

MALİGN DERİ TÜMÖRLERİNDE SENTİNEL LENF NODU BİYOPSİSİ: 15 OLGUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Kemal İSLAMOĞLU, Gülsüm TETİK, H. Ege ÖZGENTAŞ

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalı, Antalya

ÖZET

Sentinel lenf nodları (SLN) primer lezyon bölgesinin ilk drene olduğu bölgesel lenf nodlarıdır. Malign tümörlerde, SLN'lerindeki mikrometastazların erken dönemde saptanması önemlidir. Bu makalede 1999 - 2001 yılları arasında kliniğimizde malign deri tümörü nedeniyle sentinel lenf nodu biyopsisi yapılan 15 hastanın analizi sunulacaktır. **Materyal ve Metod:** Tanılar 4 hastada malign melanom, 11 hastada yassı hücreli kanserdir. Lokalizasyon 3 olguda alt ekstremitede, 12 olguda baş-boyun bölgesindedir. Tüm hastalarda preoperatif lenfosintigrafi yapılarak sentinel lenf nodlarının derideki izdüşümü işaretlenmiştir. 4 hastada intraoperatif gamma probe ile vital mavi boya beraber kullanılmıştır. 11 hastada sadece metilen mavisi kullanılmıştır. Radyoaktif madde (Ameliyattan 1-2 saat önce) ve metilen mavisi (Ameliyattan 20 dakika önce) lezyon etrafına intradermal olarak enjekte edilmiştir. Primer lezyon eksize edildikten sonra, metilen mavisiyle boyanmış ve/veya yüksek radyoaktiviteye sahip lenf nodları histopatolojik inceleme için eksize edilmiştir. **Sonuçlar:** Toplam 24 adet lenf bezi bulunmuştur. SLN sayısı 22, non-SLN sayısı 2'dir. 22 SLN' nun 6'sında metastaz saptanmıştır. Bu yöntemle SLN'lerinde metastaz bulunan 4 hastada radikal lenf nodu diseksiyonu yapılmıştır. Yöntemin spesifisite ve sensitivitesi % 100'dür. **Sonuç:** SLN biyopsisi malign tümörlerde bölgesel lenf nodlarındaki mikrometastazların tanınmasında güvenilir bir yöntemdir. Günümüzde bu teknik, malign deri tümörlerinin cerrahi tedavisinde değerli bir araç olarak kullanılmaktadır. **Anahtar Kelimeler:** Lenfatik haritalama, malign deri tümörü, sentinel lenf nodu

SUMMARY

Sentinel Lymph Node Biopsy in Malignant Skin Tumors: Evaluation of 15 Patients

Sentinel lymph nodes (SLN) are the regional lymph nodes which primary lesion site firstly drains. Detecting micrometastasis in the SLN is important in early period in malignant tumors. In this article, analysis of 15 patients whom SLN biopsies were done because of malignant skin tumor in our clinic among 1999 - 2001 will be presented. **Material and Method:** Diagnosis was malign melanoma in 4 patients and squamous cell carcinoma in 11 patients. Tumor located at lower extremity in 3 patients and at head and neck in 12 patients. In all patients, projections of the sentinel lymph nodes on the skin were marked by undergoing lymphoscintigraphy a few days before the operation. In four patients, intraoperative gamma probe was used with methylene blue dye. In 11 patients, only methylene blue was used. Radioactive substance (1-2 hours before the operation) and methylene blue dye (20 minutes before the operation) were injected around the lesion intradermally. After excision of the primary lesion, the lymph nodes which were dyed by methylene blue and/or had higher radioactivity were excised for histopathologically examination. **Results:** Totally 24 lymph nodes were found. Numbers of SLN were 22; numbers of non-SLN were 2. Metastases were determined in 6 of 22 SLN. Radical lymph node dissections were done in 4 patients in whose SLN metastases were found by this technique. The specificity and the sensitivity of the method were 100%. **Conclusion:** SLN biopsy is a reliable method of identifying metastases in the regional lymph nodes in malignant skin tumors. Nowadays, this technique has been using as a valuable tool in the surgical treatment of malignant skin tumors.

