Derleme / *Review*

DOI: 10.4274/uob.625

*Bulletin of Urooncology 2016;15:69-75*

# *Prostat Kanseri Lenfadenektomisinde Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi*

## *Sentinel Lymph Node Biopsy in Lymphadenectomy for Prostate Cancer*

Dr. Cenk Acar[1], Dr. Henk van der Poel[2]

[1]*Özel Eryaman Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ankara, Türkiye*
[2]*Netherlands Kanser Enstitüsü, Antoni van Leeuwenhoek Hastanesi, Üroloji Kliniği, Amsterdam, Hollanda*

**Öz**

Prostat kanseri evrelemesinde uygulanan sentinel lenf nodu (SLN) biyopsisi, pelvik lenf nodu diseksiyonuna göre daha az komplikasyon ile daha kesin evrelendirmenin sağlanmasını amaçlamaktadır. SLN'ler genişletilmiş pelvik lenf nodu diseksiyonu sırasında çıkartılan alanın (template) dışında da bulunabilirler. Tc-99m bazlı bir izleyici (tracer) enjekte ettikten sonra uygulanan lenfosintigrafi ve tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi/bilgisayarlı tomografi gibi bir preoperatif görüntülemenin ardından, konvansiyonel SLN haritalaması yapılmaktadır. Bu yöntem sayesinde, prostat kanseri konusunda orta ve yüksek riskli hastaların %3,6-%36'sında, genişletilmiş pelvik lenf nodu diseksiyonu sırasında çıkartılan alanın dışında kalan SLN'lerin tespiti mümkün olabilmektedir. Yapılan çalışmalarda, bu yöntemin yalancı negatiflik oranının %0-24,4 arasında olduğu bildirilmiştir. İntraoperatif olarak daha güvenilir sonuçlar elde edebilmek için, floresans görüntüleme gibi yeni görüntüleme teknikleri uygulanmaya başlanmıştır. SLN'lerin çıkartılmasına yönelik nodal diseksiyon işleminden daha fazla yarar elde edilebilmesine yönelik randomize karşılaştırmalı çalışmalara ihtiyaç vardır. SLN biyopsisi için uygulanacak enjeksiyon prosedürü, preoperatif görüntüleme, intraoperatif tespit ve diseksiyon gibi konularda bir konsensusa ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Biyopsi, indosiyanin yeşili, nükleer görüntüleme, prostat kanseri, sentinel lenf nodu

**Summary**

Performing the sentinel lymph node (SLN) biopsy during prostate cancer staging aims to provide more accurate nodal staging with low complications than pelvic lymph node dissection. SLN might be found outside the extended pelvic lymph node dissection template. Conventional SLN mapping is carried out after the injection of a 99mTc-based tracer and subsequent preoperative imaging; for example, lymphoscintigraphy and single photon emission computed tomography/computed tomography. This approach allowed the detection of SLNs outside the extended lymph node dissection template in 3.6–36% of men with intermediate- and high-risk prostate cancer. Hereby, an overall false negative rate of sentinel SLNs was reported between 0% and 24.4% in the studies. To further refine the intraoperative sampling procedure, novel imaging methods such as fluorescence imaging have been introduced. Prospective randomized comparison studies are required to confirm the added benefit of sentinel template directed nodal dissection. There is a need to find a consensus about the topics such as Injection procedure, preoperative imaging, intraoperative sampling and dissection for performing SLN biopsy.

**Keywords:** Biopsy, indocyanine green, nuclear imaging, prostate cancer, sentinel lymph node

## Giriş

Prostat kanserinde (PK) lenf nodu (LN) invazyonunun değerlendirilmesi için uygulanan en güvenilir yöntem, pelvik LN diseksiyonudur (PLND). LN metastazlarının tespit edilmesi, uygulanacak definitif ve adjuvan tedavilerin belirlenmesinde önemli rol oynamaktadır. LN metastazlarının önceden belirlenmesi için nomogramlar geliştirilmişse de, öngörü kabiliyetlerindeki eksiklikler nedeniyle metastaz riskinin gerçekte olduklarından daha az algılanmalarına yolaçabilmekte ve bu açıdan ciddi risk yaratabilmektedirler (1).

Weingartner ve ark. (2), doğru nodal evrelendirmenin yapılabilmesi için en az 20 LN'nin çıkartılması gerektiğini savunmuşlardır. Tümör-pozitif LN'lerinin %19-35 kadarının obturator fossa dışında bulunması nedeni ile (3), sınırlı PLND evreleme için yeterli değildir. Bu nedenle, genişletilmiş PLND uygulaması önerilmektedir (4,5). Ancak ne yazık ki, genişletilmiş PLND'nin (gPLND) getirdiği riskler de mevcuttur. Operasyon süresinin uzaması, intraoperatif komplikasyonlar (obturator sinir hasarları, üretra ve vasküler yaralanmalar gibi), postoperatif komplikasyonlar (lenfosel ve derin venöz tromboz gibi) ve işlevsel bozukluklar (erektil işlev bozukluğu ve inkontinans gibi) görülebilmektedir. Bu riskler, diseksiyon işlemini basitleştirip komplikasyon oranını azaltan ve doğru tanı için kabul edilebilir yeni LN örnekleme yöntemlerinin araştırılmasını gerektirmiştir.

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Cenk Acar, Özel Eryaman Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ankara, Türkiye
**Tel.:** +90 258 444 07 28 **E-mail:** acarmd@gmail.com
**Geliş Tarihi/Received:** 04.04.2016 **Kabul Tarihi/Accepted:** 13.04.2016
© Üroonkoloji Bülteni, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır./ © Bulletin of Urooncology, Published by Galenos Publishing.

Sentinel LN (SLN) biyopsisi yöntemi üroloji alanında ilk kez Cabanas (6) tarafından penis kanseri için uygulanmıştır (1977). Bu yöntem, tümörün drene olduğu ilk LN'lerinin (SLN) tespit edilmesi prensibine dayanmaktadır. Tümör hücrelerinin lenf sistemi içerisinde düzenli bir şekilde dağılmış olduğu varsayılarak, tümörü drene eden SLN'lerin tespit edilmesi ile, lenfatik evrelendirme işleminin sistematik bir şekilde yapılabilmesi mümkün olacaktır. PK'de SLN biyopsisi, ilk defa 1999 yılında Wawroschek ve ark. (7) tarafından tanımlanmıştır. Bu derlemede, PK'de uygulanan SLN biyopsisinin gelişimi, klinik uygulamaları ve son yıllarda bu alanda kaydedilen ilerlemeleri özetlemeye çalıştık.

## Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi

### Sentinel Lenf Nodunun Tanımı

Wawroschek ve ark.'nın (7) ilk olarak uyguladığı SLN biyopsisi yöntemine göre, prostatın iki lobuna radyoaktif Tc-99m nanokolloid enjeksiyonunu takiben LN'lerine akümüle olan radyoaktivite gama problar yardımıyla tespit edilmektedir. Operasyon öncesinde ve sırasında tespit edilen tüm "sıcak" (radyoaktiviteye sahip) LN'lerin SLN olarak tanımlanacağını belirtmişlerdir. Preoperatif radyokolloid uygulamasının hemen sonrasında lenfosintigrafinin ve/veya tek foton emisyon bilgisayarlı tomografinin (TFE-BT) kullanılması lenfatik drenaj yollarının dinamik özelliklerine bakılarak SLN ile daha üst seviyedeki LN'lerinin (echelon) birbirlerinden ayırdedilmesine yardımcı olmaktadır (8). Ayrıca, indosiyanin yeşili (İSY) kullanılarak intraoperatif olarak tüm floresan özellik gösteren nodlar SLN olarak tanımlamışlardır (9). Ancak, SLN için en doğru tanım şöyledir: Bir SLN, enjeksiyon bölgesinden (tümörün bulunduğu bölgeden) doğrudan drenaj alan bir LN'dir. Bir radyokolloid maddenin enjekte edilmesinin ardından preoperatif görüntüler incelendiğinde, SLN, her bir drenaj alanında ilk olarak beliren LN'dir. SLN'ler, erken lenfosintigrafi görüntülerindeki (15. dakika) drenaj alanlarında görülebildikleri gibi, geç lenfosintigrafi görüntülerinde (ve/veya TFE-BT görüntülemesinde) ortaya çıkan ve ilk alınan görüntülerde henüz farkedilemeyen yeni drenaj alanlarında da görülebilirler (10). Genellikle, çok sayıdaki drenaj alanlarında birden fazla sayıda sentinel nod (SN) görülür.

### Prostat Kanseri Tanısında Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi nasıl Uygulanır?

### Sentinel Lenf Nodunun Biyopsisinde Kullanılan İzleyiciler

**Radyoaktif izleyiciler:** Çeşitli Tc-99m etiketli kolloidler (albumin, sülfür ya da fitat) kullanılmaktadır. Bunların arasındaki en önemli farklılık, içerdikleri kolloid partiküllerin büyüklükleridir (2-1500 nm arasında değişen büyüklükler) (11). Partikül büyüklüklerindeki bu farklılıklar, SLN'lerin hem drenaj hızlarını, hem de tutulumlarını etkilemektedir. Vermeeren ve ark. (12), Tc-99m nanokolloid (800 nm) kullanımında, partikül konsantrasyonunun artması sonucunda SLN'lerin görülebilirlik oranının arttarak %84'ten %100'e çıktığını ortaya koymuşlardır (12).

Ancak bu konuda karşılaştırmalı herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Oysaki, SN tespitinde bir standardizasyonun sağlanabilmesi için izleyiciler arasında karşılaştırma yapılması büyük önem taşımaktadır. Optimal radyokolloid seçildiğinde, partikül yoğunluğu (konsantrasyon), enjekte edilen hacim ve enjeksiyonun yapıldığı bölge gibi faktörlerde de optimizasyon sağlanabilecektir (13).

Son yıllarda, PK'de nodal metastazların tespitinde ultra küçük süper paramanyetik nanopartikül manyetik rezonans görüntüleme yöntemi tanımlanmıştır (14,15). PK olan 20 erkekte, intraprostatik olarak enjekte edilen süperparamanyetik demir oksitin tespiti için elde taşınır (handheld) bir manyetometre kullanılmaktadır. Bu analiz sırasında metastazlara yalnızca manyetometre kullanımı ile tespit edilebilen LN'lerinde rastlanmış ve bu LN'leri, SLN olarak nitelendirilmiştir (16). Lenfatik drenaj şekillerinin intraoperatif tespitinde, bu yeni geliştirilen izleyicinin rolü konusunda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmakla birlikte, sözkonusu izleyici oldukça umut verici görünmektedir.

**Optik izleyiciler ve kameralar:** Meme kanserinde, melanomda ve penis kanserinde SLN'lerin tespit edilmesi için intraoperatif olarak uygulanan lenfanjiografi sırasında mavi boya sıklıkla kullanılmaktadır (17). Ancak prostatektomi sırasında kullanılan mavi boya genellikle, cerrahi işlem yapılan alanda bulanık bir görünüme yol açmaktadır (18).

1999 yılında Motomura ve ark. (19), lenfanjiografi uygulamalarında (meme kanseri alanında yapılmış olan ilk çalışmalarda) alternatif optik ajan olarak İSY kullanmışlardır. İSY'nin absorpsiyon ve floresans emisyon spektrumu, ışık spektrumunda yakın kızıl-ötesi (YKÖ) bölgesine denk gelmektedir. Bunun bir sonucu olarak, sözkonusu boya insan gözü ile görülememekte, yalnızca bu iş için özel olarak kullanılan YKÖ floresans kamerası ile görülebilmektedir. Açık cerrahi uygulamalarında kullanılan çeşitli YKÖ görüntüleme sistemleri de mevcuttur [PDE (Hamamatsu Photonics, Hamamatsu Japan), (mini) FLARE (Frangioni Foundation, Beth Israel Deaconess Medical Center, Brookline, US), Fluobeam (Fluoptics, Grenoble, France), Spy (Novadaq, Bonita Springs, US) and laparoscopic (Image HUB 1 HD (Karl Storz GmbH & Co KG, Tuttlingen, Germany), SPIES (Karl Storz GmbH & Co KG, Tuttlingen, Germany)]. Son yıllarda, da Vinci SI cerrahi robot sistemine de bir YKÖ kamerası eklenmiş bulunmaktadır (Firefly; Intuitive Surgical Inc, Sunnyvale, ABD).

İSY moleküllerinin küçük olması, lenf sistemi içerisinde bir yerden diğer yere süratli bir şekilde gidebilmelerine olanak vermekte ve bu şekilde de, lenf kanallarının ve nodlarının kolaylıkla görüntülenebilmesi mümkün olmaktadır. Her ne kadar YKÖ ışınlar, daha düşük dalga boylarındaki ışınlara göre dokulara daha kolaylıkla nüfuz edebilseler de, YKÖ floresan sinyallerinin dokulara nüfuzu yine de birkaç milimetre ile sınırlı kalmaktadır.

