %15-20 penceresine ayarlanmış olmalıdır. Özellikle SPECT özelliği olmayan gama kamerada çalışılıyorsa, sentinel lenf nodu lokalizasyonunu kolaylaştırmak için Co-57 veya Tc-99m ile noktasal veya düzlemsel kaynaklar kullanarak vücut konturlaması yapılabilir. Ancak, mutlaka konturlama yapılmamış görüntü de alınmalıdır (23,25).

Gama kameraların kalite kontrolleri protokollere uygun olarak yapılmış ve kaydedilmiş olmalıdır.

Dinamik Görüntüleme

Sentinel lenf nodu tanım olarak tümörü drene eden lenfatiklerin ilk ulaştığı lenf nodu veya nodları olduğu için, enjeksiyonla eş zamanlı olarak başlanan dinamik görüntüleme ile tümör yatağındaki lenfatiklerin görülmesine olanak sağlayan dinamik görüntüleme yapılması çok büyük önem taşır. Böylece sentinel lenf nodları ile ikinci-sıra lenf nodları ayrımı yapılabilir. Dinamik görüntülemenin bir başka avantajı da, in-transit veya interval lenf nodlarını görüntüleyebilmesidir. Bu nedenle, anterior ve posteriordan tercihen çift-detektörlü gama kamerayla enjeksiyon yapılır yapılmaz tercihen 128x128 matrikste 1 dk/frame olacak şekilde 10-20 dakikalık görüntüleme yapılır. Genellikle baş-boyun malign melanomlarında 10 dakikalık dinamik görüntüleme yeterli olurken; ekstremite malign melanomlarında ilk 10 dakika dinamik görüntüleme enjeksiyon bölgesinden başlanarak sonraki 10 dakikada proksimale doğru pozisyon verilerek olası interval lenf nodları (epitroklear veya patellar vb.) görüntülenir (23,25).

Erken Statik Görüntüleme

Dinamik görüntülemeyi takiben tercihen 256x256 matrikste 5 dakikalık statik görüntüleme ile anteroposterior ve lateral projeksiyonlardan lenfatik yatak taranarak sentinel lenf nodu lokalize edilmeye çalışılır. Statik görüntülemede sentinel lenf nodu ve eğer varsa ikinci sıra lenf nodları görüntülenir. Gövde lezyonları için hem aksillalar hem de inguinal bölgelerin dahil edildiği statik görüntülemeler yapılabileceği gibi bu alanları içeren tüm vücut formatında görüntüleme de yapılabilir (23,25).

Yüzeysel ve derin lenf nodları ayrımı için çift detektörlü gama kamera kullanılması önerilir.

Geç Statik Görüntüleme

Erken görüntülemede sentinel lenf nodu gözlenmemiş veya emin olunamamış ise takip eden 1-3 saat içerisinde tercihen 256x256 matriksle 3-5 dk süreli geç statik görüntüleme yapılması önerilir. Geç statik görüntüleme de erken görüntülemede olduğu gibi anterior-posterior ve lateral projeksiyonlardan ve tercihen çift-detektörlü gama kamera kullanılarak yapılmalıdır. Saptanan sentinel lenf nodu veya nodları deri üzerinden cerrahi kalemle işaretlenir. SPECT/BT olanağı yoksa, sentinel lenf nodunun derinlik bilgisinin yansıtılması için işaretlemenin hem anteriordan hem de lateral projeksiyondan deri üzerine yapılması önerilir. Bu durumda, her iki işaretin

hasta vücudu içerisindeki izdüşümü lezyonun derinliği ile birlikte lokalize edilebilmesini sağlar (23).

Eğer sentinel lenf nodu primer lezyona çok yakın yerleşimli ise daha kolay görüntülenebilmesi için primer lezyon kurşun ile kapatılarak ek görüntüleme yapılabilir. SPECT veya SPECT/BT görüntüleme yapılacak ise çoğunlukla bu uygulamaya gerek olmaz (25).

Erken ve geç statik görüntüleme için değişik lokalizasyonlardaki malign melanom lezyonlarına ait görüntülenmesi önerilen olası sentinel lenf nodu bölgeleri Tablo 2'de belirtilmiştir.

SPECT ve SPECT/BT Görüntüleme

Sadece planar görüntülemeler yapıldığında sentinel lenf nodunun kesin lokalizasyonunu yapabilmek neredeyse mümkün değildir. SPECT ve özellikle anatomik görüntüleme avantajı da sunan SPECT/BT görüntüleme kullanıldığında ise yüksek uzaysal ve kontrast çözünürlüğüne bağlı olarak sentinel lenf nodunun tam lokalizasyonunu yapmak çoğu olguda mümkün olmaktadır. Ayrıca, sentinel lenf nodu kolaylıkla lokalize edilebildiği için ek görüntülemelerden hastayı alıkoymakta ve işlem süresini ve maliyeti birçok olguda azaltabilmektedir. SPECT protokolü olarak cihaza göre değişebilmekle birlikte 360 derece 128x128 matrikste 90 ya da 180 derece detektör geometrisinde 3 derecelik açılarla 20-25 sn/frame görüntüleme yapılıp, iterativ rekonstrüksiyonla görüntü elde edilmesi önerilir. SPECT/BT hibrid cihazlarında tercih edilen BT protokolü çoğunlukla düşük-doza BT protokolüdür. Kontrast kullanılması çoğunlukla gerekmez. Düşük doz BT uygulaması için yumuşak dokuya karşılık gelen B30 gibi BT kernel seçilir. Üç boyutlu işleme uygun BT görüntüler elde edilir (23,25).

