

UNIVERSIDADE CATÓLICA DE PELOTAS
MESTRADO EM SAÚDE E COMPORTAMENTO

Utilização do gama probe na detecção do linfonodo sentinela em
pacientes com câncer de próstata

MESTRANDO: NEIVO DA SILVA JÚNIOR
ORIENTADOR: Prof. Dr. MAURÍCIO SILVA DE LIMA

Pelotas, 28 de fevereiro de 2005.

AGRADECIMENTOS

A toda equipe do Complexo Hospitalar Santa Casa que de alguma forma contribuiu para a realização deste estudo, em especial, a Medicina Nuclear – Hospital Santa Rita.

A Bolsa UCPEL – PROSUP que tornou possível este trabalho.

Aos professores do Mestrado, cujo auxílio foi imprescindível, em especial ao meu Orientador.

Aos meus familiares pelo constante incentivo.

SUMÁRIO

Introdução	04
Justificativa	05
Importância	05
Revisão da Literatura	
Estratégia de Busca	05
Artigos Relevantes	07
Cronograma	10
Local de Realização da Pesquisa	11
Pessoal Auxiliar	11
Procedimento Metodológico	11
Cálculo de Amostra	12
Análise	13
Bibliografia	14

Introdução

O câncer de próstata (Ca-P) é o sexto câncer mais comum no mundo e o terceiro câncer mais comum em homens (1). No Brasil, é o segundo câncer mais comum em homens, superado apenas pelos tumores de pele não melanomas e o segundo em mortalidade, precedido apenas pelo câncer de pulmão (2). A incidência de câncer de próstata está intimamente relacionada com o envelhecimento, sendo incomum em homens com menos de 50 anos de idade. A idade média que esta afecção mais comumente ocorre é em torno dos 72-74 anos. Em aproximadamente 85% dos pacientes com Ca-P, este diagnóstico é feito quando o indivíduo apresenta mais de 65 anos. História familiar de pai ou irmão com câncer da próstata antes dos 60 anos de idade é outro marcador de importância, podendo aumentar o risco em 3 a 10 vezes em relação à população em geral. O estágio da doença é o principal fator na escolha do tratamento e na determinação do prognóstico. A prostatectomia radical retropúbica, melhor chance de cura do câncer de próstata localizado, não é realizada quando existe evidência de envolvimento de linfonodos pélvicos ou metástases à distância (3). O comprometimento dos linfonodos pélvicos, um dos sítios mais frequentes de metástases de câncer de próstata, está associado com um prognóstico desfavorável. Gervasi e col. estudaram 511 pacientes portadores de câncer de próstata, submetidos a linfadenectomia pélvica. Os resultados mostraram que quando os linfonodos estavam comprometidos a progressão da doença acontecia em 83% dos casos e este mesmo comportamento era observado em apenas 31% dos casos com linfonodos negativos (4). A extensão com que a linfadenectomia é realizada varia de instituição para instituição. Não existe um consenso em relação à indicação e extensão necessária para um estagiamento preciso. O que tem se observado é que a diminuição da área de dissecação reduz a sensibilidade de detecção de metástases. O risco de resultado falso negativo, restringindo a linfadenectomia a fossa obturadora (linfadenectomia modificada), é de 15% a 50% (5). Trabalhos recentes têm utilizado a técnica de biópsia do linfonodo sentinela para comprovar e suprir esta limitação da linfadenectomia modificada (6-7). O conceito de linfonodo sentinela subentende que a metástase para o linfonodo não é um evento aleatório e que o fluxo linfático, proveniente do sítio primário, drena, de uma forma ordenada e previsível, para um linfonodo regional de base. O linfonodo sentinela é o primeiro nodo a receber a drenagem linfática da lesão tumoral primária, conseqüentemente o primeiro nodo a ser acometido pelas metástases, tendo a propriedade de prever o status de toda a região nodal em investigação. Se o linfonodo sentinela não está comprometido por metástases, todos os outros linfonodos, mais distantes, tendem a estar livres de doença. Se o linfonodo sentinela é positivo para metástases, os demais linfonodos da cadeia

podem ou não estar afetados (8-12). Com base nestas informações foi montado um estudo transversal que tem como objetivo descrever a reprodutibilidade da técnica de detecção do linfonodo sentinela em pacientes com câncer de próstata e verificar se há uma melhora da acurácia em relação a linfadenectomia modificada.

Justificativa

Trabalhos na literatura mostram que a redução da área de dissecação dos linfonodos pélvicos diminui a sensibilidade de detecção de metástases, fazendo com que pacientes com linfonodos comprometidos estejam sendo classificados como pN0.

Importância

A identificação do primeiro linfonodo (sentinela) a receber a drenagem do tumor, aquele que tem a maior probabilidade de reter as células metastáticas, pode solucionar o problema causado pela redução da área de dissecação linfonodal, contribuindo, assim, para o correto estadiamento.

Revisão da Literatura

- **Estratégia de Busca:**

Pesquisa em livro texto

Busca eletrônica:

PubMed

Journal of nuclear medicine

Clinical nuclear medicine

European nuclear medicine

Nuclear medicine communication

BRASIL. Ministério da Saúde.

Descritores:

- 1.prostate or prostatic neoplasms
- 2.neoplasm staging
- 3.lymph node or lymph node excision or sentinel lymph node biopsy
- 4.radionuclide imaging or lymphoscintigraphy or colloids or technetium Tc 99m Sulfur Colloid
- 5.#1 and #3
- 6.#4 and #5
7. positron-emission tomography
8. #7 and 1
- 9.#7 and 3
- 10.#1 and #3 and 7
11. tomography or MRI and #5
12. #7 and 11
- 13.lymphadenectomy and #1
- 14.lymphatic metastasis and immunohistochemistry and #5
15. lymphatic metastasis and serial section and #5
16. prognosis and lymph nodal metastases and #5

Pesquisa em artigos relatados

Carta ao autor

- **Artigos Relevantes**

Autor	Metodologia	Resultados	Conclusão	Observações Limitações
.Wawroschek e col. Radioisotope guided pelvic lymph node dissection for prostate cancer. 2001	117 pacientes com câncer de próstata receberam, um dia antes da cirurgia, injeção de nanocoloide em cada lobo da próstata guiado por ultra-som transretal. 5 foram retirados do estudo (1 por apresentar macrometástases de 4cm, 4 por ausência de migração ou de identificação transoperatória do L.S.- 2 tinham metástases) Após ressecção do L.S. foi realizado linfadenectomia modificada – FOSSA OBTURADORA Critério inclusão: candidato para prostatectomia (ausência metástases à distância e expectativa de vida maior de 10 anos).Foram aceitos pacientes com cirurgia prévia e com terapia	27 pacientes com metástases Média PSA 18ng/ml Média L.S. 4 Média linfonodos retirados 21,8 Em 25/27 pacientes com metástases, o L.S. foi identificado (em 2 pacientes não houve localização do L.S.) Dos 25 pacientes com localização do L.S., este era metastático em 24 1 L.S. era falso negativo 16 pacientes apenas o L.S. era positivo	Restringindo a linfadenectomia a fossa obturadora, 14/27 (51.65, 95% CI 32-74.5) casos positivos seriam classificados como pN0 Detecção do L.S. é possível não só em câncer de mama e melanoma, mas também em próstata.	Não descreve a forma que foi feita a avaliação dos linfonodos pelo patologista Critérios de exclusão

