



# Çift Dedektörlü Gama Prob Cihazı ile Eş Zamanlı İndosiyanın Yeşili ve Radyokolloid Madde Kullanılarak Sentinel Lenf Nodu Belirlenmesi: Türkiye’de İlk Deneyimimiz

## Sentinel Lymph Node Detection Using A Dual-Dedector Gamma Probe Device and Simultaneous Indocyanine Green and Colloid Substance: First Experience in Turkey

Rabiye USLU ERDEMİR<sup>1</sup> , Güldeniz KARADENİZ ÇAKMAK<sup>2</sup> 

<sup>1</sup>Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

<sup>2</sup>Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

ORCID ID: Rabiye Uslu Erdemir 0000-0002-5542-7453, Güldeniz Karadeniz Çakmak 0000-0001-5802-4441

**Bu makaleye yapılacak atıf:** Uslu Erdemir R ve Karadeniz Çakmak G. Çift dedektörlü gama prob cihazı ile eş zamanlı indosiyanın yeşili ve radyokolloid madde kullanılarak sentinel lenf nodu belirlenmesi: Türkiye’de ilk deneyimimiz. Med J West Black Sea. 2022;6(2):172-176.

### Sorumlu Yazar

Rabiye Uslu Erdemir

### E-posta

doktorhanim6@gmail.com

### Geliş Tarihi

01.03.2022

### Revizyon Tarihi

06.03.2022

### Kabul Tarihi

16.04.2022

### ÖZ

**Amaç:** Meme kanserinde sentinel lenf nodu(SLN) biyopsisinde indosiyanın yeşili(ICG) ile yapılan floresan tespiti yeni uygulanan bir yöntemdir. Bu çalışmada erken evre meme kanserinin aksiller evrelemesi için SLN’nin belirlenmesinde, ICG ve radyokolloid maddenin birlikteliğinin yararlılığını göstermek ve ilk deneyimlerimizi paylaşmak istedik.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmamızda erken evre meme kanserli 15 hasta yer aldı. SLN tespitinde, Gama ve Floresan ışınlarının dedeksiyonu için tasarlanmış İntraoperatif Cerrahi Gama Prob cihazı kullanıldı. Hastalara cerrahi öncesi nükleer tıp bölümünde radyokolloid madde ve genel anestezi sonrası ICG verildi. Sonra çift dedektörlü gama proba önce ICG, ardından radyokolloid tutulumu izlenen lenf nodları eksize edildi. Tek başına ICG, tek başına radyokolloid ve ikisinin birlikte tutulumu olan SLN sayıları kayıt altına alındı. Ameliyat esnasında çıkarılan SLN frozen incelemesi metastatik olarak bildirilen olgularda aksiller lenf nodu diseksiyonu yapıldı.

**Bulgular:** Hastaların yaş ortalaması 56 (32-82) idi. 14 hastada ICG ve radyokolloid, 1 hastada ise sadece radyokolloidle SLN tespiti yapıldı. Eksize edilen ortanca SLN sayısı ICG ile 4, radyokolloidle ise 3 hesaplandı. SLN tespit etme oranı ICG ile %93.3, radyokolloid ile %100 olarak bulundu. Hastaların %26.6 da SLN’de metastaz saptandı. Metastatik lenf nodu tespit etme oranı ICG ile %28.5, radyokolloid ile %26.6 bulundu. Lenf nodu metastazı olan 4 hastaya aksiller diseksiyon yapıldı ve sentinel dışındaki lenf nodlarında metastaz görülmedi. Ameliyat sırasında ve sonrasında yöntemlere bağlı komplikasyon görülmedi.