**Hibrid izleyici:** 2011 yılında van der Poel ve ark. (8), robot yardımlı laparoskopik radikal prostatektomi sırasında uyguladıkları SLN biyopsisinde İSY-Tc-99m nanokolloid izleyicisini hibrid izleyici olarak kullanmışlardır. Bu izleyici, YKÖ optik ajanı olan İSY'ye non-kovalent şekilde kendiliğinden bağlanan (non-covalent self-assembly) "konvansiyonel" Tc-99m nanokolloidden oluşmaktadır. Bu bağlanma şeklinde, ana bileşik olan Tc-99m nanokolloid maddesinin drenaj paterni korunmaktadır (8). Hibrid izleyici, tek başına İSY partiküllerinin büyüklüğüne oranla daha fazla partikül büyüklüğüne sahip olup, bu partiküller nodlarda yeralan immün sistem hücreleri (makrofajlar) tarafından fagositoza uğrarlar ve SLN'ler tarafından tutulurlar. Böylece, serbest haldeki İSY'ye oranla SLN'lerin daha

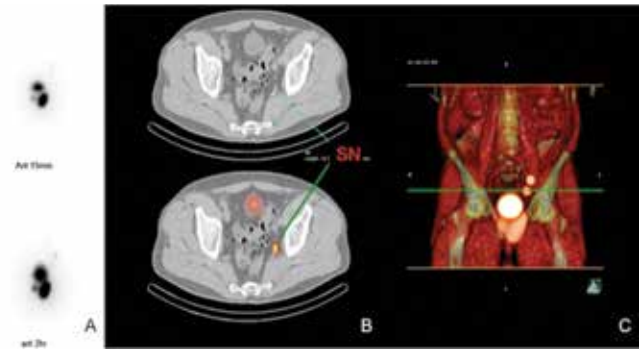
spesifik şekilde farkedilebilmelerini sağlarlar (20). van der Poel ve ark. (8) tarafından yapılan gözlemler şunları ortaya koymuştur:
1) Hibrid izleyicinin vereceği radyoaktif sinyaller, preoperatif SLN haritalandırılmasında kullanılabilirler,
2) İSY ile sağlanan floresans görüntüleme, intraoperatif floresans temelli SLN görüntülemesine olanak verir ve böylece bu nodların cerrahi olarak çıkartılabilmesinde kolaylık sağlar.
Hibrid izleyiciler konusunda yukarıda anlatılan yaklaşımın yanısıra, Jeschke ve ark. (21) tarafından önerilen yöntem ise, ardarda uygulanan çift-izleme (sequential dual-tracing) metoduna dayanmaktadır. Bu yöntemde, bir radyokolloid enjekte edilmekte (cerrahi müdahaleden 18 saat öncesinde) ve ondan ayrı olarak serbest İSY uygulanmaktadır. Bu sayede, nanokolloide bağlı İSY kullanmaya gerek kalmaksızın hem preoperatif hem de intraoperatif görüntüleme mümkün olmaktadır (21). Jeschke ve ark. (21) yaptıkları çalışmada, radyoaktif ya da floresan olan, veya her iki özelliğe de sahip bulunan tüm nodları SLN olarak tanımlamışlardır. Oysa van der Poel ve ark. (8), SLN'leri yalnızca preoperatif görüntülemeye dayalı olarak tanımlamışlardır. Jeschke ve ark. (21) tarafından kullanılan yöntemde, hibrid izleyici kullanılan yönteme oranla daha fazla sayıda SLN'nin tanımlanabilmesi mümkün olmaktadır. Hibrid izleyici kullanmanın avantajı ise, preoperatif görüntülemede tanımlanmış olan SN'lerin cerrahi müdahale esnasında doğru bir şekilde tespit edilerek çıkartılabilmeleridir. Böylece, daha üst tabakalarda yeralan nodların (echelon) tespiti minimum düzeye indirilmiş olmaktadır. Sözü edilen iki uygulamanın (M13PSN, NL46580.031.13) kıyaslanmasına yönelik bir randomize faz II çalışması halen devam etmektedir.

**İzleyicilerin Uygulanması**

Wawroschek ve ark.'nın (22) ilk 350 olguya ilişkin raporunun yayınlanmasından itibaren izleyici uygulamaları önemli bir tartışma konusu haline gelmiştir. Bu tartışmalar sonucunda, uygulanan radyofarmasötik türünde, enjeksiyon bölgesinde ve enjeksiyon hacminde yapılacak değişikliklerin daha doğru tanılara varılmasında katkı sağlayabileceği düşünülmektedir.
Radyo izleyiciler ve İSY, prostatın içerisine ultrason eşliğinde transrektal ya da transperinal yoldan uygulanmaktadır (8,21). İzleyiciler her bir loba ya da her bir kadrana uygulanmakta ve prostatın periferal zonuna (8) ya da prostatın tamamına (21) yönlendirilebilmektedir. Her bir loba uygulanan enjeksiyon sayısı 1 ile 3 arasında değişebilmektedir (toplam 2-6 enjeksiyon). Enjeksiyon hacimlerinin ise 0,2-3,0 mL arasında olduğu bildirilmektedir. Bu arada, uygulanan izleyici miktarının, kullanılan izleyicinin formülüne bağlı olarak büyük değişiklik gösterdiğini de belirtmek gerekir. Örneğin, lenfanjiografi sırasında enjekte edilen İSY'nin miktarı, İSY-Tc-99m nanokolloid hibrid izleyicinin miktarının dört katı (sırası ile, 1,6-5 mL'ye karşılık 2,0 mL) kadardır. Radyo kolloid konusunda ise, kullanılan hacim 1 ile 3 mL arasında değişebilmektedir.
Buckle ve ark. (13), enjeksiyonun prostatın periferal zonunu hedef alacak şekilde yapılmasına rağmen, prostatektomi işlemi sırasında alınan örneklerin İSY izleyici kullanılarak yapılan görüntülenmesi esnasında, prostat içerisinde farklı alanlardaki izleyici birikimlerinde değişiklikler gözlendiğini belirtmişlerdir (13). Yakın dönemlerde, Manny ve ark. (9) farklı izleyici uygulama yöntemlerini değerlendirmişlerdir. Bu çalışma sonucunda, robot desteği ile gerçekleştirilen intraoperatif suprapubik İSY enjeksiyonunun, sistoskop ya da transrektal uygulama yöntemlerinden daha üstün olduğunu bildirmişlerdir (9).
Bugüne dek yayınlanan çalışmaların hiçbirisinde, enjekte edilen hacim, enjekte edilen izleyici miktarı ve gözlenen drenaj düzeyi arasında net bir ilişkiden sözedilmemiştir. Wawroschek ve ark. (22), hayvanlar üzerinde yaptıkları bir çalışma sonucunda, periferal zona gerçekleştirilen enjeksiyonun ardından SLN'lerin bazılarında daha fazla tutulum meydana geldiğini, buna karşılık santral zona yapılan enjeksiyon sonucunda da başka SLN'lerde tutulum gözlediklerini belirtmişlerdir. Bunun sonucunda, prostattaki her iki lenf akım yolunda da yeterli lenf drenajı elde edebilmek için hem periferal hem de santral zonlara enjeksiyon uygulamanın (düşük hacimde madde kullanılsa dahi) önerilebileceğini belirtmişlerdir (22). Buna karşılık Buckle ve ark. (13) ise yaptıkları son çalışmada, parafine yatırılmış prostat numuneleri üzerinde ex vivo floresans görüntüleme yöntemi uygulayarak izleyici dağılımını değerlendirmişlerdir. Bu değerlendirmeleri sonucunda, periferal zondaki izleyici birikimlerinin, santral zondaki birikimlere kıyasla, daha fazla sayıda SLN'nin görüntülenebildiğini gösterdiği kanaatine varmışlardır. Bu noktada, cevap aranan sorular şunlardır: En iyi enjeksiyon tekniği hangisidir (peritümoral, intratümoral, periferal, ya da santral zon)? ve enjeksiyon için en uygun zaman ne zamandır (preoperatif ya da intraoperatif)?. Bu soruları cevaplandırmak için, SLN tespitinde hibrid izleyicinin intraprostatik ve intratümoral enjeksiyonları arasında kıyaslama yapmaya yönelik bir randomize faz II çalışmasını sürdürülmektedir (N12IGP, NL41285.031.12).