Key Words: Lymphatic mapping malignant skin tumor sentinel lymph node

GİRİŞ

Malign tümörlerde bölgesel lenf nodu tutulumu rasgele olmamakta ve belli bir sırayı izlemektedir. Sentinel lenf nodları (SLN) primer kanser bölgesinin drene olduğu ilk bölgesel lenf nodlarıdır. Sentinel lenf nodu biyopsisi ilk kez Morton ve arkadaşları tarafından

tanımlanmıştır¹. Sentinel lenf nodu biyopsisinin amacı lenf bölgesinde drenajın olduğu ilk nodları bulmak ve histopatolojik inceleme ile mikrometastaz olup olmadığını incelemektir. Bu yöntemle az cerrahi morbitite ile metastaz olasılığı en yüksek olan lenf nodu saptanır. Ayrıca SLN'da metastaz saptanırsa o bölgedeki

tüm lenf nodları diseke edilerek potansiyel metastaz odakları uzaklaştırılmış olur. Ne var ki çok nadir olgularda sentinel lenf nodunda tutulum olmaksızın skip metastazlar görülebildiği unutulmamalıdır. Bunların dışında bu yöntem doğru evreleme ve adjuvan tedavilerin yapılmasına yol gösterir.

GEREÇ VE YÖNTEM

1999 – 2001 yılları arasında 15 hastaya metilen mavisıyla boyama ve intraoperatif gamma probe yöntemiyle lenfatik haritalama yapılmıştır. Hastaların yaşları 37 ile 76 arasında değişmektedir (Ortalama 60,8). Olguların 2'si kadın, 13'ü erkektir. Tanılar 4 hastada malign melanom, 11 hastada yassı hücreli kanserdir. Lokalizasyon 3 olguda alt ekstremitede, 12 olguda baş boyun bölgesindedir.

Bu çalışmada malign melanom için SLN biyopsisi endikasyonu tümör kalınlığının 0.75 mm'nin üzeri olmasıdır. Melanom dışı malignitelere (yassı hücreli kanser) ise tümörün T1 ve üzeri olması ve/veya tümörün orta veya kötü diferansiye olması SLN biyopsisi için endikasyon kabul edilmiştir. Primer lezyon sahasında kontrol edilemeyen tümör olması, uzak metastaz olması, yaşam beklentisinin 3 aydan az olması, daha önce bölgesel lenf nodu diseksiyonu yapılmış veya bölgesel lenf nodlarına radyoterapi uygulanmış olgularda bölgesel palpable lenf nodu ortaya çıkması SLN biyopsisi için kontrendike kabul edilmiştir.

Olguların tanıları, evrelemeleri ve lenf nodlarının dağılımı ile lokalizasyonları tablo 1'de sunulmuştur. Malign melanom olgularının ortalama Clark seviyeleri 4, Breslow kalınlıkları 2.5 mm olarak saptanmıştır. Malign melanom lezyonları ortalama 3 cm cerrahi sınırla eksize edilmiştir. Yassı hücreli kanser olgularında 2.5 cm cerrahi sınır bırakılmıştır. Lezyon ve lenf bezleri histopatolojik olarak hematoxylin-eosin ile incelenmiştir. Preoperatif lenfosintigrafi tüm olgulara yapılmıştır.

4 olguda intraoperatif gamma probe metilen mavisıyla birlikte kullanılmıştır. 11 hastada sadece metilen mavisıyla boyama yapılmıştır.

Olgulara ameliyattan bir gün önce (nadir durumlarda birkaç gün önce) Tc-99m veya Tc99m-nanokolloid ile lenfosintigrafi yapılarak lezyon bölgesinin drene olduğu sentinel lenf nodlarının bulunduğu sahalarda deri üzerindeki izdüşümü işaret kalemi ile belirlenmiştir.

