

**ỨNG DỤNG KẾT HỢP ICG VÀ ^{99m}Tc ĐỂ SINH THIẾT HẠCH GÁC
TRONG PHẪU THUẬT ĐIỀU TRỊ UNG THƯ VÚ:
TỔNG QUAN NGHIÊN CỨU VÀ ỨNG DỤNG LÂM SÀNG**

Hà Văn Huy^{1}, Nguyễn Thị Thanh Hoa¹, Trần Thanh Hương¹
Bùi Thị Thu Trang¹, Lý Thị Hồng Vân¹*

Tóm tắt

Sinh thiết hạch gác (sentinel lymph node biopsy - SLNB) đã trở thành kỹ thuật tiêu chuẩn trên thế giới để đánh giá giai đoạn hạch nách trong phẫu thuật ung thư vú. Để đạt được hiệu quả cao khi SLNB, việc lựa chọn phương pháp lập bản đồ hạch ngày càng được chú trọng. Sử dụng 2 phương pháp kết hợp hiện hình hạch gác được khuyến cáo với mục đích tăng tỷ lệ phát hiện, giảm tỷ lệ âm tính giả. Kỹ thuật kết hợp chất phóng xạ ^{99m}Tc với chất màu phát huỳnh quang Indocyanine Green (ICG) mang đến hiệu quả cao và an toàn so với các phương pháp truyền thống. Bài tổng quan này phân tích vai trò và ứng dụng của ^{99m}Tc và ICG trong SLNB trong phẫu thuật điều trị ung thư vú. Mặc dù đã có nghiên cứu chứng minh hiệu quả cao của phương pháp này, vẫn cần thêm những thử nghiệm để tối ưu hóa phương pháp và ứng dụng trong thực hành lâm sàng.

Từ khóa: Sinh thiết hạch gác; Indocyanine Green; ^{99m}Tc .

**APPLICATION OF COMBINED ICG AND ^{99m}Tc
IN SENTINEL LYMPH NODE BIOPSY IN BREAST CANCER SURGERY:
LITERATURE REVIEW AND CLINICAL APPLICATION**

Abstract

Sentinel lymph node biopsy (SLNB) has become a global standard technique for axillary lymph node staging in breast cancer surgery. To achieve high efficiency in SLNB, the choice of lymph node mapping method is receiving increasing interest. The combined use of two sentinel lymph node mapping methods is recommended to increase the detection rate and reduce the false negative rate. The technique of combining ^{99m}Tc radioactive isotope with Indocyanine Green (ICG) fluorescent dye demonstrates high efficiency and safety compared to conventional methods.

¹Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

*Tác giả liên hệ: Hà Văn Huy (havanhuyvmmu@gmail.com)

Ngày nhận bài: 06/11/2025

Ngày được chấp nhận đăng: 20/01/2026

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v51i2.1766>

This literature review analyzes the role and application of the combination of ^{99m}Tc and ICG for SLNB in breast cancer surgery. Although there have been studies demonstrating high efficiency, further trials are needed to optimize this method and its application in clinical practice.

Keywords: Sentinel lymph node biopsy; Indocyanine Green; ^{99m}Tc .

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vú là ung thư phổ biến nhất và là một trong những nguyên nhân hàng đầu gây tử vong liên quan đến ung thư ở phụ nữ trên toàn thế giới. Theo báo cáo mới nhất của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO), năm 2022 ghi nhận 2,3 triệu ca mắc mới và 670.000 ca tử vong do ung thư vú trên toàn cầu. Tại Việt Nam, số ca mắc mới ung thư vú năm 2022 là 24.563, chiếm 28,9% tổng số ca ung thư ở phụ nữ [1].

Trong phẫu thuật ung thư vú, đánh giá tình trạng di căn hạch nách đóng vai trò then chốt trong việc quyết định phạm vi phẫu thuật, chỉ định hóa xạ trị bổ trợ và tiên lượng bệnh. Trước đây, vét hạch nách là kỹ thuật tiêu chuẩn nhưng liên quan đến các biến chứng như phù bạch huyết, hạn chế vận động khớp vai. SLNB đã được chứng minh là phương pháp thay thế an toàn và hiệu quả giúp giảm biến chứng mà không ảnh hưởng đến kết quả sống thêm toàn bộ.

