

Original

SPECT-TAC en la localización del ganglio centinela en pacientes con melanoma

J. Mucientes Rasilla^{a,*}, J. Cardona Arboniés^a, R. Delgado Bolton^a, L. Izarduy Pereyra^a, G. Salazar Andía^a, A. Prieto Soriano^a, R. Anula Fernández^b, J. Mayol Martínez^b, L. Lapeña Gutiérrez^a, A. González Maté^a y J. Luis Carreras Delgado^a

^a Servicio de Medicina Nuclear, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

^b Servicio de Cirugía I, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 24 de diciembre de 2008

Aceptado el 3 de marzo de 2009

On-line el 28 de agosto de 2009

Palabras clave:

SPECT-TAC
Linfogammagrafía
Ganglio centinela
Melanoma
Fusión

RESUMEN

Introducción: El pronóstico de los pacientes con melanoma está fuertemente influenciado por la presencia de afectación tumoral ganglionar. Uno de los conceptos más innovadores y fascinantes que ha emergido en el campo de la oncología en los últimos años es la biopsia selectiva del ganglio centinela.

Objetivo: Valorar la aportación que las imágenes de SPECT (*single photon emission computed tomography* 'tomografía computarizada por emisión de fotón simple') y tomografía axial computarizada (TAC) (SPECT-TAC) han realizado a la localización del ganglio centinela en pacientes con melanoma.

Material y métodos: Entre marzo de 2007 y octubre de 2008, 18 pacientes diagnosticados de melanoma fueron estudiados mediante gammagrafía dinámica, estudio planar y SPECT-TAC en el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Clínico San Carlos. Se trataba de 10 mujeres y 8 varones con una edad comprendida entre los 14 y los 83 años, con una edad media de 57 años ($57 \pm 20,1$).

Resultados: El ganglio centinela fue localizado mediante las técnicas convencionales (estudio dinámico e imágenes planares) en 16 de los 18 pacientes incluidos en el estudio, alcanzando una tasa de detección del 88,8%. El estudio SPECT-TAC logró localizar el ganglio centinela en los 18 pacientes alcanzando una tasa de detección del 100%. Además, aportó información relevante en 6 de los 18 pacientes (33%).

Conclusiones: La SPECT-TAC aporta información clínicamente relevante en la localización del ganglio centinela en pacientes con melanoma. Esta aportación resulta de mayor trascendencia en pacientes con melanoma de cabeza y cuello, y en pacientes con melanoma localizado en el tronco.

© 2008 Elsevier España, S.L. y SEMN. Todos los derechos reservados.

SPECT-CT in sentinel node detection in patients with melanoma

ABSTRACT

Introduction: The prognosis of patients with cutaneous melanoma is greatly influenced by the presence of lymph node metastases. One of the most innovative and fascinating concepts to emerge in the field of oncology in recent years is the use of sentinel lymph node biopsy (SLNB).

Aim: The aim of this study was to determine what SPECT-CT images contribute to the search for sentinel nodes in patients with melanoma.

Methods: From March 2007 to October 2008, 18 patients were examined for sentinel nodes using dynamic scintigraphy, planar images, and SPECT-CT in the Nuclear Medicine Department of San Carlos University Hospital. The group contained 10 women and 8 men, age range 14–83 years, mean age 57 years ($57 \pm 20,1$).

Results: The sentinel node was located by conventional imaging techniques (dynamic scintigraphy and planar images) in 16 of 18 patients (88.88%). SPECT-CT identified the sentinel node in 18 of 18 patients (100%) and detected clinically relevant findings in 6 of 18 patients (33.33%).

Conclusions: SPECT-CT imaging contributed clinically relevant information on sentinel nodes of melanoma, which is particularly important in patients with melanoma of the trunk or head and neck.

© 2008 Elsevier España, S.L. and SEMN. All rights reserved.

Keywords:

SPECT-CT
Lymphoscintigraphy
Sentinel node
Melanoma
Fusion

Introducción

El pronóstico de los pacientes con melanoma está fuertemente influenciado por la presencia de afectación tumoral ganglionar¹. Uno de los conceptos más innovadores y fascinantes que ha emergido en el campo de la oncología en los últimos años es la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC)². Esta aproximación permite al oncólogo conocer el estado de los territorios linfáticos

de drenaje del tumor sin causar apenas morbilidad, evitando la necesidad de realizar una linfadenectomía regional^{2,3}. Además, en comparación con la linfadenectomía, la BSGC permite al anatomopatólogo focalizar su estudio en un solo ganglio. La BSGC es la mejor modalidad para el tratamiento, estadificación y manejo de los pacientes diagnosticados de un melanoma sin evidencia clínica de metástasis ganglionares o a distancia⁴.