**Sonuç:** Sınırlı tecrübemize göre ülkemizde ilk olarak kliniğimizde kullanılmaya başlanan çift dedektörlü gama prob ile eş zamanlı tespit edilme avantajına sahip olan ICG ve radyokolloid madde rehberliğinde yapılan SLN biyopsisi teknik olarak uygulanabilir ve metastatik sentinel lenf nodunun doğru olarak tespitinde yararlı görülmektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Floresan ışık, İndosiyanın yeşili, Sentinel lenf nodu biyopsisi

### ABSTRACT

**Aim:** Fluorescence detection using indocyanine green (ICG) in sentinel lymph node (SLN) biopsy in breast cancer is a newly described method. In this study, we wanted to show the usefulness of the combination of ICG and radiocolloid material in the determination of SLN for axillary staging of early breast cancer and to share our initial experiences.



Bu eser "Creative Commons Atımlı-GayriTicari-4.0 Uluslararası Lisansı" ile lisanslanmıştır.

**Material and Methods:** Our study included 15 patients with early stage breast cancer. Intraoperative Surgical Gamma Probe device designed for the detection of Gamma and Fluorescent rays was used for SLN detection. The patients were given radiocolloid material in the nuclear medicine department before surgery and ICG after general anesthesia. Then, lymph nodes with ICG and then radiocolloid uptake were excised with a double-detector gamma probe. The numbers of ICG alone, radiocolloid alone and SLN with both involvement were recorded. Axillary lymph node dissection was performed in cases with metastatic SLN frozen examination removed during the operation.

**Results:** The mean age was 57±25. ICG and radiocolloid were detected in 14 patients, and SLN was detected in 1 patient with only radiocolloid. The median number of excised SLNs was calculated as 4 with ICG and 3 with radiocolloid. The detection rate of SLN was 93.3% with ICG and 100% with radiocolloid. Metastasis was detected in the SLN in 26.6% of the patients. Metastatic lymph node detection rate was 28.5% with ICG and 26.6% with radiocolloid. Axillary dissection was performed in 4 patients with lymph node metastasis and no metastases were observed in lymph nodes other than sentinel. There were no complications related to the methods during and after the operation.

**Conclusion:** According to our limited experience, sentinel lymph node biopsy performed under the guidance of indocyanine green and radiocolloid substance, which has the advantage of being detected simultaneously with the dual-detector gamma probe device, which was first used in our clinic in our country, seems to be technically feasible and useful.

**Keywords:** Fluorescent light, Indocyanine green, Sentinel lymph node biopsy

## GİRİŞ

Meme kanserinde aksillanın patolojik incelemesi ve evrelemesi, prognoz tespitinde son derece önemli bir göstergedir. Aksiller lenf nodu diseksiyonunun (ALND) morbiditesinin fazlalığı ve klinik/radyolojik olarak lenf nodu negatif (cN0) erken evre meme kanserlerinde aksilla tutulumunun %60-70 oranında negatif çıkması sebebiyle rutin ALND yerini, daha az invaziv ve aksillanın patolojik incelemesini yüksek doğruluk oranıyla (yaklaşık %95) saptayabilen sentinel lenf nodu biyopsisine (SLNB) bırakmıştır (1). Güncel kılavuzlarda 'erken evre meme' kanserinde (T 1-2), klinik ve radyolojik olarak lenf nodunun negatif olduğu durumlarda, SLNB standart prosedür olarak önerilmektedir (2,3). Sentinel lenf nodunun tespitinde radyokoloid ve mavi boya yöntemleri kullanılmaktadır. İki yöntem de bazı avantaj ve dezavantajlara sahiptir. Radyokoloid yöntemi için nükleer tıp birimi ve gama prob gerekli olup, radyasyondan korunma için de bazı tedbirler alınmalıdır. Mavi boyada ise bu dezavantajlar olmamakta ancak cilt renginde değişiklik, satürasyon azalması, alerji, anafilaksi, enjeksiyon yerinde yağ nekrozu ve kitle gibi istenmeyen etkiler görülebilmektedir (4-6). Radyokoloid ile yapılan SLN biyopsisinde SLN bulunma oranları, sadece mavi boya ile yapılabildiğine göre daha yüksektir (7-9).

