

Bölüm 2

ÜST GASTROİNTESTİNAL KANSERLERDE SENTİNEL LENF NODU HARİTALAMASI

Fatih GÖNÜLTAŞ¹

Sentinel lenf nodu primer lezyonun ilk drene olduğu ve olası ilk metastaz durumunun oluştuğu lenf nodu grubu olarak tanımlanmaktadır. Sentinel lenf nodunda metastaz yoksa, tümörün primer bölge ile sınırlı olup diğer lenf nodu bölgelerine metastaz yapmadığı düşünülür. Diğer yandan, eğer sentinel lenf nodunda metastaz varsa, hekimin daha yaygın bir hastalığı tedavi etme sürecine hazır olması gerekir. Gould ve arkadaşları, ilk olarak 1960 yılında parotis karsinomlarında sentinel lenf nodu kavramını tanımlamıştır ve yine 1977’ de Cabanas ve arkadaşları, klinik olarak sentinel lenf nodu kavramını ilk kez geniş ölçekli olarak uygulamışlardır. Bu ekip penil karsinomlu bir hastada sentinel lenf nod (lar) ının analizini gerçekleştirdikten sonra primer lezyon eksizyonu ve selektif lenfadenektomi gerektiğini öne sürmüştür. Sentinel lenf nodu haritalaması meme kanseri, melanomda yoğun olarak araştırılan bir konudur. Günümüz koşullarında sentinel lenf nodu haritalamasının meme kanserinde lenf nodu metastazına yönelik olarak % 95’ in üzerinde pozitif prediktiflik oranına sahip olduğu bildirilmektedir (4-7). Sentinel lenf nodu haritalamasının tiroid ve benzeri bazı karsinom türlerinde kullanılmasına rağmen, bu işlemin gastrointestinal kanserlerde kullanımı hala tartışmalı bir konudur. Neredeyse tüm solid kanser tiplerinde lenf nodu metastazı kötü prognoz ile ilişkilidir. Diğer yandan ise, solid tümörlerde lenfadenektominin prognoz üzerine pozitif etkilerini gösteren hiçbir çalışma bulunmamaktadır (8).

SENTİNEL NODLARIN HİSTOLOJİK ANALİZİ

Sentinel lenf nodlarında metastaz bulunması uygulanacak cerrahiye ve adjuvant kemoterapötik protokolü etkileyecektir. Bu nedenle; sentinel lenf nodlarının histolojik analizi mevcut klinik uygulamalarda çok daha fazla önemli hale gelmiştir. Yaygın olarak kullanılmakta olan analiz uygulaması, lenf nodlarının parafine gömülü rutin histokimyasını içermekle birlikte, çok fazla zaman gerektirdiği için pratik değildir (açıklama: en az 1 hafta). Ayrıca, rutin hematoksilen - eozin boyası (H&E) ile boyama işlemi 5 µm kesit gerektirdiğinden tek bir lenf nodunu değer-

¹ Dr. Öğr. Üyesi, İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Genel Cerrahi ABD. fatnih44@gmail.com

lendirmek için daha fazla lam hazırlığı gerektirir. Bu nedenle immünohistokimyal veya revers transkriptaz PCR (RT-PCR) gibi alternatif yöntemler göz önünde bulundurulmuştur. Bu yöntemler, lenf nodlarındaki tek veya $<0.2 \mu\text{m}'$ lik tumor hücre kümesi olan ve daha yaygın olarak izole tümör hücreleri olarak adlandırılan tek bir metastatik hücrenin bile saptanmasını sağlayabilmektedir. Ancak, her lenf noduna bu yüksek maliyetli testlerin yapılması pratik değildir, fakat sentinel lenf noduna uygulanması değerli prognostik bilgiler sağlayabilir. Yanagita ve arkadaşları (9), RT-PCR kullanılarak rutin H&E veya sitokeratin immünohistokimyası negatif mide kanseri hastalarının % 10-25' in de sentinel lenf nodlarında mikro-metastaz saptandığını rapor etmiştir. RT-PCR histopatolojik bir tanı olmamasına rağmen; lenf nodlarında ki tümör hücrelerinin varlığını gösterebilmektedir. Bu nedenle; solid kanserlerin tedavisi için gerekli bilgileri sağlayabilmektedir.