La linfogammagrafía prequirúrgica del melanoma constituye un desafío debido a que las diferentes localizaciones que puede tener el tumor primario hacen necesario investigar multitud de territorios ganglionares que, en ocasiones, pueden complicar la obtención de imágenes. Desde hace más de 5 años se han utilizado

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jorgemuci@vodafone.es (J. Mucientes Rasilla).

imágenes de fusión entre SPECT (*single photon emission computed tomography* 'tomografía computarizada por emisión de fotón simple') y tomografía axial computarizada (TAC) para intentar localizar con exactitud el ganglio centinela en un melanoma⁵. En los inicios, la adquisición de las imágenes SPECT y TAC se realizaba en equipos distintos y era necesario utilizar marcadores para poder fusionarlas mediante *software*⁵. Posteriormente, acompañando a la difusión de los equipos híbridos SPECT-TAC, fue aumentando la utilización de imágenes multimodales para la localización prequirúrgica del ganglio centinela en el melanoma^{6,7}, ya que el hecho de que los dos estudios se adquieran sin mover al paciente facilita la obtención de imágenes de fusión.

El objetivo de este trabajo es valorar la aportación que las imágenes SPECT-TAC han realizado a la localización del ganglio centinela en pacientes con melanoma.

Material y método

Pacientes

Entre marzo de 2007 y octubre de 2008, 18 pacientes diagnosticados de melanoma fueron estudiados para localizar el ganglio centinela mediante gammagrafía dinámica, estudio planar y SPECT-TAC en el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Clínico San Carlos.

Las indicaciones para realizar la BSGC fueron:

- Pacientes diagnosticados de melanoma con un índice de Breslow entre 1 y 5 mm.
- Pacientes diagnosticados de melanoma con un índice de Breslow <1 mm que presentasen ulceración o afectación de los márgenes en la cirugía.

Se trataba de 10 mujeres y 8 varones con una edad comprendida entre los 14 y los 83 años, y con una edad media de 57 años (57 ± 20,1), en los que se indicó ampliación de márgenes y BSGC.

Protocolo de inyección

La misma mañana de la cirugía se les administró a todos los pacientes nanocoloides marcados con ^{99m}Tc, con un tamaño de partícula inferior a 80 nm, en cuatro jeringas de 0,5 mCi y 0,1 ml de volumen cada una. Las inyecciones se practicaron en cuatro puntos pericatriciales (a todos los pacientes se les había extirpado previamente la lesión primaria).

Protocolo de adquisición de imágenes

Inmediatamente después de la inyección del radiotrazador se inició la adquisición de un estudio dinámico de 15 min de duración, seguido de imágenes planares y SPECT-TAC. Para el estudio dinámico y las imágenes planares se utilizó una gammacámara convencional de dos cabezas (Sopha Camera DST[®] [Sopha Medical Vision International, Bue Cedex, France]) con colimadores de baja energía y resolución ultra alta (LEUHR). El pico de energía fue de 140 keV ± 10%. En el estudio dinámico se obtuvieron 30 imágenes de 30 segundos de duración cada una, utilizando una matriz de 64 × 64 y un zoom de 1,0. Posteriormente (30 min postinyección) se obtuvieron imágenes planares de 10 min de duración, utilizando una matriz de 128 × 128 y un zoom de 1,0, en proyecciones anterior, posterior y laterales en el caso de que se considerase necesario, sin utilizar para ello imágenes de transmisión con ⁵⁷Co.

Inmediatamente después de la adquisición de las imágenes planares se inició la adquisición del estudio SPECT-TAC. Para ello se utilizó un equipo compuesto por una gammacámara de dos cabezas con un tubo de rayos x de baja dosis (Infinia Hawkeye 4[®], General Electric Medical System, Milwaukee, WI, EE. UU.) con colimadores de baja energía y alta resolución (LEHR). Se utilizó corrección de *scatter*. Se adquirió un estudio SPECT con una matriz de 128 × 128, con un zoom de 1,0 y un giro de 360° con 60 imágenes de 20 segundos (una imagen cada 6°) en modo *step and shot*. La TAC se adquirió en modo helicoidal con una *pitch* de 1,9, un intervalo de 4,42 mm, una matriz de 512 × 512 y una energía de 2,5 mA y 140 kV. La adquisición de la SPECT-TAC duró entre 12 y 14 min.