İndosiyenin yeşili (ICG) verilerek yapılan floresan görüntüleme/tespiti ise yeni uygulanmaya başlanan bir yöntemdir. ICG, lipoproteinlere bağlanan, ekstrasvazasyonu olmayan, kısa ömürlü, kızılötesine yakın (NIR) dalga boyunda floresans veren, nontoksik ve iyonize olmayan bir maddedir (10).

Yapılan çalışmalarda ICG kullanımıyla, radyokoloid madde ve mavi boyanın birlikte uygulanması ile aynı, hatta daha iyi sonuçlar gösterilmiştir (11). Bu çalışmanın amacı erken evre meme kanserinin aksiller evrelemesi için sentinel lenf nodunun belirlenmesinde, indosiyenin yeşili (ICG) ve radyokoloid maddenin beraber kullanımının yararlılığını göstermek ve ilk deneyimlerimizi paylaşmaktır.

## GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu çalışmaya Ocak 2019- Haziran 2021 tarihleri arasında Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Polikliniği'ne başvuran ve klinik olarak (muayene ve radyolojik açıdan) lenf nodu negatif (cN0), sentinel lenf nodu biyopsisi yapılması planlanan erken evre meme kanserli 15 kadın hasta seçildi. Hastalara cerrahi günü operasyon öncesi nükleer tıp bölümünde 5-30 MBq radyokoloid madde 0.1-0.2 ml hacimde periareolar dört kadrana ince tüberkülin enjektörleri ile enjekte edilip ameliyathaneye yönlendirildi. Ameliyathanede genel anestezi indüksiyonu sonrası ise 2 cc indosiyenin yeşili (0.5 mg/ml) subareolar olarak verildi. İndosiyenin yeşili floresanını tespit etmek için gama ve floresan ışınlarının dedeksiyonu için özel tasarımı İnteroperatif Cerrahi Gama Prob (EUROPROBE® 3.2 İnteroperatif Cerrahi Gama Prob Gama ve Floresan Dedeksiyonu PACK V ) cihazı kullanıldı. Ameliyatta cihazın önce floresan tespit etme özelliği kullanılarak ICG tutulumu saptanan aksiller lenf nodları, ardından gama prop özelliği kullanılarak varsa operasyon lojundaki radyokoloid tutulumu izlenen lenf nodları da çıkarıldı. Eksize edilen lenf nodları patolojik incelemeye gönderilmeden önce çift dedektörlü gama prob cihazı ile ICG/radyokoloid sayımları ex-vivo olarak tekrar yapıp doğrulandı.

Tek başına ICG tutulumu, tek başına radyokoloid tutulumu ve her ikisinin birlikte tutulumu olan sentinel lenf nodu sayıları kayıt altına alındı. Her iki yöntemde ameliyat esnasında çıkarılan SLN frozen patolojik inceleme sonucu metastatik olarak bildirilen olgularda aksiller lenf nodu diseksiyonu işlemi uygulandı.

Çalışma kapsamında hastaların demografik bilgileri, primer tümöre ait bilgiler, operasyon tipi, çıkarılan SLN sayısı, metastatik lenf nodu sayısı ve aksiller lenf nodu diseksiyonu yapılan hastalar kayıt altına alındı.

