



Gastrointestinal Sistem Kanserlerinde Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi

Sentinel Lymph Node Biopsy for Gastrointestinal Cancers

Birkan Birben¹, Elgin Özkan², Barış Zülfikaroğlu¹, Çiğdem Soydal², Mesut Tez¹, Nuriye Özlem Küçük²

¹Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Ankara, Türkiye

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Gastrointestinal kanser (GİK) tedavisinde, lenf nodu durumunun tam olarak değerlendirilmesi hastaların klinik sonuçlarını belirleyen en önemli faktördür. GİK'de sentinel lenf nodu görüntülemesinin faydası erken evre kanserlerde metastaz insidansını ve sentinel lenf nodunun anatomik dağılımını ve fonksiyon koruyucu cerrahinin uygunluğunu belirleyebilmektedir. Sentinel lenf nodu biyopsisinin melanoma ve meme kanserinin etkin tedavisine önemli katkıları bulunmasına rağmen, birçok cerrah gastrointestinal sistemde çok yönlü lenfatik akım ve lenf nodu metastazının yaygın ve rastgele olması nedeniyle fikir ayrılığı yaşamaktadır. Yazımızda gastrointestinal kanserlere yaklaşımda sentinel lenf nodu örnekleme metodları ve klinik uygulamaları hakkında güncel bilgiler derlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Gastrointestinal kanserler, sentinel lenf nodu biyopsisi, mavi boya, gama prob

Abstract

In the treatment of gastrointestinal cancer (GIC), the exact assessment of the lymph node status is the most important factor in determining the clinical outcome of patients. The benefit of sentinel lymph node imaging in GIC is that it can determine the incidence of metastases in early stage cancers and the anatomical distribution of the sentinel lymph node and the appropriateness of the functioning surgeon. Although sentinel lymph node biopsy has significant contributions to the effective treatment of melanoma and breast cancer, many surgeons are divergent because of multifaceted lymphatic flow and lymph node metastasis in the gastrointestinal tract. In this review, we discussed the sentinel lymph node sampling methods and current information about clinical applications in gastrointestinal cancers.

Keywords: Gastrointestinal cancers, sentinel lymph node biopsy, blue-dye, gamma prob

Giriş

Gastrointestinal kanser (GİK) tedavisinde, lenf nodu durumunun tam olarak değerlendirilmesi hastaların klinik sonuçlarını belirleyen en önemli faktördür. Cerrahi onkolojide sentinel lenf nodu (SLN) prosedürünün gelişmesi GİK ameliyatında klinik uygulamaya bir pencere açmıştır (1). SLN biyopsisi nodal durumun minimal invaziv değerlendirilmesine izin verir. GİK'de SLN görüntülemesinin faydası erken evre kanserlerde metastaz insidansını ve sentinel lenf nodunun anatomik dağılımını ve fonksiyon koruyucu cerrahinin uygunluğunu

belirleyebilmektedir. SLN biyopsisinin melanoma ve meme kanserinin etkin tedavisine önemli katkıları bulunmasına rağmen, birçok cerrah gastrointestinal sistemde çok yönlü lenfatik akım ve lenf nodu metastazının yaygın ve rastgele olması nedeniyle fikir ayrılığı yaşamaktadır (2,3,4,5). Soliter metastazların retrospektif incelenmesinde özofagus kanserlerinde %50-60 ve mide kanserlerinde %20-30 skip metastazların olduğu bulunmuştur (6,7). Bu klinik gözlemlere dayanarak, Japonya'da klinik lenf nodu negatif olgularda bile 3 bölge lenf nodu diseksiyonu ile beraber özofajektomi; D2 lenf nodu diseksiyonu ile

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Elgin Özkan, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 312 595 64 45 E-posta: ozkanelgin@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-8543-0744

©Telif Hakkı 2017 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

birlikte gastrektomi ve rektal kanserde lateral lenf nodu diseksiyonu ile beraber genişletilmiş lenfadenektomi standart prosedürler olarak uygulanmıştır (8,9,10). Ancak randomize çalışmalarda bu tür agresif işlemlerde morbidite ve mortalitede önemli bir artış gösterilmiştir (11,12). Fakat Taiwan'da yapılan bir randomize kontrol çalışmada D3 diseksiyon yapılan hastalar ile D1 diseksiyon yapılan hastalar karşılaştırılmış, kısa ve uzun dönemde yaşam kalitesinde önemli bir fark saptanmamıştır (13). Yine yapılan bir çok çalışmada pilor koruyucu gastrektomi ve sınırlı lenfadenektominin klasik distal gastrektomiye göre postoperatif yaşam kalitesinin daha iyi olduğu gösterilmiştir (14,15,16,17). Bu bilgiler ışığı altında yazımızda GİK yaklaşımda SLN örnekleme metodları ve klinik uygulamaları hakkında güncel bilgiler derlenmiştir.

Sentinel Nod Saptama Teknikleri

Mavi boya ve radyokolloid metodu karşılaştırılması:

Lenf kanalından sentinel noda doğru boya göçü oldukça hızlı olduğundan mavi boya yöntemi aslında intraoperatif bir tekniktir. Efferent lenf kanalının hazırlanma süresi asgari düzeyde tutulmalıdır. Hazırlığın uzun sürmesi halinde ikinci, üçüncü ve sonraki düğümlerde mavi boyanma riski artacaktır. Travmatik bir hazırlanma aferent lenf kanalının parçalanmasına ve operatif alanın mavi boya ile yaygın kontaminasyonuna neden olabilir ve sentinel nodun tespitini zorlaştırabilir. Alternatif lenfatik drenajın bu yöntemle görüntülenmesi zordur. Bu tekniğin diğer bir dezavantajı anaflaktik reaksiyonları indüklemeye olasıdır. %1,5'ine kadar değişen derecelerde alerjik olaylar bildirilmiştir (18). Bununla birlikte radyokolloid yöntemi ile karşılaştırıldığında uygulaması daha kolay ve daha ucuzdur.

Radyofarmasötik ajanlar ile SLN biyopsisi 1993 yılında ilk kez Krag ve ark. tarafından meme kanserli olgularda tanımlanmıştır (19). Özellikle GİK'lerde radyokolloid yöntemi ile daha başarılı sonuçlar elde etmek için daha fazla deneyim gerekli gibi görünmektedir. Özofagus ve rektum gibi organlarda anatomik kör noktalar yüzünden SLN'nin gerçek zamanlı gözlemi neredeyse imkansızdır. Bu nedenlerden ötürü, üst gastrointestinal sistem üzerine çalışan araştırmacılar, radyokolloid ya da kombinasyon görüntüleme ajanlarını önermektedirler (20,21,22). Cerrahi işlemde bir süre önce (2-24 saat), tümörün etrafına radyoizotop enjekte edilir. Farklı kolloidlerin lenf nodundaki migrasyon kinetiği ve tutulumu parçacık boyutuna göre önemli derecede değişebilir (23). Ameliyat öncesinde lenfosintigrafik görüntüleme yapıldıktan

sonra intraoperatif olarak sentinel nodun saptanması gamma prop yardımı ile yapılır. Son yıllarda mavi boya ve radyokolloid yöntemini tamamlayıcı teknikler ile SLN'yi görme eğilimi artmaktadır. Morrow ve ark., bir cerrah tarafından yapılan olguların sayısını sentinel nod tespiti için en önemli öngörücü olarak tespit etmişlerdir (24).