Interpretación de las imágenes

Las imágenes fueron interpretadas por dos médicos nucleares experimentados en la técnica. Se analizó en primer lugar el estudio dinámico para diferenciar el ganglio centinela de los ganglios no centinela que presentasen actividad radiactiva en un segundo escalón. En el caso de que apareciese más de un ganglio con actividad radiactiva en la primera imagen del estudio dinámico, todos los que presentasen actividad en ese momento se consideraron ganglios centinela. Todos los ganglios considerados como centinela fueron marcados sobre la piel tras la adquisición de las imágenes planares.

En el caso del estudio SPECT-TAC se utilizaron 3 tipos de imágenes para la interpretación del estudio. Se utilizaron imágenes reconstruidas por retroproyección filtrada, imágenes con reconstrucción iterativa con corrección de atenuación mediante TAC e imágenes de fusión con TAC. Se prepararon imágenes de fusión en los tres planos (transaxial, coronal y sagital) de el o los ganglios considerados centinela para adjuntarlas al informe y trasladarlas al quirófano.

Cirugía

Tras la adquisición de las imágenes se trasladó al paciente al quirófano para realizar la ampliación de márgenes de la lesión primaria. Tras finalizar ésta se inició la localización intraoperatoria del ganglio centinela utilizando como guía las imágenes dinámicas, las planares y la SPECT-TAC, y utilizando para ello una sonda gammadetectora (Europrobe, Eurorad, Strasbourg, Francia) con un cristal de telurio de cadmio de 5 × 5 × 3 mm diseñada para medias energías (20-170 keV). No se utilizó inyección de colorante. Se extirparon los ganglios considerados centinela en las imágenes y, en caso de presentarse varios ganglios próximos en el mismo territorio ganglionar, se extirpó el de mayor actividad y todos los que tuviesen una actividad (en cuentas por segundo) mayor del 10% del primero. Se extirparon también los ganglios que por su aspecto o consistencia se consideraron sospechosos. Tras extirpar los ganglios centinela se realizó un conteo *ex vivo* para comprobar que era el ganglio responsable de la actividad medida previamente, y posteriormente se realizó un conteo en las proximidades de la localización del ganglio para asegurar su completa escisión. Los tejidos extirpados (bordes de la lesión y ganglios) fueron enviados al Servicio de Anatomía Patológica donde fueron fijados en formol e incluidos en parafina. Los márgenes de la lesión fueron teñidos con hematoxilina-eosina y el ganglio centinela fue cortado en 5 niveles diferentes, y cada nivel fue estudiado con tinción de hematoxilina-eosina e inmunohistoquímica (proteínas S100 y HM45).

Análisis estadístico

Se calculó la tasa de identificación obtenida con cada técnica. Se calculó el porcentaje de pacientes en los que la SPECT-TAC aportó información relevante.

Resultados

La localización de los tumores primarios fue en la cabeza y el cuello en 3 pacientes, en los miembros superiores en 2 pacientes, en los miembros inferiores en 7 pacientes y en el tronco en 6 pacientes. En la **tabla 1** se muestra un resumen de las características de los pacientes y de los hallazgos con cada método de imagen. El índice de Breslow de las lesiones primarias varió entre 0,47 y 4,45 mm con un Breslow medio de 1,75 mm (1,75 mm ± 1,15 mm).

El ganglio centinela fue localizado mediante las técnicas convencionales (estudio dinámico e imágenes planares) en 16 de los 18 pacientes incluidos en el estudio, alcanzando una tasa de detección del 88,8%. El estudio SPECT-TAC logró localizar el ganglio centinela en los 18 pacientes alcanzando una tasa de detección del 100%.

En la cirugía se extirparon todos los ganglios considerados como centinela en la linfogammagrafía prequirúrgica, un total de 31 ganglios centinela, con una media de ganglios extirpados por paciente de 1,72 (1,72 ± 0,82) y una moda de 1 ganglio centinela.

El análisis anatomopatológico reveló la presencia de micrometástasis en 3 de los 18 pacientes (16,6%) y ausencia de metástasis ganglionares en los otros 15 pacientes (83,3%). Uno de los pacientes que presentaba micrometástasis (paciente n.º 6) fue sometido a linfadenectomía inguinal sin encontrar más ganglios afectados por el tumor.

El papel de las imágenes SPECT-TAC resultó relevante en 6 de los 18 pacientes estudiados (33,33%). En 4 de ellos (22,22%) la información resultó importante para el planteamiento quirúrgico.

- En el paciente n.º 1 la SPECT-TAC ofreció una información anatómica esencial para la localización intraoperatoria de los ganglios centinela. Se trataba de una paciente con un melanoma en el cuero cabelludo en la región fronto-parietal

derecha, que mostró dos depósitos que resultaban difíciles de localizar en las imágenes planares (**fig. 1A**). La SPECT-TAC mostró dos ganglios centinela, uno en la región preauricular intraparotídea (**fig. 1B**) y otro a nivel posterointerno al músculo esternocleidomastoideo (**fig. 1C**), lo que facilitó el planteamiento quirúrgico.