Özofagus ve gastrik kanserlerde genişletilmiş lenfadenektominin, bu kanserlerin cerrahi tedavisi uygulanırken prognoz açısından olumlu etkisi olduğu bilinmektedir. Özellikle; özofagial kanserlerde üç alan diseksiyonu ve gastrik kanserlerde ise D2 diseksiyonunun hastaların surveyi açısından faydalı olduğu ortaya konmuştur (10-12). Fakat genişletilmiş lenfadenektomi beraberinde belirgin morbidite getirmekte ve halen oldukça sınırlı bir cerrahide lenfatik haritalama sentinel lenf nodu örnekleme hastaların doğru şekilde evrelendirilmesinde göz önünde bulundurulmaktadır (13-15). Bu bölümde üst gastrointestinal sistem kanserlerinde lenfatik haritalamanın ve sentinel lenf nodu örneklemesinin rolünü değerlendirmeyi amaçlamaktayız ve güncel literatür eşliğinde sentinel lenf nodu biyopsisinin esas olarak özofagial ve gastrik tiplerdeki rolünü tartışacağız. Bu yaklaşımın rolü ile ilgili birçok çelişkili sonuç olduğundan dolayı, bu konunun güncel literatür verileri rehberliğinde tartışılması amaçlanmıştır.

ÖZOFAGUS KANSERİ

Toraksik özofagus kanserinde lenf nodu metastazlı gruplara ilişkin veriler üç alan diseksiyonu uygulanan hastalardan elde edilmiş olup, ilgili lenf nodu grupları "Tablo- 1" de özetlenmiştir. Üst gastrointestinal sistemin lenfatik drenajı karmaşıktır, hastalığın erken evresinde bile farklı anatomik bölgelerde metastaz görülebilmekte ve bu metastazların % 50' den fazlası atlama metastazı (Skipping metastasis) olarak kabul edilmektedir. İşte bu neden, özofagus kanserinde hastalığın evresine bakılmaksızın üç alan diseksiyonu yapılmasının arkasında yatan temel sebeptir. Ancak, bu ileri düzeyde komplikasyonları olan oldukça invaziv bir işlemdir (16, 17). Sentinel lenf nodu, bir tümörün bir veya daha fazla bölgesel lenf noduna tercihli metastazı olarak tanımlanır (18). Üst gastrointestinal sistem kanserlerinde, kansere en yakın peri-gastrik lenf nodlarını sentinel lenf nodları olarak değerlendirmek, tümörlerin sadece % 60' ı peri-gastrik lenf nodlarına metastaz

yaptığı için yanıtıcı olabilmektedir (20). Bu nedenle; özofagus karsinomunda sentinel lenf nodu uygulaması nispeten zordur. Yinede; belirli koşullar altında başvurulabilir; ancak bu konuyu kanıtlamak için çok fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

TABLO 1. Özofagus kanserinde bölgesel lenf nodu grubuna göre metastaz oranları

LENF NODU BÖLGESİ	METASTAZ ORANI (%)
Sağ recurrent sinir	26
Para-Özefagial (mid-torasik seviye)	18
Sol gastrik arter	18
Ana boronş bifurkasyonu	9
Sağ kardiak	9
Sol kardiak	4
Sol recurrent sinir	4
Para- özefagial (üst torasik seviye)	4
Posterior mediasten	4
Para-özefagial (servikal seviye)	4

Özofagus karsinomunda ise; biyolojik olarak farklı iki tip özofagus karsinomu vardır (1). Skuamöz hücreli karsinom, her üç lenf nodu bölgesine rastgele metastaz yapma özelliğine sahipken, genellikle Barrett metaplazi zemininde gelişen adenokarsinom ise alt mediastinal ve abdominal lenf nodlarına (çoğunlukla sol gastrik arter kaynaklı) metastaz yapar(1,17-19). Sentinel lenf nodu haritalaması ve diseksiyonu, hastalığın erken evresinde her iki özofagus kanser türünde de yararlıdır. Esas olarak T1a ve T1b tümörleri sentinel lenf nodu haritalamasından fayda görürler, çünkü bu tümörler lenf nodu metastazı için en düşük olasılığa sahiptir ve endoskopik mukozal / sub-mukozal rezeksiyon gibi minimal invaziv yöntemlerle tedavi edilebilir (1,20-23). Ayrıca sentinel lenf nodu yatağında atlama metastazı oranı genellikle % 1' den azdır ve bu nedenle hastalığın evrelendirilmesi için oldukça cezbedici bir alternatiftir (24,25). Diğer yandan; T3 ve T4 tümörleri yüksek lenfatik metastaz insidansına sahiptir ve bu nedenle sentinel lenf nodu yatağının haritalanmasını engelleyen lenfo- vasküler sistem oklüzyonu açısından daha yüksek bir risk mevcut olup, bu durumlarda standart üç alan diseksiyonu gereklidir (20-23). Lenf nodlarında mikro metastaz varlığı özofagus kanseri açısından kötü bir prognostik kriterdir (26-28). Sitokeratin 19, sitokeratin 20, karsino embriyonik antijen için immünohistokimyasal ve RT-PCR gibi özel teknikler gerektirir (27). Standart üç alan diseksiyonunun sonucunda çıkarılan lenf nodu sayısı fazladır ve bu zaman alan pahalı testler diseke edilen tüm nodlara uygulanamaz. Fakat, sentinel lenf nodu biyopsisi yapılırsa, sınırlı sayıda dis-