Để khắc phục những hạn chế của phương pháp sử dụng đơn lẻ chất phóng xạ (radioisotope - RI) và chất màu (blue dye - BD), kỹ thuật kết hợp ICG và RI được áp dụng như một bước tiến đáng kể trong SLNB cho ung thư vú. Phương

pháp này cho phép quan sát thời gian thực dưới hệ thống camera huỳnh quang trong phẫu thuật, tăng tỷ lệ phát hiện hạch gác, đồng thời rút ngắn thời gian phẫu thuật. Bài tổng quan này trình bày các bằng chứng cập nhật về ứng dụng lâm sàng của kỹ thuật kết hợp ICG và RI trong SLNB cho ung thư vú nhằm: *Cung cấp cơ sở khoa học cho thực hành lâm sàng.*

NỘI DUNG TỔNG QUAN

1. Đặc điểm, tính chất của ICG và ^{99m}Tc liên quan đến kỹ thuật

Indocyanine Green là chất nhuộm huỳnh quang, có thể xuyên qua mô người từ vài milimet đến vài centimet, cho phép di chuyển trong hệ bạch huyết theo thời gian thực và giúp bác sĩ phẫu thuật lên kế hoạch cho đường rạch da, do đó giảm bớt khó khăn trong quy trình phẫu thuật. ICG có đặc tính huỳnh quang ở vùng hồng ngoại gần, khi được kích thích bởi ánh sáng có bước sóng từ 750 - 800nm, phân tử ICG phát ra tín hiệu huỳnh quang với khoảng phát xạ từ 820 - 840nm. Dải hấp thụ và phát xạ của ICG nằm ngoài vùng quang phổ nhìn thấy, giúp tránh được hiện tượng tự phát quang của mô cơ thể và tạo độ tương

phản cao khi quan sát bằng camera hồng ngoại chuyên dụng. Ánh sáng hồng ngoại gần cũng có khả năng xuyên thấu mô tốt hơn ánh sáng thường. Nhờ những đặc tính này, hình ảnh huỳnh quang ICG có độ nhạy và độ đặc hiệu cao, hỗ trợ cho phẫu thuật viên nhận biết cấu trúc mô trong cơ thể.

Ba dược phẩm phóng xạ phổ biến được sử dụng cho chụp hệ bạch huyết là $^{99m}\text{Tc-SC}$, $^{99m}\text{Tc-tilmanocept}$ và Nanocoll. $^{99m}\text{Tc-tilmanocept}$ bao gồm một đại phân tử tổng hợp nhằm mục tiêu cụ thể và liên kết với các thụ thể CD-206 của đại thực bào được tìm thấy trong các mạch bạch huyết; về mặt lý thuyết, nhằm mục tiêu hạch gác và không di chuyển đến các hạch không phải là hạch gác. Phạm vi kích thước hạt của $^{99m}\text{Tc-SC}$ không lọc là $0,015 - 5\mu\text{m}$ và đã lọc là $0,05 - 0,20\mu\text{m}$. Tuy nhiên, không giống như $^{99m}\text{Tc-tilmanocept}$, $^{99m}\text{Tc-SC}$ vẫn ở trạng thái tự do và có thể di chuyển ra ngoài các hạch khác theo thời gian. Albumin huyết thanh người (Nanocoll) gắn ^{99m}Tc là loại keo phóng xạ được sử dụng phổ biến nhất ở châu Âu, các hạt có kích thước từ $0,004 - 0,10\mu\text{m}$, mang lại sự cân bằng giữa việc đi vào kênh bạch huyết nhanh chóng và duy trì tại hạch gác với ít khả năng đến các hạch bạch huyết xa. Bên cạnh kích thước thuận lợi, Nanocoll còn thể hiện các đặc tính phóng xạ vượt trội, hiệu suất đánh dấu phóng xạ lên đến 98 - 99%. Quá trình lọc $^{99m}\text{Tc-SC}$ thường cho độ tinh khiết phóng xạ trong khoảng từ 90 - 92% [2].

2. Ứng dụng kết hợp ICG và ^{99m}Tc

** Cơ chế sử dụng ICG và ^{99m}Tc :*

Sử dụng thuốc nhuộm huỳnh quang ICG, với camera cận hồng ngoại để quan sát dòng chảy bạch huyết dưới da theo thời gian thực để phẫu tích hạch bạch huyết ở vùng nách. Thuốc nhuộm liên kết với albumin huyết tương và hoạt động như chất đánh dấu huỳnh quang của các kênh bạch huyết và các hạch được nhìn thấy trên màn hình hồng ngoại.