- En el paciente n.º 2, que presentaba un melanoma en el pabellón auricular derecho, la SPECT-TAC ofreció la localización exacta de los ganglios centinela en la cadena yugular interna y en la cadena de los ganglios espinales accesorios que facilitaron el procedimiento quirúrgico. En esta paciente se extirparon 3 ganglios centinela y un ganglio no centinela que, por su aspecto, resultaba sospechoso. Todos ellos resultaron negativos para malignidad.
- El paciente n.º 4 presentaba un melanoma en la región pectoral derecha. El estudio dinámico y las imágenes planares mostraban un depósito a nivel axilar que fue interpretado como ganglio centinela. En la SPECT-TAC se evidenciaron dos depósitos que correspondieron a dos ganglios centinela posteriormente extirpados.
- En el paciente n.º 8, afectado de un melanoma en la región interescapular, las imágenes dinámicas mostraron drenaje linfático simultáneo a lo que parecía corresponder a ambas axilas (**fig. 2A**), observándose 5 depósitos de radiotrazador en la imagen planar (**fig. 2B**). Se consideraron como ganglios centinela los dos primeros depósitos que aparecieron en las imágenes dinámicas (marcados con flechas). Posteriormente, las imágenes SPECT-TAC mostraron que el primer depósito que en las imágenes planares se había interpretado como axila derecha correspondía en realidad a un ganglio centinela localizado posterior al redondo mayor derecho (**fig. 2C**), lo que permitió elegir una vía de abordaje posterior para localizar y extirpar dicho ganglio centinela. Se extirpó, además, un ganglio centinela en la axila izquierda. Ambos resultaron negativos.

En los otros 2 pacientes (11,11%) las imágenes SPECT-TAC revelaron migración linfática cuando ni el estudio dinámico ni las imágenes planares lo habían evidenciado.

- En el paciente n.º 16, que presentaba un melanoma en la región occipital izquierda, las imágenes convencionales no evidenciaron depósitos sugerentes de corresponder a ganglios centinela, incluso realizando imágenes que no incluían los puntos de inyección. En el estudio SPECT-TAC se evidenciaron 2 depósitos en la región cervical izquierda que fueron posteriormente localizados y extirpados en el quirófano.
- En el paciente n.º 18 tampoco se evidenciaron depósitos en el estudio planar tras inyectar el radiotrazador pericicatricial en un melanoma muy próximo a la ingle izquierda (**fig. 3A**). La SPECT-TAC evidenció un depósito en la ingle (**fig. 3B**) que correspondió a un ganglio centinela encontrado posteriormente en el quirófano.

Discusión

La SPECT-TAC obtuvo mejor tasa de identificación de los ganglios centinela que el estudio dinámico y las imágenes planares (100% vs. 88,8%), además, aportó información relevante en un porcentaje elevado de los pacientes (33,33%).

Desde la aparición de los primeros equipos híbridos SPECT-TAC comerciales⁸, ha sido demostrado que su aplicación puede mejorar el diagnóstico en multitud de patologías^{9,10}. Existen varios trabajos sobre la aplicación clínica de las imágenes SPECT-

Tabla 1
Resumen de las características de los pacientes

n	Sexo	Edad	Localización	Breslow	GC Planar	GC SPECT-TAC	AP
1	F	25	CyC	1,4	2	2	Negativo
2	F	82	CyC	1,75	3	3	Negativo
3	V	60	MSD	0,91	1	1	Negativo
4	V	68	Tronco	1,27	1	2	Negativo
5	F	77	MSI	2,5	3	3	Negativo
6	V	41	MID	4	3	3	Micrometástasis
7	F	38	MID	0,47	1	1	Negativo
8	V	67	Tronco	1,8	2	2	Negativo
9	V	75	Tronco	0,55	1	1	Negativo
10	F	55	MID	1,2	1	1	Micrometástasis
11	V	14	Tronco	4,45	1	1	Negativo
12	F	83	MII	1,1	1	1	Negativo
13	V	66	MII	1,65	3	3	Negativo
14	F	32	Tronco	0,9	1	1	Negativo
15	V	73	Tronco	3,5	2	2	Micrometástasis
16	F	66	CyC	0,7	0	2	Negativo
17	F	57	Tronco	2	1	1	Negativo
18	F	48	MII	1,4	0	1	Negativo

CyC: cabeza y cuello; F: femenino; MII: miembro inferior izquierdo; MID: miembro inferior derecho; MSD: miembro superior derecho; MSI: miembro superior izquierdo; SPECT: *single photon emission computed tomography* 'tomografía computarizada por emisión de fotón simple'; TAC: tomografía axial computarizada; V: varón.