Karmaşık anatomik yapıdan dolayı baş-boyun malign melanomlarında SPECT/BT yapılması çok büyük önem

taşıır (29). Aksilla ve inguinal bölge değerlendirmesinde de SPECT/BT aberan lenfatik yatağın ve tahmin edilmeyen lenf nodlarının belirlenip cerrahi planlanmasında önemlidir (23,25). Gebelerde aksilla ve inguinal bölge taramasında sadece SPECT yapılması önerilirken, baş-boyun malign melanomu olan gebelerde de fetüse uzak mesafe avantajından dolayı baş-boyun bölgesinden düşük doz SPECT/BT yapılması tercih edilebilir (20).

Yorumlama ve Raporlama

Sentinel lenf nodunun olmazsa olmaz tanımı tümör bölgesinden çıkan lenfatiklerin ucunda beliren ilk lenf nodu veya nodları olmasıdır. Bu tanım gereği sentinel lenf nodlarının büyük çoğunluğu dinamik görüntüleme aşamasında kendini gösterir ve erken/geç statik görüntülemelerde kesin olarak tanınırlar. Sentinel lenf nodu tümöre en yakın veya en fazla radyoaktiviteyi tutan lenf nodu olmak zorunda değildir ama çoğunlukla lokalizasyon bakımından lezyona yakın yerleşimli olur. Bununla beraber, erken görüntülemelerde hiç lenf nodu gözlenmeyen olgularda geç dönemde birden ortaya çıkan ve devamlılık gösteren uzak yerleşimli lenf nodları da eğer lezyonla aralarında başka bir lenf nodu bulunmadığından emin olunursa sentinel lenf nodu olarak kabul edilir. Görüntüleme süresi geciktikçe sentinel lenf nodundan sonraki ikinci ve üçüncü sıra lenf nodlarının da görüntülenme olasılığı artar. Görüntülemenin raporlanmasında ilk dikkati çeken nokta sentinel lenf nodu veya nodlarının lokalizasyonu, aberan bir lenfatik yatağın veya interval lenf nodunun var olup olmadığıdır. Bu bilgiler eğer tam raporlama için zaman yok ise geçici rapor formatında hem yazılı hem de sözel olarak ilgili cerrahi ekibe anlatılmalıdır. Deri üzerinden yapılan işaretlemenin ayrıntısı (anterior-posterior veya lateral izdüşüm işareti olup olmadığı) cerrahi ekiple paylaşılmalıdır. Nükleer tıp hekimi cerrahi

Tablo 2. Primer tümörün lokalizasyonuna göre erken ve geç statik ve/veya SPECT/BT görüntülemelerde olası sentinel lenf nodu saptanması için kapsanması önerilen vücut bölgeleri

Primer tümör lokalizasyonu	Görüntülemeye alınması önerilen bölgeler
Gövde	Bilateral aksilla + Bilateral kasık ya da Baş-boyundan kasiğe kadar tüm vücut formatında görüntüleme
El/Ön kol	Unilateral dirsek + aksilla + boyun
Kol	Unilateral aksilla + boyun
Ayak/Bacak	Unilateral diz + kasık
Uyluk	Unilateral kasık
Baş-Boyun	Ant/post ve lateral projeksiyonlardan baş-boyun

ekiple birebir görüşüp, mümkünse görüntüler üzerinden gerekli açıklamaları cerrahlarla paylaşmalıdır.

Tam rapor formatında enjeksiyon bölgesi, şekli, kaç noktadan yapıldığı, verilen aktivite gibi teknik bilgiler açıkça verilmelidir. Her bir görüntüleme aşamasında bulgular ayrıntılı olarak anlatılmalı ve sentinel lenf nodlarının yerleşimi, sayısı, derinliği, komşuluğundaki yapılarla ilişkisi, interval lenf nodları varsa nerede olduğu, derinliği vb. bulgular açıkça yazılmalıdır. SPECT/BT çalışmasında sentinel lenf nodu ve varsa ikinci ve üçüncü sıra lenf nodlarının yerleşimleri anatomik referanslarla verilmelidir. Mümkün olduğunda lenf nodlarının derinlik bilgisi BT verileri kullanılarak ölçüm olarak verilmelidir. Çalışmanın BT bileşeninde radyoaktivite geçişi ve tutulumu olmamakla beraber patolojik veya şüpheli görülen lenf nodu veya nodları varsa mutlaka rapor edilmelidir. İşlem esnasında gelişen kontaminasyon vb. işlem kalitesini etkileme potansiyeli bulunan durumlar raporda belirtilmelidir (23,25).

Tuzaklar

Malign melanomda sentinel lenf nodu görüntülemeye hem yalancı negatif hem de yalancı pozitif yorumlamalara neden olan bazı tuzaklar bilinmektedir.

Görüntülemeye Başlıca Yalancı Pozitif Yorumlama Nedenleri

1. Enjeksiyona bağlı deri kontaminasyonun sentinel lenf nodu olarak yorumlanması. Çoğunlukla kontaminasyonlar daha aktif görünmekle beraber özellikle sadece planar ve tek projeksiyondan görüntüleme yapılmış ise yalancı pozitifliğe neden olabilirler. SPECT/BT görüntüleme ile kolaylıkla ayırt edilebilir (30).
2. İkinci-sıra lenf nodları eğer dinamik veya erken statik görüntüler alınmadıysa yanlışlıkla sentinel lenf nodu olarak yorumlanabilir.
3. Lenfanjiyomlar ve lenfatik göllenmeler sentinel lenf nodu izlenimi verebilir.
4. Radyoaktivite içeren diğer yapılar (örneğin; önceden başka bir sintigrafik işlem yapılmış hastaya uygulama yapılmış ise) yalancı pozitif sonuçlara yol açabilir. Mutlaka ayrıntılı hasta öyküsü alınmalıdır.