Lenf oluşumu ve interstisyel basınç, enjekte edilen maddenin hacminden etkilenir. Bu, en azından kısmen, farklı hacimlerde enjekte edilen çalışmalarda bulunan algılama hızlarındaki değişimi açıklayabilir (25). Radyokolloid retansiyonunun kapasitesi de malign infiltrasyon derecesine göre belirlenmektedir. Yaygın tümöral infiltrasyon lenf nodunun histolojik yapısını bozarak lenfatik drenajı engelleyebilmektedir. Birkaç yazar yanlış negatif lenf nodlarının yaygın tümör infiltrasyonu gösterdiğini bildirmiştir (26).

Özofagus Kanselerinde Sentinel Lenf Nodu Görüntülemesi

Erken lenfatik metastaz özofagus kanserinin bir özelliğidir. Özofagustaki tümörler çoğunlukla ileri evrelerde tespit edildiğinden, klinik olarak belirgin nodal metastazı olmayan özofagus kanserli hasta sayısı sınırlıdır. Özofagusun lenfatik drenajı, lamina mukoza ve submukozadaki geniş ve karmaşık lenf ağıyla sağlanır. Olguların %80'inden fazlasında en az 1 SLN bölgesel lenf nodlarının ikinci veya üçüncü bölümünde bulunur. SLN'deki bu karakteristik dağılım özofagustan çıkan çok yönlü lenfatik drenaj yollarına atfedilir (27,28,29). Japonya'da torasik özofagus kanserlerinde geniş yayılımı ve öngörülemeyen metastatik paternleri nedeniyle üç alan radikal lenf nodu diseksiyonu ile beraber genişletilmiş transtorasik özofagektomi standart prosedür olarak uygulanmaktadır. Servikal özofagus kanserlerinde üst mediastinel lenf nodu diseksiyonu endikasyonları ve abdominal özofagus kanserlerinde alt mediastinel lenf nodu diseksiyonu endikasyonları tartışmalıdır. SLN görüntülemesi, nod durumuna bağlı olarak seçici lenfadenektomi için önemli bilgi sağlayacaktır (8,30). SLN çalışmalarının çoğunda skuamöz hücreli karsinomda SLN dağılımının rastgele (servikal, torasik ve abdominal) olduğu, ancak adenokarsinomda dağılımın nispeten periözofageal dokuda ve abdominal bölgede olduğu gösterilmiştir. Burian ve ark. gastroözofageal (GE) bileşkedeki adenokarsinomlu hastalarda SLN haritalama tekniğinin uygulanabilir ve güvenilir olduğunu göstermiştir. Takeuchi ve ark. SLN haritalama ve biyopsi tekniğinin distal özofagus ve GE bileşkedeki adenokarsinomlarda uygulanabilir ve güvenilir olduğunu

vurgulamışlardır (31). Neoadjuvan kemoradyoterapi alan hastalarla ilgili yapılan iki ayrı çalışmada Thompson ve ark. neoadjuvan tedavi uygulanan ve uygulanmayan hastalar arasında SLN belirlenmesinde ve zorluğunda herhangi bir fark bulamamışlardır ancak Uenosono ve ark. neoadjuvan kemoradyoterapi alan hastalarda SLN uygulamanın kabul edilemez olduğunu vurgulamıştır (32,33).

Klinik Uygulama

Klinik olarak belirgin lenf nodu metastazı olan olgular bu teknikten muaf tutulur. Sentinel havzayı içeren seçici ve modifiye lenfadenektomi NO özofagus kanserlerinde uygulanabilir ve klinik olarak faydalı olmalıdır. Klinik olarak T1 özofagus kanserinde bu teknik uygunken T3 ve T4 özofagus kanserlerinde lenfatik drenajın tıkanması ve yüksek yanlış negatiflik oranları nedeniyle uygulanmamaktadır. Takeuchi ve ark. tarafından yapılan T1N0 ve T2N0 özofagus kanserli 75 hastalı bir seride SLN tespit oranı %95 ve doğruluk oranı %94 olarak bulunmuştur (31,34). Kitagawa ve ark. deneyimlerine göre, cT1N0 özofagus kanserlerinde klinik olarak saptanamayan mikrometastazlar sentinel havzada sınırlı olma eğilimindedir (34). İnvaziv prosedürlerin morbiditeyi arttırması ve ameliyat sonrası yaşam kalitesini düşürmesi nedeniyle SLN durumuna bağlı klinik NO (kNO) özofagus kanserlerinde seçici lenfadenektomi makul bir cerrahi yaklaşım olarak görülmektedir (30).

Mavi boya Uygulaması

Torasik özofagustaki bölgesel lenf nodlarının antrakozis ile boyalı olması nedeniyle mavi lenf nodlarının belirlenmesinin zor olacağından boya yöntemi uygulanabilir değildir. Ayrıca boya yöntemi ile lenfatik yolun gerçek zamanlı gözlemlenmesi primer alanın cerrahi mobilizasyonu olmadan imkansızdır. Mobilizasyon primer lezyondan olan aktif lenfatik akımı tahrip eder. Bu nedenle özofagus kanserinde SLN haritalanmasında radyokolloid yöntemi tercih edilmiştir (27,35). Ancak Bhat ve ark. tarafından intraoperatif metilen boya ile yapılan 32 hastalı bir seride nodal metastazları tahmin etmede metilen mavisini kullanılan SLN tekniğinin doğruluğunun, radyokolloid uygulaması ile kıyaslanabilir olduğu ifade edilmiştir (36).

Radyokolloid Madde Uygulanması

Avrupa'da yaygın olarak kullanılan Tc-99m ile işaretli albumindir (parçacık boyutu <80 nm) (37,38). Buna karşılık, ABD'de en çok kullanılan Tc-99m işaretli sülfür kolloid olup, daha büyük parçacık boyutu ile karakterizedir (39). Japonya'da en yaygın kullanılan, parçacık boyutları diğer kolloidlerden daha büyük olan

Tc-99m kalay kolloiddir (27). Aikou ve ark. 100 nm kalay kolloidin büyük bir molekül olması ve lenfte birikiminin uzun olması nedeniyle en uygun bileşik olduğunu göstermişlerdir (22).

Ameliyattan bir gün önce, endoskopik ponksiyon iğnesiyle primer lezyon etrafındaki submukozal alan içerisine 4 kadrana 2,0 mL'lik (150MBq) radyokolloid madde enjekte edilir. Radyoaktif madde 1-2 saat içinde SLN'ye geçmektedir.

Lenfosintigrafi

Radyokolloid madde uygulamasından 3 saat sonra gamma kamera ile anterior ve posterior pozisyonlarda elde edilen preoperatif lenfosintigrafi, özofagus kanserinde primer lezyondan uzak beklenmedik bölgelerdeki sentinel lenf nodlarının saptanmasında faydalıdır (22).