	hormonal neoadjuvante L.S: todo nodo captante Objetivo: Aplicar a técnica de detecção do LS, utilizada em câncer de mama e melanoma ,em próstata			
Rudoni e col. Recent application of the sentinel lymph node concept: preliminary experience in prostate cancer.2002	48 pacientes com câncer de próstata receberam, um dia antes ou no mesmo dia da cirurgia, injeção de nanocoloide na lesão e no lobo contralateral guiado por ultra-som transretal. L.S: primeiro nodo a aparecer Objetivo: Acurácia do gama probe em detectar LS e verificar se a linfadenectomia é um método seguro de detecção de metástases	130 nodos captantes 43LS 20 fora área convencional 23 na área convencional 2 MTS 3 MTS 0 MTS Todos os linfonodos retirados pela linfadenectomia eram negativos Em 5 pacientes não houve migração	A biópsia do LS é possível de ser realizada Deve-se ter cuidado com o estagiamento baseado na linfadenectomia padrão	Não comenta fatores de exclusão Não apresenta dados individuais (gleason, PSA TNM) para que se possa avaliar as características da amostra
Takashima e col. Validity of sentinel lymph node concept for patients with prostate cancer.2004	24 pacientes com Ca-P. foram submetidos a pesquisa de linfonodo sentinela com 99mTc-fitado e gama probe transoperatório. Após foi realizado linfadenectomia estendida	3 pacientes apresentaram metástases em linfonodo sentinela e em linfonodos vizinhos.	O conceito de linfonodo sentinela é possível de ser aplicado em Ca-P.	Tamanho da amostra.
Arthur e col. Lymphoscintigraphy revised: 1999	Revisão da literatura (sistemática ou não) sobre linfocintilografia.	Mecanismo de captação: enxofre coloidal e nanocolóide (fagocitose); dextran (livre passagem) Estabilidade invivo: enxofre e nanocolóide (muito boa); dextran (não avaliada) Fatores que afetam a captação do radiotraçador no linfonodo: **diminuição da atividade – obstrução do fluxo aferente; metástases disseminadas **aumento da atividade – obstrução do fluxo eferente; histiocitose reativa		Revisão sobre linfocintilografia .Não é dedicada exclusivamente a CaP
Autor	Metodologia	Resultados	Conclusão	Observações Limitações
Munz The sentinel lymph node concept in oncology.Cap. Radiopharmaceutical and dyes		Enxofre coloidal não filtrado – tamanho de partículas (nm): <100 (20%),100-600(75%) e >600 (5%). Nanocoloide – tamanho de partícula (nm): <80 (95%), 80 – 100 (4%) e >100 (1%) Dextran – tamanho de partícula (nm): 2-3	Tamanho de partícula ideal para Biópsia do L.S. é de 100-200 nm O único aprovado para uso nos Estados Unidos é o enxofre.	
Stone e col. Prostatic Lymphoscintigraphy. 1979	Estudo transversal, comparativo que avaliou 30 pacientes. Dois traçadores foram utilizados para linfocintilografia: Fitato (0,5 ml por lobo) e antimonio coloidal (0,2 ml por lobo). Dose 3,7 – 7 MBq.	Dos 13 pacientes estudados com fitato apenas dois mostraram captação em linfonodos. Dos 17 pacientes estudados com colóide 11 mostraram captação em linfonodo	A falha de migração com o traçador fitato pode estar relacionada à injeção incorreta ou a propriedades do próprio traçador. Captação pobre no linfonodo estaria relacionada à redução da capacidade de fagocitar dos macrófagos (comprometimento tumoral) e que o aumento da captação poderia estar relacionada à obstrução do linfático eferente	Não foi feita análise das condições dos linfonodos sentinelas e não sentinelas. Não comenta como foi feita a escolha de pacientes por método aplicado
Wengenmair e col. Sentinel lymph node diagnosis in prostatic	Estudo tansversal que avaliou a exposição a dose administrada de 99mTc nanocolóide, guiada por ultra-som em cada lobo da	Captação da dose administrada por órgão estudado: bexiga 24%, fígado 25% e baço 2%.	A exposição à radiação causada pela dose administrada para realização da linfocintilografia encontra-se abaixo dos valores	

carcinoma. Biokinetics and dosimetry of 99m-Tc nanocolloid at intraprostatic injection. 2002	próstata, em pacientes com Ca-P	Dose equivalente estimada por pacientes: 7.6 microSv/MBq	que necessitam de cuidados especiais ou justificativas.	
Wawroschek e col. Prostate lymphoscintigraphy for sentinel lymph node identification in canines: reproduction, uptake and biokinetics depending on different injection strategies. 2003	Estudo transversal realizado em 6 cachorros para avaliar a captação e migração do radiotraçador. Primeira investigação: injeção central, em cada lobo da próstata, dose 100MBq e volume entre 1.6 – 3.8 ml Segunda investigação: duas injeções por lobo, dose 100MBq e volume entre 1.6 – 3.8 ml Terceira investigação: repetiu os moldes da primeira Quarta investigação: repetiu a primeira só que o volume foi reduzido (variou de 0.16 – 0.36 ml)	A primeira investigação mostrou mais linfonodos que a segunda; a Terceira investigação repetiu os passos da primeira (confirmando os achados); Média de 5 linfonodos sentinelas Local :12 L.S. em região presacral, 11 em ilíaca externa e 6 em ilíaca interna.	Injeção central foi superior, ou pelo menos igual à técnica de múltiplas injeções periféricas, na identificação do L.S. Houve reprodutibilidade na localização dos Ls.Ss. em 5 dos 6 casos nas duas investigações com injeção central com mesmo volume e na investigação com volume reduzido.	Estudo realizado em animais sem doença de próstata.
Gervasi e col. Prognostic significance of lymph nodal metastases in prostate cancer. 1989	511 pacientes com câncer de próstata clinicamente localizado submetidos a PRR, linfadenectomia e radioterapia foram avaliados quanto a progressão e taxa de sobrevida. Tempo médio de acompanhamento 8.6 anos. Os pacientes foram divididos em 4 grupos baseados na extensão das metástases linfonodais. N0, N1 (um único nodo metastático), N2 (múltiplos nodos positivos) e N3 (nodos grosseiramente comprometidos)	Risco de metástases à distância em 10 anos foi de 31% para N0 e de 83% para N positivo. Risco de morte em 10 anos foi de 17% para N0 e de 57% para N positivo. Pacientes com nodo único com micrometástases tiveram progressão e sobrevida similar àqueles com extensas metástases linfonodais.	A constatação de metástases linfonodal é um mau prognóstico para pacientes com câncer de próstata. Uma vez detectado metástases em linfonodo, os pacientes apresenta doença sistêmica que provavelmente não será controlada com linfadenectomia e radioterapia.	
Autor	Metodologia	Resultados	Conclusão	Observações Limitações
Kanamaru e col. Incidence of lymph node metastasis and impact on long-term prognosis in clinically localized prostate cancer.1998	148 pacientes com câncer de próstata (Ca-P) clinicamente localizado foram avaliados quanto ao impacto de metástases linfonodal no seu prognóstico	38 pacientes tinham metástases em linfonodos. Tempo de acompanhamento médio foi de 52,9 meses.	O intervalo de progressão da doença e morte por câncer foi significativamente menor em pacientes com metástases em linfonodos (p<0,001)	
Alfa e col. Anatomical extent of lymph node dissection: Impact of men with clinically localized prostate cancer. 2004	2135 pacientes foram submetidos a linfadenectomia extendida e 1865 à linfadenectomia modificada. Análise do número de Linfonodos retirados, número de pacientes com metástases linfonodal e o tempo livre de recorrência.	A média de linfonodos retirados durante à linfadenectomia extendida foi de 11,6 contra 8,9 da linfadenectomia modificada (p<0,0001) e a de linfonodos positivos foi de 3,2% vs 1,1% (p<0,0001). Taxa livre de progressão do PSA em 5 anos igual a 43% para L. extendida e 10% para modificada (p=0,01)	Linfadenectomia pélvica extendida identificou mais nodos positivos e teve benefício maior quanto ao tempo livre de recorrência bioquímica	
Flanigan e col. Limited efficacy of preoperative	173 pacientes submetidos a PRR e linfadenectomia foram avaliados com tomografia computadorizada, pré cirurgia,	165/173 pacientes foram classificados pelo CT como livres de metástases em linfonodos. Destes 165, 156	Dos 12 pacientes que tinham metástases linfonodal comprovada pela linfadenectomia, 9 (75%) foram	Não comenta o tipo de linfadenectomia realizada. Baseia o