**BULGULAR**

Çalışmaya klinik olarak (muayene ve radyolojik açıdan) nod negatif (cN0), sentinel lenf nodu biyopsisi yapılmış planlanan erken evre meme kanserli 15 kadın hasta seçildi. Hastalarda ortanca yaş 57 (32-82) idi. Tümör yerleşimi 9 hastada sol, 6 hastada sağ memede idi. 14 hastaya lumpektomi, 1 hastaya ise segmental mastektomi yapıldı. Hastaların hiçbirine operasyon öncesi kemoterapi ya da radyoterapi uygulanmamıştı. Toplamda 72 tane SLN eksize edildi. İndosiyenin yeşili ile 60, radyokolloid ile 58, iki yöntem beraber ise 51 adet lenf nodu eksize edildi. 15 hastada indosiyenin yeşili ve radyokolloid madde birlikte, 1 hastada ise sadece radyokolloid ile sentinel lenf nodu tespiti yapıldı. Sentinel lenf nodu tespit etme oranı indosiyenin yeşili ile %93.3 (14 hasta), radyokolloid ile %100 (15 hasta) olarak bulundu. Eksize edilen ortanca sentinel lenf nodu sayısı indosiyenin yeşili ile 4 (1-8), radyokolloid ile ise 3 (0-7) olarak bulundu. Hastaların %26.6 (1 mikrometastaz, 3 metastaz) da SLN'da metastaz saptandı. Metastatik lenf nodu tespit etme oranı indosiyenin yeşili ile %28.5, radyokolloid ile %26.6 olarak hesaplandı. Tablo 1'de hastalara ait demografik bilgiler, Tablo 2'de ise sentinel lenf nodu biyopsisi sonuçları verilmiştir. Ameliyat esnasında frozen sonucu SLN pozitif gelen olgulara ALND yapıldı. ALND yapılan hastaların sentinel dışındaki lenf nodlarında metastaz saptanmadı. Frozen inceleme ile sentinel lenf nodunda metastaz saptanmayan tüm lenf nodlarında, sonrasında yapılan patolojik inceleme sonucunda da ek metastaz bulgusu tespit edilmemiştir.

**TARTIŞMA**

Meme kanserinde SLNB uygulaması ilk kez Giuliano ve ark. tarafından yapılmış ve erken evre meme kanserinde bağımsız bir prognostik faktör olan aksiller evreleme açısından standart yaklaşım haline gelmiştir (12-14). Sentinel Lenf Nodu, kanser hücrelerinin en önce ulaşarak invaze ettikleri, olasılıkla tümöre yakın bir veya daha fazla sayıda olan lenf nodu ya da grubunu tanımlamaktadır. Bu lenf nodu metastatik değil ise diğer alanlardaki lenf nodlarının metastatik olma olasılığı %1 -2 civarındadır. SLN metastaz saptanmayan hastalar için aksiller diseksiyonun klinik olarak fayda sağlamayacağı bilinmektedir (15). SLN'nun metastatik olmaması, hastanın patolojik olarak negatif lenf nodlu meme kanseri olduğunu gösterir ve dolayısıyla da hastayı gereksiz aksiller diseksiyondan korur (16).

Sentinel lenf nodunun tespitinde radyokolloid ve mavi boya metodları kullanılmaktadır. SLN için kullanılan radyokolloidin ideal özellikleri arasında selektif olma ve tespit edilebilmesi için yeterli düzeyde aktivite tutulumunun olması yer alır. Ayrıca, özellikle enjeksiyon alanına yakın SLN'nun kolay tespit edilebilmesi için radyokolloidin enjeksiyon alanından hızlı temizlenmesi, sintigrafik olarak görüntülenebilmesi ve operasyon sırasında gama prob ile tespit edilebilmesi için SLN'de radyokolloid tutulumunun yeterli sürede devam

etmesi de istenen özelliklerdendir. Radyokolloid maddenin lenfatik kanallar ile lenf nodlarına geçişi öncelikle kolloid partikül boyutuna bağlıdır. Partikül boyutu, lenf nodlarına geçebilmek için yeterince küçük olmakla birlikte interstisyel alandan venöz dolaşıma geçişin olmaması açısından da yeterli büyüklükte olmalıdır. Lenfosintigrafi için kolloid partikül boyutunda 10-100 nm aralık önerilmektedir. Ancak kabul edilen en uygun kolloid boyutu ise yaklaşık 50-70 nm'dir (17-19). Literatürde radyokolloid total dozu ise 3.7-150 MBq aralığında bildirilmiştir (20).