**Preoperatif Sentinel Nod Haritalanması**

**Lenfosintigrafi:** Bir radyo izleyicinin enjekte edilmesinin ardından, SLN'lerin preoperatif olarak tespit edilmesinde en yaygın olarak kullanılan yöntem lenfosintigrafidir (23,24,25,26,27,28,29,30,31) (Şekil 1a). Bu tekniğin en önemli avantajı, kolay ve hızlı şekilde görüntü elde edilmesine olanak vermesidir. Sözkonusu tekniğin dezavantajı ise, enjeksiyon bölgesine yakın konumda bulunan SLN'lerin, enjeksiyon




Şekil 1. (a) Hem internal iliak hem de obtrator fossadaki sentinel lenf nod drenajlarını gösteren 15. dakika ve 2. saat planar görüntüler (siyah ok), (b) Tek foton emisyon-bilgisayarlı tomografi'de, internal iliak bölgede yerleşen sentinel lenf nodu olarak değerlendirilen "sıcak" bölgeler (yeşil oklar), (c) Tek foton emisyon-bilgisayarlı tomografi görüntülerinin 3 boyutlu rekonstrüksiyonu ile sentinel lenf nodlarının anatomik yerleşimlerine genel bakış
SN: Sentinel nod

bölgesinden gelen radyoaktif sinyallerden dolayı net olarak algılanamamasıdır (32).

**Tek foton emisyon-bilgisayarlı tomografi görüntülemesi:** TFE-BT, lenfosintigrafiye oranla daha hassas sonuç veren bir tekniktir. Bunun nedeni de dokulara nüfuzu sırasında bir zayıflamaya ve dağılmaya maruz kalmamasıdır. Bu sayede LN'lerin durumu konusunda %95,6-100 düzeyinde bir doğruluk payı ile bilgi verebilmektedir (4,10,33,34). Beden kitle endeksi yüksek olan hastalarda üstünlüğü daha da belirgindir (12).

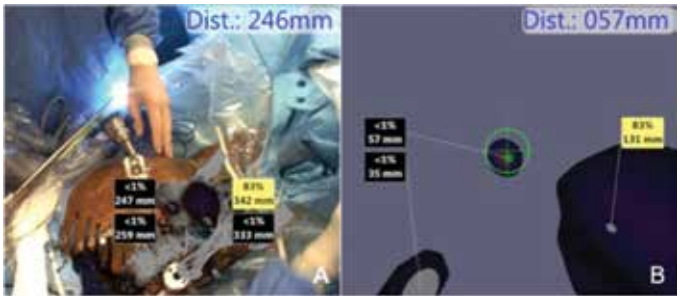
TFE-BT, radyoaktif "sıcak" LN (34) konumu ile ilgili olarak ilave üç boyutlu anatomik bilgiler sağlayarak tam bir preoperatif görüntüleme olanağı sunar (Şekil 1b, 1c). PK'de yapılacak cerrahi müdahalenin planlanmasında TFE-BT'nin bu özelliği büyük değer taşımaktadır (32).

**İntraoperatif Sentinel Lenf Nodunun Belirlenmesi**

**Gama-ışını probu:** Tc-99m etiketli kolloidler gibi düşük enerjiye sahip gama fotonları yayan radyoaktif çekirdekli maddelerin tespit edilmesinde, elde taşınır gama-ışını tespit probları kullanılmaktadır (35). Sözkonusu problar, tespit edilen gama fotonlarını bir akustik sinyale ve sürekli görünen dijital rakamlara dönüştürmektedir. 0°, 45° ya da 90° lateral (36) konumda değişik enerji ekranlarına sahip muhtelif türde açık cerrahi veya laparoskopik gama-ışını tespit probları kullanılabilmektedir. Warncke ve ark. (34), enjeksiyon bölgesini kaplayacak kurşun bir levhanın kullanımını önermişlerdir. Bunu yapmalarının nedeni, inceleme sırasında enjeksiyon bölgesinden sızan veya prostattan gelen sinyallerin yakın çevrede bulunan LN'lerinin tespit edilmesini engelleyebilmesidir.

**Gama-ışını kamerası:** Taşınabilir gama kameraları, gama-ışını tespit problarına oranla daha gelişmiş cihazlar olarak kabul edilmektedirler; zira bu kameralar, intraoperatif koşullarda radyo izleyicinin yayılımını iki boyutlu olarak görüntüleyebilmektedirler (37,38). Yapılan bir çalışmada, anatomik olarak zor erişilebilen bölgelerde SLN'leri bulunan ve yüksek beden kitle indeksine sahip olan 55 hastanın %27'sinde SLN'lerin yerlerinin tespit edilebilmesi mümkün olmuştur (39).

**Navigasyon:** Yeni geliştirilen navigasyon sistemleri ürologlara, ilgi duyulan "sıcak" nodların yerleri konusunda ihtiyaç duydukları bilgileri sağlayabilmektedir. Özellikle de, bu sistemlerin derinlik konusunda sağladıkları bilgiler, intraoperatif SLN tespitinde önemli gelişme potansiyeli doğurmaktadır (40). Buna alternatif olarak, amaca uygun şekilde geliştirilmiş freehand TFE-BT teknolojisi de (SurgicEye, Münih, Almanya), cerrahi operasyon ortamında 3D TFE-BT görüntüleri eşliğinde "sıcak" nodlara "sanal gerçeklik" tekniği ile ulaşmayı sağlayacak navigasyon bilgilerini sağlayabilmektedir (41,42) (Şekil 2).