Phương pháp này dựa trên việc tạo ra huỳnh quang phân tử bằng cách tiếp xúc ICG với protein huyết tương trong hệ thống mạch bạch huyết. Chất huỳnh quang này hấp thụ ánh sáng ở bước sóng khoảng 800nm và phát ra tín hiệu huỳnh quang khi các hạt nguyên tử trở lại từ trạng thái kích thích về trạng thái cơ bản. Các kênh bạch huyết dưới da được chiếu sáng có thể nhìn thấy trên màn hình camera mắt quang động (PDE) và ICG được theo dõi khi đi về phía nách. Tín hiệu huỳnh quang được thu bởi PDE bao gồm 1 loạt diode phát quang (LED), 1 thấu kính và 1 bộ lọc với đầu dò là 1 camera lọc ra các bước sóng < 820nm.

Sau khi tiêm ^{99m}Tc gắn hạt keo, các hạt phóng xạ sẽ khuếch tán vào khoảng kẽ và được dòng bạch huyết hấp thu về hệ thống mạch bạch huyết. Quá trình di chuyển này phụ thuộc nhiều vào kích thước hạt: Hạt quá nhỏ (< 5nm) dễ thoát vào mao mạch máu, hạt 10 - 50nm di chuyển nhanh và có nguy cơ vượt qua hạch gác để tới hạch bậc 2, trong khi hạt

quá lớn (> 300nm) lại bị giữ ngay tại chỗ tiêm. Nhóm hạt có kích thước trung gian (100 - 200nm) được xem là tối ưu vì vừa đủ nhỏ để vào mạch bạch huyết, vừa đủ lớn để bị giữ lại khi đến hạch gác. Khi tới hạch, có hai cơ chế giúp các hạt này được giữ lại. Thứ nhất, về mặt cơ học, cấu trúc xoang dưới vỏ và xoang tủy của hạch bạch huyết giống như một màng lọc, khiến các hạt keo khó vượt qua và do đó, bị kẹt lại trong hạch gác. Thứ hai, về mặt sinh học, các hạt sau khi đi vào xoang hạch sẽ bị opsonin hóa bởi các thành phần huyết tương như bổ thể C3, C4 hay immunoglobulin, làm tăng khả năng nhận diện của đại thực bào. Các đại thực bào này sẽ thực bào các hạt chứa ^{99m}Tc và giữ chúng lại trong xoang hạch. Nhờ sự kết hợp giữa “lọc cơ học” và “bẫy sinh học”, lượng phóng xạ tập trung tại hạch gác đủ cao để hạch trở thành điểm “nóng”, có thể phát hiện bằng chụp bạch huyết trước mổ và dò tìm bằng gamma probe trong mổ, giúp xác định chính xác hạch cần sinh thiết [3].

** Nghiên cứu lâm sàng sử dụng ICG và ^{99m}Tc :*

Thử nghiệm ngẫu nhiên, có đối chứng, đơn trung tâm của Vermersch và CS (2019) trên 99 bệnh nhân (BN) ung thư vú giai đoạn sớm, hạch nách âm tính, so sánh SLNB bằng ^{99m}Tc đơn thuần so với kết hợp ^{99m}Tc và ICG cho kết quả: Số hạch gác lấy được trung bình (\pm SD) là $2,14 \pm 1,23$ ở nhóm kết hợp so với $1,77 \pm 0,85$ khi chỉ sử dụng ^{99m}Tc ($p = 0,09$). Không ghi nhận tác dụng phụ nào liên

quan đến tiêm ICG. Thử nghiệm này cho thấy phương pháp kép (ICG + ^{99m}Tc) phát hiện nhiều hạch hơn và nhiều hạch di căn hơn. Việc kết hợp ICG và ^{99m}Tc đặc biệt hữu ích ở BN khó xác định hạch gác (ví dụ: BMI cao, người lớn tuổi) [4].

Nghiên cứu của Gianpiero Manca và CS (2021) đánh giá hiệu quả kết hợp ICG và ^{99m}Tc sinh thiết hạch cho kết quả: Tỷ lệ phát hiện hạch gác trước phẫu thuật là 100%. Số lượng hạch được phát hiện bằng gamma probe cho thấy mối tương quan rất mạnh với số lượng được phát hiện bằng phương pháp theo dõi huỳnh quang cận hồng ngoại ($p < 0,005$, $r = 0,964$). Không có ca nào bị phản vệ, kết hợp 2 phương pháp này đạt được hiệu suất rất cao cả về lập bản đồ bạch huyết trước phẫu thuật và phát hiện hạch gác trong phẫu thuật ở BN ung thư vú [5].