Mavi boyanın radyokolloid kullanımına eklenmesinin SLN belirlenmesinde tamamlayıcı olduğu ve yanlış negatiflik oranını azalttığı pek çok çalışmada gösterilmiştir. Patent mavi V, isosulfan mavisi ve metilen mavisi sık tercih edilen mavi boyalardır. 3-5 mL mavi boya (%1 isosulfan veya dilue metilen mavi boya) tümör periferine doğrudan tümör içerisine

**Tablo 1:** Hastaların demografik özellikleri.

	Sonuç
Hasta sayısı	15
Ortalama Yaş (yıl)	57 (32-82)
Yapılan ameliyat, n (%)	
Mastektomi	2 (13,0)
Meme koruyucu cerrahi	13 (87,0)
Tümör Yerleşimi, n (%)	
Sol meme	9 (60,0)
Sağ meme	6 (40,0)
Tümör patolojisi, n (%)	
İnvaziv duktal	13 (86,6)
Duktal karsinoma insitu	1 (6,6)
Diğer	1 (6,6)
Evre, n (%)	
T1N0	7 (47,0)
T2N0	8 (53,0)
Adjuvan tedavi, n (%)	
Kemoterapi	15 (100,0)

**Tablo 2:** Hastalara uygulanan sentinel lenf nodu biyopsisi detayları.

	Radyokolloid	ICG
SLN tespit edilen hasta sayısı	15	14
Ameliyatta çıkarılan SLN sayısı	54	60
Metastatik SLN sayısı	14	17
Reaktif hiperplazik SLN sayısı	40	43
Metastatik lenf nodu oranı (%)	25.9	28.3

**SLN:** Sentinel lenf nodu, **ICG:** İndosiyenin yeşili.

enjekte edilir. Enjeksiyon sırasında biyopsi sonrası oluşan seroma kavitesine girilmemesi gerekir. 5-15 dk arasında SLN, mavi boya ile boyanıp gözle görülür hâle gelir (21).

Mavi boya ve radyokoloid ile birlikte yapılan SLNB, %90'dan fazla sensitiviteye ve düşük morbiditeye sahiptir. Tek başına radyokoloid kullanımının doğruluğu tek başına mavi boya kullanımına oranla daha yüksektir. Radyokoloid yöntemi cerrah tarafından kolay uygulanabilir olsa da kullanılan madde (radyokoloid) göz ile görülmeyip, hasta ve sağlık çalışanları az miktarda da olsa radyasyonla karşılaşmaktadır. Ayrıca uygulanabilmesi için nükleer tıp biriminin bulunması mutlak gereklidir (22). Mavi boya yönteminde ise radyokoloid maddeye özgü dezavantajlar bulunmamakta olup maddenin direkt olarak gözle görülebilmesi mümkündür. Ancak yöntemin etkin olabilmesi için yüksek yoğunlukta mavi boya kullanılması gerekmektedir. Bu durum hastanın cilt renginin değişmesi, oksijen satürasyonunda azalma, alerji, enjeksiyon alanında yağ nekrozu ve kitle oluşumu gibi olumsuz etkileri beraberinde getirebilmektedir (23). SLNB'de doğruluğu artırmak için daha etkin ve duyarlı yöntemlere ihtiyaç vardır. Gelişen görüntüleme ve intraoperatif dedeksiyon teknolojileri sayesinde SLNB'nin başarısı ve kullanım sıklığı gün geçtikçe artmaktadır. Bu nedenle günümüzde eş zamanlı olarak tespit edilebilen ve lenf akımı iyi olan ICG maddesi SLNB için kullanılmaya başlanmıştır. ICG ile aksiller lenf nodlarının tespiti ilk olarak 2005 yılında Kitai ve ark. tarafından uygulanmıştır (24). ICG ile daha sonraki yıllarda çalışmalarda, Tanaka ve ark. 2009 yılında yaptıkları toplam 4 hastada (25) ve 2011 yılında Abe ve ark. nin 128 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada %100 lük SLN bulma başarısı elde edilmiştir (26). Sonrasında Uhara ve ark. nin 2012 yılında 562 hastalık çalışmasında ise ICG ile %97.9' luk SLN tespit etme oranı bulunmuştur (27). Murawa ve ark. çalışmalarında ICG'nin toksik ve alerjik etkilerinin olmadığını göstermişlerdir. Yine aynı çalışmada eş zamanlı görüntülenebilmesi ve lenfatik akımın oldukça iyi olması sayesinde ICG ile SLN tespitinde, radyokoloid madde ve mavi boyanın birlikte uygulanması ile aynı, hatta doğruluğu daha yüksek sonuçlar alındığı gösterilmiştir (10). Sugie ve ark. nin çalışmasında SLN tespit oranı, sadece mavi boya kullanımı ile %78 iken ICG kullanımında %99 olarak bulunmuştur (28). Benzer biçimde erken meme kanserinde SLN tayininde metilen mavisi ile ICG yöntemlerini kıyaslayan bir diğer çalışmada oranlar sırasıyla %88.3 ve %100 olarak bulunmuştur (29,30). Ancak ICG yönteminde gerekli olan kızıl ötesi dalga boyutunda maddenin tespiti için cihaz ihtiyacının olması ve ICG'nin ciltten 21 mm derinlikten sonra floresan vermemesi en önemli dezavantajdır (31). Bu durum özellikle kilosu yüksek hastalarda probleme sebep olmaktadır. Kitai ve Kawashima (32), bu dezavantajı çözebilmek için saydam, koni şeklinde plastik bir cihazı göğüs duvarına bastırıp aksiller baskı tekniği uygulamışlar ve böyle bir problem ile karşılaşılmamıştır.