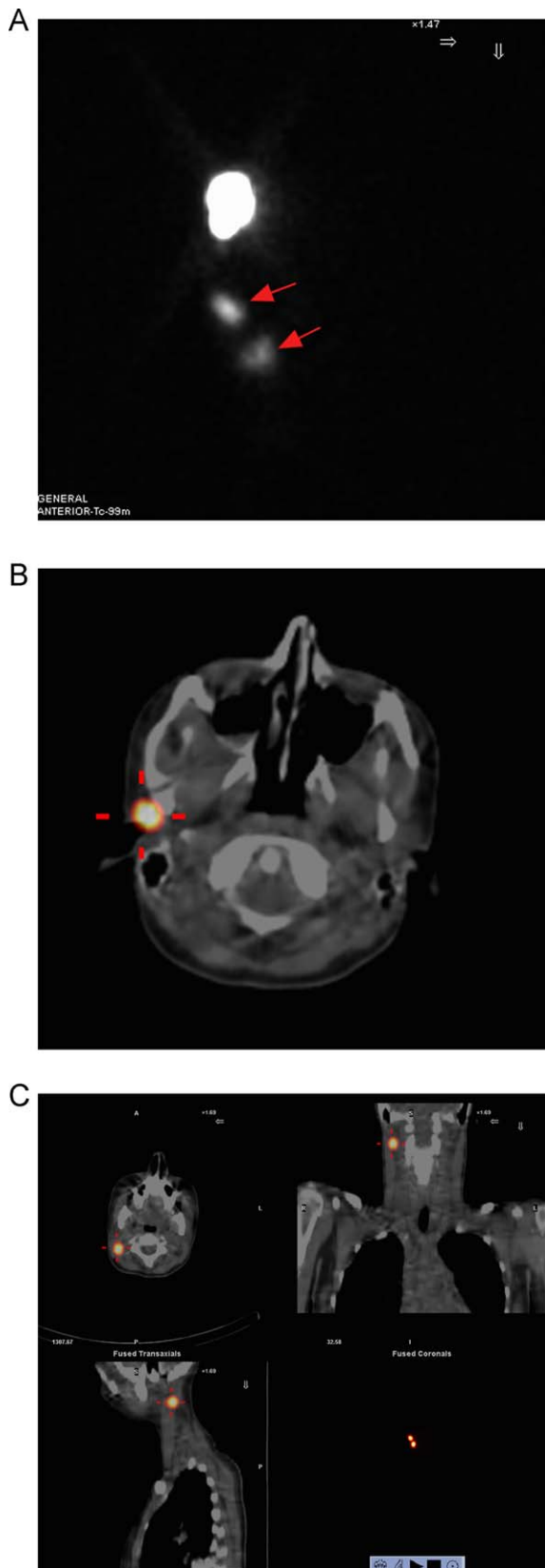


Figura 1. Paciente 1. A) En la imagen planar en proyección anterior se observan dos depósitos difíciles de localizar. B) Las imágenes de fusión SPECT-TAC muestran un ganglio centinela en la región preauricular derecha. C) Las imágenes de fusión SPECT-TAC muestran un ganglio centinela interno al músculo esternocleidomastoideo.

TAC en la localización prequirúrgica del ganglio centinela, tanto en un melanoma^{6,11} como en la mama^{12,13}, o en otros tumores^{14,15}.

El primer estudio que utiliza un equipo híbrido SPECT-TAC en la localización del ganglio centinela en pacientes con melanoma fue publicado en 2003 por Even-Sapir et al⁶. Este trabajo incluye 34 pacientes, de los que 28 tenían melanomas y 6, carcinomas escamosos de cabeza y cuello. Concluyen que la SPECT-TAC añade información clínicamente relevante en los pacientes con melanoma en el tronco o en la cabeza y el cuello, no presentando una