computed tomographic scanning for the evaluation of lymph node metastasis in patients before radical prostatectomy. 1996	para diagnosticar metástases em linfonodos pélvicos. critério de anormalidade- tamanho do linfonodo	(94,5%) foram estagiados, pela linfadenectomia, como livres de doença e 9 como tendo metástases linfonodal. Dos 8 pacientes que o CT disse que tinham metástases linfonodal, 3 foram corretamente classificados.	subestagiados pelo CT (FN).5/8 pacientes que o CT classificou como tendo doença não tinham linfonodos positivos na linfadenectomia.	diagnóstico de comprometimento linfonodal na variação de tamanho.
Armo e col. Reliability of Ct for determining lymphatic involvement in patients with prostate cancer	131 pacientes com Ca-P submetidos a linfadenectomia modificada foram avaliados, antes da cirurgia, com CT para diagnosticar metástases linfonodal.	Média de idade 67,7 anos. 14% dos pacientes com CT negativo tinham metástases em linfonodo. S:8%, E:100%	Baixa sensibilidade	Linfadenectomia restrita a fossa obturadora.
Borley e col. Laparoscopic pelvic lymph node dissection allows significantly more accurate staging in "high-risk" prostate cancer compared to MRI or CT. 2003	55 pacientes com CaP com alto risco de doença avançada. 42 foram submetidos a RNM e 13 a Tomografia computadorizada.	20/55 (36,4%) tinham metástases detectada pela linfadenectomia. RNM identificou 3 (27,3%) e não identificou 8(72,7%) dos pacientes com metástases. Tomografia computadorizada não identificou nenhum dos nove pacientes com metástases.	Tanto a RNM como a TC deixaram de diagnosticar vários pacientes com metástases em linfonodos pélvicos.	
Fricke e col Positron emission tomography with ¹¹ C-acetate e ¹⁸ F-FDG in prostate cancer patients 2003	25 pacientes foram avaliados com ¹¹ C PET e 15 destes foram reavaliados com ¹⁸ F –FDG PET	Deteção da lesão primária; 20/24 (83%) com ¹¹ C-PET e 10/15(75%) com ¹⁸ F-PET. ¹¹ C-PET scan fez o diagnóstico em apenas 75% dos pacientes com metástases linfonodal e ¹⁸ F-PET em 30% . detecção de metástases óssea: 4/8 ¹¹ C-PET e 6/8 com ¹⁸ F-PET.	¹¹ C-PET seria mais útil na detecção de lesão primária e linfonodos pélvicos e o ¹⁸ F-PET em metástases ósseas. As duas técnicas se complementam.	Tamanho da amostra. Não comenta classificação TNM dos pacientes estudados. Alto custo para realização das duas técnicas.
Autor	Metodologia	Resultados	Conclusão	Observações Limitações
Jong e col. 11C-choline positron emission tomography for the evaluation after treatment of localized prostate cancer. 2003	67 pacientes foram estudados com ¹¹ C-PET scan. Pacientes com T4 e metástases à distância foram excluídos. Linfadenectomia pélvica foi realizada em todos os pacientes	15 pacientes tinham metástases em linfonodos. PET foi verdadeiramente positivo em 12/15 . 50/52 eram verdadeiramente negativos.	Estudo mostra que o 11C – PET é um método que apresenta boa sensibilidade e acurácia na detecção de metástases em linfonodos pélvicos.	Alto preço dos exames
Gomella e col. Screening for occult nodal metastasis in localized carcinoma of the prostate	43 pacientes com CaP clinicamente localizado foram submetidos a PRR e linfadenectomia modificada. 32 pacientes escolhidos aleatoriamente foram analisados, dos quais 11 apresentavam metástases.	Todos com histologia positiva foram confirmados pela imunohistoquímica. O acréscimo causado pela técnica de imunoh. foi de um paciente.	Aplicação clínica da técnica de imunohistoquímica não é custo-efetivo ou prática	Não relata porque e como foi feita a seleção dos 32 pacientes.
Lawrence e col	Revisão da literatura pela associação de diretores de	O nível de radiação associada ao L.S. não expõem o		

ADASP recommendations for processing and reporting of lymph node specimens submitted for evaluation of metastatic disease	patologia cirurgica e anatômica para formulação de normas e recomendações para análise do linfonodo sentinela	patologista a dano algum. Relatar o número de linfonodos recebidos e o tamanho. Submeter todo nodo a microscopia Cortes de 3-4 mm – longitudinal. Exame de cada corte em vários níveis, corado com H & E.		
--	---	---	--	--

Cronograma

Atividade	Mês / Ano									
	2004	2005								
	Primeiro semestre	julho	agosto	setembro	outubro	novembro	dezembro	Janeiro	fevereiro	Março
Revisão da literatura	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Coleta de dados	X	X	X	X	X	X	X	X		
Análise								X	X	
Artigo								X	X	
Defesa da dissertação										X

Local de Realização da Pesquisa

A pesquisa será realizada no Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre.

Pessoal Auxiliar

Antonio Hartmann (Patologista), Carlos Ary Vargas Souto (Cirurgião Urológico), Carlos Eduardo Anselmi (Médico Nuclear), Edson Macalos (Radiologista), José Souto (Cirurgião Urológico), Osvaldo Estrela (Médico Nuclear) e Rafael Ribeiro Madke(Farmacêutico).