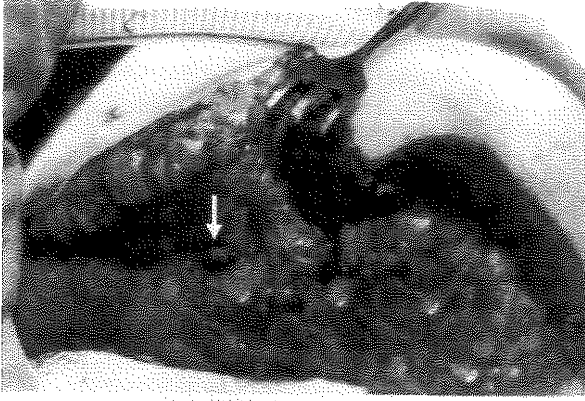
İntraoperatif gamma probun metilen mavisıyla birlikte kullanıldığı (Kombine teknik) olgularda ameliyattan 1-2 saat kadar önce lezyon etrafına intradermal olarak Tc-99m veya Tc99m-nanokolloid enjekte edilmiştir. Daha sonra, ameliyattan 20 dakika önce lezyon etrafına belirlenen cerrahi sınırlar hizasında en az 4 kadrandan intradermal olarak yaklaşık 1 cc metilen mavis (Methylenblau i.v. VITIS 1%, Neopharma GmbH&Co. KG) yapılmıştır. Primer lezyon eksize edildikten sonra daha önce lenfosintigrafi ile işaretlenen sahalarda boyalı ve/veya gamma sayacı ile aktivite artışı olan lenf nodları eksplore edilmiştir. Eksplozasyon sırasında boyalı lenf nodları koyu mavi renkli olarak izlenmiştir (Şekil 1). Preoperatif lenfosintigrafiyle işaretlenen sahalarda saptanan boyalı ve boyasız tüm lenf nodları histopatolojik incelenmeye alınmıştır (Şekil 2). Hem boyalı hem de radyoaktivitesi çevre dokulara göre en az 3 kat yüksek ölçülen lenf nodları SLN'dur. İntraoperatif gamma probun kullanılmadığı durumlarda boyalı lenf nodları SLN olarak kabul edilmiştir. Boyasız lenf nodlarından radyoaktivitesi yüksek olan lenf nodları SLN, düşük olanlar non-SLN olarak değerlendirilmiştir.

SONUÇLAR

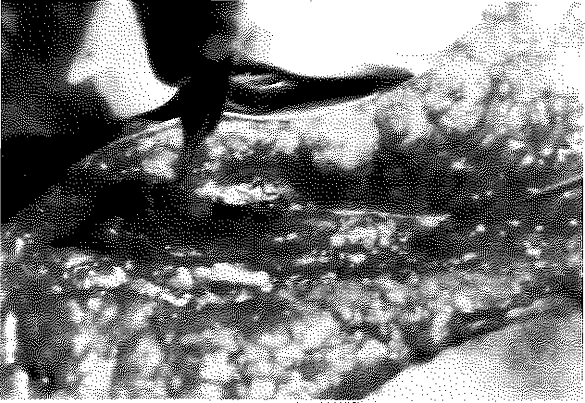
Olguların takip süreleri 3 - 18 aydır (Ortalama 9,7 ay). 15 hastanın 13'ünde 24 lenf bezi biyopsi için eksize edilmiş olup bunların 20'si boyalı, 4'u boyanmamış lenf bezleridir (Tablo 2).

Tablo 1: Tabloda hastaların yaş, cinsiyet, tümörün lokalizasyon, histopatolojik tanı ve evrelemeleri ile SLN ve non-SLN dağılımı ve lokalizasyonları yer almaktadır.

No	Yaş	C	Lokalizasyon	Histopatolojik tanı	Evreleme	SLN	non-SLN	SLN ve non-SLN Lokalizasyonu
1	63	E	Sol ayak tabanı	Malign melanom	T3N0M0	1	-	İnguinal
2	66	K	Sağ ayak sırtı	Yassı hücreli kanser	T1N1M0	3	1	İnguinal
3	59	E	Sağ servikal bölge	Malign melanom	T2N0M0	-	-	İzdüşüm: Spinal accessory
4	63	E	Sağ aurikula	Yassı hücreli kanser	T1N0M0	3	-	Sup.jugular (2) + Retroaurikular
5	60	E	Sağ maksilla	Yassı hücreli kanser	T3N2M0	1	-	Submandibular
6	76	E	Sağ aurikula	Yassı hücreli kanser	T1N0M0	2	-	Superior jugular
7	37	K	Mentum	Malign melanom	T3N1M0	1	-	Submental
8	67	E	Alt dudak	Yassı hücreli kanser	T2N1M0	2	-	Submental + Submandibular
9	72	E	Sol aurikula	Yassı hücreli kanser	T2N0M0	-	-	İzdüşüm: Spinal accessory
10	45	E	Alt dudak	Yassı hücreli kanser	T2N0M0	1	-	Submandibular
11	68	E	Sol aurikula	Yassı hücreli kanser	T2N0M0	2	-	Superior jugular
12	59	E	Sağ diz laterali	Malign melanom	T3N2M1	2	-	İnguinal
13	64	E	Sol malar bölge	Yassı hücreli kanser	T2N0M0	2	-	Superior jugular + Middle jugular
14	57	E	Alt dudak	Yassı hücreli kanser	T2N0M0	1	-	Submandibular
15	56	E	Sol kulak	Yassı hücreli kanser	T2N0M0	1	1	Superior jugular



Şekil 1: Mentumda malign melanom nedeniyle opere edilen 37 yaşındaki bayan hastaya ait submental bölgede bulunan koyu maviye boyanmış SLN görüntüsü. Bu SLN'da mikrometastaz tespit edilmiştir.