Şekil 2. (a) Üç boyutlu tek foton emisyon-bilgisayarlı tomografi görüntülerinin hastada gerçek zamanlı görüntülerin içine yerleştirilerek "sıcak" nodlara navigasyon ile ulaşılması, (b) Hastaya yerleştirilen izleme aygıtı ile preoperatif görüntüler kılavuzluğunda 3 boyutlu sanal gerçeklik ortamında navigasyonun kullanılması

**Floresans kamerası:** 2011 yılında Inoue ve ark. (43) ilk kez, PK'li hastalarda açık radikal prostatektomi sırasında İSY ile lenfanjiografi tekniğini kullanmışlardır. van der Poel ve ark. (8) ise, bir floresans laparoskop (Karl Storz GmbH & Co. KG, Tuttlingen Almanya) ile, aynı uygulamayı laparoskopik ortamda gerçekleştirmişlerdir. Yapılan ilk çalışmalarda, floresans görüntülemenin de, preoperatif SLN haritalamanın ardından SLN'lerin intraoperatif tespitinde faydalı olduğu gösterilmiştir. KleinJan ve ark. (42), floresans kameranın optimizasyonu sayesinde SLN'lerin intraoperatif tespit oranının %63,7'den %93,5'e çıktığını ortaya koymuştur.

Jeschke ve ark. (36), laparoskopik floresans temelli lenfanjiografi uyguladıklarında, SLN'lerini %70,8 oranında tespit edebildiklerini ve ortalama olarak 22 tane SLN'yi diseke ettiklerini bildirmişlerdir. 2014 yılında ise Manny ve ark. (9), floresans temelli lenfanjiografi çalışmasını, da Vinci SI cerrahi robot sistemi (Intuitive Surgical Inc.) kullanarak tekrarlamışlardır.

**Prostat Kanserinde Uygulanan Sentinel Lenf Nodu Biyopsisinin Klinik Açıdan Değerlendirilmesi**

PK tanısında SLN biyopsisi fikrinin ilk kez Wawroschek ve ark. (29) tarafından ortaya atılmasının ardından, bu konuda önemli sayıda klinik araştırma gerçekleştirilmiş ve sonuçları yayınlanmıştır. Bu çalışmaların çoğunda, SLN biyopsisi uygulaması, sınırlı ve/veya genişletilmiş PLND ile kıyaslanmıştır. Bu alandaki güncel literatürü incelediğimizde, her hastadan rezeksiyon yolu ile alınan SLN'lerin medyan değeri 6 (2-26) olarak saptanmıştır. SLN'lerin tespitine yönelik olarak uygulanan yöntemler sonucunda SLN'lerin tespit edilebilme oranı ise %76 ile %100 arasında bulunmaktadır (5,8,9,12,23,25,29,31, 33,36,43,44,45,46,47,48). Hastaların %13 ile %75'inde sınırlı LN bölgesinin (obtrator fossa) dışında kalan bir ya da daha fazla sayıda SLN'nin mevcut olduğu görülmüştür. Ayrıca, LN pozitif hastaların da %51,8-76,9'unda, standart lenfadenektomi sınırları (obtrator fossa ve eksternal iliak bölge) dışında kalan bölgede de SLN'ler tespit edilmiştir. Hastaların %4,1-%25'inde gPLND sırasında çıkartılan bölgenin dışında da SN'ler tespit edilirken, LN pozitif hastaların %3,5-%17'sinde ise, gPLND ile çıkartılan bölgenin dışında SN metastazları görülmüştür (5,7,8, 23,24,25,27,28,31,33,37,43,44,45,47,49,50,51,52,53,54). Bu çalışmalarda, pozitif LN'lerin medyan yüzdesi %20,4 (4,7-50) olarak belirlenmiştir. Yalancı negatiflik oranı ise %1 (0-20) olarak saptanmıştır.

Wawroschek ve ark.'nın (29) ilk yayınlarının ardından Almanya/Augsburg'dan yayınladıkları bir çalışmada, açık SLN biyopsisi uygulanan 117 hastanın %23,9'unda LN metastazı saptanmıştır (28). Bu 24 hastanın 16'sında (%66,6), LN metastazlarına yalnızca SLN biyopsilerinde rastlanılmıştır. Aynı çalışma grubu, 2 yıllık süre içerisinde 350 hastadan elde edilen verileri güncellemişlerdir. SLN uygulaması sonucunda elde edilen yalancı negatiflik oranını %0,5 olduğunu saptamışlar (29) ve uygulamadan daha doğru sonuçlar elde edebilmek için kullanılan izleyicinin türünde, enjeksiyon bölgesinde ve enjeksiyon hacminde değişiklikler yapmaları gerektiği kanaatine varmışlardır. 2009 yılında Holl ve ark. (25), Augsburg'da sayıları 2000'i aşan hasta üzerinde yaptıkları çalışmaların sonuçlarını

yayınlamışlardır. Bu araştırmacılar, çalışmaları sonucunda %98 gibi yüksek bir intraoperatif tespit oranı elde ettiklerini, yalancı negatiflik oranının ise %5,8 olduğunu bildirmişlerdir. Ancak, yalancı negatiflik oranının, yüksek risk grubuna giren hastalarda yüksek olduğunu da (%14) belirtmişlerdir. Bu yüksek yalancı negatiflik oranının, lenf kanallarının tümör ile tıkanmasından kaynaklanmış olabileceğini düşünmüşlerdir. Bu tıkanıklığın radyo izleyicinin yönünü değiştirebileceği ve SLN'lerin tespitini engelleyebileceği hipotezini öne sürmüşlerdir. 2005 yılında Jeschke ve ark. (36), intraoperatif laparoskopik gama-ışını probu kullanarak gerçekleştirdikleri ilk laparoskopik SLN uygulamalarının sonuçlarını yayınlamışlardır. Bu uygulamada SLN tespit oranının %97,2 olduğunu ve hastaların %12,7'sinde sadece SLN metastazı gözlendiğini belirtmişlerdir.

Weckermann ve ark. (48), metastazı olan hastaların %63'ünde, standart PLND sırasında çıkartılan alanın dışında da SLN'leri olduğunu tespit etmişlerdir. Bu nedenle de, standart PLND yerine SLN biyopsisi ve/veya genişletilmiş PLND uygulanması gerektiğini ifade etmişlerdir. Yakın dönemde gerçekleştirilen bir çalışmada da Joniau ve ark. (4), orta ve yüksek risk grubundaki PK hastalarında uyguladıkları SLN biyopsisi sonucunda, pozitif LN'lerin %13'ünün, gPLND uygulaması sonucunda çıkartılan bölgenin dışında yeraldıklarını göstermişlerdir. Bu araştırmacılar, daha doğru bir evrelendirme yapılabilmesi için, presakral bölgedeki LN'lerinde gPLND'ye dahil edilmesi gerektiğini, bir diğer deyişle "süper gPLND" uygulanmasına gerek olduğunu belirtmişlerdir. Winter ve ark. (31) ise, SN biyopsisi sonucunda elde edilen LN metastaz oranlarının, Avrupa Üroloji Derneği nomogramlarında belirtilen oranların üzerinde olduğunu ifade etmişlerdir (31). Sözkonusu araştırmacılar, gPLND uygulanmaksızın SLN biyopsisinden elde edilecek sonuçların belirlenmesine yönelik olarak bir SLN biyopsi nomogramı kullanılmasını önermişlerdir. Ancak bu nomogramın eksternal validasyon çalışması yapılmamıştır.