Başlıca Yalancı-Negatif Yorumlama Nedenleri

1. Özellikle baş-boyundaki malign melanomlarda sentinel nod primer lezyona yakın yerleşiminden dolayı maskelenebilir (31).
2. Çok yakın komşuluktaki birden çok sentinel lenf nodu tek bir sentinel lenf nodu olarak yorumlanabilir.

3. Teknik bir nedenden dolayı sadece çok düşük miktarda aktivite lenfatiklere geçip sentinel lenf noduna ulaşabilir. Bu gibi durumlara karşı enjeksiyon bölgesini kurşunla kapatıp ek görüntü almak yardımcı olacaktır.
 4. Enjeksiyonun biyopsi insizyon hattına çok yakın mesafeden yapılmasına bağlı olarak özellikle derin yerleşimli lezyonlarda oluşan biyopsi kavitesine aktivite kaçağı nedeniyle lenfatiklere aktivite geçişi engellenebilir ve sentinel lenf nodu lokalize edilemez. Bu durumda işlem başarısız sayılmalıdır. Uygun bulunduğu taktirde cerrahi ertelenmeli ve işlem optimum şartlarda tekrarlanmalıdır.
 5. Çoğunlukla 50 yaş ve üstünde lenfatik akım gecikmesine bağlı olarak sentinel lenf nodu görülme süresi uzayabilir. Gerektiğinde enjeksiyon bölgesine hafif masaj (kontaminasyona karşı mutlaka eldivenle yapılmalıdır), ekstremiteler lezyonları için hareket veya sıcak uygulama ile lenfatik akımın hızlandırılması sağlanabilir. Bu gibi durumlara karşı geç görüntüleme sayısı artırılmalıdır.
 6. Tek bir projeksiyondan tek fazda yapılan görüntülemeler yalancı negatif sonuç kaynağı olabilir. Uygun bir zamanlama ile geç görüntüleme gereğine karşı cerrahi ekiple koordine olunması ve sentinel lenf nodu gözlenmemesi durumunda ek görüntülemelerle takip yararlı olacaktır.
- Bahsedilen yalancı pozitif ve negatiflik nedenlerinin çoğu yapılacak geç görüntülemeler ve SPECT veya SPECT/BT eklenmesi ile kolaylıkla üstesinden gelinebilecek hata kaynaklarıdır.

Deri İşaretlemeye Dikkat Edilmesi Gereken Noktalar

Deri üzerinden sentinel lenf nodu işaretlenmesi cerraha insizyon yeri belirleme ve cerrahi planı için önemli ipucu sunar. İşaretleme sentinel lenf nodunun tam hizası üzerinden, silinmesi zor bir deri kalemi kullanarak ve hastanın doğrudan derisi üzerinden (çamaşır ve/veya pamuk/gazlı bez üzerinden değil) yapılmalıdır. Özellikle SPECT/BT yapılamayan ve bu nedenle sentinel lenf nodunun derinlik bilgisinin net olarak verilemeyeceği durumlarda işaretleme hem anteriordan hem de lateral projeksiyondan yapılmalı ve iki işaretin hasta vücudundaki izdüşümü sentinel lenf nodunu lokalize edecek şekilde işaretleme gerçekleştirilmelidir. Konulan tüm işaretlerin neyi temsil ettiği cerrahi ekiple ayrıntılı olarak paylaşılmalı ve anlaşılmayan bir husus kalmamalıdır. İşaretleme yapılan hasta pozisyonu (eller

baş üstüne kavuşturulmuş, kollar yanlarda vb.) mutlaka cerrahi ekibe bildirilmeli ve mümkün olduğu sürece cerrahi pozisyon verilerek işaretleme yapılmalıdır. Yanlış anlaşılmaya engel olmak için ikinci ve üçüncü sıra lenf nodları deri üzerinden işaretlenmemelidir. Bu lenf nodları olgu bazında özel bir neden bulunmadığı sürece morbidite artışına sebep olacağından çıkartılmaz ve işaretlenmesi beklenmez (25). Deri işaretleme cerrah için tek başına yeterli bir veri değildir ve mutlaka nükleer tıp hekiminin görüntüleme bulguları eşliğinde cerraha açıklanmalıdır.

Ameliyathanede Yapılacak İşlemler

Cerrahi olarak sentinel lenf nodunun optimum saptanabilmesi için cerrahi ekiple nükleer tıp hekiminin çok yakın koordinasyonda bulunması gerekir. Ameliyathane ortamında mutlaka lenfosintigrafi görüntüsü (basılı veya dijital) bulunmalıdır ve gerekli olan her durumda nükleer tıp hekimi aranabilir olmalıdır. İşlemin doğru yönetilmesi adına cerrahi işlem sırasında mümkün olduğunca nükleer tıp hekiminin hazır bulunması ve intraoperatif gama probun nükleer tıp hekimi tarafından kullanılması bulguların anında yorumlanması açısından önem taşımaktadır.