Şekil 2: Sağ ayak sırtında nüks yassı hücreli kanser tanısıyla opere edilen 66 yaşındaki bayan hastaya ait inguinal bölgede 3 adet boyanmış 1 adet boyanmamış lenf nodlarından oluşan lenfatik zincirin görünümü. Adson forsepsle tutulan lenf nodu boyanmamış lenf nodudur. Boyalı lenf bezlerinin bir tanesinde mikrometastaz rapor edilmiştir.

Tablo 2: 20 adet boyalı lenf nodu SLN'dur. Boyanmayan malign 2 lenf bezi gamma propla SLN olarak saptanmıştır.

	Boyalı	Boyasız	Toplam
Benign	16	2	18
Malign	4	2	6
Toplam	20	4	24

24 lenf nodunun 22'si SLN, 2'si non-SLN'dur. Boyalı lenf bezlerinin 4'ünde metastaz saptanırken, 16'sında reaktif hiperplazi izlenmiştir. Boyanmamış 4 adet lenf nodunun ikisinde metastaz, ikisinde reaktif hiperplazi saptanmıştır. Metastaz izlenen iki adet boyanmamış lenf bezi, intraoperatif gamma propla yüksek aktivite saptanması nedeniyle SLN olarak kabul edilmiştir (12. hasta). 22 adet SLN' nun 6 adetinde

metastaz rapor edilmiştir: 2. hastada 1 adet, 5. hastada 1 adet, 7. hastada 1 adet, 8. hastada 1 adet, 12. hastada 2 adet SLN'da metastaz saptanmıştır. 2. hastaya radikal kasık diseksiyonu, 5. 7. ve 8. hastalara aynı taraf radikal boyun diseksiyonu ve karşı taraf suprahyoid lenf diseksiyonu yapılmıştır. 2., 5., 7. ve 8. hastaların radikal lenf diseksiyon materyallerinde ilave lenf nodu metastazı saptanmamıştır. 12 numaralı hasta ise radikal lenf diseksiyonu yapılmadan postoperatif erken dönemde saptanan uzak metastaz nedeniyle medikal onkoloji kliniğine devredilmiştir. Postoperatif dönemde 2 hastaya radyoterapi, 2 hastaya kemoterapi uygulanmıştır. 1 hastaya interferon uygulanmıştır. 10 hasta herhangi bir ilave tedavi almaksızın izleme alınmıştır.

15 hastanın 2'sinde (3. ve 9. hastalar) lenfosintigrafide işaretlenen izdüşüm sahalarında sentinel lenf nodu bulunamamıştır (Yanlış negatif). Bir tanesi malign melanom diğeri yassı hücreli kanser tanısı alan bu hastaların 15 aylık izlemlerinde bölgesel veya uzak metastaz saptanmamıştır.

TARTIŞMA

Sentinel lenf nodu biyopsisi yöntemi, malignitelere bölgesel lenf bezlerindeki mikrometastazların saptanması için giderek artan sayıda kullanılan bir yöntem olmuştur². Lenfatik haritalama olarak tanımlanan bu yöntem intraoperatif gamma probe veya vital mavi boya enjeksiyonu ya da ikisinin birlikte kullanılmasıyla (kombine teknik) yapılmaktadır³. Günümüzde lenfatik haritalama malign tümörlerde bölgesel mikrometastazların erken dönemde saptanmasında "gold standart" olmuştur⁴. Bu yöntemle tespit edilerek eksize edilen lenf nodları hem rutin hem de immunhistokimyasal yöntemlerle incelenmektedir. Histopatolojik tanıyı güçlendirmek için carbon dye (İndia ink) kullanılması önerilmektedir^{5,6}.

Lenfatik haritalama, gün geçtikçe pek çok farklı bölgenin malign tümörlerinde yaygın kullanım alanı bulmaktadır: Melanoma^{7,11}; squamous cell carcinoma¹²⁻¹⁴; meme kanseri^{15,7}; adenocarcinoma¹²; jinekolojik maligniteler¹⁶; vulvar carcinoma^{17,7,12}; endometrium kanseri¹⁸; serviks kanseri¹⁹; özofagus, mide ve kolorektal kanserler²⁰⁻²⁴; porta hepatitis lenf nodu identifikasyonu²⁵; tiroid kanseri²⁶; ürogenital kanser²⁷; mesane kanseri²⁸; penis kanseri¹³; merkel cell carcinoma²⁹; akciğer kanseri³⁰; çocuklardaki yumuşak doku tümörleri³¹.