Procedimento Metodológico

Todos os pacientes que consultarem no ambulatório de urologia do Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre, que tiverem indicação de prostatectomia radical retropúbica e preencherem os critérios para participar deste estudo, serão convidados a fazer parte da pesquisa.

Critérios de inclusão: o candidato para cirurgia radical é um homem com doença localizada e idade inferior a 75 anos. O paciente deve ter o diagnóstico de câncer de próstata confirmado por biópsia, dosagem recente de PSA (no máximo 30 dias antes da cirurgia), escore de gleason e ausência de doença à distância (comprovada por raio -x de tórax, por ecografia abdominal total e, se necessário, por cintilografia óssea). Ter o termo de consentimento informado assinado.

Critérios de exclusão: detecção de macrometástases. Radioterapia ou cirurgia prévia, que possa ter alterado a integridade do sistema linfático, e hormônio terapia neoadjuvante para Ca-P.

O radiotraçador escolhido para realização do mapeamento cintilográfico do linfonodo sentinela é o ^{99m}Tc - enxofre coloidal filtrado (100-200 μm), administrado em cada lobo da próstata, guiado por ultra-som transretal. O traçador deve ser injetado dentro do tumor (nos

casos em que a lesão não for bem delimitada, este deve ser administrado na zona onde a biópsia dera positiva). Uma dose de mesma atividade deve ser injetada na porção central do lobo contra lateral. A dose administrada em pacientes com cirurgias programadas para o dia seguinte será de 55MBq/0,3ml (por lobo) e de 17MBq/0,3 ml (por lobo) para cirurgias realizadas no mesmo dia. Quando administrado intratumoral o volume deve ser corrigido para 0,5 ml.

Imagens planares, para localização do linfonodo sentinela, serão adquiridas nas projeções anteroposterior e lateral, com matriz 128x128, detectores de alta resolução/ baixa energia e 100.000 contagens por imagem ou 5 minutos (o que atingir primeiro). A aquisição das imagens serão feitas 15 minutos e 3 horas após a injeção. Após a impressão do filme que mostra o número de linfonodos sentinelas identificados e o local onde estes se encontram, o paciente deve ser encaminhado para o bloco cirúrgico juntamente com as imagens. O primeiro passo da cirurgia será a retirada da próstata, visando diminuir a interferência do sítio de injeção. Os linfonodos pélvicos captantes (classificados neste trabalho como sentinela) serão identificados com o gama probe. Para facilitar a localização dos nodos captantes será utilizado tanto o nível de

radioatividade (contagens por segundo) como o sinal acústico. Após identificação e retirada dos linfonodos sentinelas (identificados em frascos separados para envio ao laboratório de patologia), deve-se realizar a linfadenectomia pélvica. Linfonodos da íliaca comum, íliaca externa e interna, fossa obturadora e região pré sacral devem ser dissecados e mandados (identificados) para patologia. Os linfonodos, após análise macroscópica, serão seccionados em cortes longitudinais com 3 milímetros de espessura. Estas partes serão, então, submetidas ao processamento histológico convencional, com inclusão em parafina. Serão obtidas lâminas histológicas, a partir de cortes seriados com 3 micrômetros de espessura, com coloração pela técnica de hematoxilina e eosina.

Cálculo de Amostra

Não foi possível calcular o tamanho de amostra necessário para o estudo, devido ao fato da doença em estudo não ser comum, mesmo em uma instituição especializada. Os casos de metástases esperados deveriam ser mais raros ainda, o que faria com que o número necessário de pacientes para uma análise formal das propriedades psicométricas da técnica em estudo fosse maior que o factível na instituição.

Análise

A descrição estatística inclui média e desvio padrão ou mediana e extensão para variáveis contínuas e frequência para variáveis categóricas.

Bibliografia

- 1.Grönberg H. Postate câncer epidemiology. Lancet 2003;361:859-64
- 2.Instituto nacional de Câncer – Ministério da saúde (Brasil).Câncer de próstata. <http://www.inca.gov.br/cancer/prostata>
- 3.Lepor H. Selecting candidates for radical retropubic prostatectomy. Prostatic diseases. Philadelphia:WB Saunders,2000,478pg.
- 4.Gervasi LA, Mata J, Easley JD, Wilbanks JH, Seale-Hawkins C, Carlton CE Jr, Scardino PT. Prognostic significance of lymph nodal metastases in prostate cancer. J Urol. 1989;142(2 Pt 1):332-6.
- 5.Fowler JE, Whitmore WF. The incidence and extent of pelvic lymph node metástases in apparently localized prostatic câncer. Câncer 1981;47:2941
- 6.Rudoni M, Sacchetti GM, Leva L,el al. Recent application of the sentinel lymph node concept: preliminary experience in prostate cancer. Tumori 2002;88(3):S16-7.
- 7.Wawroschek F , Vogt H, Dorothea W, Wagner T,Hamm M and Harzmann R. Radioisotope guided pelvic lymph node dissection for prostate cancer. J Urol 2001;166:1715-1719.
- 8.Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, Foshag LJ, Cochran AJ. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. Arch Surg 1992;127(4):392-9.
- 9.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(6):335-9; discussion 340.
- 10.Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. Ann Surg 1994 ; 220 (3) : 391 –8 ; discussion 398 – 401.
- 11.Munz DL. International Forum Nuclear Medicine: The sentinel lymph node concept in oncology 2001:26-34
- 12.Giuseppe T, Giuseppe V, Oreste Gentilini.Sentinel node detection in pre-operative axillary staging. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2004;31(supl1):s46-s55

Submission to: NUCLEAR MEDICINE COMMUNICATIONS

Title: Use of the gamma probe in sentinel lymph node biopsy in patients with prostate cancer

Short title: Sentinel lymph node in prostate cancer

Address of corresponding author:

Nuclear Medicine Laboratory, Complexo Hospitalar Santa Casa.
R. Sarmento Leite, 187, Centro
Porto Alegre – RS
Brazil
ZIP 90050-170

Email: neivojr@terra.com.br

On behalf of my co-authors, I submit the enclosed manuscript for consideration by the Journal. It has not been published in this or a substantially similar form (in print or electronically, including on a web site), nor accepted for publication elsewhere, nor is it under consideration by another publication.

- No part of this work is in consideration for publication elsewhere
- There are no conflicts of interest from any of the authors
- Copies of the patient consent form are enclosed
- The Complexo Hospitalar Santa Casa's Ethics committee has approved this research
- There is no copyrighted material reproduced in this paper

All authors have signed this letter as confirmation that they have read and approved the paper, have met the criteria for authorship as established by the International Committee of Medical Journals Editors, believe that the paper represents honest work and are able to verify the validity of the results reported.

Neivo Silva Junior ¹: _____
Carlos E. Anselmi ¹: _____
Osvaldo E. Anselmi ¹: _____
Rafael Ribeiro Madke ¹: _____
Angela Hunsche ¹: _____
Jose S. Souto ²: _____
Carlos A.V.Souto ²: _____
Dante Sica Filho ²: _____
Giovani Thomaz Pioner ²: _____
Edson C. Macalos ³: _____
Antonio Hartmman ⁴: _____
Mauricio S. Lima ⁵: _____

Nuclear Medicine Laboratory¹, Department of Urology², Department of Radiology³, Department of Pathology⁴, Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre and Catholic University in Pelotas⁵, Brazil

Abstract

Objective: The objective of this study is to describe the reproducibility of the sentinel lymph node technique in patients with prostate cancer and verify if there is improved accuracy over modified lymphadenectomy.