Rousseau ve ark. (5), orta ve yüksek risk grubunda yeralan ve kendilerine laparoskopik radikal prostatektomi veya radyoterapi uygulanmış olan 203 hastada, SLN biyopsisi ile eş zamanlı süper gPLND (İliyaka Kommünis bölgesini de kapsayan) prosedürlerini değerlendirmişlerdir. Bu değerlendirme sonucunda, SN'lerin tespit edilme oranının %96 ve yalancı negatiflik oranının %8,5 olduğunu belirlemişlerdir. Tespit oranlarını her bir hemi-pelvik taraf için ayrı ayrı yeniden değerlendirdiklerinde ise, tespit oranlarının sağ pelvik tarafta %86,7, sol pelvik tarafta ise %74,4 olduğunu görmüşlerdir. Bu yeniden yapılan hesaplama sonucunda, yalancı negatiflik oranlarında ise her iki tarafta da %2,8 oranında bir düşüş kaydedilmiştir. Bu sonuçlar karşısında sözkonusu araştırmacılar, SLN prosedürünün doğruluk düzeyinin her bir hemi-pelvik taraf için ayrı ayrı yorumlanması gerektiği kanaatine varmışlardır. SN biyopsisi genişletilmiş PLND olmadan yalnızca evrelendirme amaçlı olarak uygulandığında, SLN'lerin tek tarafta tespit edilmesi halinde, kontralateral tarafa lenfanedektomi uygulanmasını önermişlerdir. Weckerman ve ark. (30), tek taraflı olduğu kabul edilen PK olgularında SN biyopsisi uygulamalarının güvenilirliğini araştırmışlardır. Bu çalışmanın sonucunda, ipsilateral pelvik LN'lerinde SLN biyopsisinin yüksek duyarlılığa sahip olduğunu görmüşlerdir. Her ne kadar tek tarafta oluşan PK'ler aynı tarafta metastaz yapma eğilimi gösterseler de, PLND'nin çift taraflı uygulanmasını önermişlerdir (30).

Yapılan bazı çalışmalarda, laparoskopik SLN biyopsisi, radyoterapi öncesinde uygulanan bir evrelendirme prosedürü olarak tanımlanmıştır. Bu çalışmalarda, SLN biyopsisinin evrelendirme konusunda yüksek doğruluk derecesine sahip güvenilir bir araç olduğu ve gPLND uygulamasına kıyasla minimal düzeyde komplikasyon riski taşıdığı ortaya konulmuştur (44,46,50,55). Meinhardt ve ark. (37), radyoterapinin ardından lokal nüks gösteren hastalardan %31'inde, gPLND uygulaması ile çıkartılmış olan bölgenin dışında da SLN'ler mevcut olduğunu saptamışlardır. Bununla birlikte, sözkonusu bölgelerde metastaz olasılığı düşük olarak belirtilmektedir (37). Vermeeren ve ark. (56), prostatın lokal tedavisinin ardından lenfatik drenajda bir değişiklik meydana gelip gelmeyeceği konusunda değerlendirmede bulunmuşlardır. Her ne kadar bu araştırmacılar, cerrahi olmayan yöntemlerle tedavi gören hastalarda SLN biyopsisinin uygulanabilir bir yöntem olduğunu belirtmişlerse de, SLN'lerin çoğunlukla atipik (aberrant) yerlerde görüldüğünü de ifade etmişlerdir. Öte yandan, Hacker ve ark. (45) ise, orta ve yüksek risk grubundaki hastalar üzerinde uygulanan fluorokolin 18 (18F) pozitron emisyon tomografisi (PET)/BT ile laparoskopik SLN biyopsisi yöntemlerini karşılaştırmışlardır. Bu karşılaştırma sonucunda, 18F PET-BT yönteminin, okült metastazların tespiti konusunda avantaj sağlamadığını, buna karşılık bu tür hastalarda laparoskopik SLN prosedürünün gPLND ile kıyaslanabilir olduğunu ifade etmişlerdir.

SLN biyopsisinin sağkalıma etkisini değerlendiren çok az sayıda çalışma mevcuttur. Muck ve ark.'nın (57) 819 lokalize PK'li hastada uyguladıkları SLN biyopsisi sonuçlarına göre 140 (%17,1) hastada LN metastazı saptanmıştır. Bu hastalardan 53'ünde (%37,9) sadece SLN diseksiyonu ile mikrometastaz tespit edilmiştir. Ortalama 5,3 yıl takipte gPLND ile makrometastaz saptanan hastaların 5 yıllık kanser spesifik ve genel sağkalım oranları %89 ve %82 iken SLN ile mikrometastaz saptananlarda bu oranlar sırasıyla %100 ve %92 olarak hesaplanmıştır. Ancak, çalışmada yer alan hastaların heterojen bir grup olmaları ve neo-adjuvan hormonoterapi alan hastaların da yer alması sağkalım avantajını gösterilmesi konusunda kesin bir kanıya varmayı engellemektedir.

**Komplikasyonlar**

SLN'lerin tespiti konusunda yapılan çalışmaların çoğunda araştırmacılar, uygulanan prosedüre ilişkin komplikasyonları dile getirmekten kaçınmakta ve bildirdikleri komplikasyonlar genellikle uygulanan PLND yöntemleri ile ilgili olmaktadır. Joniau ve ark. (4), 8 hastada (%11) lenfosel, 8 hastada (%11) sınırlı alt ekstremite ödemi, 2 hastada (%3) pubis enfeksiyonu, 1 hastada (%1) derin venöz tromboz ve 1 hastada da (%1) obturator sinirinde geçici işlev bozukluğu bildirmişlerdir (4). Bildirilen bu komplikasyonlar, açık radikal prostatektomi uygulaması sırasında genişletilmiş PLND ile sınırlı PLND arasında bir kıyaslama yapan Briganti ve ark. (58) tarafından bildirilen komplikasyonlarla benzerlik göstermektedir. Bu çalışmada, gPLND sırasında karşılaşılan toplam komplikasyon oranı %19,8 olarak bildirilmiştir. En fazla karşılaşılan komplikasyonlar ise: Lenfosel (%10,8), yüksek ateş (%2,1), derin venöz tromboz (%0,8) ve pelvik hematom'dur (%0,7). Jeschke ve ark. (50), laparoskopik SLN biyopsi çalışmasında SLN bağlantılı komplikasyonların prostatitis (%8,4), eksternal iliak arter hasarı ve pulmoner emboli olarak bildirmiştir. Literatürde, laparoskopik SLN biyopsisi çalışmaları sırasında en sık karşılaşılan komplikasyonlar, lenfosel (%0-

15), nöropraksi (%0-5), derin venöz tromboz (%0-5) ve bacaklarda hafif ödem (%0-5,7)'dir (46,50,59). Laparoskopik SLN uygulamalarında karşılaşılan komplikasyon oranlarının açık SLN uygulamalarında karşılaşılanlara oranla biraz daha fazla olması, muhtemelen yapılan ilk açık SLN uygulamalarındaki komplikasyonların daha az oranda bildirilmiş olmasına bağlıdır.