Tomografi

Son zamanlarda bazı gruplar çeşitli malignitelerde SLN haritalaması için tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT) kullanımı bildirmiştir. Bu çalışmalarda SLN için SPECT'nin üç boyutlu görüntüleme ile kesin lokasyon belirlediğini ve özofageal kanserlerde bile SLN tespiti ve lokasyonunu arttırabileceği vurgulanmıştır (40). Günümüzde SPECT kameralara bilgisayarlı tomografinin (BT) eklenmesi ile SPECT/BT hibrid görüntüleme sistemleri, SLN'nin belirlenmesinde daha etkin bir şekilde kullanılır hale gelmiştir.

Pozitron emisyon tomografi/BT (PET/BT) hibrit sistemlerindeki son gelişmelere rağmen çeşitli araştırmacılar, F-18 fluorodeoksiglukoz ile yapılan PET/BT görüntülemenin, özofagus kanseri mikrometastazı gibi subklinik nodal metastaz tespitinde sınırlı duyarlılığa sahip olduğunu bildirmiştir (41,42,43,44).

İntraoperatif Sentinel Lenf Nodu Örneklenmesi

Servikal bölgede bulunan sentinel lenf düğümleri perkütan gama prob tarama ile tanımlanabilir. Bu düğümler daha az invaziv bir prosedür ile rezeke edilebilir. Abdominal sentinel lenf düğümlerinin tespiti ve örneklenmesi mümkündür. Bununla birlikte, mediastinel sentinel lenf düğümlerinin örneklenmesi karmaşık ve invazivdir. Çünkü torakal özofagus mobilizasyonu gerektirir. Ek olarak primer lezyondan saçılan radyoaktif gama ışınları gama prob ile tarama için bir engel oluşturmaktadır (34). Genel olarak intraoperatif sentinel nod örneklemesini bölgesel lenf nodu diseksiyonu ile beraber özofajektomi takip eder. Masada rezeke edilen spesimdeki rezidüel SLN gama prob ile araştırılır ve tüm SLN'ler intraoperatif patolojik izlem için gönderilir.

Lenf nodu diseksiyonundan sonra mediasten ve abdominal kavitede SLN olmadığı insizyon yerinden veya torakoskopik veya laparoskopik portlardan gama prob yardımıyla özenle teyit edilir.

Lenf Nodu Metastazının Değerlendirilmesi

İmmünohistokimyasal nodal mikrometastaz, kNO özofagus kanseri olan hastalarda önemli prognostik bir göstergedir (45,46,47). Özofagus kanserinde SLN haritalaması açıkça diğer görüntüleme tekniklerinden daha invaziv olmasına rağmen, SLN'nin hastanın sağkalımını etkileyebilecek nodal mikrometastazı göz ardı edilemez. Günümüzde, SLN biyopsisinin kNO erken özofagus kanseri hastalarında diğer görüntüleme yöntemlerine göre mikrometastazı daha doğru ve uygun maliyetli saptadığı düşünülmektedir. Dizi rapor, bölgesel lenf nodlarındaki mikrometastazların konvansiyonel hematoksilen eozin (H&E) boyama ile göz ardı edildiğini ortaya koymuştur (48,49). İki büyük deney ile özofagus kanserlerinde SLN biyopsisinin pratik uygulaması araştırılmıştır. Kato ve ark., squamoz hücreli karsinomda, 25 hastada endoskopik olarak enjekte edilen Tc-99m işaretli kolloidal rhenium sülfid kullanarak %92 tespit oranları bildirmişlerdir. İşlemin duyarlılığı %86,7'dir. İlerlemiş hastalığı olan iki hastada, SLN biyopsisi ile nodal metastaz saptanamamış ve yanlış negatif %13,3 oranında sonuçlanmıştır. Rutin H&E boyama ile negatif lenf nodlu hastaların %50'sinde, yanlış negatif hastalar da dahil olmak üzere immünohistokimyasal inceleme ile mikrometastazlar saptanmıştır (50). Dahası, H&E boyamadan ziyade immünohistokimyanın özofagus kanserli hastalarda lenf nodu metastazının saptanmasında duyarlılığı arttırdığı bildirilmiştir (33).

Mide Kanselerinde Sentinel Lenf Nodu Görüntülemesi

Lenf nodu tutulumu gastrik karsinomda önemli bir prognostik faktördür. pT1 tümörlerde %2-8 nodal metastatik hastalık saptanmıştır. Bu oran pT2 tümörlerde %50'ye kadar artmaktadır (51). Beklenmedik skip metastazlar primer lezyonun anormal drenajı ile açıklanabilir. Mide kanseri olgularında, sentinel lenf nodlarının %5-10'u ikinci kompartmanda bulunur. Alt mideden lenfatik drenaj yolları oldukça karmaşıktır. Sentinel lenf nodlarının dağılımı her hastaya özeldir ve lenfatik haritalama yapılmadan öngörülemez (34). Japonya'da mide kanserinde erken evre hastalık insidansı büyük oranda artmış olduğu için tedavide eğilimler endoskopik mukozal veya submukozal rezeksiyon ve minimal invaziv cerrahiye kaymaktadır (4,52). Erken

evre kanserlerde SLN haritalamasının uygulanması için lenfatik sistem ile ilgili, gastrointestinal sistemden gelen komplike lenfatik akım, sık skip metastaz, mikrometastaz varlığı ve ameliyat esnasındaki frozen uygulamasının doğruluğu gibi bazı sorunlar vardır (22). 2001-2009 yılları arasında SLN uygulaması yapılan 2684 mide kanseri hastasını inceleyen 46 çalışmayı kapsayan bir meta-analizde yazarlar saptama oranını ve duyarlılığını sırasıyla %97,5 ve %87,8 olarak bildirdiler ve SLN incelemesinin, düşük duyarlılık ve çalışma heterojenitesi nedeniyle klinik olarak geçerli olmadığını ileri sürdüler. Ayrıca SLN açısından duyarlılığın ancak 4 den fazla lenf bezi toplandığında arttığını bildirdiler (53). Daha yakın zamanlarda, Japon Klinik Onkoloji Grubunun Gastrik Kanser Cerrahi Çalışma Grubu'ndan çok merkezli prospektif bir çalışma yayınlandı. Bu çalışma yanlış negatif oranların yüksek olduğunu, cerrah açısından öğrenme eğrisinin gerektiğini ve frozen incelemede tek kesit değerlendirmenin SLN metastazlarının saptanmasında yetersiz olduğunu ortaya koymuştur. Bu sınırlamaları aşmak için Japonya Cerrahi Derneği Sentinel Nod Haritalama grubu ölçekli çok merkezli prospektif bir çalışma gerçekleştirmiştir. SLN haritalamasında çok sayıda olgu (>30 olgu) yapan 12 yetenekli kurum çalışmaya dahil edilmiştir. Bu çalışmaya T1-2N0M0 ve <4 cm gastrik kanserleri olan 397 hasta dahil edilmiştir. Yanlış negatif oranı %1 olarak bulunmuştur. Bu yanlış negatif 4 hastanın 3'ünde patolojik lenf metastazı sadece lenfatik havza içerisindeydi. Bu sonuçlara göre SLN bazlı cerrahiden ziyade SLN havzayı içeren cerrahinin erken evre gastrik kanserlerde uzman kurumlar tarafından uygulanması önerilmiştir (54).