Vassilis Pitsinit và CS (2024) nghiên cứu so sánh trên 100 BN sử dụng các phương pháp khác nhau để SLNB cho kết quả: Tỷ lệ phát hiện hạch gác khi dùng ICG đơn lẻ là 97,9%, kết hợp ICG và ^{99m}Tc là 100%, ICG + BD là 92%; tỷ lệ hạch dương tính ICG là 14,9%, ICG + RI là 16%, ICG + BD là 20% [6].

Trong thử nghiệm Greenorblue tại Úc (2023), tác giả so sánh hiệu quả khi SLNB bằng kỹ thuật kết hợp ICG + RI so với phương pháp cổ điển BD + RI cho thấy kết quả: Số hạch phát hiện trung bình ở nhóm ICG + RI và nhóm BD + RI lần lượt là 2,3 và 2,1 ($p = 0,156$); số hạch dương tính ở nhóm ICG + RI là 38, nhóm

BD + RI là 30 ($p = 0,641$); không có trường hợp nào phản vệ khi sử dụng ICG; có 4 ca phản vệ khi dùng BD. Nghiên cứu này cho thấy kết hợp ICG và RI là biện pháp an toàn và hiệu quả cho SLNB ung thư vú, thay thế cho biện pháp sử dụng BD + RI [7].

** Ứng dụng trong thực hành lâm sàng:*

Nhìn chung, quy trình SLNB bao gồm tiêm chất đánh dấu, chụp xạ hình trước phẫu thuật và định vị đầu dò gamma kết hợp với ICG phát huỳnh quang trong phẫu thuật để lấy các hạch gác.

- Yếu tố kỹ thuật liên quan đến sử dụng ^{99m}Tc :

+ Hoạt độ và thể tích:

Nhiều nghiên cứu ủng hộ sử dụng thể tích nhỏ với hoạt tính đặc hiệu cao để phát hiện hạch gác đạt tối ưu. Tiêm thể tích lớn có thể làm tăng đáng kể áp lực kẽ tại vị trí tiêm, do đó có thể làm thay đổi mô hình dẫn lưu bạch huyết so với điều kiện áp lực kẽ cơ bản. Tuy chưa đạt được sự đồng thuận về hoạt tính sử dụng cho SLNB ở BN ung thư vú, nhưng tổng liều tiêm từ 5 - 30MBq (tùy thuộc vào khoảng thời gian giữa chụp xạ hình và phẫu thuật) thường dùng cho phẫu thuật trong cùng ngày. Tiêm vào trước ngày phẫu thuật có thể tăng liều lên đến 150MBq [2].

+ Vị trí tiêm:

Có hai phương thức tiêm: Tiêm sâu (trong khối u và quanh khối u) và tiêm nông (trong da, dưới da, dưới quầng vú và quanh quầng vú).

Mặc dù lưu thông bạch huyết trong các khối u rắn được đánh giá là có bất thường, bị gián đoạn và kém hiệu quả, việc tiêm vào khối u đã được báo cáo thành công với hoạt độ trung bình là 80 - 120MBq ở thể tích tiêm 0,2mL. Với phương pháp tiêm trong nhu mô, chất đánh dấu được tiêm vào vị trí ngay cạnh khối u, trong khoảng mô được cho là có hệ thống bạch huyết bình thường, là đường dẫn lưu duy nhất có thể giúp dịch, các hạt và tế bào rời khỏi khối u qua đường ngoại mạch. Trong phương pháp này, RI keo được tiêm thành 4 - 6 điểm xung quanh chu vi khối u. Mỗi điểm khoảng 0,5 - 1mL và chứa 7 - 18MBq (0,2 - 0,5mCi) chất keo được đánh dấu ^{99m}Tc . Phương pháp này cần được đánh giá chi tiết về mặt hình ảnh học, đặc biệt với khối u không sờ thấy hoặc khối u đa trung tâm [2].

Tiêm nông được sử dụng trong trường hợp khối u không sờ thấy được, trở nên phổ biến nhờ tính thực tiễn cao và khả năng phát hiện hạch gác cao ở nách. Sử dụng phương pháp tiêm trong da, với 0,15 - 0,3mL chất đánh dấu chứa 10 - 20MBq (0,3 - 0,6mCi) ^{99m}Tc được tiêm trong da ngay trên khối u để tạo nốt sần. Tiêm quanh quầng vú từ 2 - 4 mũi ở rìa quầng vú, ngang mức đám rối Sappey. Cơ sở lý luận của phương pháp tiêm này xuất phát từ giả định được chấp nhận rộng rãi rằng bạch huyết được dẫn lưu từ khoang trong/dưới da đến đám rối dưới da, đây sẽ là điểm hợp nhất của bạch huyết bắt nguồn từ nhu mô vú bên

dưới. Các vị trí tiêm nông có nhiều ưu điểm, bao gồm dễ thực hiện, thời gian giữa tiêm chất đánh dấu và xác định hạch gác ngắn hơn và tăng hấp thu chất đánh dấu hạch, dẫn đến tỷ lệ xác định hạch được cải thiện.