seke edilen lenf noduna bu ileri tanı testleri uygulanabilir (13,26-28). Bunlara ek olarak, özofagus karsinomunda standart iki veya üç alan lenf nodu diseksiyonu uygulamasının hasta açısından yüksek morbidite oranına sahipken; sentinel lenf nodu haritalamasının uygulanması, amaca yönelik ve selektif lenfadenektomi yapılmasını sağlanması yanında hasta açısından operatif riskleri azaltmada yardımcı olabilmektedir (29). Sonuç olarak, özofagus kanserinde sentinel lenf nodu haritalaması; erken dönemde hastalığın evrelendirilmesinde, mikro metastatik lenf nodu tanısında ve dahası lenfadenektominin kapsamını belirlemede ve hastalığın tedavi edilebilirliğini tahmin etmede yardımcı olabilecek etkili bir yöntemdir.

Özofagus Kanserinde Sentinel Navigasyon Teknikleri:

Popülasyonda ki mediastinal lenf nodlarında ki antrakoz nedeniyle, izo-sülfan mavi boya enjeksiyonu özofagus karsinomunda sentinel nod navigasyonunda tercih edilen bir yöntem değildir (1,13). Dahası, özofagusun diseksiyonu organın lenfatik drenajını bozarak lenf nodu navigasyonu açısından boyanın izlemine imkansız kılacaktır(1). Ancak bu işlem operasyon sırasında yardımcı bir teknik olarak kullanılabilir. Daha güvenilir bir şekilde Tc-99m işaretlenmiş sulfur colloid veya kurşun kolloid, primer tümörün submukozal bölgesine cerrahiden en az 2 en fazla 16 saat önce enjekte edilir (1,13,30). Selektif lenf nodu diseksiyonunu planlamak için operasyondan önce bir lenfosintigrafi yapılabilir (31). Genellikle radyoaktif işaretli markırlar enjeksiyonu izleyen 24 saat içinde vücuttan temizlenecektir (13). Lenf nodu bölgelerinde ki radyoaktif sinyalleri izlemek için intraoperatif olarak bir gama-probu kullanılır. Bu işlem, servikal lenf nodu bölgelerinde perkütan yolla yapılabilir. Kilit nokta, lenf nodu diseksiyonunu takiben gama prop ile yapılan taramada rezidüel radyoaktivitenin tespit edilememesidir.

GASTRİK KANSER

1972'de; gastrik kanserlerin araştırılması için Japon Gastrik Kanser Araştırma Derneği, gastrik lenf nodu istasyonlarını standardize ederek bu bölgeyi drene eden 16 lenf nodu istasyonunu anatomik olarak tanımlanmıştır (Tablo-2) (32). Randomize kontrollü çalışmalar, japon cerrahlar tarafından yapılan genişletilmiş lenfadenektomiye desteklememektedir (1). Bazı çalışmalarda; genişletilmiş lenf nodu diseksiyonunun survey üzerinde doğrudan etkisinin olmayıp hastaların morbiditesini ve mortalitesini artırdığı bulunmuştur (1, 33, 34). Bu çalışmalarda ki hastalar; çoğunlukla hastalığın çeşitli evrelerinde ki karma hasta gruplarından oluşmuştur ve ayrıca alt grup analizi genişletilmiş lenf nodu diseksiyonunun hastaların survisini arttırdığını göstermiştir. Bunların aksine, Japonya merkezli çalışmalar hala genişletilmiş lenf nodu diseksiyonunun yararlı etkileri üzerinde durmaktadır. Esas olarak hastalar evre olarak T3N2 veya daha ileri evre hastalar

TABLO 2. Japon Araştırma Derneği sınıflandırmasına göre mide kanseri anatomik lenf nodu istasyonları(38).