Klinik Uygulama

Klinik olarak belirgin lenf nodu metastazı olan olgular hariç tutulmalıdır, çünkü bu tekniğin amacı, klinik olarak tespit edilemeyen lenf nodu tutulumunu tanımlamaktır. Klinik olarak T3 ve T4 tümörler lenfatik drenaj yollarının tıkanıp yolu değiştirebileceği için hariç tutulmalıdır. Klinik olarak T1/T2N0M0 ve <4 cm tümörler bu teknik için uygundur (34).

Mavi Boya Uygulaması

Görünürlüğü nedeniyle çok kullanışlıdır. Basit, ucuz bir teknik olmakla birlikte intraoperatif olarak sadece SLN'yi değil lenf damarlarını da boyamaktadır (55,57). Boya uygulaması tümörün çevresine operasyon esnasında subseröz yada preoperatif endoskopik yolla submukozal yapılabilir. Literatürde iki yöntemle elde edilen sonuçlar farklı değildir (57,58). Endoskopik submukozal boya uygulaması laparoskopik SLN ile birlikte önerilir çünkü

ameliyat sırasında tümör belki palpe edilebilir (59,60). Boyanın intraoperatif subseröz uygulanması lenfatik akımı değiştirmemek için mobilizasyon öncesi yapılır (61). Enjeksiyon tümörün etrafında çevresel olarak 4 kadrandan yapılır. Boya enjeksiyonundan kısa bir süre sonra renkli lenf noduna giden lenf kanalları da görünür hale gelir. Boya uygulamasının maliyet etkinliği ve SLN'yi göstermedeki faydalarına rağmen, kalın yağ dokusu olan hastalarda yanlış negatif oranını yüksek olması nedeniyle kullanımı uygun değildir (55,60).

Mavi boyalar çıplak gözle görülebilir olduklarından indosiyenin yeşilinden (İCG) daha fazla kullanılmıştır. Ancak özellikle Japonya'da alerjik reaksiyonları nedeniyle İCG mavi boyaların yerini almıştır. İCG'nin düşük görünürlüğü nedeniyle başlangıçta sensitivitesi ve saptama oranları düşükken infrared ışık (ray) elektronik endoskopi (İREE) sistemin gelişmesiyle beraber sensitivitesi ve saptama oranları artmıştır. İREE'nin İCG ile beraber SLN belirlemede kullanılması, kalın yağlı dokularda yüksek duyarlılık ve hassasiyetle uygulanabilme imkanı vermiştir (57,60,62).

Radyokolloid Madde Uygulaması

Kitagawa ve ark.'nın deneyimlerine göre Tc-99m ile işaretli kalay kolloid 2 saatte sentinel lenf nodlarına göç eder ve 20 saatten fazla orada kalır. Ameliyattan bir gün önce, 2 mL radyokolloid madde primer tümörün submukozal tabakasına 4 kadrana endoskopik iğneyle enjekte edilir (34). Alternatif olarak Tc-99m işaretli fitat da kullanılabilir. Metodun en büyük avantajı, radyoaktivitenin yoğunluğunu objektif olarak ölçmesi ve kalın intraperitoneal yağ dokusu içinde dahi lenf nodlarının göreceli olarak daha yoğun radyoaktivite tutması ve radyoizotop maddenin nispeten uzun süre SLN içerisinde kalmasıdır, bu nedenle laparoskopik cerrahi için tercih edilir (57,60). Radyokolloid yöntemi, boya yöntemine göre daha yüksek duyarlılık ve özgülüğe sahiptir (63,64). Ancak radyokolloidler göreceli olarak daha yüksek maliyetlidir ve radyoaktivite nedeni ile özel kontrollü bölgeler gereklidir.

Mavi Boya ve Radyokolloid Yönteminin Birlikte Kullanılması

Günümüzde erken mide kanseri olan hastalarda SLN'nin saptanması için en güvenli yöntem olduğu düşünölmektedir (57,59,65). Radyokolloid madde ameliyattan bir gün önce tümör etrafına submukozal olarak 4 kadrana uygulanır ve boya, ameliyat sırasında açık cerrahide subseröz, laparoskopik cerrahide endoskopik submukozal yolla uygulanır

(63,64). Hayashi ve ark.'nın yaptığı çalışmada her iki yöntemin de yardımcı yöntemler olduğu ve her ikisinin kombinasyonunun yanlış negatiflikleri azaltması ve saptama oranlarını arttırması nedeniyle, birlikte kullanılması önerilmektedir (66). Son zamanlarda farklı bir floresans görüntöleme yöntemi geliştirilmiştir. Fotodinamik boya kullanılarak indosiyenin hareketi ve lenf nodlarında tutulumu floresans ışık dedekte eden sistemlerde görüntülenebilmektedir (67). Bu yöntemin gelecekte gastrointestinal sistem kanselerinde lenf nodu saptanmasında standart yöntem olacağı düşünölmektedir.

Tomografi

SPECT kullanılarak SLN'lerin ameliyat öncesinde görüntülenmesi ile SLN saptama oranı halen geleneksel radyokolloid ve mavi boya kombinasyon tekniğinden nispeten daha düşöktür (68).

İntraoperatif Sentinel Lenf Nodu Değerlendirilmesi

İntraoperatif değerlendirme için, gastrokolik ligaman mideden olası lenfatik akım yönlerini görselleştirmek için bölünmelidir. Mavi boya intraoperatif endoskopi kullanılarak, radyoaktif maddenin preoperatif enjeksiyonuyla aynı şekilde uygulanır. cT1N0 mide kanseri için, primer lezyon serozal taraftan daima palpe edilebilir değildir. Maddenin doğru şekilde enjekte edilmesi subserozal yaklaşımla kolay değildir. On beş dakika içinde mavi lenfatik damarlar ve nodlar tespit edilebilir. Boya metodunda, yoğun yağlı bölgelerdeki kör noktalar ve hızlı geçiş zamanı gibi kısıtlamalar olmasına rağmen, mavi boya lenfatik damarları görselleştirmek için kullanılıştır. Aynı zamanda taşınabilir bir gama prob, radyoaktif sentinel lenf nodunun yerini belirlemek için kullanılır. Lenfatik haritalama için ikinci bir yaklaşıml eklenerek, tek bir ajan kullanımından ortaya çıkan teknik hatalar azaltılır. Mavi boya uygulaması görsel lenfatik damarların gerçek zamanlı gözlemine izin verirken, radyokolloid yöntemi gama prob ile tamamen çıkartılmış sentinel lenf düğümlerinin teyit edilmesini sağlar (34).