Mavi Boya Uygulaması

Malign melanomda sentinel lenf nodu saptamada intraoperatif mavi boya uygulaması cerrahın tercihine bağlıdır. Literatürde hem radyoaktif hem de mavi boya tutan sentinel lenf nodları %83 oranındayken, sadece radyoaktif olanlar %13, sadece mavi boya tutanlar ise %1 kadar azdır (32). Eğer mavi boya uygulanacaksa, cerrahi başlamadan önce hastanın sterilizasyonu sonrası 1-5 mL Patent Blue 5 veya İzosulfan Blue boyaları biyopsi bölgesi çevresinden tıpkı sentinel lenf nodu görüntülemeye olduğu gibi benzer teknikle enjekte edilir. Metilen mavisi kullanılması önerilmez. Boyanın lenfatik akımını hızlandırmak için hafif masaj uygulanır ve insizyona başlanır. Genellikle yüzeysel fasya içerisinde mavi boyalı lenfatikler gözlenir ve insizyona devam edildikçe maviyeye boyalı lenf nodu araştırılır. Lenf nodu bulunduğu serbestleştirilir, damarları bağlanarak çıkartılır. Lenfosintigrafi ve gama prob sayımları kılavuzluğunda alan taraması yapılarak başka mavi lenf nodu araştırılır ve işlem tekrarlanır.

Mavi boya genellikle yan etkiye neden olmamakla beraber nadir de olsa anafilaksi gibi ciddi yan etkiler de bildirilmiştir. Hastaya idrarında renk değişikliği olacağı bilgisi önceden verilmiş olmalıdır. Gebelikte güvenli bulunmadığı için kullanımı önerilmez (20,25,32).

İntraoperatif Gama Prob

Sentinel lenf nodu saptama için üretilmiş gama problemlerin farklı özellikleri bulunmaktadır. Malign melanomda sentinel lenf nodu saptamada Tc-99m işaretli radyofarmasötikler kullanıldığı için gama probun detektör tasarımı ve kolimasyonu Tc-99m'e uygun olmalıdır. Önerilen kalite kontrol testleri yapılmış olmalıdır.

Cerrahi öncesi gama prob steril prob kılıfı ile kaplanmalı ve kılıf uygun şekilde sabitlenmelidir. Gama probun konsolu cerrahi ekibe engel teşkil etmeyecek şekilde güvenli bir yere yerleştirilmelidir. Prob elektroniği çoğunlukla elektrokoter gibi cerrahi cihazlardan etkilenmektedir. Bu nedenle prob sayımları alınırken koter kullanılmaması gerekmektedir.

İntraoperatif gama probun detektör ucu mümkün olduğu sürece enjeksiyon bölgesine doğru tutulmamalı ve sayımlar alınırken doğrultusuna dikkat edilmelidir. İdeal olarak lenf nodu *in vivo* sayımları tekrarlanarak (tercihen 3 kez) alınmalı ve ortalaması kayda geçirilmelidir. Sentinel lenf nodu çıkarıldıktan sonra yapılan *ex vivo* sayımlar için lenf nodu hasta vücudundan uzak bir yerde yapılmalı uzaklaşmak mümkün olmadığında ise prob ucu tavana döndürülerek probun üzerinde yerleştirilerek alınmalıdır. Sentinel lenf nodu çıkartıldıktan sonra mutlaka zemin aktivite sayımlarının dengeli bir şekilde azaldığı teyit edilmeli ve işleme ancak bu teyit sonrası son verilmelidir (23,25).

Cerrahi ekibe gama probun en hassas bölümünün detektörü olduğu konusunda bilgi verilmeli ve sayım işlemi yapılmadığı zamanlarda prob detektör kısmının sterilitiyi bozmayacak şekilde güvenli bir bölgede tutulması gerektiği hatırlatılmalıdır.

İntraoperatif Gama Kameralar ve Navigasyon Sistemleri

Gama problemler sadece radyasyon detektörleri olduğu için, özellikle derin ve düşük radyoaktivite içeren lezyonlarda yoğun doku atenuasyonu sebebiyle başarısız sonuçlar verebilmektedir. Ayrıca, gama prob kullanımı deneyime çok bağlıdır ve enjeksiyon bölgesine yakın lezyonların proba ayırımı oldukça zordur. Bu gibi nedenlerden dolayı portatif gama kameralar ve yeni nesil navigasyon cihazları ile gama problemlerin eksik kaldığı intraoperatif görüntüleme işlevi çözülmeye çalışılmaktadır. Özellikle baş-boyun malign melanomları gibi karmaşık anatomiye sahip bölge lezyonlarında ameliyathane ortamında gerçek zamanlı sintigrafik görüntüleme yapılabilmesi ve üç boyutlu sanal

görüntülemeyle daha önceden Nükleer Tıp bölümünde elde edilmiş olan SPECT/BT gibi kesitsel görüntü verisini doğrudan hasta üzerinde görünür kılabilmesi bu yeni nesil navigasyon sistemlerinin üstünlükleri arasında sayılmaktadır (33,34).