Material and methods: Twenty-three patients with biopsy proven prostate cancer were enrolled in this study. Lymphoscintigraphy was performed after the transrectal administration of ^{99m}Tc -Sulphur Colloid guided by ultrasound, with one injection in each prostate lobe. Images were obtained 15 and 180 minutes after injection. Sentinel lymph node was harvested during surgery using a gamma probe, followed by extended lymphadenectomy.

Results: The mean age of the patients in this study was 66 years old. An average of 3.36 sentinel lymph nodes was found for each patient. Radioactive lymph nodes were identified by the gamma probe in 21 out of 23 patients. In one of the patients there was no radiopharmaceutical migration from the injection site and in another the sentinel lymph node was visualized by lymphoscintigraphy but was not found during surgery. Three patients had lymph node metastasis; in one of these patients the sentinel lymph node was the only positive node and was found outside the modified lymphadenectomy region (dissection of the lymph nodes from the obturator fossa and the external iliac).

Conclusion: Sentinel lymph node biopsy in prostate cancer adds important information to the staging of patients, not always attained through the lymphadenectomy restricted to the obturator fossa and external iliac. Such information is essential for the choice of the best treatment to be applied.

Key words: sentinel lymph node, lymphoscintigraphy, prostate cancer, gamma probe

Introduction

Prostate cancer is now recognized as one of the leading medical problems faced by the male population. In Europe, an estimated 2.6 million new cases of cancer are diagnosed each year. Prostate cancer constitutes about 11% of all male cancers in Europe [1], and accounts for 9% of all cancer deaths among men within the European Union.

The stage of the disease is the most important factor in the choice of treatment options and in the prediction of a patient's survival. The prognosis depends on nodal cancer volume, extracapsular extension and the number of affected lymph nodes. Pelvic lymph node metastases indicates a poor prognosis for patients with clinically localized prostate cancer. Radical prostatectomy, the best chance of cure, is not undertaken when there is evidence of nodal involvement or distant spread. Thus definition of the status of pelvic lymph nodes draining the prostate is critical to staging and management. Computerized tomography (CT), magnetic resonance (MR) and positron emission tomography (PET) using ^{18}F -FDG have limited value owing to their low sensitivity for detecting nodal involvement.

Lymphadenectomy, the most accurate technique for detecting nodal metastasis, may fail depending on the area and the number of nodes dissected. In an attempt to overcome this limitation some authors report on the association of sentinel lymph node biopsy with lymphadenectomy.

The concept of sentinel lymph node, the first lymph node to receive lymph drainage from a tumor site, was introduced by Cabanas [2], and is one of the most important and latest advances in clinical oncology. It postulates that the presence or absence of tumor involvement of downstream lymph nodes can be reliably predicted by the biopsy of the sentinel lymph node. One of the earliest authors to use this method in prostate cancer was Wawroschek [3]. In his study, he evaluates the potential of the gamma probe in detecting the sentinel lymph node in 11 prostate cancer patients. In 3 out of 4 patients with metastasis the tumor spread was diagnosed exclusively in the sentinel lymph nodes.

The objective of this study is to describe the reproducibility of the sentinel lymph node technique in patients with prostate cancer and verify if there is improved accuracy over modified lymphadenectomy.

Materials and Methods

Twenty-three patients from a tertiary cancer reference center in Porto Alegre, southern Brazil, with prostate cancer confirmed by biopsy, were included. The patients investigated in this trial were all staged as being without any detectable distant metastases by bone scan and chest X-ray. This study was approved by the Ethics Committee of the Complexo Hospitalar Santa Casa, the cancer reference center, and all patients signed a written term of consent.

In this cross-sectional study patients underwent preoperative lymphoscintigraphy for sentinel lymph node localization. The radiotracer chosen for this study was filtered ^{99m}Tc -Sulphur Colloid (particle range: 100-200 nm), which was injected in each prostate lobe with transrectal ultrasound guidance (Figure 1). The tracer was injected inside the tumor or in the region where the biopsy sample was positive (in the absence of a clear-cut lesion) and in the contralateral lobe (central injection). Fifty-five MBq in 0.3 ml per lobe were injected in patients scheduled for surgery the following day and 17 MBq in 0.3 ml per lobe in patients scheduled for surgery on the same day. When administered intratumorally, the volume was increased to 0.5 ml.

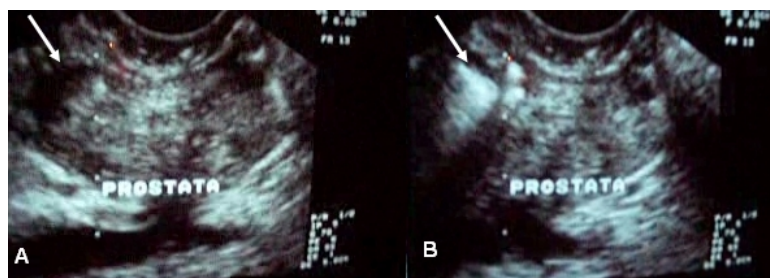


Figure 1: Radiopharmaceutical injected in right prostate lobe using ultrasound guidance. A, before injection. B, after injection with intraprostatic diffusion of fluid.

Planar images used for sentinel lymph node localization were obtained in anterior, posterior and lateral projections, using a 128x128 matrix, low energy high-resolution collimator, and 100.000 counts or 5 minutes per image. The images were obtained 15 minutes and 3 hours after injection. The patient and the images were then sent to the operating room.

The first step during surgery was prostate resection in order to eliminate interference of the radioactivity from the injection site. Lymph nodes detected by the gamma probe were classified as sentinel nodes

(Figure 2). Both the radioactive level (counts per minute) displayed on the screen and the probe's sound were used to localize the radioactive nodes. After localization and resection of the radioactive nodes, extended pelvic lymphadenectomy was performed. Common iliac, external iliac, internal iliac, obturator and pre-sacral region lymph nodes were isolated and sent to pathologic analysis. The lymph nodes were examined using step section (3 mm) and serial section with hematoxylin and eosin stains.

Statistical description included means and standard deviation or median and range for continuous variables, and frequency tables for categorical variables.



Figure 2: Intraoperative detection of sentinel lymph node using gamma probe.

Results

The mean age of the patients in this study was 66 ± 7.1 years (48-71) and the mean pre-surgery PSA was 15.6 ng/ml. Gleason score ranged from 6 to 8. The mean number of sentinel lymph nodes and resected lymph nodes during lymphadenectomy was 3.36 and 13.8 respectively (Table 1).