Hasta sayısının kısıtlı olması çalışmamız için bir sınırlılık oluştursa da ICG tespit etmek için ülkemizde ilk olarak kliniğimizde kullanılmaya başlanan Gama ve Floresan ışınlarının dedeksiyonu için özel tasarımı İnteroperatif Cerrahi Gama Prob kullanımı açısından ilk deneyim olduğu için kabul edilebilir olduğunu düşündük ve deneyimimizi paylaşmak istedik.

#### Teşekkür

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi rektörümüz Prof. Dr. Mustafa Çufalı'ya ülkemizde ilk olarak kliniğimizde kullanılmaya başlanan 'Gama ve Floresan ışınlarının dedeksiyonu için özel tasarımı İnteroperatif Cerrahi Gama Prob' cihazının alımındaki katkılarından dolayı teşekkür ederiz.

#### Yazar Katkı Beyanı

Makalenin planlanması, makalenin yazımı ve dizaynı, veri toplama, literatür taraması, analiz/yorumlama ve son gözden geçirme: **Rabiye Uslu Erdemir** Makalenin yazımı ve dizaynı, verilerin yorumlanması, analiz/yorumlama, eleştirel gözden geçirme ve son gözden geçirme: **Güldeniz Karadeniz Çakmak**.

#### Çıkar Çatışması

Yazarlara ait bir çıkar çatışması yoktur.

#### Finansal Destek

Çalışmamızda 2018-13636004-01' nolu BAP projesi ile alınmış olan 'Gama ve Floresan ışınlarının dedeksiyonu için özel tasarımı İnteroperatif Cerrahi Gama Prob' cihazı kullanıldı.

#### Etik Kurul Onayı

Çalışmanın etik kurul onayı Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığından alınmıştır (Tarih: 09/02/2022, No: 2022/03).

#### Hakemlik Süreci

Kör hakemlik süreci sonrası yayınlanmaya uygun bulunmuş ve kabul edilmiştir.

#### KAYNAKLAR

1. Eser M, Kaptanoğlu L, Sıkar HE, Küçük HF, Menteş CV, Tatal F, Uzun H, Kurt N. Erken evre meme kanserinde sadece mavi boya klavuzluğunda yapılan sentinel lenf nodu biyopsisinin yeri: Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3. Cerrahi Kliniği'nin Geçerlik Çalışması. Meme Sağlığı Dergisi 2007;3:3.
2. Giammarile F, Alazraki N, Aarsvold JN, Audisio RA, Glass E, Grant SF, Kunikowska J, Leidenius M, Moncayo VM, Uren RF, Oyen WJ, Valdés Olmos RA, Vidal Sicart S. 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.
3. Lyman GH, Somerfield MR, Bosserman LD, Perkins CL, Weaver DL, Giuliano AE. Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol 2017;35(5):561-564.