Lenf Nodu Metastazının Değerlendirilmesi

Rezeke edilen lenf nodunun tek bir bölümünün geleneksel histopatolojik incelemesi uygun değildir. Lenf nodu metastazının tanısıl doğruluğunun arttırılması için H&E ile yapılan çok seri değerlendirme önerilmiştir (54,57,69). Mikrometastazları belirlemek ve yanlış negatiflik oranlarını azaltmak için H&E'nin negatif olduğu durumlarda, duyarlılığı daha yüksek olan immünhistokimya tekniği ve revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) uygulanmıştır

(39,54,60). Mikrometastazları belirlemek için geleneksel RT-PCR yöntemi, süre gerekliliği nedeniyle cerrahi sırasında hızlı tanı için uygun değildir (60) ancak moleküler biyolojik tekniklerdeki son gelişmeler, tespit süresini 30-40 dk.'ya düşürmüştür (57). Sentinel lenf nodunda mikrometastazı olan hastalarda lenf nodu metastazı primer tümör etrafındaki bölgesel alanda sınırlı olma eğilimindedir. Bu nedenle preoperative tanı yöntemleri ve ameliyat sırasında SLN'den frozen kesit yöntemiyle immünohistokimyasal değerlendirme ile lenf nodu metastazı saptanmaz ise bazı hastalarda sentinel nod haritalama yöntemi kullanılarak lenfadenektomi daraltılabilir (21). Değerlendirme neticesinde erken evre gastrik kanserlerde pozitif sentinel lenf düğümü saptanırsa geleneksel D2 gastrektomi uygulanır, sentinel lenf düğümü negatif ise sentinel havza diseksiyonu ile beraber pilor koruyucu gastrektomi segmental rezeksiyon, wedge rezeksiyon ve sınırlı proksimal gastrektomi uygulanabilir (34).

Kolon ve Rektum Kanserlerinde Sentinel Lenf Nodu Görüntülemesi

Evre 1 ve 2 hastalar sadece cerrahi ile potansiyel olarak tedavi edilirken, nod negatif hastaların %30'una yakınında nüks hastalık gelişir ve kolon kanseri nedeniyle ölürlür. Bunun nedenleri belirsizdir, ancak cerrahi rezeksiyonun kalitesi ve patolojik incelemesine bağlı olabilir. Kolektomi sırasında yeterli lenfadenektomi doğru evrelemenin vazgeçilmez bir bileşenidir (22). Hem Amerikan Kanser Komitesi (AJCC) hem de Kansere Karşı Uluslararası Birlik, her spesimde en az oniki lenf nodunun değerlendirilmesini önermektedir (70,71). Uygun sayıda lenf nodu çıkartılsa bile anormal lenf nodu drenajı olabilir ve böylece metastaz içeren lenf nodları standart lenfadenektomi kapsamı dışında kalabilir. Bilchik ve Trocha rezeksiyon anında lenfatik haritalama yapılan kolon kanseri hastalarında yüksek oranda (%29'a kadar) anormal drenaj göstermiştir (72). Tümör negatif lenf düğümlü kolon kanseri hastalarında tekrarlama oranının %25 olması, yetersiz evreleme, kaçırılmış okült hastalığı veya anormal lenfatik drenaj yollarını göstermektedir. Tüm bu olasılıklar lenfatik haritalama ve SLN biyopsisi ile ele alınmaktadır. SLN haritalaması, sadece nodal mikrometastazları tanımlayamaz, aynı zamanda patolojik tarafından incelenecek tümörden drene olan lenf nodlarının sayısını da artırır (22). İlk uygunluk çalışmasından bu yana SLN haritalamasını kolorektal kanserler için oldukça doğru ve güçlü bir kademelendirme tekniği olarak doğrulayan çok sayıda yayın bulunmaktadır (73,74,75,76,77,78).

Klinik Uygulama

Nodal metastazların tanınması doğruluğu, yaşam beklentisi ve uygun tedavi planı için kritik önemini korumaktadır. Hastalığın barsak duvarına sınırlı olduğu hastalar için tek başına cerrahi uygulama, tedavi edici olarak kabul edilse de (AJCC evre 1 ve 2), hastalık barsak duvarının ötesine ve drene olan lenf düğümlerine yayıldığında (AJCC evre 3) hayatta kalma oranı yaklaşık %25 ile %35 oranında belirgin şekilde azalmaktadır. Cerrahi rezeksiyondan sonra adjuvan kemoterapi ilavesinin, nodal metastazlı hastaların üçte birinden fazlasında küratif olduğu gösterilmiştir (79,80). Minimal invazif ve modifiye cerrahide kolon kanserinde SLN görüntülemesi kolonun anatomik ve fonksiyonel ilişkileri nedeniyle sınırlı etkiye sahiptir. Ancak anormal lenfatik drenajın belirlenmesi planlanan rezeksiyon genişliğinin doğrulanmasında yararlıdır (34).

Mavi Boya Uygulaması

İntraoperatif subserozal boya yöntemi kolon kanserinde SLN saptanmasında popüler bir prosedürdür. Laparotomi sırasında, tümörün yeri palpasyon ile manuel olarak veya kolonoskopi sırasında polipektomi uygulanan hastalarda endoskopik boya ile görsel olarak tanımlanır. Kolonun tümörlü kısmı, yan peritoneal bağlar ve herhangi mevcut yapışıklıklar açılarak mobilize edilir. Lenf nodlarına giden mezenterik lenfatik yollardaki aksamayı önlemek için mezenterik örten peritonu kesmekten kaçınmak gerekir. Tümör izole edildikten sonra, 1-2 mL boya tümör etrafına subserozal alana çevresel olarak enjekte edilir. Boyanın mezenter yüzeyine dökülmemesine veya barsak lümenine enjekte edilmemesine özen gösterilmelidir. Boyanın intraluminal enjeksiyonu primer tümörden uzak bir yerde, emilime bağlı olarak gerçek olmayan sentinel lenf nodlarını gösterebilir. Bu durum Joosten ve ark.'nın yaptığı çalışmada görüldüğü gibi, daha yüksek yanlış negatif ve daha düşük doğruluk oranlarına neden olabilir (81). Genellikle enjeksiyondan 5-10 dakika sonra, mavi boya lenfatik yollarla yakındaki mezenterik lenf nodlarına gider ve soluktan mavi renge döner. Mavi boya lenfatik damarlar ve lenf nodları boyunca hızlıca dolaşır ve gerçek lenf nodları mavi renklerini kaybedebilir. Bu olay, düğümlerin ameliyat sırasında tanımlanmaları esnasındaki dikiş ile işaretlenmelerinin önemini ortaya koyar. Operasyon sırasında 1 veya daha fazla sentinel lenf düğümünün in-vivo belirlenmesinin gerçekleştirilememesi durumunda, ek olarak 1-2 mL boya, eks vivo enjekte edilebilir.