Midenin lenf nodu istasyonları

- 1 Sağ kardia
- 2 Sol kardia
- 3 Küçük kurvatur
- 4 Büyük kurvatur
 - 4a Kısa gastrik damarlar
 - 4b Sol gastrepiploik damarlar
 - 4c Sağ gastroepiploik damarlar
- 5 Supraplorik
- 6 İnfraplorik
- 7 Sol gastrik arter
- 8 Common hepatik arter
- 9 Çolyak trunkus
- 10 Splenik hilus
- 11 Splenik arter
- 12 Hepatoduodenal ligament
- 13 Pankreas başının arkası
- 14 Mezenter kökü
 - 14A Superior mesenterik arter
 - 14V Superior mesenterik ven
- 15 Para-aortik
- 16 Parakolik

olduğundan dolayı, burada araştırmacılar arasında gruplandırma hatalarından bahsedilebilir, bu nedenle radikal küratif cerrahi hastaların survisi üzerinde olumlu etki yapmış olabilir (35). Her koşulda, yapılan tüm çalışmalarda genişletilmiş cerrahi operasyonlar sonrası daha yüksek oranda morbidite ve mortaliteye sahip olduğu vurgulanması gereken bir durumdur (32-40). Genişletilmiş lenf nodu diseksiyonu, evre olarak en az T3 ve en az N2 olan tümörlerin survisini artırmaktadır. Ancak T1 ve T2 tümörler % 2- 20 lenf nodu metastazı oranına sahipken, T3 tümörler % 50 lenf nodu metastaz oranına sahiptir; ki bu da gastrik tümörlerin tüm evrelerine genişletilmiş lenfadenektomi yapılırsa, T1 ve T2 gibi erken evre tümörlerde mortalitenin ve morbiditenin artmasına sebep olacak aşırı bir tedavi uygulandığı anlamına gelebilmektedir (1,33). Bu nedenle, klinik olarak lenf nodu negatif erken evre mide kanserleri için farklı bir cerrahi stratejiye ihtiyaç vardır.

Erken evre gastrik kanserlerde sentinel lenf nodu uygulamasının pozitif prediktif değerinin %100 ve false pozitif değerinin %0 olduğuna dair çalışmalar batı literatüründen yayınlanmaktadır. Dolayısı ile mide kanserinde ileri evrede olmasa

da erken evrede yaygın lenfadenektomiden ziyade sentinel lenf nodu uygulaması güvenli bir yaklaşım olabilir (56).

Her ne kadar sentinel lenf nodu diseksiyonunun etkinliği melanoma ve meme kanserinde doğrulanmış olsa da; aynı etkinlik gastrik kanserler için belirsizdir. Bu durumun ana nedenlerinden biri, gastrik kanserin özünde çok karmaşık bir lenf nodu drenaj paternine sahip olmasından kaynaklanmaktadır (32, 33). Başka bir nedeni ise, proksimal fundusta bulunan tümörlerin ve distal olarak uzanan pilorik tümörlerin, doğrudan invazyon ve gastrik kanserin lenfatik yayılmasını karmaşık bir hastalık haline getiren lenfatik yayılma eğilimine sahip olmasından ileri gelmektedir (1, 33). Gastrik kanserde sentinel navigasyon cerrahisinin uygulanmasını imkansız kılan bir diğer olumsuz faktör ise gastrik kanser lenf nodu yayılım paterninde metastazların lenf nodu atlayarak olmasının yaklaşık olarak hastaların %30' unda olmasıdır. Her iki durumda da, sentinel lenf nodunun peri-operatif olarak değerlendirmesi selektif lenf nodu diseksiyonu sağlar ve bu nedenle düşük metastaz potansiyeli olan erken evre tümörlerde morbidite ve mortaliteyi azaltmaya yardımcı olabilir.