Intraoperatif gamma probe yapılmaksızın sadece vital mavi boyama yapılarak yeterli bir lenfatik haritalamanın elde edilebileceği savunulmaktadır³². Mavi boya olarak isosulfan blue dye (Lymphazurin %1)^{17,20,22,31}; patent blue-V (V: Violet)^{18,26} ve metilen mavisi^{33,34} kullanılmaktadır. Bunların dışında fluorescein (FL) dye lenf bezleri haritalamasında kullanılmıştır³⁵. İntradermal olarak enjekte edilen Tc ve vital mavi boyanın, subkutanöz enjekte edilenlere göre çok daha

hızlı olarak SLN'a ulaştığı gösterilmiştir³⁵. Bu nedenle bu seride enjeksiyonlar intradermal olarak yapılmıştır. Literatürde lenf sintigrafisi için pek çok madde kullanılmıştır. Bunların birbirlerine üstünleri tanımlanmamıştır: Tc 99m³⁶; 99mTc-nanocolloid³⁷; 99mTc-human albumin nanocolloids³⁸; 99mTc-sulphur colloid (99mTc-SC)³⁹; Small colloids⁷; 99mTc-phytate⁷; 99mTc albumin microcolloids⁴; 99mTc-colloidal albumin (99mTc-CA)³⁹.

Lenf haritalaması için enjekte edilen maddelere ait komplikasyonlar nadirdir: İsosulfan blue dye enjeksiyonu sırasında %1.1 oranında anafaksi bildirilmiştir⁴⁰. Yine isosulfan blue dye enjeksiyonu sırasında açıklanamayan hipoksi bildirilmiştir⁴¹. Bu seride metilen mavisi veya radyoaktif madde enjeksiyonuna bağlı herhangi bir komplikasyon izlenmemiştir.

Preoperatif lenfosintigrafiyle pimer lezyon bölgesinin drene olduğu lenf bezleri gösterilebildiği halde ameliyat sırasında SLN bulunamaması durumuna yanlış negatiflik denir. Yanlış negatif sonuçlar; vital mavi boya enjeksiyonu, nükleer tıp, cerrahi ya da patolojiden kaynaklanan hatalara bağlanmaktadır⁶. Doğru bir intraoperatif gamma prob ölçümü için radyoaktif madde enjeksiyonu ve lenf biyopsisi aynı gün yapılmalıdır^{36,42}. Cerrahin teknik hatasına bağlı olarak intraoperatif dönemde sentinel lenf nodları kaçırılmış olabilir. Biyopsi veya lokal eksizyon bölgesindeki enfeksiyon, enflamasyon veya her ikisi lenfatik drenaj paternini değiştirmiş olabilir⁴³. Rutin histopatolojik tetkikler de lenf nodu içerisindeki mikrometastazları kaçırabilir⁴³. Bütün bu hatalar sonucu radikal veya sentinel lenf nodu eksizyonu sonrası % 0.8 – 4.1 arasında değişen oranda bölgesel nüks izlenebilir⁴³.

Bizim serimizde preoperatif lenfosintigrafiyle tüm olgularda sentinel lenf nodu gösterilebilmiştir (%100). Ameliyatla SLN bulunma oranı kombine yöntemle %86,6'dur (13/15 hasta). Lee ve arkadaşlarının 85 vakalık serisinde mavi boya ile %78.8, intraoperatif gamma probe %97.6 oranında sentinel lenf nodu saptandığı bildirilmiştir⁴⁴. Başka bir seride sentinel nodu bulma oranı mavi boyayla %90, sadece intraoperatif gamma proba %53, kombine yöntemle %82 olarak bildirilmiştir⁴⁵.