4. Aydogan F, Salihoglu Z, Uras C, Karabicak İ, Celik V, Cercel A, Baghaki S, Topuz U, Atasoy D, Babazade R, Unal H. Intraparenchymal methylene blue injection for sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients does not interfere with the pulse oximetry readings. *J Breast Cancer* 2009;12:32-35.
5. Parvaiz MA, Isgar B. Anaphylaxis and blue urticaria associated with Patent Blue V injection. *Anaesthesia* 2012;67:1275-1276.
6. Hayashida T, Jinno H, Sakata M, Takahashi M, Onishi T, Seki H, Sato T, Nakahara T, Shigematsu N, Mukai M, Hibi T, Kitajima M, Kitagawa Y. Superiority of radioisotope over blue dye for sentinel lymph node detection in breast cancer. *Eur Surg Res* 2010;44(2):111-116.
7. Meyer-Rochow GY, Martin RC, Harman CR. Sentinel node biopsy in breast cancer: validation study and comparison of blue dye alone with triple modality localization. *ANZ J Surg* 2003;73(10):815-818.
8. Radovanovic Z, Golubovic A, Plzak A, Stojiljkovic B, Radovanovic D. Blue dye versus combined blue dye-radioactive tracer technique in detection of sentinel lymph node in breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2004;30(9):913-917.
9. Alander JT, Kaartinen I, Laakso A, Pätilä T, Spillmann T, Tuchin VV, Venermo M, Välisuo P. A review of indocyanine green fluorescent imaging in surgery. *Int J Biomed Imaging* 2012;2012:940585.
10. Murawa D, Hirche C, Dresel S, Hünerbein M. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer guided by indocyanine green fluorescence. *Br J Surg* 2009;96(11):1289-1294.
11. Bonnema J, van de Velde CJ. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Ann Oncol* 2002;13(10):1531-1537.
12. Cox CE, Pendas S, Cox JM, Joseph E, Shons AR, Yeatman T, Ku NN, Lyman GH, Berman C, Haddad F, Reintgen DS. Guidelines for sentinel node biopsy and lymphatic mapping of patients with breast cancer. *Ann Surg* 1998;227(5):645-51; discussion 651-3.
13. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 1989;63(1):181-187.
14. Özbaş S, Koçak S. Meme kanserinin cerrahi tedavisinde aksiller lenf nodu disseksiyonu. *Meme Sağlığı Dergisi* 2006;2:2.
15. Feig BW, Berger DH, Fuhrman GM. M.D. Anderson Cerrahi Onkoloji 4. Baskı Lippincot Williams and Wilkins. 2005;241: 319-325.
16. Bergqvist L, Strand SE, Persson BR. Particle sizing and biokinetics of interstitial lymphoscintigraphic agents. *Semin Nucl Med* 1983;13(1):9-19.
17. Hawley AE, Davis SS, Illum L. Targeting of colloids to lymph nodes: Influence of lymphatic physiology and colloidal characteristics. *Adv Drug Deliv Rev* 1995;17:129-148.
18. Moghimi SM, Bonnemain B. Subcutaneous and intravenous delivery of diagnostic agents to the lymphatic system: Applications in lymphoscintigraphy and indirect lymphography. *Adv Drug Deliv Rev* 1999;37:295-312.
19. Uren RF, Howman-Giles RB, Thompson JF. Regarding sentinel lymph node localization in early breast cancer. *J Nucl Med* 1999;40(8):1403-1406.
20. McCarter MD, Yeung H, Yeh S, Fey J, Borgen PI, Cody HS 3rd. Localization of the sentinel node in breast cancer: Identical results with same-day and day-before isotope injection. *Ann Surg Oncol* 2001;8(8):682-686.
21. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Ashikaga T, Weaver DL, Miller BJ, Jalovec LM, Frazier TG, Noyes RD, Robidoux A, Scarth HM, Mammolito DM, McCready DR, Mamounas EP, Costantino JP, Wolmark N; National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. Technical outcomes of sentinel-lymph-node resection and conventional axillary-lymph-node dissection in patients with clinically node-negative breast cancer: Results from the NSABP B-32 randomised phase III trial. *Lancet Oncol* 2007;8(10):881-888.
22. Dauphine CE, Khalkhali I, Vargas MP, Isaac NM, Haukoos J, Vargas HI. Intraoperative injection of technetium-99m sulfur colloid is effective in the detection of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Am J Surg* 2006;192(4):423-426.
23. Aydogan F, Celik V, Uras C, Salihoglu Z, Topuz U. A comparison of the adverse reactions associated with isosulfan blue versus methylene blue dye in sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Am J Surg* 2008;195(2):277-278.
24. Kitai T, Inomoto T, Miwa M, Shikayama T. Fluorescence navigation with indocyanine green for detecting sentinel lymph nodes in breast cancer. *Breast Cancer* 2005;12(3):211-215.
25. Tanaka R, Nakashima K, Fujimoto W. Sentinel lymph node detection in skin cancer using fluorescence navigation with indocyanine green. *J Dermatol* 2009;36(8):468-470.
26. Abe H, Mori T, Umeda T, Tanaka M, Kawai Y, Shimizu T, Cho H, Kubota Y, Kurumi Y, Tani T. Indocyanine green fluorescence imaging system for sentinel lymph node biopsies in early breast cancer patients. *Surg Today* 2011;41(2):197-202.
27. Uhara H, Yamazaki N, Takata M, Inoue Y, Sakakibara A, Nakamura Y, Suehiro K, Yamamoto A, Kamo R, Mochida K, Takenaka H, Yamashita T, Takenouchi T, Yoshikawa S, Takahashi A, Uehara J, Kawai M, Iwata H, Kadono T, Kai Y, Watanabe S, Murata S, Ikeda T, Fukamizu H, Tanaka T, Hatta N, Saida T. Applicability of radiocolloids, blue dyes and fluorescent indocyanine green to sentinel node biopsy in melanoma. *J Dermatol* 2012;39(4):336-338.
28. Sugie T, Sawada T, Tagaya N, Kinoshita T, Yamagami K, Suwa H, Ikeda T, Yoshimura K, Niimi M, Shimizu A, Toi M. Comparison of the indocyanine green fluorescence and blue dye methods in detection of sentinel lymph nodes in early-stage breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2013;20(7):2213-2218.
29. van den Berg NS, Brouwer OR, Klop WM, Karakullukcu B, Zuur CL, Tan IB, Balm AJ, van den Brekel MW, Valdés Olmos RA, van Leeuwen FW. 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(7):1128-1136.
30. van der Vorst JR, Schaafsma BE, Verbeek FP, Hutteman M, Mieog JS, Lowik CW, Liefers GJ, Frangioni JV, van de Velde CJ, Vahrmeijer 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(13):4104-4111.
31. Pleijhuis RG, Langhout GC, Helfrich W, Themelis G, Sarantopoulos A, Crane LM, Harlaar NJ, de Jong JS, Ntziachristos V, van Dam GM. Near-infrared fluorescence (NIRF) imaging in breast-conserving surgery: Assessing intraoperative techniques in tissue-simulating breast phantoms. *Eur J Surg Oncol* 2011;37(1):32-39.
32. Kitai T, Kawashima M. Transcutaneous detection and direct approach to the sentinel node using axillary compression technique in ICG fluorescence-navigated sentinel node biopsy for breast cancer. *Breast Cancer* 2012;19(4):343-348.