Radyokolloid Madde Uygulaması

Özofagus kanserlerinde olduğu gibi rektal kanserlerde de anatomik durumdan dolayı boya yöntemi ile lenfatik haritalama pratik değildir. Özofagus ve rektum gibi organlarda primer bölgenin cerrahi mobilizasyonu olmaksızın, boya kullanılarak lenfatik yolun gerçek zamanlı gözlemlenmesi zor olur. Ancak mobilizasyonun kendisi primer alan kaynaklı aktif lenfatik akımı yok eder. Bu sebeplerden dolayı rektal kanserlerde SLN haritalaması için radyokolloid yöntemi ve boya ile kombinasyon yöntemi tercih edilmiştir. Operasyondan önceki gün 20-40MBq Tc-99m işaretli nanokolloid endoskopik olarak tümörün çevresine submukozal olarak 2 ila 4 enjeksiyon şeklinde uygulanır. Enjeksiyonu takiben erken sintigrafik görüntüleme yapılarak tümörün yakınında aktivite izlendiği ve karın içerisine dağılmadığı kontrol edilir. Sentinel lenf nodlarını saptamak amacı ile ise 3. saatte geç sintigrafik görüntü elde edilir. Ertesi gün operasyon sırasında gamma prob ile sentinel nod saptanabilir. Ayrıca intraoperatif gama kamera ile sintigrafisi de yapılabilir (34,82).

İntraoperatif Sentinel Lenf Nodu Örnekleme

Bilchik ve ark. kolorektal kanserde SLN'nin belirlenmesinde en iyi teknik olarak boya ve radyokolloid madde kombinasyon yöntemini önermektedirler (74). Bu tekniğin doğru evrelemeyi arttırması ve gereksiz lenf nodu diseksiyonunun getirdiği morbiditeyi azaltması nedeniyle giderek daha popüler hale geleceğini vurgulamışlardır. Ameliyat öncesi tümörün yaklaşık yeri kolonoskopi raporuna göre kaydedilir. Laparotomi sırasında hastalığın genişliği ve primer tümörün yeri belirlenmiştir. Kolonun tümörlü bölgesi lateral peritoneal bağlar serbestleştirilerek mobilize edilir. Mezenterik lenfatik yollarda herhangi bir bozulmayı önlemek için mezenterik peritonda minimal diseksiyon yapılır (74,83). Mavi boya tümörün etrafına çevresel olarak subserozal enjekte edilir. İlk 4 boyalı lenf nodu SLN olarak belirlenir. Takiben standart onkolojik rezeksiyon drene olan lenf nodlarını ve tüm sentinel lenf nodlarını içerecek şekilde uygulanır. Orta ve alt rektal kanserleri için mavi boya rijit skopi yardımıyla submukozal enjekte edilir (23).

Lenf Nodu Metastazının Değerlendirilmesi

Lenf düğümleri, sadece H&E tekniği gibi standart patolojik tekniklerle analiz edildiğinde, hastaların %30'u, beş yıl içinde lokal ya da uzak metastazlarla başvuracaktır (84,85). Retrospektif bir Kore çalışmasına göre, immünohistokimyasal tekniğin izole tümör hücrelerini saptamada H&E'den daha etkili olduğu saptanmıştır

(86). Sentinel lenf nodunun immünohistokimyasal olarak tanımlanması H&E boyamadan daha duyarlıdır, ancak izole tümör hücrelerinin bulunmasında moleküler prosedür immünohistokimyondan daha spesifik ve daha doğrudur (87). Bölgesel lenf düğümlerinde tümör hücrelerinin moleküler bulguları nod negatif kolorektal kanserli hastalarda artmış rekürren hastalık riski ve kötü sağkalımla ilişkilidir. İmmünohistokimya ve RT-PCR gibi moleküler tarama tekniklerinin kullanılması ile rutin histopatolojik incelemede nod negatif kolorektal kanserli hastaların %25-50'sinde çeşitli çalışmalarda okkült tümör hücreleri saptanmıştır (88,89). İki büyük uluslararası prospektif çalışma mikrometastatik nodal hastalığın net bir negatif prognostik etkisini göstermiştir. Dört yıllık hastalısız sağkalım %94'ten %78'e düşmüştür (90). Liefers ve ark. RT-PCR yöntemi kullanarak, incelenen evre 2 kolorektal kanserli hastaların %54'ünde mikrometastaz tespit etmiştir ve 5 yıllık sağkalım oranları karşılaştırıldığında mikrometastazı olan grupta sağkalım %50, mikrometastazı olmayan grupta sağkalım %91 olarak anlamlı istatistiksel fark saptanmıştır (91). Bilchik ve ark. H&E, immünohistokimya ve RT-PCR teknikleri ile mikrometastaz saptanmayan grupta takip sürecinde hiçbir hastada rekürrens saptanmamıştır. Birden fazla teknikle mikrometastaz saptanan grupta rekürrens daha sıktır (92).

Anal Kanselerinde Sentinel Lenf Nodu Görüntülemesi

Anal karsinom tüm gastrointestinal tümörlerin %1-2'sini oluşturan nadir bir tümördür (93). Human papilloma virüs enfeksiyonu, cinsel yolla bulaşan hastalıklar, nakil sonrası bağışıklık sisteminin baskılanması, HIV enfeksiyonu ya da sigara ile ilişkilidir (94). Hastaların tedavi ve sağkalımı için tümörün yeri, boyutu ve nodal durumu en önemli prognostik faktörler olarak düşünülmektedir (95,96). Cerrahi ve preoperatif kemoterapi ve radyoterapiyi içeren multimodalite yaklaşımı standart tedavi olarak kabul edilmektedir (97). İnguinal lenf nodlarının patolojik durumu, tümör rekürrensi ve genel sağkalımı öngörmede bağımsız bir prognostik faktördür (98,99). İnguinal lenf nodu yönetimi kNO hastalarda değişik merkezlerde farklılık göstermektedir. Rutin inguinal lenf nodu diseksiyonu ciddi komplikasyonlara neden olabilir ve yüksek morbidite nedeniyle önerilmez (100). Hastaların herhangi bir özel tedavisi olmaksızın yakın takibi başka bir yaklaşımdır. Ancak hastaların %20'sinde takip sırasında inguinal rekürrens olabilir (100,101). İnguinal lenf nodu tutulumunun doğru tespiti için invazif olmayan bir yöntem, daha agresif tedavilerden

fayda sağlayacak hastaları belirlemek için çok değerli olabilir ve lenf tutulumu olmayan hastalarda profilaktik tedavinin getirdiği gereksiz riskleri azaltır (102,103). Anal kanal kanserinde SLN haritalaması 2001 yılından beri uygulanmaktadır (104,105). Tehranian ve ark.'nın yapmış olduğu araştırma neticesinde kombine mavi boya ve radyokolloid tekniğinin inguinal SLN saptama oranlarını arttırabileceği gösterilmiştir. Tümörün yeri, inguinal sentinel düğümlerin saptanmasıyla yüksek oranda ilişkili görülmüştür (106). Bu konuda daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır.