Çalışma sonucunda metilen mavisi ile (4 olguda intraoperatif gamma probe ile kombine edilerek) yapılan lenfatik haritalamanın spesifitesini % 100 olarak bulunmuştur (Histopatolojik olarak negatif sonuç veren olgularımızın hiçbirinde rekürren lenf nodu izlenmemiştir). Sensitivite oranı % 100'dür (Radikal lenf nodu diseksiyonu yapılan olgularımızın hiçbirinde rekürren lenf nodu izlenmemiştir). Başka bir çalışmada sensitivite mavi boyayla %89, intraoperatif gamma proba %100 ve kombine yöntemle %90 olarak rapor edilmiştir⁴⁵. Spesifite her üç yöntem için %100'dür

⁴⁵. Lee ve arkadaşları ise alt ekstremitelerde malign melanom nedeniyle opere edilen 85 hasta üzerinde yaptıkları sentinel lenf biyopsisi çalışmasında bu yöntemin sensitivitesini %100, spesifitesini %97.3 olarak tespit edilmiştir⁴⁴.

SONUÇ

Günümüzde SLN biyopsisi, malign deri tümörlerinde mikrometastazı saptaması, olası metastaz yollarını ortadan kaldırması, evreleme ve adjuvan tedaviye yol göstermesi nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır. Endikasyonsuz yapılan elektif veya küratif lenf diseksiyonları morbititeyi artırıcıdır. Buna karşın sentinel lenf nodu biyopsisi sayesinde morbitite oldukça azalmaktadır. Metilen mavisi ile boyama ve intraoperatif gamma probe tekniklerinden oluşan kombine lenfatik haritalama yöntemi yüksek bir spesifite ve sensitivite oranı ve morbititeyi minimize etmesi nedeniyle malign deri tümörlerinde rutin olarak uygulanması gereken bir yöntem olarak kendisini kabul ettirmiştir.

Dr. Kemal İSLAMOĞLU

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi

Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalı

07070, ANTALYA

KAYNAKLAR

1. Morton D.L., Wen D.R., Wong J.H., Economou J.S., Cagle L.A., Storm F.K., Foshag L.J., Cochran A.J.: Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. Arch Surg 127(4):392 1992.
2. Dijkstra B., Hill A., Kelly L., Prendegast M., McDermott E., O'Donnell M., Collins C., O'Higgins N.: The value of sentinel node mapping for staging melanoma. Ir Med J 94(7):210 2001.
3. Rasgon B.M.: Use of low-dose technetium Tc 99m sulfur colloid to locate sentinel lymph nodes in melanoma of the head and neck: preliminary study. Laryngoscope 111(8):1366 2001.
4. Gesuelli G.C., Sartelli M., Berbellini A., Brianzoni E., Simonacci M., Sigona M.: Sentinel lymph node identification in the staging of cutaneous melanoma. Blue dye vs. radioguided localization. Minerva Chir 55(7-8):513 2000.
5. Lucci A., Turner R.R., Morton D.L.: Carbon dye as an adjunct to isosulfan blue dye for sentinel lymph node dissection. Surgery 126(1):48 1999.
6. Haigh P.I., Lucci A., Turner R.R., Bostick P.J., Krasne D.L., Stern S.L., Morton D.L.: Carbon dye histologically confirms the identity of sentinel lymph nodes in cutaneous melanoma. Cancer 92(3):535 2001.
7. Tavares M.G., Sapienza M.T., Galeb Jr N.A., Belfort F.A., Costa R.R., Osorio C.A., Goes J.C., Endo I.S., Soares Jr J., Lewin S., Marone M.M.: The use of 99mTc-phytate for sentinel node mapping in melanoma, breast cancer and vulvar cancer: a study of 100 cases. Eur J Nucl Med 28(11):1597 2001.
8. Leong S.P.: The role of sentinel lymph nodes in malign-