İntraoperatif Optik Görüntüleme Yöntemleri ve Optik Detektörler

Radyokoloid ve mavi boyaya alternatif olarak floresan karakterde lenfatik belirteçler verilerek intraoperatif olarak sentinel lenf nodunun saptanması da gündeme gelmiştir. Bu optik belirteçlerden en yaygın kullanılanı indocyanin green (ICG) maddesidir. Ancak, optik görüntüleme için zaman ve derinlik insan çalışmalarında en büyük sınırlılıkları oluşturmaktadır. Çalışmanın floresan optik detektörler ve kameralar kullanılarak ameliyathane şartlarında 30 dakika içerisinde tamamlanması gerekmektedir. Optik görüntülemede genellikle 10 mm'den daha derin lezyonlarda sinyal zayıflaması nedeniyle duyarlılık azalmaktadır. Bu dezavantajlara rağmen, cerrahi alanda R0 rezeksiyon sınırı güvenliğinin sağlanması bakımından optik problemlerin gama problemlere üstünlüğünü gösteren sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Radyoaktif ve optik problemlerin bir arada kullanıldığı hibrid sistemler üzerinde gelecek çalışmalara gereksinim vardır (35,36).

Histopatoloji

Sentinel lenf nodunun histopatolojik değerlendirmesi lenf nodu metastazının tanısı için altın standart yöntemdir. Önceden sıklıkla uygulanan frozen değerlendirmenin sentinel lenf nodu için duyarlılığı ancak %47 olduğu için artık uygulanması önerilmez. Sentinel lenf nodlarına seri kesitler yapılarak hemotoksilen eozin boyama ve immünohistokimyasal yöntemlerle değerlendirilir. Sıklıkla uygulanan immünohistokimyasal belirteçler S-100 antikoru, MART-1 ve HBM-45'dir (37). EORTC Melanoma Grubu sentinel lenf nodlarının değerlendirilmesi ile ilgili kılavuz yayınlamıştır (38).

Tamamlayıcı Lenf Nodu Diseksiyonu

Sentinel lenf nodunda metastaz saptanan hastalar tamamlayıcı lenf nodu diseksiyonuna yönlendirilir ve bu hastaların %12-25'inde metastazlar saptanır (39). MSLT-1 çalışmasının sonuçlarına göre tümör kalınlığı 1,2 mm'den fazla olan hastalarda bu yöntemle hastalısız sağkalımda anlamlı iyileşme olduğu ve orta Breslow kalınlıklı hastalarda da melanoma-özgü sağkalımın

tamamlayıcı lenf nodu diseksiyonu uygulanmayan gruba göre daha iyi olduğu gösterilmiştir (11,12).

Radyasyon Güvenliği

Sentinel lenf nodu saptanmasının her aşamasında hastanın, nükleer tıp personelinin, cerrahi ekibin, patoloji bölümünün radyoaktif kolloidlerle çalışıldığını bilmesi ve aşağıda kısaca açıklanan gerekli radyasyon güvenliği önlemlerine uyması gerekmektedir.

Hastaların Radyasyon Maruziyeti

Lenfosintigrafi, tanısal nükleer tıp tetkikleri arasında en düşük radyasyon maruziyeti veren tetkikler arasındadır. Radyokoloidler çok da radyoduyarlı olmayan deri dokusuna verilmektedir ve ICRP tarafından deri için verilen radyasyon ağırlık faktörü 0,01, meme için 0,12'dir. Farklı radyokoloidlerin neden olacağı radyasyon maruziyetleri arasında anlamlı farklılık yoktur. Rutinde kullanılan radyokoloidlerin enjeksiyon bölgesinde oluşturduğu lokal soğurulan radyasyon dozları çoğunlukla 50 mGy/MBq'in altındadır (25,40). Etkin doz hesaplarırken, radyoaktivitenin sentinel noddan sonra ikinci ve üçüncü sıra lenf nodlarına ilerlemesi dikkate alınmalıdır. Radyokoloidlerin yaklaşık %20'sinin retikuloendotelial sistemde tutulduğu göz önüne alındığında en kötü durum senaryosunda 2 mikroSv/MBq'lik bir maruziyet hesaplamak mümkündür (41). Bu değer de 20 MBq küçük boyutlu kolloid enjeksiyonu sonrası yaklaşık 0,04 mSv hasta radyasyon maruziyetine karşılık gelmektedir.

Görüntülemeye SPECT/BT eklenmesi düşük doz BT'den gelen fazladan radyasyon maruziyeti oluşturmakla birlikte bu durumda etkin dozun kabul edilebilir bir doz olan 2,4 mSv'e yükseleceği hesaplanmıştır (42).

Gebelikte Radyasyon Maruziyeti

Gebe bir hastada sentinel lenf nodu çalışması uygulanabilir ancak, kadın doğum hekimi ile birlikte tetkikin gerekçelendirilmesinin yapılması gerekmektedir. ICRP önerilerine göre fetüse <1 mSv radyasyon maruziyeti oluşturan tüm uygulamalar güvenli kabul edilmektedir. Bu durumda malign melanom fetüse yakın bir yerleşimdeyse (alt karın bölgesi veya bel vb.) teorik olarak 1 mSv düzeyine gelebileceği düşünülebilir. Teorik riske karşı en uygun tedbir uygulanacak radyofarmasötik dozunu azaltmak ve buna karşın görüntüleme süresini artırarak tek gün protokolü uygulamak olabilir. Tabii ki bu durumda gebe hastaya SPECT/BT kontrendikedir. Ancak

baş-boyun malign melanomlarında SPECT/BT fetusa çok uzak mesafede kalacağından uygulanabilir (20,25).

Emziren Hastalarda Radyasyon Maruziyeti

Sentinel lenf nodu çalışması sonrasında anne sütünde Tc-99m saptanmamış olmakla birlikte teorik olarak emzirmeye en azından 4 saat tercihen da 24 saat ara verilmesi önerilir (25,43).