Özetle; GİK'lerde SLN tayini, tecrübeli ellerde ve uygun seçilmiş olgularda mortalite ve morbiditeyi azaltmak için oldukça güvenle kullanılabilir.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Morton DL, Wen DR, Wong JH, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992;127:392-399.
- Reintgen D, Cruse CW, Wells K, et al. The orderly progression of melanoma nodal metastases. *Ann Surg* 1994;220:759-767.
- Cox CE, Pendas S, Cox JM, et al. Guidelines for sentinel node biopsy and lymphatic mapping of patients with breast cancer. *Ann Surg* 1998;227:645-651.
- Maruyama K, Sasako M, Kinoshita T, Sano T, Katai H. Can sentinel node biopsy indicate rational extent of lymphadenectomy in gastric cancer surgery? Fundamental and new information on lymph-node dissection. *Langenbecks Arch Surg* 1999;384:149-157.
- Siewert JR, Sendler A. Potential and futility of sentinel node detection for gastric cancer. *Recent Result Cancer Res* 2000;157:259-269.
- Kosaka T, Ueshige N, Sugaya J, et al. Lymphatic routes of the stomach demonstrated by gastric carcinomas with solitary lymph node metastasis. *Surg Today* 1999;29:695-700.
- Matsubara T, Ueda M, Kaisaki S, et al. Localization of initial lymph node metastasis from carcinoma of the thoracic esophagus. *Cancer* 2000;89:1869-1873.
- Akiyama H, Tsurumaru M, Udagawa H, Kajiyama Y. Radical lymph node dissection for cancer of the thoracic esophagus. *Ann Surg* 1994;220:364-372.
- Maruyama K, Gunvén P, Okabayashi K, Sasako M, Kinoshita T. Lymph node metastases of gastric cancer. General pattern in 1931 patients. *Ann Surg* 1989;210:596-602.
- Mori T, Takahashi K, Yasuno M. Radical resection with autonomic nerve preservation and lymph node dissection techniques in lower rectal cancer surgery and its results: the impact of lateral lymph node dissection. *Langenbecks Arch Surg* 1998;383:409-415.
- Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, et al. Extended lymph-node dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 1999;340:908-914.
- Hulscher JB, van Sandick JW, de Boer AG, et al. Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the esophagus. *N Engl J Med* 2002;347:1662-1669.
- Wu CW, Chiou JM, Ko FS, et al. Quality of life after curative gastrectomy for gastric cancer in a randomised controlled trial. *Br J Cancer* 2008;98:54-59.
- Nakane Y, Akehira K, Inoue K, et al. Postoperative evaluation of pylorus-preserving gastrectomy for early gastric cancer. *Hepatogastroenterology* 2000;47:590-595.
- Park DJ, Lee HJ, Jung HC, Kim WH, Lee KU, Yang HK. Clinical outcome of pylorus-preserving gastrectomy in gastric cancer in comparison with conventional distal gastrectomy with Billroth I anastomosis. *World J Surg* 2008;32:1029-1036.
- Imada T, Rino Y, Takahashi M, et al. Postoperative functional evaluation of pylorus-preserving gastrectomy for early gastric cancer compared with conventional distal gastrectomy. *Surgery* 1998;123:165-170.
- Fujita J, Takahashi M, Urushihara T, et al. Assessment of postoperative quality of life following pylorus-preserving gastrectomy and Billroth-I distal gastrectomy in gastric cancer patients: results of the nationwide postgastrectomy syndrome assessment study. *Gastric Cancer* 2016;19:302-311.
- Efron P, Knudsen E, Hirshorn S, Copeland EM. Anaphylactic reaction to isosulfan blue used for sentinel node biopsy: case report and literature review. *Breast J* 2002;8:396-399.
- Krag D, Harlow S, Weaver D, Ashikaga T. Technique of sentinel node resection in melanoma and breast cancer: probe-guided surgery and lymphatic mapping. *Eur J Surg Oncol* 1998;24:89-93.
- McMasters KM, Wong SL, Chao C, et al. Defining the optimal surgeon experience for breast cancer sentinel lymph node biopsy: a model for implementation of new surgical techniques. *Ann Surg* 2001;234:292-299.
- Martin RC, Derossis AM, Fey J, et al. Intradermal isotope injection is superior to intramammary in sentinel node biopsy for breast cancer. *Surgery* 2001;130:432-438.
- Aikou T, Kitagawa Y, Kitajima M, et al. Sentinel lymph node mapping with GI cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2006;25:269-277.
- Pijpers R, Borgstein PJ, Meijer S, et al. Transport and retention of colloidal tracers in regional lymphoscintigraphy

- in melanoma: influence on lymphatic mapping and sentinel node biopsy. *Melanoma Res* 1998;8:413-418.
24. Morrow M, Rademaker AW, Bethke KP, et al. Learning sentinel node biopsy: results of a prospective randomized trial of two techniques. *Surgery* 1999;126:714-720.
 25. Tanis PJ, Nieweg OE, Valdés Olmos RA, Kroon BB. Anatomy and physiology of lymphatic drainage of the breast from the perspective of sentinel node biopsy. *J Am Coll Surg* 2001;192:399-409.
 26. Broderick-Villa G, Ko A, O'Connell TX, Guenther JM, Danial T, DiFronzo LA. Does tumor burden limit the accuracy of lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in colorectal cancer? *Cancer J* 2002;8:445-450.
 27. Kitagawa Y, Fujii H, Mukai M, et al. The role of the sentinel lymph node in gastrointestinal cancer. *Surg Clin North Am* 2000;80:1799-1809.
 28. Matsubara T, Ueda M, Kaisaki S, et al. Localization of initial lymph node metastasis from carcinoma of the thoracic esophagus. *Cancer* 2000;89:1869-1873.
 29. Hölscher AH, Bollschweiler E, Schneider PM, Siewert JR. Prognosis of early esophageal cancer. Comparison between adeno- and squamous cell carcinoma. *Cancer* 1995;76:178-186.
 30. Kitajima M, Kitagawa Y. Surgical treatment of esophageal cancer-the advent of the era of individualization. *N Engl J Med* 2002;347:1705-1709.
 31. Takeuchi H, Kawakubo H, Takeda F, Omori T, Kitagawa Y. Sentinel node navigation surgery in early-stage esophageal cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2012;18:306-313.
 32. Thompson SK, Bartholomeusz D, Devitt PG, Lamb PJ, Ruszkiewicz AR, Jamieson GG. Feasibility study of sentinel lymph node biopsy in esophageal cancer with conservative lymphadenectomy. *Surg Endosc* 2011;25:817-825.
 33. Uenosono Y, Arigami T, Yanagita S, et al. Sentinel node navigation surgery is acceptable for clinical T1 and N0 esophageal cancer. *Ann Surg Oncol* 2011;18:2003-2009.
 34. Kitagawa Y, Saha S. Sentinel lymph node biopsy in cancers of the gastrointestinal tract. *Radioguided surgery*. 2008;142-150.
 35. Yasuda S, Shimada H, Chino O, et al. Sentinel lymph node detection with Tc-99m tin colloids in patients with esophagogastric cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2003;33:68-72.
 36. Bhat MA, Naikoo ZA, Dass TA, Lone RA, Dar AM. Role of intraoperative sentinel lymph node mapping in the management of carcinoma of the esophagus. *Saudi J Gastroenterol* 2010;16:168-173.
 37. Bembenek A, Reuhl T, Markwardt J, Schneider U, Schlag PM. Sentinel lymph node dissection in breast cancer. *Swiss Surg* 1999;5:217-221.
 38. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, et al. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet* 1997;349:1864-1867.
 39. Aikou T, Higashi H, Natsugoe S, Hokita S, Baba M, Tako S. Can sentinel node navigation surgery reduce the extent of lymph node dissection in gastric cancer? *Ann Surg Oncol* 2001;8(9 Suppl):90S-93S.
 40. Vermeeren L, van der Ploeg IM, Olmos RA, et al. SPECT/CT for preoperative sentinel node localization. *J Surg Oncol* 2010;101:184-190.
 41. Bruzzi JF, Munden RF, Truong MT, et al. PET/CT of esophageal cancer: its role in clinical management. *Radiographics* 2007;27:1635-1652.
 42. van Vliet EP, Heijenbrok-Kal MH, Hunink MG, Kuipers EJ, Siersema PD. Staging investigations for oesophageal cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2008;98:547-557.
 43. Kato H, Kimura H, Nakajima M, et al. The additional value of integrated PET/CT over PET in initial lymph node staging of esophageal cancer. *Oncol Rep* 2008;20:857-862.
 44. Shimizu S, Hosokawa M, Itoh K, Fujita M, Takahashi H, Shirato H. Can hybrid FDG-PET/CT detect subclinical lymph node metastasis of esophageal cancer appropriately and contribute to radiation treatment planning? A comparison of image-based and pathological findings. *Int J Clin Oncol* 2009;14:421-425.
 45. Komukai S, Nishimaki T, Suzuki T, Kanda T, Kuwabara S, Hatakeyama K. Significance of immunohistochemical nodal micrometastasis as a prognostic indicator in potentially curable oesophageal carcinoma. *Br J Surg* 2002;89:213-219.
 46. Li SH, Wang Z, Liu XY, Liu FY, Sun ZY, Xue H. Lymph node micrometastasis: a predictor of early tumor relapse after complete resection of histologically node-negative esophageal cancer. *Surg Today* 2007;37:1047-1052.
 47. Koenig AM, Prenzel KL, Bogoevski D, et al. Strong impact of micrometastatic tumor cell load in patients with esophageal carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2009;16:454-462.
 48. Zhang J, Chen H, Luketich JD. Sentinel lymph node biopsy in esophageal cancer: has its time come? *Ann Surg* 2010;252:413-414.
 49. Takeuchi H, Kitajima M, Kitagawa Y. Sentinel lymph node as a target of molecular diagnosis of lymphatic micrometastasis and local immunoresponse to malignant cells. *Cancer Sci* 2008;99:441-450.
 50. Kato H, Miyazaki T, Nakajima M, et al. Sentinel lymph nodes with technetium-99m colloidal rhenium sulfide in patients with esophageal carcinoma. *Cancer* 2003;98:932-999.
 51. Sasako M, McCulloch P, Kinoshita T, Maruyama K. New method to evaluate the therapeutic value of lymph node dissection for gastric cancer. *Brit J Surg* 1995;82:346-351.
 52. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese Classification of Gastric Carcinoma - 2nd English Edition . *Gastric Cancer* 1998;1:10-24.
 53. Ryu KW, Eom BW, Nam BH, et al. Is the sentinel node biopsy clinically applicable for limited lymphadenectomy and