- nant melanoma. *Surg Clin North Am* 80(6):1741 2000.
9. Landra M., Acchiardi F., Pugno F., Forte G., Granetto C., Camuzzini G.F.: Sentinel node mapping for malignant melanoma. *Tumori* 86(4):354 2000.
 10. Villa G., Agnese G., Bianchi P., Buffoni F., Costa R., Carli F., Peressini A., Solari N., Cafiero F., Mariani G.: Mapping the sentinel lymph node in malignant melanoma by blue dye, lymphoscintigraphy and intraoperative gamma probe. *Tumori* 86(4):343 2000.
 11. Landi G., Polverelli M., Moscatelli G., Morelli R., Landi C., Fiscelli O., Erbazzi A.: Sentinel lymph node biopsy in patients with primary cutaneous melanoma: study of 455 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 14(1):35 2000.
 12. Levenback C., Coleman R.L., Burke T.W., Bodurka-Bevers D., Wolf J.K., Gershenson D.M.: Intraoperative lymphatic mapping and sentinel node identification with blue dye in patients with vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 83(2):276 2001.
 13. Horenblas S., Jansen L., Meinhardt W., Hoefnagel C.A., de Jong D., Nieweg O.E.: Detection of occult metastasis in squamous cell carcinoma of the penis using a dynamic sentinel node procedure. *J Urol* 163(1):100 2000.
 14. Bilchik A.J., Giuliano A., Essner R., Bostick P., Kelemen P., Foshag L.J., Sostrin S., Turner R.R., Morton D.L.: Universal application of intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy in solid neoplasms. *Cancer J Sci Am* 4(6):351 1998.
 15. Julian T.B., Patel N., Dusi D., Olson P., Nathan G., Jasnosz K., Isaacs G., Wolmark N.: Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Am J Surg* 182(4):407 2001.
 16. Ramirez P.T., Levenback C.: Sentinel nodes in gynecologic malignancies. *Curr Opin Oncol* 13(5):403 2001.
 17. Molpus K.L., Kelley M.C., Johnson J.E., Martin W.H., Jones H.W. 3rd J.: Sentinel lymph node detection and microstaging in vulvar carcinoma. *Reprod Med* 46(10):863 2001.
 18. Holub Z., Kliment L., Lukac J., Voracek J.: Laparoscopically-assisted intraoperative lymphatic mapping in endometrial cancer: preliminary results. *Eur J Gynaecol Oncol* 22(2):118 2001.
 19. Medl M., Peters-Engl C., Schutz P., Vesely M., Sevelde P.: First report of lymphatic mapping with isosulfan blue dye and sentinel node biopsy in cervical cancer. *Anticancer Res* 20(2B):1133 2000.
 20. Saha S., Bilchik A., Wiese D., Espinosa M., Badin J., Ganatra B.K., Desai D., Kaushal S., Singh T., Arora M.: Ultrastaging of colorectal cancer by sentinel lymph node mapping technique—a multicenter trial. *Ann Surg Oncol* 8(9 Suppl):94 2001.
 21. Kitagawa Y., Ohgami M., Fujii H., Mukai M., Kubota T., Ando N., Watanabe M., Otani Y., Ozawa S., Hasegawa H., Furukawa T., Matsuda J., Kumai K., Ikeda T., Kubo A., Kitajima M.: Laparoscopic detection of sentinel lymph nodes in gastrointestinal cancer: a novel and minimally invasive approach. *Ann Surg Oncol* 8(9 Suppl):86 2001.
 22. Bilchik A.J., Saha S., Tsioulis G.J., Wood T.F., Morton D.L.: Aberrant drainage and missed micrometastases: the value of lymphatic mapping and focused analysis of sentinel lymph nodes in gastrointestinal neoplasms. *Ann Surg Oncol* 8(9 Suppl):82 2001.
 23. Paramo J.C., Summerall J., Wilson C., Cabral A., Willis I., Wodnicki H., Poppiti R., Mesko T.W.: Intraoperative sentinel lymph node mapping in patients with colon cancer. *Am J Surg* 182(1):40 2001.
 24. Wong J.H., Steineman S., Calderia C., Bowles J., Namiki T.: Ex vivo sentinel node mapping in carcinoma of the colon and rectum. *Ann Surg* 233(4):515 2001.
 25. Kahlenberg M.S., Kane J.M. 3rd, Kanter P.M., Weber T.K., Gibbs J.F., Rodriguez-Bigas M.A., Petrelli N.J.: Hepatic lymphatic mapping: a pilot study for porta hepatis lymph node identification. *Cancer Invest* 19(3):256 2001.
 26. Pelizzo M.R., Boschin I.M., Toniato A., Bernante P., Pioletto A., Rinaldo A., Ferlito A.: The sentinel node procedure with Patent Blue V dye in the surgical treatment of papillary thyroid carcinoma. *Acta Otolaryngol* 121(3):421 2001.
 27. Cabanas R.M.: Application of the sentinel node concept in urogenital cancer. *Recent Results Cancer Res* 157:141 2000.
 28. Sherif A., De La Torre M., Malmstrom P.U., Thorn M.: Lymphatic mapping and detection of sentinel nodes in patients with bladder cancer. *J Urol* 166(3):812 2001.
 29. Hill A.D., Brady M.S., Coit D.G.: Intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy for Merkel cell carcinoma. *Br J Surg* 86(4):518 1999.
 30. Little A.G., DeHoyos A., Kirgan D.M., Arcomano T.R., Murray K.D.: Intraoperative lymphatic mapping for non-small cell lung cancer: the sentinel node technique. *J Thorac Cardiovasc Surg* 117(2):220 1999.
 31. Neville H.L., Andrassy R.J., Lally K.P., Corpron C., Ross M.I.: J Lymphatic mapping with sentinel node biopsy in pediatric patients. *Pediatr Surg* 35(6):961 2000.
 32. Oliveira Filho R.S., Santos I.D., Ferreira L.M., de Almeida F.A., Simoes e Silvia Enokihara M.M., Barbieri A., Tovo Filho R.: Is intra-operative gamma probe detection really necessary for inguinal sentinel lymph node biopsy? *Sao Paulo Med J* 118(6):165 2000.
 33. Simmons R.M., Smith S.M., Osborne M.P.: Methylene Blue Dye as an Alternative to Isosulfan Blue Dye for Sentinel Lymph Node Localization. *Breast J* 7(3):181 2001.
 34. Landra M., Acchiardi F., Pugno F., Forte G., Granetto C., Camuzzini G.F.: Sentinel node mapping for malignant melanoma. *Tumori* 86(4):354 2000.
 35. Kersey T.W., Van Eyk J., Lannin D.R., Chua A.N., Tafra L.: Comparison of intradermal and subcutaneous injections in lymphatic mapping. *J Surg Res* 96(2):255 2001.
 36. Essner R., Bostick P.J., Glass E.C., Foshag L.J., Haigh P.I., Wang H.J., Morton D.L.: Standardized probe-directed sentinel node dissection in melanoma. *Surgery* 127(1):26 2000.
 37. Kapteijn B.A., Nieweg O.E., Liem I., Mooi W.J., Balm A.J., Muller S.H., Peterse J.L., Valdes Olmos R.A., Hoefnagel C.A., Kroon B.B.: Localizing the sentinel node in cutaneous melanoma: gamma probe detection versus blue dye. *Ann Surg Oncol* 4(2):156 1997.
 38. Mariani G., Villa G., Gipponi M., Bianchi P., Buffoni F., Agnese G., Vecchio C., Tomei D., Carli F., Nicolo G., Canavese G.: Mapping sentinel lymph node in breast