Table 1: Patient characteristics

Patient	Age	Gleason	Pre-surgery PSA (ng/ml)	Stage	Number of resected lymph nodes	Number of sentinel lymph nodes detected by gamma probe
1.AF	66	6	13.00	2b	18	2
2.ML	73	6	7.00	2b	21	5
3.JMS	67	6	12.20	3b	12	3
4.LF	72	7	18.40	2b	11	3
5.AMC	65	7	10.60	2a	21	3
6.LCRL	54	7	5.70	2a	8	5
7.RSG	48	6	10.10	2a	6	1
8.AAK	71	8	25.00	2b	15	2
9.AVLS	61	6	15.00	1c	9	6
10.AFB	68	6	13.00	1c	10	4
11.OL	66	7	29.50	3a	8	2
12.AP	65	6	5.04	1c	16	3
13.GK*	65	7	15.20	3b	19	5
14.LLS*	65	8	50.00	3b	19	3
15.RDJ	74	7	7.21	2a	19	4
16.VB	74	7	13.30	1c	17	1
17.LCD	75	7	8.14	1c	13	1
18.RB*	52	7	10.00	2a	9	5
19.JGOC	63	7	9.50	3a	11	3
20.ADR	73	6	16.90	1c	24	4
21.AC	62	7	11.00	2a	10	6
22.AF	69	6	8.86	3a	15	0
23.AP	71	8	44.00	3b	8	0

*positive lymph nodes

Lymphoscintigraphy detected sentinel lymph nodes in 22 out of 23 patients (95.6%). In one patient there was no radiopharmaceutical migration from the injection site. Out of the 22 patients with radiopharmaceutical migration, sentinel lymph nodes were found in 21 patients during surgery using the gamma probe. Patient 23 had one radioactive lymph node which was detected by scintigraphy but it was not found during surgery.

Metastases were found in 3 patients (13, 14 and 18). The first had 2 metastases-free sentinel lymph nodes located outside the modified lymphadenectomy region (left internal iliac), but a metastatic lymph node was found in the left obturator fossa. In this patient, lymphoscintigraphy showed a lymph node with mild uptake in the left obturator fossa, which was not found by the gamma probe during surgery. This might have happened because one sentinel lymph node with very high uptake was seen in an internal iliac area and, as such, the surgeon might have underestimated the meaning of the obturator fossa uptake (Figure 3).

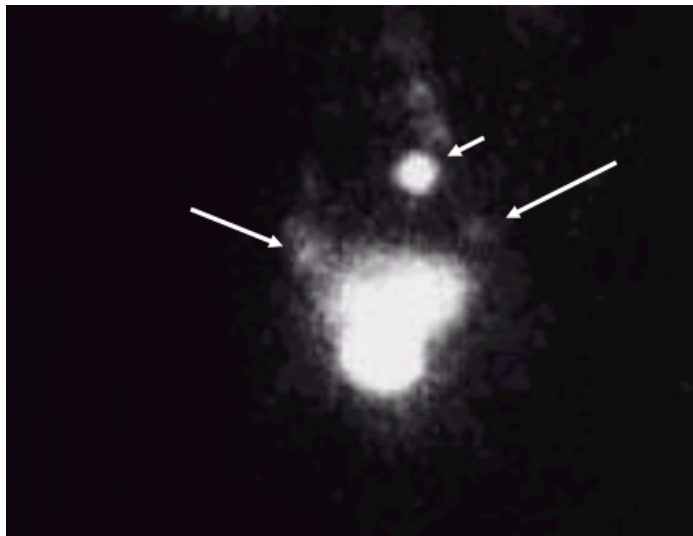


Figure 3: Lymphoscintigraphy in the anterior projection of patient 13. Large arrows: obturator fossa sentinel lymph nodes. Small arrow: internal iliac sentinel lymph node.

The second patient had metastases in 3 sentinel lymph nodes outside the modified lymphadenectomy region although non-sentinel lymph nodes in the obturator fossa harbored metastases. In the third patient the sentinel lymph node was the only one harboring metastasis from among all resected pelvic lymph nodes, and was found outside the obturator fossa. No adverse reaction was observed in any of the 23 patients.

Discussion

The results of this study, according to former publications (3-8), show that sentinel lymph node biopsy is remarkably useful in defining the degree of lymph node involvement in prostate cancer. Lymphoscintigraphy and radioguided lymph node dissection are no longer a promise, instead they are being used routinely in some institutions. Restricting lymphadenectomy to the obturator fossa leads to understaging in patients with metastasis in pelvic lymph nodes.

The most important finding in this paper was in patient 18, in whom the single site of metastasis was the sentinel lymph node, located outside the obturator fossa. The clinical utility of this finding is of utmost importance in planning the subsequent therapy. Messing et al. [9] have demonstrated that patients with metastatic lymph nodes benefited from early hormonal therapy.

Metastatic spread in pelvic lymph nodes is a bad prognostic indicator for patients with prostate cancer. Gervasi et al. [10] reported on the progression and survival rate based in the extension of lymph node metastasis in 511 patients submitted to bilateral lymphadenectomy and radiotherapy. The risk of distant metastasis found was 31% in patients with negative nodes (N0), compared to 83% in patients with positive nodes (N+) ($p < 0,00005$). The risk of death in 10 years by prostate cancer was 17% for the N0 group and 57% for the N+ group ($p < 0,00005$). Lymphadenectomy provides valuable information in tumor staging and prognosis, which cannot be matched by any other method.

However, there is no consensus regarding the indication and extension of lymph node dissection necessary for a precise staging. It has been reported that a decrease in the dissection area, preferred by many institutions because of low morbidity, and a decrease in surgery length, is questionable in relation to metastasis detection sensitivity. Stone et al. [11] compared the results of extended lymphadenectomy (obturator, hypogastric, common and external iliac regions) to the modified technique (obturator and hypogastric) in 189 patients. They removed 17,8 and 9,3 lymph nodes respectively. The percentage of positive nodes was 7,3% in the modified technique and 23,1% in the extended technique ($p = 0,02$). Similar results were presented by other groups [12-13]. One explanation for the high percentage of positive lymph nodes found with the extended technique is that a significant number of metastatic lymph nodes are found outside the standard dissection area.

Imaging by computerized tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI) and ^{18}F -FDG Positron Emission Tomography (FDG-PET) have demonstrated low sensitivity in detecting tumor involvement in pelvic lymph nodes. Flanigan et al. [14] evaluated 173 patients by CT before radical retropubic prostatectomy and found that 75% of the patients with lymph node metastasis were understaged. Borley et al. [15] compared CT (n=13) and MRI (n=42) accuracy in the identification of pelvic lymph node metastasis in 55 patients with prostate cancer submitted to laparoscopic dissection. Magnetic resonance imaging found 3 patients (27,3%) with lymph node metastasis and failed in 8 patients (72,7%), while CT was negative in all 9 patients with metastatic lymph nodes.

Heicappell et al. [16] evaluated pelvic metastasis in patients with bladder or prostate cancer with FDG-PET. In 17 patients with prostate cancer, 6 had lymph node metastasis, 4 of which were identified by FDG-PET. A new PET tracer (^{11}C -Choline) has shown interesting results in the detection of involved lymph nodes in patients with prostate cancer [17]. It has a reported 80% sensitivity, 96% specificity and 93% accuracy. However, the high price involved in this new technology is a limiting factor in its dissemination. The problems aforementioned are the basis for much research. They were probably responsible for the transference of the concept utilized in lymph node biopsy in breast cancer [18] and melanoma [19] to prostate cancer.