Gastrik Kanserde Sentinel Navigasyon Teknikleri

Sentinel lenf nodu navigasyon teknikleri alanında bazı önemli gelişmeler meydana gelmektedir. Şu anda sentinel lenf nodu navigasyonu için bir çok yöntem vardır (1,33). Bunlar radyoizotop bazlı veya boya bazlı ajanlardan oluşmaktadır (41-54). Her durumda, ajan toksik olmamalı, kolay uygulanabilir ve ucuz olmalıdır (33). Genellikle tümörün yakınında ki submukoza tabakasına enjekte edilir. Boya bazlı teknikler izosülfan mavisi, patent mavisi ve indosiyenin yeşilinden oluşmaktadır. Şimdiye kadar boya bazlı yöntemler temel navigasyon tekniklerinin ana hattını oluşturmaktadır (41-43). Ancak boyanın zamanlaması çok önemlidir. Boya geç enjekte edilirse, bu markırın bir sonraki lenf noduna geçmesine yol açar ve bu durumda boya bazlı navigasyon yöntemleri cerrah için yanıltıcı sonuçlar doğurabilir (40). Bu işlemden ana sorun boyanın görüntülenmesidir; görünülebilirliği arttırmak için kızıl ötesi izleyiciler veya flörsan filtreler (indosiyenin yeşili) kullanılabilir (41-43). Radyoaktif işaretli kolloidlerin kullanımı daha önce açıklanmıştı, ancak kısaca 22 veya 23 numara gauge iğne ile radyoaktif madde endoskopik olarak tümörün çevresine enjekte edilir (ameliyattan 2-16 saat önce) (1,31). Enjeksiyondan 3 saat sonra bir lenfosintigrafi çekilebilir. Bu operasyonun yönlendirilmesine yardımcı olacaktır. Operasyon sırasında lenf nodlarını değerlendirmek için bir gama-probu kullanılır ve elde edilen bazal değerlerin 10 katı radyoaktivite gösteren lenf nodları çıkarılmalı ve çıkarıldıktan sonra cerrahi alan artık rezidüel radyoaktivite açısından kontrol edilmelidir (40). Temelde doğru olan

tek bir yöntem yoktur, ancak iki yöntemin birleştirilmesinin daha iyi sonuçlar verdiği bildirilmektedir (31, 40, 53, 54). Midenin lenfatiklerinin cerrahi anatomisi karmaşık olduğundan, görselleştirmeyi arttırmak için yeni teknolojiler geliştirilmektedir. Geliştirilmekte olan yöntemlerden biri de kızıl ötesi düzeyde görünmez ışık kullanmaktır.

Multidedektör görüntü işleme sistemleri kullanılarak, yakın kızıl ötesi düzeyde florösan görüntüleme, lenfatik ağacın eş zamanlı görüntülenmesini sağlayarak operasyon esnasında cerrahi diseksiyona yardımcı olur. Yakın gelecekte, floresan boya işaretli antikorlar gibi biyolojik ajanlar, tümör ve metastaz yapmış lenf nodlarını işaretlemekte kullanılarak aynı zamanda cerrahi alanının eş zamanlı görüntülenmesini sağlamak için intravenöz olarak kullanılabilir ve enjekte edilebilir hale gelecektir.

Özefagus ve mide kanserinde çoklu teknik kullanılarak yapılan sentinel lenf nodu örneklerinin hastalığı evreleme açısından etkin olduğunu belirten çalışmalar da mevcuttur ve bu nedenle bu yöntemin ileride rutin uygulamaya gireceğini ve hastaların bu major cerrahilerden sonra hayat kalitesinin daha iyi geleceğini düşünmekteyiz (57).

KAYNAKLAR

- Sayek I. Temel Cerrahi 4th ed. 2013; p: 600-606
- Gould EA, Winship T, Philbin PH, Kerr HH. Observations on a "sentinel node" in cancer of the parotid. *Cancer*. 1960; 3:77-78.
- Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer*. 1977;39 (2): 456-466.
- Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, Viale G, Zurrida S, Bedoni M, Costa A, de Cicco C, Geraghty JG, Luini A, Sacchini V, Veronesi P. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet*. 1997; 349(9069):1864-1867.
- Dauway EL, Giuliano R, Pendas S, Haddad F, Costello D, Cox CE, Berman C, Ku NN, Reintgen DS. Lymphatic Mapping: A Technique Providing Accurate Staging for Breast Cancer. *Breast Cancer*. 1999;6(2):145-154.
- Borgstein PJ, Meijer S, Pijpers R. Intradermal blue dye to identify sentinel lymph-node in breast cancer. *Lancet*. 1997;349(9066):1668-1669.
- Foster RS Jr. The biologic and clinical significance of lymphatic metastases in breast cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 1996; 5(1):79-104.
- Krag DN, Weaver DL. Pathological and molecular assessment of sentinel lymph nodes in solid tumors. *Semin Oncol*. 2002 Jun; 29(3):274-279.
- Esophageal Cancer
- Yanagita S, Natsugoe S, Uenosono Y, Arigami T, Arima H, Kozono T, Funasako Y, Ehi K, Nakajo A, Ishigami S, Aikou T. Detection of micrometastases in sentinel node navigation surgery for gastric cancer. *Surg Oncol*. 2008; 17(3):203-210.
- Tong D, Law S. Extended lymphadenectomy in esophageal cancer is crucial. *World J Surg*. 2013;37(8):1751-1756.
- deSteur WO, Dikken JL, Hartgrink HH. Lymph node dissection in resectable advanced gastric cancer. *Dig Surg*. 2013;30(2):96-103.