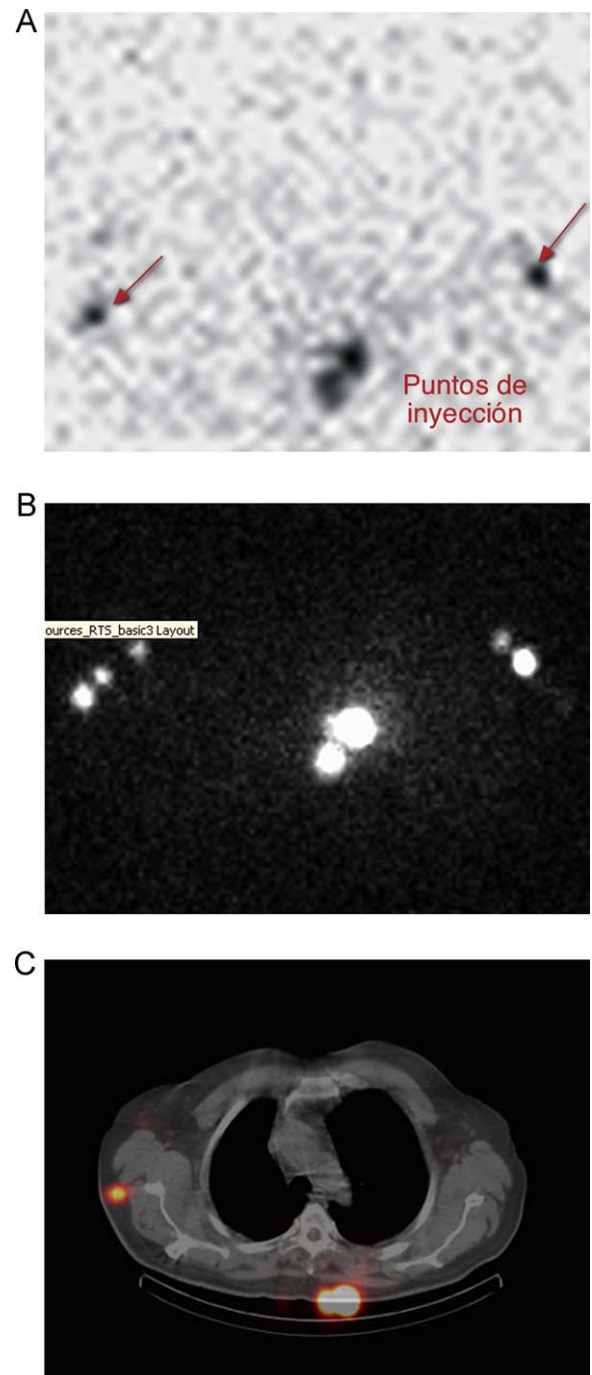


Figura 2. Paciente 8. A) En esta imagen del estudio dinámico se muestran dos ganglios centinela (marcados con flechas). B) En la imagen planar en proyección anterior se evidencian 5 depósitos, 2 ganglios centinela y 3 no centinela. C) Uno de los ganglios centinela (el del lado derecho) estaba localizado tras el redondo mayor y no en la axila, como se muestra en la imagen de fusión.

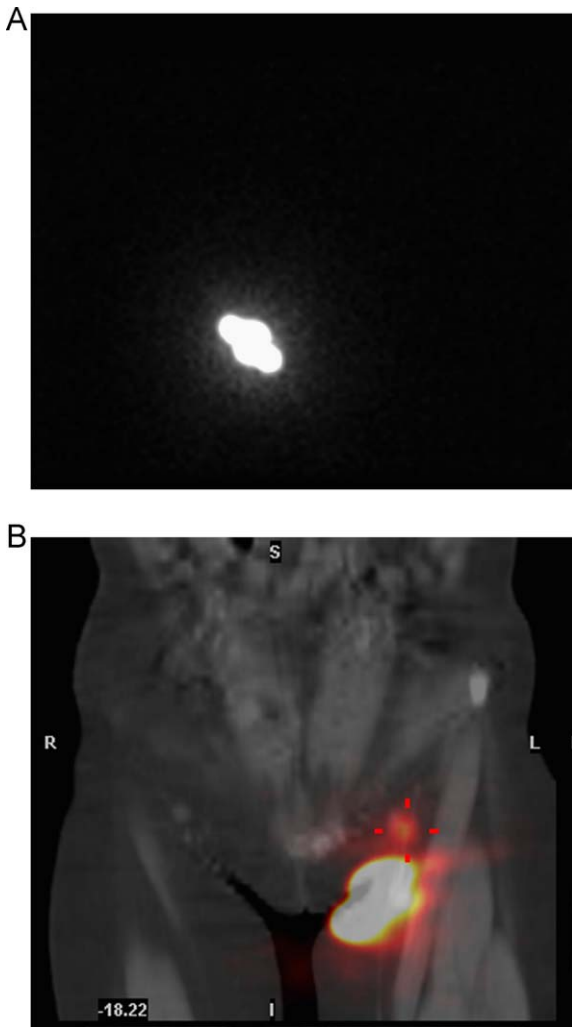


Figura 3. Paciente 18. A) En la imagen planar no se observan depósitos que puedan corresponder a ganglios centinela. B) Sin embargo, en la imagen de fusión se evidencia un depósito en la ingle izquierda que correspondió finalmente a un ganglio centinela.

gran aportación sobre las imágenes planares en los melanomas localizados en las extremidades.