Sentinel lymph node localization and biopsy represent one of the most important advances in surgery, leading to important changes in cancer management. The concept of sentinel lymph node assumes that the development of node metastasis is not a random event and that the lymph that flows from the primary site drains in an orderly and predictable fashion to a nodal basin. The sentinel lymph node is the first node to receive lymph draining from the primary tumor lesion and, as such, it has the property of predicting the status of the entire nodal basin. If the sentinel lymph node does not bear metastasis, the remaining lymph nodes, which are situated further in the drainage pathway, tend to be free of disease. If the sentinel lymph node shows evidence of metastasis, the remaining nodes in the lymph basin may or may not be involved [18-22]. Initially, tumor cells migrating in the lymphatic system will lodge in the lymph node cortex. Up to this moment, lymph flow inside the lymph node is maintained, but it might be obliterated if a reasonable amount of tumor cells lodge in the entry of afferent vessels. As the tumor cells multiply in their new environment, they form bulks that can cause functional failure of zones inside the lymph node and, ultimately, complete flow obstruction, which can cause migration of the radiotracer to a second lymph node that might be compromised or not (false negative).

Sentinel lymph node detection can be performed by means of preoperative lymphoscintigraphy and by transoperative gamma probe localization. Lymphoscintigraphy allows the pre-surgical visualization of the site of drainage and can demonstrate the chronological order in which lymph node radiotracer uptake occurs in cases where multiple nodes are identified [23-26]. The ideal radiotracer should have low cost, good stability, easy preparation, high nodal extraction and a particle size in the range where it is not too small, as it would be taken up by more than one lymph node, and not too big, as it would have minimal drainage to the lymph node or it would not migrate from the site of the injection [27]. ^{99m}Tc -Sulphur colloid is the most commonly used radiotracer in the United States [21-22,27], whether filtered or not. In Europe, ^{99m}Tc -Nanocolloid is used more often. According to the European Questionnaire [28], surveyed in 1998 in 40 institutions that perform sentinel lymph node biopsy in melanoma patients, 80% used nanocolloid. ^{99m}Tc -Dextran, with 2-3 nm particle sizes was one of the first radiotracers used in lymphoscintigraphy although its use is not widespread. ^{99m}Tc -Dextran is best at evaluating the tracts, whereas the colloidal agents are better at assessing the lymph nodes. The injection site is the most crucial factor in the sentinel lymph node technique and directly affects two other important parameters: volume and activity. The tracer injection is guided by transrectal ultrasound and can be performed within the tumor [4], in the center of the lobe [5-6] or in the peripheral zone [7-8] .

According to the physiology of lymph flow, a number of factors have impact on the lymph drainage in the different lymphatic vessels categories, which may alter scintigraphic quality. The main factors are particle size and fluid volume [29-37]. The amount of radioactivity has to be increased when the surgery is not performed in the same day in order to achieve adequate count rates for gamma probe detection.

The gamma probe is a portable radiation detector used during surgery to aid in the localization of the sentinel lymph node. The sound generated by the gamma probe aid the surgeon in where to look for the sentinel lymph node. All gamma probe devices are composed of two elements: the analyzer and the probe. The analyzer displays the radioactivity measured in counts per second in the area pointed at by the probe. The probe consists in a detector, which uses a solid-state semiconductor or a sodium iodide crystal attached to a photomultiplier tube. They can be specific for ^{99m}Tc agents or can use different photopeaks (^{201}Tl , ^{67}Ga , ^{131}I , among others). The accuracy in the detection of the sentinel lymph node depends on the clear pre and intraoperative identification. Training and experience in gamma probe use and system performance are decisive factors. Gamma probe specifications that should be considered are

spatial selectivity (radial sensitivity distribution at defined distances), spatial resolution (lateral sensitivity distribution), absolute sensitivity, shielding and energy resolution [38-40].

One of the earliest reports on the radio-guided detection of the sentinel lymph node was presented by Wawroscheck et al. [5]. One hundred seventeen patients were evaluated, out of which 27 had pelvic lymph node metastasis. In the present research, if the sentinel lymph node located in pre-sacral, para-rectal and surrounding internal iliac vessels nodes had not been dissected, 18.5% of the patients with metastatic nodes would not have been identified. Furthermore, 51.6% of the patients with positive nodes would have been erroneously classified as pN0 if lymph node dissection had been restricted to the obturator fossa alone. Rudoni et al. [4] investigated 48 patients with prostate cancer in which 43 lymph nodes were identified as sentinel (first hot node visualized during lymphoscintigraphy). Of the twenty lymph nodes found outside the standard pelvic lymphadenectomy area, 2 had metastatic involvement, and of the 23 lymph nodes found inside the standard pelvic lymphadenectomy area, 3 had metastatic involvement, no micrometastases were found in the non-sentinel lymph node. Takashima et al. [7] investigated on the validity and practicability of the sentinel lymph node in patients with prostate cancer in 24 patients. Radioactive positive (hot) nodes were identified in 21 of the 24 (87.5%) patients by *in vivo* probing and in 23 of 24 (95.8%) patients by *ex-vivo* probing. Lymph node metastases were detected in 3 patients by manifestation of the hot nodes themselves and in the vicinity of neighboring nodes. Brenot-Rossi et al. [8] studied 27 patients with prostate cancer who were submitted to sentinel lymph node biopsy. Four patients presented lymph node metastases, all of which were sentinel: two in the hypogastric area and two in the obturator fossa.

The major limitation of this study is the sample size, which was also a problem in similar investigations (Rudoni [4], Takasima [7] and Brenot-Rossi [8]). Despite the fact that this work was conducted in a Prostate Cancer reference centre, the inclusion criteria reduced the eligible number of patients, resulting in a limited number of subjects studied.

CONCLUSION

The present study showed the reproducibility of the sentinel lymph node technique using ^{99m}Tc -Sulphur Colloid. This technique has the potential to provide incremental clinical information in patients with prostate cancer, which might have major impact in patient management.

Nevertheless, further research is needed in order to determine the positive and negative predictive values, sensitivity and specificity of the technique. Larger sample sizes in multicentric studies might provide such information.