- Jiang L, Yang KH, Chen Y, Guan QL, Zhao P, Tian JH, Wang Q. Systematic review and meta-analysis of the effectiveness and safety of extended lymphadenectomy in patients with resectable gastric cancer. *Br J Surg*. 2014 May;101(6):595-604.
- Takeuchi H, Kawakubo H, Takeda F, Omori T, Kitagawa Y. Sentinel node navigation surgery in early-stage esophageal cancer. *Ann ThoracCardiovasc Surg*.2012;18(4):306-313.
- Wang Z, Dong ZY, Chen JQ, Liu JL. Diagnostic value of sentinel lymph node biopsy in gastric cancer: a meta-analysis. *Ann SurgOncol*. 2012;19(5):1541-1550
- Ryu KW, Eom BW, Nam BH, Lee JH, Kook MC, Choi IJ, Kim YW. Is the sentinel node biopsy clinically applicable for limited lymphadenectomy and modified gastric resection in gastric cancer? A meta-analysis of feasibility studies. *J SurgOncol*. 2011;104(6):578-584.
- Yasuda S, Shimada H, Ogoshi K, Tanaka H, Kise Y, Kenmochi T, Soeda J, Nakamura K, Kato Y, Kijima H, Suzuki Y, Fujii H, Tajima T, Makuuchi H. Preliminary study for sentinel lymph node identification with Tc-99m tin colloid in patients with esophageal or gastric cancer. *Tokai J ExpClin Med*. 2001;26(1):15-18.
- Ando N, Ozawa S, Kitagawa Y, Shinozawa Y, Kitajima M. Improvement in the results of surgical treatment of advanced squamous esophageal carcinoma during 15 consecutive years. *Ann Surg*. 2000;232(2):225-32.
- Balalis GL, Thompson SK. Sentinel lymph node biopsy in esophageal cancer: an essential step towards individualized care. *Ann SurgInnov Res*. 2014;8:2. doi:10.1186
- Sano T, Katai H, Sasako M, Maruyama K. Gastric lymphography and detection of sentinel nodes. *Recent Results Cancer Res*. 2000;157:253-8.
- Kitagawa Y, Fujii H, Mukai M, Kubota T, Ando N, Watanabe M, Ohgami M, Otani Y, Ozawa S, Hasegawa H, Furukawa T, Kumai K, Ikeda T, Nakahara T, Kubo A, Kitajima M. The role of the sentinel lymph node in gastrointestinal cancer. *SurgClinNorth Am*. 2000;80(6):1799-1809.
- Thompson SK, Bartholomeusz D, Devitt PG, Lamb PJ, Ruzskiewicz AR, Jamieson GG. Feasibility study of sentinel lymph node biopsy in esophageal cancer with conservative lymphadenectomy. *SurgEndosc*. 2011; 25(3):817-825.
- Kim HK, Kim S, Park JJ, Jeong JM, Mok YJ, Choi YH. Sentinel node identification using technetium-99m neomannosyl human serum albumin in esophageal cancer. *Ann Thorac Surg*. 2011; 91(5):1517-1522.
- Uenosono Y, Arigami T, Yanagita S, Kozono T, Arima H, Hirata M, Kita Y,Uchikado Y, Okumura H, Matsumoto M, Natsugoe S. Sentinel node navigation surgery is acceptable for clinical T1 and N0 esophageal cancer. *Ann SurgOncol*. 2011; 18(7):2003-2009.
- Leong SP: The role of sentinel lymph nodes in malignant melanoma. *SurgClin North Am* 2000; 80: 1741-1757.
- Morton DL, Hoon DS, Cochran AJ, Turner RR, Essner R, Takeuchi H, Wanek LA, Glass E, Foshag LJ, Hsueh EC, Bilchik AJ, Elashoff D, Elashoff R: Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for early-stage melanoma: therapeutic utility and implications of nodal microanatomy and molecular staging for improving the accuracy of detection of nodal micrometastases. *Ann Surg*2003; 238:538-549. discussion 549-550.
- Bruzzi JF, Munden RF, Truong MT, Marom EM, Sabloff BS, Gladish GW, Iyer RB, Pan TS, Macapinlac HA, Erasmus JJ. PET/CT of esophageal cancer: its role in clinical management. *Radiographics*. 2007;27(6):1635-1652.
- vanVliet EP, Heijenbrok-Kal MH, Hunink MG, Kuipers EJ, Siersema PD. Staging investigations for oesophageal cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 2008;98(3):547-557.
- Kato H, Kimura H, Nakajima M, Sakai M, Sano A, Tanaka N, Inose T, Faried A, Saito K, Ieta K, Sohma M, Fukai Y, Miyazaki T, Masuda N, Fukuchi M, Ojima H, Tsukada K, Oriuchi N, Endo K, Kuwano H. The additional value of integrated PET/CT over PET in initial lymph node staging of esophageal cancer. *Oncol Rep*. 2008;20(4):857-862.
- Takeuchi H, Fujii H, Ando N, Ozawa S, Saikawa Y, Suda K, Oyama T, Mukai M, Nakahara T, Kubo A, Kitajima M, Kitagawa Y. Validation study of radio-guided sentinel lymph node navigation in esophageal cancer. *Ann Surg*. 2009;249(5):757-63.