Nükleer Tıp Personelinin Radyasyon Maruziyeti

Malign melanomda sentinel lenf nodu saptamada nükleer tıp personelinin maruz kalacağı radyasyon maruziyeti ICRP kılavuzlarına göre radyasyon alanı çalışanı kapsamında sayılan hiçbir nükleer tıp personeli için izin verilen doz sınırlarını aşacak ek bir radyasyon maruziyetine sebebiyet vermemektedir. En fazla dozu radyoaktif enjeksiyonunu yapan nükleer tıp hekimlerinin elleri almaktadır ve el dozları bile izin verilen radyasyon maruziyet sınırlarının çok altında kalmaktadır (44,45).

Cerrahi Personelin Radyasyon Maruziyeti

Cerrahi personelin maruz kalacağı radyasyon maruziyeti son derece düşük olacağından, ameliyathanelerin işlem sırasında radyasyon monitorizasyonuna gerek yoktur. Bir sentinel lenf nodu biyopsisi işleminde cerrahi personelin alacağı ortalama doz <1 mSv olup, maksimum etkin dozu alan cerrahlarda ise bu doz çoğunlukla <2 mSv düzeyinde ölçülmüştür. Cerrahların parmak dozları hasta başına 5-94 mikroSv olarak ölçülmüştür (25,41,45). Yirmi dört saat sonra yapılan işlemler için bu dozlar çok daha düşüktür.

Gebe Cerrahi Personelinin Radyasyon Maruziyeti

Gebe bir cerrahın 100 sentinel lenf nodu biyopsisi yapması durumunda bile ICRP'ye göre tanımlanan gebelik sınırına ulaşamayacağı bilinmektedir (45). Bu doz diğer gebe cerrahi personel için çok daha düşük olacaktır.

Patoloji Personeli için Radyasyon Maruziyeti

Patoloji personeli sadece spesimene maruz kalırlar ve genellikle fiksasyon için gereken süre de zaten düşük olan maruziyeti çok daha önemsiz düzeye indirir. Bu nedenle, elleriyle spesimenden örnek alan patoloji personeli dahil hiçbir personelin radyasyon maruziyeti önemli düzeyde kabul edilmemektedir (25,45).

Radyoaktif Klinik Atıklar

Cerrahi ve patolojik atıklar genellikle ihmal edilebilir bir dozda radyasyon içerirler ve radyoaktif atık olarak kabul edilmeleri için gereken doza ulaşmazlar. Ciddi bir kontaminasyon olmadığı sürece ameliyathanede kullanılan malzemeler de radyoaktif atık oluşturmak için gerekli doza ulaşmaz. Sadece nükleer tıpta uygulamada kullanılan enjektörler, kontamine pamuk, gazlı bez gibi malzemeler radyoaktif atık olarak işlem görür (25).

Yeni Gelişmeler ve Araştırılmaya Gerek Duyulan Konular

Malign melanomda sentinel lenf nodu saptanması evrelemeye ve prognoza olan katkısı, nükleer azaltılması, sağkalımın uzaması, morbiditenin azaltılması ve minimal invazif bir uygulama olması bakımından kullanımı yeterli gerekçelerle kabul görmüş bir multidisipliner uygulamadır. Ancak halen araştırılmaya gerek duyulan bazı konular bulunmaktadır:

1. Lokal nüks malign melanom lezyonlarında sentinel lenf nodu biyopsisinin önemi
2. İn-transit lezyonlarda uygulanacak yöntemler
3. Breslow kalınlığı <1 mm olan lezyonlarda tüm merkezlerde farklı uygulamalar var olduğundan prospektif çok merkezli bir çalışma gereklidir
4. Tc-99m-Tilmanocept radyofarmasötığının rutinde kullanımda olan radyokolloidlerle birebir karşılaştırmalı çalışmalarına gereksinim vardır. Bu radyofarmasötikle mavi boya uygulamasını karşılaştıran randomize olmayan bir faz 3 çalışmada mavi boya tutan lenf nodlarının %98,7'sinde Tc-99m-Tilmanocept tutulumu olduğu ve radyofarmasötik tutulumu gösteren sentinel lenf nodlarının ağırlıklı olarak metastatik olduğu gösterilmiştir (46). Ancak, özellikle baş boyun melanomlarında daha fazla çalışmaya gerek duyulmaktadır.
5. ICG gibi floresan maddeler kullanılarak yapılan intraoperatif optik görüntülemeyle sentinel lenf nodu saptama ve konuyla ilgili hibrid cihazlar kullanılarak yapılan işlemler konusunda çok daha fazla çalışma gerekmektedir.
6. Superparamanyetik demir oksit partikülleri ile alternatif olarak intraoperatif sentinel lenf nodu saptama konusunda malign melanomda çalışmaya gereksinim vardır. Meme kanserli hastalarda sentinel lenf nodu saptamada Tc-99m-nanokolloid ile 60 nm boyutlu ferumoksit partiküllerinin karşılaştırıldığı ve 150 hastanın dahil edildiği

prospektif çok merkezli Central-European SentiMag çalışmasında intraoperatif portatif manyetometre ile demir oksit partikülleri kullanıldığında sentinel lenf nodu saptama başarısı %97,3; altın standart olan nanokolloid ve gama prob kullanıldığında ise %98 olarak bildirilmiştir (47).