Kết quả của nhiều nghiên cứu ủng hộ kết luận tất cả các phương pháp tiêm đều cho phép xác định chính xác hạch gác nách, ngược lại phát hiện hạch gác ngoài nách cao hơn đáng kể khi sử dụng phương pháp tiêm sâu. Do đó, nếu mục tiêu chỉ là phân chia giai đoạn hạch nách, nên ưu tiên tiêm chất đánh dấu nông hơn tiêm sâu do hình ảnh hạch gác ở nách tốt hơn và nhanh hơn. Hơn nữa, việc kết hợp cả hai kỹ thuật tiêm (sâu và nông) trên cùng 1 BN có thể cải thiện việc phát hiện hạch gác, tăng tỷ lệ phát hiện và đang ngày càng được khuyến nghị tại một số trung tâm.

- Yếu tố kỹ thuật liên quan đến ICG:

Liều lượng ICG và camera dùng để phát hiện huỳnh quang vẫn còn chưa thống nhất trong các tài liệu, nhưng nhiều nghiên cứu đồng thuận sử dụng phương pháp tiêm quanh quầng vú.

Nghiên cứu tiên phong tại Nhật Bản về quy trình này sử dụng liều 25mg/5mL thuốc Diagnogreen 0,5% (Daiichi Pharmaceutical, Tokyo, Nhật Bản), tiêm ngay sau khi gây mê và thực hiện massage vú trong hai phút, hạch gác được phát hiện bằng thiết bị của Hamamatsu Photonics (Nhật Bản). Nghiên cứu tại Đức sử dụng dung dịch

ICG liều 11mg, massage từ 5 - 15 phút, bằng IC-View, Pulsion Medical Systems (Munich, Đức). Ngược lại, nghiên cứu tại Ý giảm mạnh liều lượng xuống còn 1,5mg thuốc nhuộm ICG-Pulsion (Pulsion Medical Systems, Munich, Đức) với camera D-Light P 20cm kết hợp với nền tảng Camera image1 S (Karl-Storz, Đức) được dùng cho phẫu thuật nội soi nhưng cũng có thể sử dụng cho phẫu thuật mở. Nghiên cứu tại Trung Quốc sử dụng liều lượng 6,5mg với camera mắt quang động (Hamamatsu Photonics, Nhật Bản) với thời gian massage 10 phút. Vẫn còn khó khăn trong việc xác định thời gian massage chính xác. Trong nghiên cứu cổ điển sử dụng BD, Giuliano thực hiện massage từ 1 - 20 phút trong 20 ca đầu tiên. Từ BN thứ 21 trở đi, thời gian chuẩn được xác định là 5 phút và hiện đang được áp dụng tại hầu hết các trung tâm ung thư [8].

Xét về tính an toàn của ICG, Hua và CS công bố nghiên cứu trên 194 BN Trung Quốc sử dụng ICG và không có BN nào gặp tai biến trong khi phẫu thuật hoặc xuất hiện hình "xăm" trên da. Nghiên cứu tại Brazil cho thấy trong số 66 BN sử dụng ICG, không có BN nào biểu hiện triệu chứng dị ứng, khẳng định lại cơ địa dị ứng là cực kỳ hiếm gặp [9].

Ba khuyến nghị hữu ích khi sử dụng kỹ thuật ICG gồm thực hiện massage vú sau khi tiêm ICG, tắt đèn phòng phẫu thuật, thực hiện kiểm tra hạch bạch huyết càng sớm càng tốt để tránh thuốc nhuộm thoát ra thành nách [9].