- Kitagawa Y, Fujii H, Mukai M, Kubota T, Ando N, Ozawa S, Ohtani Y, Furukawa T, Yoshida M, Nakamura E, Matsuda J, Shimizu Y, Nakamura K, Kumai K, Kubo A, Kitajima M. Intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymph node sampling in esophageal and gastric cancer. *SurgOncolClin N Am.* 2002;11(2):293-304.
- Ozmen MM, Zulfikaroglu B, Kucuk NO, Ozalp N, Aras G, Koseoglu T, Koç M. Lympho scintigraphy in detection of the regional lymph node involvement in gastric cancer. *Ann R CollSurg Engl.* 2006 Nov;88(7):632-638.
- Gastric Cancer
- Nio Y, Tsubono M, Kawabata K, Masai Y, Hayashi H, Meyer C, Inoue K, Tobe T. Comparison of survival curves of gastric cancer patients after surgery according to the UICC stage classification and the General Rules for Gastric Cancer Study by the Japanese Research Society for gastric cancer. *Ann Surg.* 1993;218(1):47-53.
- Symeonidis D, Koukoulis G, Tepetes K. Sentinel node navigation surgery in gastric cancer: Current status. *World J Gastrointest Surg.* 2014 J;6(6):88-93
- Hartgrink HH, van de Velde CJ, Putter H, Bonenkamp JJ, Klein Kranenbarg E, Songun I, Welvaart K, van Krieken JH, Meijer S, Plukker JT, van Elk PJ, Obertop H, Gouma DJ, van Lanschot JJ, Taat CW, de Graaf PW, von Meyenfeldt MF, Tilanus H, Sasako M. Extended lymph node dissection for gastric cancer: who may benefit? Final results of the randomized Dutch gastric cancer group trial. *J ClinOncol.* 2004;22(11):2069-2077.
- Otsuji E, Kuriu Y, Ichikawa D, Ochiai T, Okamoto K, Hagiwara A, Yamagishi H. Efficacy of prophylactic extended lymphadenectomy with gastrectomy for patients with node-negative advanced gastric carcinoma. *Hepatogastroenterology.* 2008;55(82-83):755-759.
- Memon MA, Subramanya MS, Khan S, Hossain MB, Osland E, Memon B. Meta-analysis of D1 versus D2 gastrectomy for gastric adenocarcinoma. *AnnSurg.* 2011;253(5):900-911.
- Takeuchi H, Kitagawa Y. Sentinel node navigation surgery in patients with early gastric cancer. *Dig Surg.* 2013;30(2):104-111.
- Can MF, Yagci G, Cetiner S. Systematic review of studies investigating sentinel node navigation surgery and lymphatic mapping for gastric cancer. *J LaparoendoscAdvSurg Tech A.* 2013;23(8):651-662.
- Takeuchi H, Kitagawa Y. New sentinel node mapping technologies for early gastric cancer. *Ann SurgOncol.* 2013; 20(2):522-532.
- Zulfikaroglu B, Koc M, Ozmen MM, Kucuk NO, Ozalp N, Aras G. Intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy using radioactive tracer in gastric cancer. *Surgery.* 2005;138(5):899-904.
- Nimura H, Narimiya N, Mitsumori N, Yamazaki Y, Yanaga K, Urashima M. Infrared ray electronic endoscopy combined with indocyaninegreen injection for detection of sentinel nodes of patients with gastric cancer. *Br J Surg*2004; 91:575-579
- Ishikawa K, Yasuda K, Shiromizu A, Etoh T, Shiraishi N, Kitano S. Laparoscopic sentinel node navigation achieved by infrared ray electronic endoscopy system in patients with gastric cancer. *SurgEndosc*2007; 21: 1131-1134
- Miyashiro I, Miyoshi N, Hiratsuka M, Kishi K, Yamada T, Ohue M, Ohigashi H, Yano M, Ishikawa O, Imaoka S. Detection of sentinel node in gastric cancer surgery by indocyaninegreen fluorescence imaging: comparison with infrared imaging. *AnnSurgOncol*2008; 15: 1640-1643
- Tajima Y, Yamazaki K, Masuda Y, Kato M, Yasuda D, Aoki T, Kato T, Murakami M, Miwa M, Kusano M. Sentinel node mapping guided by indocyaninegreen fluorescence imaging in gastric cancer. *AnnSurg*2009; 249: 58-62
- Ishigami S, Natsugoe S, Uenosono Y, Hata Y, Nakajo A, Miyazono F, Matsumoto M, Hokita S, Aikou T. Infiltration of antitumor immunocytosin to the sentinel node in gastric cancer. *J GastrointestSurg*2003; 7: 735-739
- Ryu KW, Lee JH, Kim HS, Kim YW, Choi IJ, Bae JM. Prediction of lymph nodes metastasis by sentinel node biopsy in gastric cancer. *Eur J SurgOncol*2003; 29: 895-899