- cancer by combined lymphoscintigraphy, blue-dye, and intraoperative gamma-probe. *Cancer Biother Radiopharm* 15(3):245 2000.
39. Pijpers R., Borgstein P.J., Meijer S., Krag D.N., Hoekstra O.S., Greuter H.N., Teule G.J.: Transport and retention of colloidal tracers in regional lymphoscintigraphy in melanoma: influence on lymphatic mapping and sentinel node biopsy. *Melanoma Res* 8(5):413 1998.
40. Albo D., Wayne J.D., Hunt K.K., Rahlfs T.F., Singletary S.E., Ames F.C., Feig B.W., Ross M.I., Kuerer H.M.: Anaphylactic reactions to isosulfan blue dye during sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Am J Surg* 182(4):393 2001.
41. Coleman R.L., Whitten C.W., O'Boyle J., Sidhu B.: Unexplained decrease in measured oxygen saturation by pulse oximetry following injection of Lymphazurin 1% (isosulfan blue) during a lymphatic mapping procedure. *J Surg Oncol* 70(2):126 1999.
42. White D.C., Schuler F.R., Pruitt S.K., Culhane D.K., Seigler H.F., Coleman R.E., Tyler D.: Timing of sentinel lymph node mapping after lymphoscintigraphy. *Surgery* 1999 126(2):156
43. Gershenwald J.E., Colome M.I., Lee J.E., Mansfield P.F., Tseng C., Lee J.J., Balch C.M., Ross M.I.: Patterns of recurrence following a negative sentinel lymph node biopsy in 243 patients with stage I or II melanoma. *J Clin Oncol* 16(6):2253 1998
44. Lee L.Q., Pu L.L., Cruse C.W., Wells K.E., Cantor A., Glass L.F., Messina J.L., Reintgen D.S.: Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in patients with melanoma of the lower extremity. *Plast Reconstr Surg* 104(4):964 1999.
45. Ikeda T., Masamura S., Fujii H., Hiramatsu H., Mukai M., Matsui A., Hohjoh T., Kawaguchi M., Takayama S., Tokura H., Mitsui Y., Kitagawa Y., Kitajima M.: Sentinel lymph node biopsy using tin colloid RI and blue dye method. *Breast Cancer* 7(4):284 2000.