* Các vấn đề liên quan đến phóng xạ:

Tiêm các chất keo được đánh dấu ^{99m}Tc cho chụp xạ hình lympho và phẫu thuật có hướng dẫn xạ hình không gây ra bất kỳ gánh nặng bức xạ nào cho BN. Hai yếu tố chính giữ gìn gánh nặng bức xạ ở mức gần như không đáng kể trong các quy trình xạ hình được thực hiện theo phương pháp được mô tả ở trên là BN được tiêm liều rất thấp và thời gian bán hủy kéo dài 2 - 3 lần giữa thời điểm tiêm chất đánh dấu và thời điểm phẫu thuật. Hai yếu tố này giải thích kết quả thu được trong một nghiên cứu được kiểm soát cẩn thận dựa trên 50 mẫu giám sát các thủ thuật sinh thiết hạch và 50 thủ thuật xạ hình bao gồm tiêm vào khối u albumin gắn ^{99m}Tc (khoảng 11MBq trong cả hai trường hợp). Liều tích lũy cho nhân viên y tế tham gia thủ thuật trong 100 ca phẫu thuật tương ứng tối đa khoảng 1% (liều hấp thụ trung bình) hoặc khoảng 10% (liều hiệu dụng trung bình) của giới hạn liều hàng năm cho dân số nói chung. Phóng xạ được tính trong các vật liệu phòng phẫu thuật có thể bị nhiễm trong quá trình phẫu thuật cũng rất nhỏ và không yêu cầu bất kỳ quy trình xử lý đặc biệt nào. Dữ liệu trên phù hợp với dữ liệu thu được trong các nghiên cứu khác sau khi chuẩn hóa theo đơn vị phóng xạ và thời điểm phẫu thuật so với thời điểm tiêm chất đánh dấu [10].

KẾT LUẬN

Kết hợp sử dụng ICG và ^{99m}Tc trong SLNB ung thư vú mang lại hiệu quả cao, tăng tỷ lệ phát hiện hạch, giảm thời gian

phẫu thuật, giảm các tác dụng phụ so với phương pháp truyền thống. Tuy đã được ứng dụng vào thực hành lâm sàng, nhưng vẫn cần thêm những nghiên cứu về hàm lượng và nồng độ tiêm để đạt được kết quả tối ưu.

Đạo đức nghiên cứu: Nghiên cứu được thực hiện theo quy định của Bệnh viện Trung ương Quân đội 108. Dữ liệu được tổng hợp từ các nghiên cứu trong nước và quốc tế. Nhóm tác giả cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024; 74(3):229-263.
2. Giammarile F, Vidal-Sicart S, Paez D, Pellet O, Enrique EL, Mikhail-Lette M, et al. Sentinel lymph node methods in breast cancer. *Semin Nucl Med.* 2022; 52(5):551-560.
3. Mariani G, Moresco L, Viale G, Villa G, Bagnasco M, Canavese G, et al. Radioguided sentinel lymph node biopsy in breast cancer surgery. 2001; 42(8):1198-1215.
4. Vermersch C, Raia-Barjat T, Chapelle C, Lima S, Chauleur C. Randomized comparison between indocyanine green fluorescence plus (^{99m}Tc) technetium and (^{99m}Tc) technetium alone methods for sentinel lymph node

biopsy in breast cancer. *Sci Rep.* 2019; 9(1):6943.

5. Manca G, Garau LM, Mazzarri S, Mazzuca L, Muccioli S, Ghilli M, et al. Novel experience in hybrid tracers: Clinical evaluation of feasibility and efficacy in using ICG-^{99m}Tc nanotop for sentinel node procedure in breast cancer patients. *Clin Nucl Med.* 2021; 46(4):e181-e187.

6. Pitsinis V, Kanitkar R, Vinci A, Choong WL, Benson J. Results of a prospective randomized multicenter study comparing Indocyanine Green (ICG) fluorescence combined with a standard tracer versus icg alone for sentinel lymph node biopsy in early breast cancer: The INFLUENCE Trial. *Ann Surg Oncol.* 2024; 31(13):8848-8855.

7. Nguyen CL, Zhou M, Easwaralingam N, Seah JL, Azimi F, Mak C, et al. Novel dual tracer indocyanine green and radioisotope versus gold standard sentinel lymph node biopsy in breast cancer: The GREENORBLUE Trial. *Ann Surg Oncol.* 2023; 30(11):6520-6527.

8. Aoyama K, Kamio T, Ohchi T, Nishizawa M, Kameoka S. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer patients using fluorescence navigation with indocyanine green. *World J Surg Oncol.* 2011; 9:157.

9. da Silva Sa R, Von Ah Rodrigues RF, Bugalho LA, da Silva SU, Pinto Nazario AC. Evaluation of the efficacy of using indocyanine green associated with fluorescence in sentinel lymph node biopsy. *PLoS One.* 2023; 18(10):e0273886.