7. İntraoperatif gama proba alternatif olarak son yıllarda gündeme gelen intraoperatif hibrid görüntüleme sistemleri ve navigasyon sistemleri ile sanal gerçeklik uygulamalarının malign melanomda sentinel lenf nodu saptamada mevcut yöntemlere göre üstünlükleri ve özellikle maliyet etkinliği konularında daha çok bilimsel çalışma gerekmektedir.

Sonuç

Malign melanomda sentinel lenf nodu belirleme hastalık yönetiminde büyük öneme sahip kabul görmüş bir uygulamadır. Sentinel lenf nodunun histopatolojisi hastalık prognozunu belirleyen en önemli faktörlerdendir. Sentinel lenf nodu belirlemede lenfosintigrafi ve özellikle dinamik görüntüleme gerçek sentinel lenf nodlarının diğer lenf nodlarından ayırt edilmesinde ve in-transit nodların saptanmasında vazgeçilmez öneme sahiptir. Sentinel lenf nodu saptamada uygun metodolojiyle yapılmış lenfatik haritalama, intraoperatif mavi boya ve intraoperatif gama prob birlikte kullanıldığında tetkikin tanısallık duyarlılığı en üst düzeye çıkmaktadır. Son yıllarda kullanıma giren SPECT/BT hibrid görüntüleme yöntemi ile sentinel lenf nodlarının lokalizasyonu ve haritalama başarısı önceki yıllara göre artmıştır. İntraoperatif gama prob sistemlerine ek olarak intraoperatif gama kamera veya hibrid görüntüleme sistemleri ve sanal gerçeklik uygulamasına dayanan navigasyon sistemlerinin gelecek yıllarda rutin kullanımda yer alması beklenmektedir. Radyofarmasi ve görüntüleme teknolojisindeki yeni gelişmelerin malign melanomda sentinel lenf nodu tespitini gelecek yıllarda daha da kolaylaştırması beklenmektedir.

Kaynaklar

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2013;63:11-30. doi: 10.3322/caac.21166. Epub 2013 Jan 17.
2. Russak JE, Rigel DS. Risk factors for the development of primary cutaneous melanoma. *Dermatol Clin* 2012;30:363-368.
3. Morton DL, Wanek L, Nizze JA, Elashoff RM, Wong JH. Improved long-term survival after lymphadenectomy of melanoma metastatic to regional nodes. Analysis of prognostic factors in 1134 patients from the John Wayne Cancer Clinic. *Ann Surg* 1991;214:491-9; discussion 499-501.
4. Snow H. Melanotic cancerous disease. *Lancet* 1892;2:872-874.
5. Lens MB, Dawes M, Goodacre T, Newton-Bishop JA. Elective lymph node dissection in patients with melanoma: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Surg* 2002;137:458-461.
6. Morton DL, Wen DR, Wong JH, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992;127:392-399.
7. Nieweg OE, Tanis PJ, Kroon BB. The definition of a sentinel node. *Ann Surg Oncol* 2001;8:538-54111.
8. 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.
9. Stadius Muller MG, Hennipman FA, van Leeuwen PA, Pijpers R, Vuylsteke RJ, Meijer S. Unpredictability of lymphatic drainage patterns in melanoma patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29:255-261.
10. Gershenwald JE, Thompson W, Mansfield PF, et al. Multi-institutional melanoma lymphatic mapping experience: the prognostic value of sentinel lymph node status in 612 stage I or II melanoma patients. *J Clin Oncol* 1999;17:976-983.
11. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, et al. MSLT Group. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* 2014;370:599-609.
12. Morton DL, Cochran AJ, Thompson JF, et al. Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial Group. Sentinel node biopsy for early-stage melanoma: accuracy and morbidity in MSLT-I, an international multicenter trial. *Ann Surg* 2005;242:302-311; discussion 311-313.
13. Gannon CJ, Rousseau DL Jr, Ross MI, et al. Accuracy of lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy after previous wide local excision in patients with primary melanoma. *Cancer* 2006;107:2647-2652.
14. Mitteldorf C, Bertsch HP, Jung K, et al. Sentinel node biopsy improves prognostic stratification in patients with thin (pT1) melanomas and an additional risk factor. *Ann Surg Oncol* 2014;21:2252-2258.
15. Kretschmer L, Sahlmann CO, Bardzik P, et al. Individualized surgery: gamma-probe-guided lymphadenectomy in patients with clinically enlarged lymph node metastases from melanomas. *Ann Surg Oncol* 2013;20:1714-1721.
16. Smith VA, Lentsch EJ. Sentinel node biopsy in head and neck desmoplastic melanoma: an analysis of 244 cases. *Laryngoscope* 2012;122:116-120.
17. Papeš D, Altarac S, Arslani N, Rajković Z, Antabak A, Čaćić M. Melanoma of the glans penis and urethra. *Urology* 2014;83:6-11.
18. Ahmed MM, Moore BA, Schmalbach CE. Utility of head and neck cutaneous squamous cell carcinoma sentinel node biopsy: a systematic review. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2014;150:180-187.