## Sonuç

PK'de SLN biyopsisi konusunda kanıt düzeyi yüksek ve karşılaştırmalı çalışmalar bulunmamaktadır. Prostat PK lenfatik evrelemede gPLND hala altın standart olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle, orta ve yüksek riskli hastalıkta SLN biyopsisi tamamlayıcı gPLND ile birlikte yapılmalıdır. Düşük riskli hastalıkta ise SLN biyopsisinin rolü belirsizdir. Ayrıca, SLN biyopsisinin uzun dönem onkolojik sonuçlarını değerlendiren yeterli sayıda çalışma yoktur. Bundan sonra yapılacak çalışmalara ışık tutması açısından öncelikle SLN biyopsisi için uygulanacak enjeksiyon prosedürü, preoperatif görüntüleme, intraoperatif tespit ve diseksiyon gibi konularda bir konsensusa ihtiyaç vardır.

**Etik**
Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.
**Yazarlık Katkıları**
Konsept: Cenk Acar, Henk van der Poel, Dizayn: Cenk Acar, Henk van der Poel, Veri Toplama veya İşleme: Cenk Acar, Analiz veya Yorumlama: Cenk Acar, Henk van der Poel, Literatür Arama: Cenk Acar, Yazan: Cenk Acar.
Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.
Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

## Kaynaklar

1. Briganti A, Blute ML, Eastham JH, et al. Pelvic lymph node dissection in prostate cancer. Eur Urol 2009;55:1251-1265.
2. Weingartner K, Ramaswamy A, Bittinger A, et al. Anatomical basis for pelvic lymphadenectomy in prostate cancer: results of an autopsy study and implications for the clinic. J Urol 1996;156:1969-1971.
3. Heidenreich A, Varga Z, Von Knobloch R. Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis. J Urol 2002;167:1681-1686.
4. Joniau S, Van den Bergh L, Lerut E, et al. Mapping of pelvic lymph node metastases in prostate cancer. Eur Urol 2013;63:450-458.
5. Rousseau C, Rousseau T, Campion L, et al. Laparoscopic sentinel lymph node versus hyperextensive pelvic dissection for staging clinically localized prostate carcinoma: a prospective study of 200 patients. J Nucl Med 2014;55:753-758.
6. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. Cancer 1977;39:456-466.
7. Wawroschek F, Vogt H, Weckermann D, et al. The sentinel lymph node concept in prostate cancer - first results of gamma probe-guided sentinel lymph node identification. Eur Urol 1999;36:595-600.
8. van der Poel HG, Buckle T, Brouwer OR, et al. Intraoperative laparoscopic fluorescence guidance to the sentinel lymph node in prostate cancer patients: clinical proof of concept of an integrated functional imaging approach using a multimodal tracer. Eur Urol 2011;60:826-833.
9. Manny TB, Patel M, Hemal AK. Fluorescence-enhanced robotic radical prostatectomy using real-time lymphangiography and tissue marking with percutaneous injection of unconjugated indocyanine green: the initial clinical experience in 50 patients. Eur Urol 2014;65:1162-1168.
10. Kizu H, Takayama T, Fukuda M, et al. Fusion of SPECT and multidetector CT images for accurate localization of pelvic sentinel lymph nodes in prostate cancer patients. J Nucl Med Technol 2005;33:78-82.
11. Van Den Berg NS, Buckle T, Kleinjan GI, et al. Hybrid tracers for sentinel node biopsy. Q J Nucl Med Mol Imaging 2014;58:193-206.
12. Vermeeren L, Muller SH, Meinhardt W, Valdes Olmos RA. Optimizing the colloid particle concentration for improved preoperative and intraoperative image-guided detection of sentinel nodes in prostate cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2010;37:1328-1334.
13. Buckle T, Brouwer OR, Valdes Olmos RA, et al. Relationship between intraprostatic tracer deposits and sentinel lymph node mapping in prostate cancer patients. J Nucl Med 2012;53:1026-1033.
14. Harisinghani MG, Barentsz J, Hahn PF, et al. Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer. N Engl J Med 2003;348:2491-2499.
15. Turkbey B, Hoyt RF Jr, Agarwal HK, et al. Magnetic resonance sentinel lymph node imaging of the prostate with gadofosveset trisodium-albumin: preliminary results in a canine model. Acad Radiol 2015;22:646-652.
16. Winter A, Woenkhaus J, Wawroschek F. A novel method for intraoperative sentinel lymph node detection in prostate cancer patients using superparamagnetic iron oxide nanoparticles and a handheld magnetometer: the initial clinical experience. Ann Surg Oncol 2014;21:4390-4396.
17. Horenblas S. Lymphadenectomy in penile cancer. Urol Clin North Am 2011;38:459-469.
18. Egawa M, Fukuda M, Takashima H, et al. The sentinel node concept in prostate cancer: Present reality and future prospects. Indian J Urol 2008;24:451-456.
19. Motomura K, Inaji H, Komoike Y, et al. Sentinel node biopsy guided by indocyanine green dye in breast cancer patients. Jpn J Clin Oncol 1999;29:604-607.
20. van Leeuwen FW, Hruby S. Fluorescence guidance during radical prostatectomy. Eur Urol 2014;65:1169-1170.
21. Jeschke S, Lusuardi L, Myatt A, et al. Visualisation of the lymph node pathway in real time by laparoscopic radioisotopeand fluorescence-guided sentinel lymph node dissection in prostate cancer staging. Urology 2012;80:1080-1086.
22. Wawroschek F, Wengenmair H, Senekowitsch-Schmidtke R, et al. Prostate lymphoscintigraphy for sentinel lymph node identification in canines: reproducibility, uptake, and biokinetics depending on different injection strategies. Urol Res 2003;31:152-158.
23. Brenot-Rossi I, Bastide C, Garcia S, et al. Limited pelvic lymphadenectomy using the sentinel lymph node procedure in patients with localised prostate carcinoma: a pilot study. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2005;32:635-640.
24. Brenot-Rossi I, Rossi D, Esterni B, et al. Radioguided sentinel lymph node dissection in patients with localised prostate carcinoma: influence of the dose of radiolabelled colloid to avoid failure of the procedure. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2008;35:32-38.
25. Holl G, Dorn R, Wengenmair H, et al. Validation of sentinel lymph node dissection in prostate cancer: experience in more than 2,000 patients. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2009;36:1377-1382.
26. Silva N Jr, Anselmi CE, Anselmi OE, et al. Use of the gamma probe in sentinel lymph node biopsy in patients with prostate cancer. Nucl Med Commun 2005;26:1081-1086.
27. Takashima H, Egawa M, Imao T, et al. Validity of sentinel lymph node concept for patients with prostate cancer. J Urol 2004;171:2268-2271.
28. Wawroschek F, Vogt H, Weckermann D, et al. Radioisotope guided pelvic lymph node dissection for prostate cancer. J Urol 2001;166:1715-1719.
29. Wawroschek F, Vogt H, Wengenmair H, et al. Prostate lymphoscintigraphy and radio-guided surgery for sentinel lymph node identification in prostate cancer. Technique and results of the first 350 cases. Urol Int 2003;70:303-310.