Obviando los casos clínicos publicados que aparecieron posteriormente^{16,17}, en los que la SPECT-TAC también aportó información relevante, el siguiente artículo sobre la utilización de un equipo híbrido en la localización del ganglio centinela en melanoma se publicó en 2007¹¹ con 23 pacientes con melanoma de cabeza y cuello. A 12 de estos pacientes se les realizó SPECT-TAC. Aunque no resultó ser una diferencia estadísticamente significativa, en los 12 pacientes a los que se les realizó SPECT-TAC se localizó el ganglio centinela (100%), mientras que la localización falló en 2 de los 11 pacientes en los que sólo se adquirieron imágenes planares (18,2%). Donde sí obtuvieron diferencias significativas fue en el tiempo necesario para localizar el ganglio centinela, siendo significativamente menor en el grupo al que se le realizó SPECT-TAC.

El último trabajo que utiliza SPECT-TAC¹⁸ en esta indicación fue publicado en 2007 e incluye 9 pacientes con melanoma (además de 31 pacientes con cáncer de mama), concluyendo que, además de proporcionar una exacta localización anatómica, la SPECT-TAC puede localizar nuevos lugares de drenaje, facilitando la exploración quirúrgica y permitiendo una estadificación más exacta.

La linfogammagrafía prequirúrgica ofrece una orientación al cirujano de la localización del ganglio centinela antes de iniciar el acto quirúrgico. Hasta ahora, las herramientas de imagen disponibles permitían obtener una localización aproximada de los ganglios centinela, pero en ciertas localizaciones, como en los tumores de cabeza y cuello, donde pueden existir más de 350 ganglios linfáticos¹⁹, resultaba difícil precisar con exactitud la localización del ganglio centinela. En nuestro estudio, la SPECT-TAC aportó información relevante en los 3 melanomas localizados en la cabeza y el cuello (100%), facilitando la localización intraoperatoria al determinar exactamente su localización en 2 de los casos y localizando el drenaje linfático en el otro caso, donde no había sido localizado con las técnicas convencionales.

La SPECT-TAC también realizó una importante aportación en los melanomas localizados en el tronco, en los que ofreció información relevante en 2 de los 6 casos (33,33%). Añadió un ganglio centinela en uno de los pacientes y cambió la vía de abordaje en otro, al localizar un ganglio centinela fuera de los territorios de drenaje esperados (fig. 2C). En este último paciente se pudo realizar, gracias a la SPECT-TAC, un abordaje posterior para localizar el ganglio centinela.

Ya había sido descrita una menor aportación de la SPECT-TAC en los melanomas localizados en los miembros⁶; sin embargo, en nuestro estudio, la SPECT-TAC consiguió evidenciar migración linfática en 1 de los 9 pacientes (11,11%) en los que el melanoma estaba localizado en los miembros y en el que las técnicas de imagen convencional no habían detectado ningún ganglio centinela. Este hallazgo fue debido, probablemente, a que el tumor primario se encontraba muy próximo a la ingle, por lo que la actividad de los puntos de inyección dificultaba la visualización del ganglio.

En el resto de los pacientes, aunque la información que aportó la SPECT-TAC no fue considerada como relevante, el cirujano pudo contar con una herramienta que le ofreció una importante información anatómica. Esta información anatómica, según han puesto de manifiesto otros trabajos^{11,20}, puede ayudar a reducir el tiempo necesario para localizar el ganglio centinela.

Conclusiones

La SPECT-TAC aporta información clínicamente relevante en la localización del ganglio centinela en pacientes con melanoma. Esta aportación resulta de mayor trascendencia en pacientes con melanoma de cabeza y cuello, y en pacientes con melanoma localizado en el tronco.

Las imágenes de la SPECT-TAC no sólo aportan una información anatómica precisa en todos los pacientes, sino que esta información resulta crucial en algunos casos, localizando zonas de drenaje que no habían sido puestas de manifiesto en las imágenes planares en algunos, y permitiendo cambiar la vía de abordaje quirúrgico.

Bibliografía

1. Reintgen DS. Regional nodal surgery for melanoma impacts recurrence rates and survival. *Ann Surg Oncol.* 2000;7:80-1.
2. Maza S, Taupitz M, Taymoorian K, Winzer KJ, Rückert J, Paschen C, et al. Multimodal fusion imaging ensemble for targeted sentinel lymph node management: Initial results of an innovative promising approach for anatomically difficult lymphatic drainage in different tumour entities. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2007;34:378-83.
3. Werner JA, Dunne AA, Ramaswamy A, Dalchow C, Behr T, Moll R, et al. The sentinel node concept in head and neck cancer: Solution for the controversies in the NO neck?. *Head Neck.* 2004;26:603-11.
4. Cascinelli N, Belli F, Santinami M, Fait V, Testori A, Ruka W, et al. Sentinel lymph node biopsy in cutaneous melanoma: The WHO melanoma program experience. *Ann Surg Oncol.* 2000;7:469-74.