BIBLIOGRAPHY

- [1] Oh WK, Kantoff PW. Management of hormone refractory prostate cancer: current standards and future prospects. *J Urol* 1998;160:1220-1229.
- [2] Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer*. 1977;39(2):456-66.
- [3] Wawroschek F, Vogt H, Weckermann D, Wagner T, Harzmann R. The sentinel lymph node concept in prostate cancer – first results of gamma probe - guided sentinel lymph node identification. *Eur Urol* 1999; 36(6):595–600.
- [4] Rudoni M, Sacchetti GM, Leva L et al. Recent application of the sentinel lymph node concept: preliminary experience in prostate cancer. *Tumori* 2002;88(3):S16-7.
- [5] Wawroschek F, Vogt H, Dorothea W, Wagner T, Hamm M and Harzmann R. Radioisotope guided pelvic lymph node dissection for prostate cancer. *J Urol* 2001;166:1715-1719.
- [6] Wawroschek F, Wengenmair H, Senekoqitsch-Schmidtke R. Prostate lymphoscintigraphy for sentinel lymph node identification in canines: reproduction, uptake and biokinetics depending on different injection strategies. *Urol Res* 2003. Jul;31(3):152-8.
- [7] Takashima H, Egawa M, Imao T, Fukuda M, Yokoyama K, Namiki M. Validity of sentinel lymph node concept for patients with prostate cancer. *J Urol* 2004;171:268-71
- [8] Brenot-Rossi I, Bastide C, Garcia S, Dumas S, Esterni B, Pasquier J, Rossi D. 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 March 4 [epub ahead of print]
- [9] Messing EM, Manola J, Sorosdy M. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node positive prostate cancer. *N Engl J Med*. 1999 Dec 9;341(24):1781-8.
- [10] Gervasi LA, Mata J, Easley JD, Wilbanks JH, Seale-Hawkins C, Carlton CE Jr, Scardino PT. Prognostic significance of lymph nodal metastases in prostate cancer. *J Urol*. 1989;142(2 Pt 1):332-6.
- [11] Stone NN, Stock RG, Unger P. Laparoscopic pelvic lymph node dissection for prostate cancer: comparison of the extended and modified techniques. *J Urol*. 1997;158(5):1891-4.
- [12] Allaf ME, Palapattu GS, Trock BJ, Carter HB, Walsh PC. Anatomical extent of lymph node dissection: impact on men with clinically localized prostate cancer. *J Urol*. 2004;172(5 Pt 1):1840-4.
- [13] Fiona CB, Urs ES. The role of lymphadenectomy in prostate cancer. *Urol Oncol*. 2004;22:198-204.

- [14] Flanigan RC, McKay TC, Olson M, Shankey TV, Pyle J, Waters WB. Limited efficacy of preoperative computed tomographic scanning for the evaluation of lymph node metastasis in patients before radical prostatectomy. *Urology*. 1996;48(3):428-32.
- [15] Borley N, Fabrin K, Sriprasad S, Mondaini N, Thompson P, Muir G, Poulsen J. Laparoscopic pelvic lymph node dissection allows significantly more accurate staging in "high-risk" prostate cancer compared to MRI or CT. *Scand J Urol Nephrol*. 2003;37(5):382-6.
- [16] Heicappell R, Muller-Mattheis V, Reinhardt M, Vosberg H, Gerharz CD, Muller-Gartner H, Ackermann R. Staging of pelvic lymph nodes in neoplasms of the bladder and prostate by positron emission tomography with 2-[(18)F]-2-deoxy-D-glucose. *Eur Urol* 1999;36(6):582-7.
- [17] Jong IJ, Pruim J, Elsinga PH, Vaalburg W, Mensink HJ. ¹¹C-choline positron emission tomography for the evaluation after treatment of localized prostate cancer. *Eur Urol*. 2003;44(1):32-8.
- [18] 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(6):335-9; discussion 340.
- [19] Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, Foshag LJ, Cochran AJ. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992;127(4):392-9.
- [20] Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994;220(3):391-8.
- [21] Munz DL. International Forum Nuclear Medicine: The sentinel lymph node concept in oncology 2001:26-34.
- [22] Giuseppe T, Giuseppe V, Oreste Gentilini. Sentinel node detection in pre-operative axillary staging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31(supl1):s46-s55.
- [23] Pijpers R, Collrt G, Meijer S. The impact of dynamic lymphoscintigraphy and gamma probe guidance on sentinel node biopsy in melanoma. *Eur J Nucl Med* 1995;22(11):1238-1241.
- [24] Albertine JJ, Cruse CW, Rapaport D. Intraoperative radio-lympho-scintigraphy improves sentinel lymph node identification for patients with melanoma. *Ann Surg* 1996;223(2):217-224.
- [25] Mudun A, Murray DR, Herda SC. Early stage melanoma: lymphoscintigraphy, reproducibility of sentinel node detection, and effectiveness of the intraoperative gamma probe. *Radiology* 1996;199(1):171-175.
- [26] Taylor A Jr, Murray DR, Herda SC. Dynamic lymphoscintigraphy to identify the sentinel and satellite nodes. *Clin Nucl Med* 1996;21(10):755-758.
- [27] Arthur ZK and Robert SH. Lymphoscintigraphy revised:1999. *Nuclear Medicine Annual* 1999:17-97.

- [28] Bongers V, Borel R, Barnevel PC. Towards quality assurance of the sentinel node procedure in malignant melanoma patients: a single institution evaluation and a European survey. *Eur J Nucl Med* 1999;26:84-90.
- [29] Nathanson SD, Anaya P, Karvelis KC. Sentinel lymph node uptake of two different technetium-labeled radiocolloids. *Ann Surg Oncol*.1997;4(2):104-110.
- [30] Glass EC, Essner R, Morton DL. Kinetic of three lymphoscintigraphy agents in patients with cutaneous melanoma. *J Nucl Med* 1998;39:1185-1190 .
- [31] Ohtake E, Matsui K, Kobayashi Y. Dynamic lymphoscintigraphy with ^{99m}Tc -HSA. *Radiat Med* 1983;1(2):132-136.
- [32] Henze E, Schelbert HR, Collins JD. Lymphoscintigraphy with Tc-99m-labeled dextran. *J Nucl Med* 1982;23(10)923-929.
- [33] Ercan MT, Kriegel. Autoradiography of lymph nodes with ^{99m}Tc -dextran in rabbits. *Int j radiat appl instrum* 1992;19:101-102.
- [34] Hung JC, Wiseman GA, Wahner HW. Filtered technetium-99m-sulfur colloid evaluated for lymphoscintigraphy. *J Nuc Med* 1995;36(10):1895-1901.
- [35] Eshima D, EshimaLA, Gotti NM. Technetium-99m-sulfur colloid for lymphoscintigraphy: effects of preparation parameters. *J Nuc Med* 1996;37(9):1575-1578.
- [36] Kaplan WD, Davis MA, Rose CM. A comparison of two technetium-99m-labeled radiopharmaceuticals for lymphoscintigraphy: concise communication. *J Nucl Med* 1979;20(9):933-937.
- [37] Ege GN, Warbik A. Lymphoscintigraphy: a comparison of ^{99m}Tc antimony sulphide colloid and ^{99m}Tc -stannous phytate. *Br J Radiol* 1979;52(614):124-129.
- [38] Britten AJ. A method to evaluate intra-operative gamma probes for sentinel lymph node localisation. *Eur J Nucl Med* 1999;26(2):76-83.
- [39] Perkins AC, Britten AJ. Specification and performance of intra-operative gamma probes for sentinel node detection. *Nucl Med Commun* 1999;20(4):309-15.
- [40] Tiourina T, Arends B, Huysmans D, Rutten H, Lemaire B, Muller S. Evaluation of surgical gamma probes for radioguided sentinel node localisation. *Eur J Nucl Med* 1998;25(9):1224-31.