30. Weckermann D, Holl G, Dorn R, et al. Reliability of preoperative diagnostics and location of lymph node metastases in presumed unilateral prostate cancer. BJU Int 2007;99:1036-1040.
31. Winter A, Kneib T, Henke RP, Wawroschek F. Sentinel lymph node dissection in more than 1200 prostate cancer cases: rate and prediction of lymph node involvement depending on preoperative tumor characteristics. Int J Urol 2014;21:58-63.
32. Vermeeren L, Valdes Olmos RA, Meinhardt W, et al. Value of SPECT/CT for detection and anatomic localization of sentinel lymph nodes before laparoscopic sentinel node lymphadenectomy in prostate carcinoma. J Nucl Med 2009;50:865-870.
33. Fukuda M, Egawa M, Imao T, et al. Detection of sentinel node micrometastasis by step section and immunohistochemistry in patients with prostate cancer. J Urol 2007;177:1313-1317.
34. Warncke SH, Mattei A, Fuechsel FG, et al. Detection rate and operating time required for gamma probe-guided sentinel lymph node resection after injection of technetium-99 m nanocolloid into the prostate with and without preoperative imaging. Eur Urol 2007;52:126-132.
35. Povoski SP, Neff RL, Mojzisik CM, et al. A comprehensive overview of radioguided surgery using gamma detection probe technology. World J Surg Oncol 2009;7:11.
36. Jeschke S, Nambirajan T, Leeb K, et al. Detection of early lymph node metastases in prostate cancer by laparoscopic radioisotope guided sentinel lymph node dissection. J Urol 2005;173:1943-1946.
37. Meinhardt W, van der Poel HG, Valdes Olmos RA, et al. Laparoscopic sentinel lymph node biopsy for prostate cancer: the relevance of locations outside the extended dissection area. Prostate Cancer 2012;2012:751753.
38. Vermeeren L, Valdes Olmos RA, Meinhardt W, et al. Intraoperative radioguidance with a portable gamma camera: a novel technique for laparoscopic sentinel node localisation in urological malignancies. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2009;36:1029-1036.
39. Vermeeren L, Valdes Olmos RA, Meinhardt W, Horenblas S. Intraoperative imaging for sentinel node identification in prostate carcinoma: its use in combination with other techniques. J Nucl Med 2011;52:741-744.
40. van den Berg NS, Valdes-Olmos RA, van der Poel HG, van Leewen FW. Sentinel lymph node biopsy for prostate cancer: a hybrid approach. J Nucl Med 2013;54:493-496.
41. Brouwer OR, Buckle T, Bunschoten A, et al. Image navigation as a means to expand the boundaries of fluorescence-guided surgery. Phys Med Biol 2012;57:3123-3136.
42. KleinJan GH, van den Berg NS, Brouwer OR, et al. Optimisation of fluorescence guidance during robot-assisted laparoscopic sentinel node biopsy for prostate cancer. Eur Urol 2014;66:991-998.
43. Inoue S, Shiina H, Arichi N, et al. Identification of lymphatic pathway involved in the spreading of prostate cancer by fluorescence navigation approach with intraoperatively injected indocyanine green. Can Urol Assoc J 2011;5:254-259.
44. Corvin S, Schilling D, Eichhorn K, et al. Laparoscopic sentinel lymph node dissection-a novel technique for the staging of prostate cancer. Eur Urol 2006;49:280-285.
45. Hacker A, Jeschke S, Leeb K, et al. Detection of pelvic lymph node metastases in patients with clinically localized prostate cancer: comparison of [18F] fluorocholine positron emission tomography-computerized tomography and laparoscopic radioisotope guided sentinel lymph node dissection. J Urol 2006;176:2014-2018.
46. Meinhardt W, Valdes Olmos RA, van der Poel HG, et al. Laparoscopic sentinel node dissection for prostate carcinoma: technical and anatomical observations. BJU Int 2008;102:714-717.
47. Rousseau C, Rousseau T, Bridji B, et al. Laparoscopic sentinel lymph node (SLN) versus extensive pelvic dissection for clinically localized prostate carcinoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2012;39:291-299.
48. Weckermann D, Dorn R, Trefz M, et al. Sentinel lymph node dissection for prostate cancer: experience with more than 1,000 patients. J Urol 2007;177:916-920.
49. de Bonilla-Damia A, Roberto Brouwer O, Meinhardt W, Valdes-Olmos RA. Lymphatic drainage in prostate carcinoma assessed by lymphoscintigraphy and SPECT/CT: its importance for the sentinel node procedure. Rev Esp Med Nucl Imagen Mol 2012;31:66-70.
50. Jeschke S, Beri A, Grüll M, et al. Laparoscopic radioisotope-guided sentinel lymph node dissection in staging of prostate cancer. Eur Urol 2008;53:126-132.
51. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. Surg Oncol 1993;2:335-339.
52. Ponholzer A, Lamche M, Klitsch M, et al. Sentinel lymphadenectomy compared to extended lymphadenectomy in men with prostate cancer undergoing prostatectomy. Anticancer Res 2012;32:1033-1036.
53. Stanik M, Capak I, Macik D, et al. Sentinel lymph node dissection combined with meticulous histology increases the detection rate of nodal metastases in prostate cancer. Int Urol Nephrol 2014;46:1543-1549.
54. van der Poel HG, de Blok W, Tillier C, van Muilekom E. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy: nodal dissection results during the first 440 cases by two surgeons. J Endourol 2012;26:1618-1624.
55. Krengli M, Ballare A, Cannillo B, et al. Potential advantage of studying the lymphatic drainage by sentinel node technique and SPECT-CT image fusion for pelvic irradiation of prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;66:1100-1104.
56. Vermeeren L, Meinhardt W, van der Poel HG, et al. Lymphatic drainage from the treated versus untreated prostate: feasibility of sentinel node biopsy in recurrent cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2010;37:2021-2026.
57. Muck A, Langesberg C, Mugler M, et al. Clinical outcome of patients with lymph node-positive prostate cancer following radical prostatectomy and extended sentinel lymph node dissection. Urol Int 2015;94:296-306.
58. Briganti A, Chun FK, Salonia A, et al. Complications and other surgical outcomes associated with extended pelvic lymphadenectomy in men with localized prostate cancer. Eur Urol 2006;50:1006-1059.
59. Schilling D, Boekeler U, Gakis G, et al. Modified concept for radioisotope-guided sentinel lymph node dissection in prostate cancer. World J Urol 2010;28:715-720.