19. Hruby G, Guminski A, Thompson JF. Management of regional lymph nodes in patients with merkel cell carcinoma following a positive sentinel node biopsy: less may be more, but is either enough? *Ann Surg Oncol* 2019;26:315-317.
20. Andtbacka RH, Donaldson MR, Bowles TL, et al. Sentinel lymph node biopsy for melanoma in pregnant women. *Ann Surg Oncol* 2013;20:689-696.
21. Howman-Giles R, Shaw HM, Scolyer RA, et al. Sentinel lymph node biopsy in pediatric and adolescent cutaneous melanoma patients. *Ann Surg Oncol* 2010;17:138-143.
22. Veenstra HJ, Wouters MW, Kroon BB, Olmos RA, Nieweg OE. Less false-negative sentinel node procedures in melanoma patients with experience and proper collaboration. *J Surg Oncol* 2011;104:454-457.
23. Bozkurt MF. Sentinel lymph node imaging and lymphatic mapping. *Nucl Med Semin* 2016;2:42-48.
24. Chakera AH, Lock-Andersen J, Hesse U, et al. One-day or two-day procedure for sentinel node biopsy in melanoma? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36:928-937.
25. 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.
26. Wallace AM, Hoh CK, Ellner SJ, Darrach DD, Schulteis G, Vera DR. Lymphoseek: a molecular imaging agent for melanoma sentinel lymph node mapping. *Ann Surg Oncol* 2007;14:913-921.
27. Gommans GM, van Dongen A, van der Schors TG, et al. Further optimisation of 99mTc-Nanocoll sentinel node localisation in carcinoma of the breast by improved labelling. *Eur J Nucl Med* 2001;28:1450-1455.
28. Elsinga P, Todde S, Penuelas I, et al. Radiopharmacy Committee of the EANM. Guidance on current good radiopharmacy practice (cGRPP) for the small-scale preparation of radiopharmaceuticals. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:1049-1062.
29. Zender C, Guo T, Weng C, Faulhaber P, Rezaee R. Utility of SPECT/CT for periparotid sentinel lymph node mapping in the surgical management of head and neck melanoma. *Am J Otolaryngol* 2014;35:12-18.
30. Keidar Z, Israel O, Krausz Y. SPECT/CT in tumor imaging: technical aspects and clinical applications. *Semin Nucl Med* 2003;33:205-218.
31. Vermeeren L, Valdés Olmos RA, Klop WM, et al. SPECT/CT for sentinel lymph node mapping in head and neck melanoma. *Head Neck* 2011;33:1-6.
32. 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.
33. Wendler T, Hartl A, Lasser T, et al. Towards intra-operative 3D nuclear imaging: reconstruction of 3D radioactive distributions using tracked gamma probes. *Med Image Comput Assist Interv* 2007;10:909-917.
34. Tuncel M, Salancı B, Bozkurt MF. Sentinel lymph node biopsy: current approaches. *Nucl Med Semin* 2017;3:78-88.
35. Frontado LM, Brouwer OR, van den Berg NS, et al. Added value of the hybrid tracer indocyanine green-99mTc-nanocolloid for sentinel node biopsy in a series of patients with different lymphatic drainage patterns. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2013;32:227-233.
36. van der Vorst JR, Schaafsma BE, Verbeek FP, et al. Dose optimization for near-infrared fluorescence sentinel lymph node mapping in patients with melanoma. *Br J Dermatol* 2013;168:93-98.
37. Blessing K, Sanders DS, Grant JJ. Comparison of immunohistochemical staining of the novel antibody melan-A with S100 protein and HMB-45 in malignant melanoma and melanoma variants. *Histopathology* 1998;32:139-146.
38. van Akkooi AC, Spatz A, Eggermont AM, Mihm M, Cook MG. Expert opinion in melanoma: the sentinel node; EORTC Melanoma Group recommendations on practical methodology of the measurement of the microanatomic location of metastases and metastatic tumour burden. *Eur J Cancer* 2009;45:2736-2742.
39. Govindarajan A, Ghazarian DM, McCready DR, Leong WL. Histological features of melanoma sentinel lymph node metastases associated with status of the completion lymphadenectomy and rate of subsequent relapse. *Ann Surg Oncol* 2007;14:906-912.
40. Waddington WA, Keshtgar MR, Taylor I, Lakhani SR, Short MD, Ell PJ. Radiation safety of the sentinel lymph node technique in breast cancer. *Eur J Nucl Med* 2000;27:377-391.
41. Alazraki N, Glass EC, Castronovo F, Olmos RA, Podoloff D. Society of Nuclear Medicine. Procedure guideline for lymphoscintigraphy and the use of intraoperative gamma probe for sentinel lymph node localization in melanoma of intermediate thickness 1.0. *J Nucl Med* 2002;43:1414-1418.
42. Law M, Ma WH, Leung R, et al. Evaluation of patient effective dose from sentinel lymph node lymphoscintigraphy in breast cancer: a phantom study with SPECT/CT and ICRP-103 recommendations. *Eur J Radiology* 2012;81:e717-e720.
43. Lloyd MS, Topping A, Allan R, Powell B. Contraindications to sentinel lymph node biopsy in cutaneous malignant melanoma. *Br J Plast Surg* 2004;57:725-727.
44. ICRP Publication 60:1990 Recommendations of the ICRP. *Ann ICRP* 1991;21:1-3.
45. Sera T, Mohos G, Papos M, et al. Sentinel node detection in malignant melanoma patients: radiation safety considerations. *Dermatol Surg* 2003;29:141-145.
46. Sondak VK, King DW, Zager JS, et al. Combined analysis of phase III trials evaluating [^{99m}Tc]tilmanocept and vital blue dye for identification of sentinel lymph nodes in clinically node-negative cutaneous melanoma. *Ann Surg Oncol* 2013;20:680-688.
47. Thill M, Kurylcio A, Welter R, et al. The Central-European SentiMag study: sentinel lymph node biopsy with superparamagnetic iron oxide (SPIO) vs. radioisotope. *Breast* 2014;23:175-179.