5. Kretschmer L, Altenvoerde G, Meller J, Zutt M, Funke M, Neumann C, et al. Dynamic lymphoscintigraphy and image fusion of SPECT and pelvic ct-scans allow mapping of aberrant pelvic sentinel lymph nodes in malignant melanoma. *Eur J Cancer*. 2003;39:175-83.
6. Even-Sapir E, Lerman H, Lievshitz G, Khafif A, Fliss DM, Schwartz A, et al. Lymphoscintigraphy for sentinel node mapping using a hybrid SPECT/CT system. *J Nucl Med*. 2003;44:1413-20.
7. Ishihara T, Kaguchi A, Matsushita S, Shiraishi S, Tomiguchi S, Yamashita Y, et al. Management of sentinel lymph nodes in malignant skin tumors using dynamic lymphoscintigraphy and the single-photon-emission computed tomography/computed tomography combined system. *Int J Clin Oncol*. 2006;11:214-20.
8. Bocher M, Balan A, Krausz Y, Shrem Y, Lonn A, Wilk M, et al. Gamma camera-mounted anatomical X-ray tomography: Technology, system characteristics and first images. *J Nucl Med*. 2000;27:619-27.
9. Hamaoka T, Madewell JE, Podoloff DA, Hortobagyi GN, Ueno NT. Bone imaging in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2004;22:2942-53.
10. Buck AK, Nekolla S, Ziegler S, Beer A, Krause BJ, Herrmann K, et al. SPECT/CT. *J Nucl Med*. 2008;49:1305-19.
11. Covarelli P, Tomassini GM, Simonetti S, Messina S, Cini C, Petrina A, et al. The single-photon emission computed tomography/computed tomography: A new procedure to perform the sentinel node biopsy in patients with head and neck melanoma. *Melanoma Res*. 2007;17:323-8.
12. Mucientes Rasilla J, Farge Balbín L, Cardona Arboniés J, Moreno Elola-Olaso A, Delgado-Bolton R, Izarduy Pereyra L, et al. SPECT-TAC: una nueva herramienta para la localización del ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama. *Rev Esp Med Nucl*. 2008;27:183-90.
13. Van der Ploeg IM, Valdés Olmos RA, Kroon BB, Rutgers EJ, Nieweg OE. The hidden sentinel node and SPECT/CT in breast cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009;36:6-11.
14. Leijte JA, Valdés Olmos RA, Nieweg OE, Horenblas S. Anatomical mapping of lymphatic drainage in penile carcinoma with SPECT-CT: Implications for the extent of inguinal lymph node dissection. *Eur Urol*. 2008;54:885-90.
15. Keski-Säntti H, Mätzke S, Kauppinen T, Törnwall J, Atula T. Sentinel lymph node mapping using SPECT-CT fusion imaging in patients with oral cavity squamous cell carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2006;263:1008-12.
16. Kim W, Menda Y, Willis J, Bartel TB, Graham MM. Use of lymphoscintigraphy with SPECT/CT for sentinel node localization in a case of vaginal melanoma. *Clin Nucl Med*. 2006;31:201-2.
17. Roarke MC, Ram P, Nguyen BD. Utility of SPECT/CT in preoperative planning for sentinel lymph node biopsy in melanoma and head/neck carcinoma: Three illustrative cases. *Clin Nucl Med*. 2007;32:464-5.
18. Van der Ploeg IM, Valdés Olmos RA, Nieweg OE, Rutgers EJ, Kroon BB, Hoefnagel CA. The additional value of SPECT/CT in lymphatic mapping in breast cancer and melanoma. *J Nucl Med*. 2007;48:1756-60.
19. Hyde N, Prvulovich E. Is there a role for lymphoscintigraphy and sentinel node biopsy in the management of the regional lymphatics in mucosal squamous cell carcinoma of the head and neck?. *Eur J Nucl Med*. 2002;29:579-84.
20. Warncke SH, Mattei A, Fuechsel FG, Z'Brun S, Krause T, Studer UE. Detection rate and operating time required for gamma probe-guided sentinel lymph node resection after injection of technetium-99m nanocolloid into the prostate with and without preoperative imaging. *Eur Urol*. 2007;52:126-32.