Güncel Genel Cerrahi Çalışmaları

- Tonouchi H, Mohri Y, Tanaka K, Konishi N, Ohmori Y, Kobayashi M, Watanabe Y, Matsumura K, Takeda K, Kusunoki M. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy during laparoscopic gastrectomy for early cancer. *DigSurg*2003; 20: 421-427
- Isozaki H, Kimura T, Tanaka N, Satoh K, Matsumoto S, Ninomiya M, Ohsaki T, Mori M. An assessment of the feasibility of sentinel lymph node-guided surgery for gastric cancer. *Gastric Cancer*2004; 7: 149-153
- Hiratsuka M, Miyashiro I, Ishikawa O, Furukawa H, Motomura K, Ohigashi H, Kameyama M, Sasaki Y, Kabuto T, Ishiguro S, Imaoka S, Koyama H. Application of sentinel node biopsy to gastric cancer surgery. *Surgery*2001; 129:335-340
- Kitagawa Y, Fujii H, Mukai M, Kubota T, Otani Y, Kitajima M. Radio-guided sentinel node detection for gastric cancer. *Br J Surg*2002; 89: 604-608
- Hundley JC, Shen P, Shiver SA, Geisinger KR, Levine EA. Lymphatic mapping for gastric adenocarcinoma. *AmSurg* 2002; 68: 931-935
- Ichikura T, Morita D, Uchida T, Okura E, Majima T, Ogawa T, Mochizuki H. Sentinel node concept in gastric carcinoma. *World J Surg*2002; 26: 318-322
- Lee JH, Ryu KW, Kim CG, Kim SK, Lee JS, Kook MC, Choi IJ, Kim YW, Chang HJ, Bae JM. Sentinel node biopsy using dye and isotope double tracers in early gastric cancer. *Ann Surg Oncol.* 2006;13(9):1168-1174.
- Mura G, Vagliasindi A, Framarini M, Mazza P, Solfrini G, Verdecchia GM. The sentinel node biopsy in early gastric cancer: a preliminary study. *Langenbecks Arch Surg.* 2006;391(2):113-117.
- Soltész EG, Kim S, Kim SW, Laurence RG, De Grand AM, Parungo CP, Cohn LH, Bawendi MG, Frangioni JV. Sentinel lymph node mapping of the gastrointestinal tract by using in visible light. *Ann Surg Oncol.* 2006;13(3):386-396
- Mueller CL, Lisbona R, Sorial R, Siblino A, Ferri LE. Sentinel Lymph Node Sampling for Early Gastric Cancer-Preliminary Results of A North American Prospective Study. *J Gastrointest Surg.* 2019 Jun;23(6):1113-1121. doi:10.1007/s11605-018-04098-5. Epub 2019 Mar 11. PubMed PMID: 30859424 .
- Takeuchi M, Takeuchi H, Kawakubo H, Kitagawa Y. Update on the indications and results of sentinel node mapping in upper GI cancer. *Clin Exp Metastasis.* 2018 Aug; 35(5-6):455-461. doi: 10.1007/s10585-018-9934-6. Epub 2018 Aug 22. Review. PubMed PMID: 30132238.