- modified gastric resection in gastric cancer? A meta-analysis of feasibility studies. *J Surg Oncol* 2011;104:578-584.
54. Kitagawa Y, Takeuchi H, Takagi Y, et al. Sentinel node mapping for gastric cancer: a prospective multicenter trial in Japan. *J Clin Oncol* 2013;31:3704-3710.
 55. Mitsumori N, Nimura H, Takahashi N, et al. Sentinel lymph node navigation surgery for early stage gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2014;20:5685-5693.
 56. Can MF, Yagci G, Cetiner S. Systematic review of studies investigating sentinel node navigation surgery and lymphatic mapping for gastric cancer. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2013;23:651-662.
 57. Fujimura T, Fushida S, Tsukada T, et al. A new stage of sentinel node navigation surgery in early gastric cancer. *Gastric Cancer* 2015;18:210-217.
 58. Miyashiro I, Hiratsuka M, Kishi K, et al. Intraoperative diagnosis using sentinel node biopsy with indocyanine green dye in gastric cancer surgery: an institutional trial by experienced surgeons. *Ann Surg Oncol* 2013;20:542-546.
 59. Symeonidis D, Koukoulis G, Tepetes K. Sentinel node navigation surgery in gastric cancer: Current status. *World J Gastrointest Surg* 2014;6:88-93.
 60. Yashiro M, Matsuoka T. Sentinel node navigation surgery for gastric cancer: Overview and perspective. *World J Gastrointest Surg* 2015;7:1-9.
 61. Bara T Jr, Bara T, Bancu S, et al. [Sentinel lymph node mapping in colorectal cancer]. *Chirurgia (Bucur)* 2011;106:195-198.
 62. Takeuchi H, Kitagawa Y. Sentinel node navigation surgery in patients with early gastric cancer. *Dig Surg* 2013;30:104-111.
 63. Son T, Kwon IG, Hyung WJ. Minimally invasive surgery for gastric cancer treatment: current status and future perspectives. *Gut Liver* 2014;8:229-236.
 64. Liu N, Niu Z, Niu W, et al. Intraoperative sentinel lymph node mapping guides laparoscopic-assisted distal gastrectomy for distal gastric cancer. *Int J Clin Exp Med* 2015;8:5760-5766.
 65. Stojanovic D, Milenkovic SM, Mitrovic N, Marinkovic D, Stevanovic D, Radovanovic D. The feasibility of sentinel lymph node biopsy for gastric cancer: the experience from Serbia. *J BUON* 2013;18:162-168.
 66. Hayashi H, Ochiai T, Mori M, et al. Sentinel lymph node mapping for gastric cancer using a dual procedure with dye- and gamma probe-guided techniques. *J Am Coll Surg* 2003;196:68-74.
 67. Kinami S, Kosaka T. Laparoscopic sentinel node navigation surgery for early gastric cancer. *Transl Gastroenterol Hepatol* 2017;2:42.
 68. Tsujimoto H, Yaguchi Y, Sakamoto N, et al. Computed tomography lymphography for the detection of sentinel nodes in patients with gastric carcinoma. *Cancer Sci* 2010;101:2586-2590.
 69. Miyashiro I, Hiratsuka M, Sasako M, et al. High false-negative proportion of intraoperative histological examination as a serious problem for clinical application of sentinel node biopsy for early gastric cancer: final results of the Japan Clinical Oncology Group multicenter trial JCOG0302. *Gastric Cancer* 2014;17:316-323.
 70. AJCC Cancer Staging Manual, 6th ed. Green FL, Page DL, Fleming ID, et al. (eds.) Springer Verlag, New York, 2002.
 71. International Union Against Cancer (UICC). TNM classification of malignant tumors, 6th ed., Sobin LH, Wittekind C (eds.), Wiley, New York, 2002.
 72. Bilchik AJ, Trocha SD. Lymphatic mapping and sentinel node analysis to optimize laparoscopic resection and staging of colorectal cancer: an update. *Cancer Control* 2003;10:219-223.
 73. Saha S, Dan AG, Viehl CT, Zuber M, Wiese. Sentinel lymph node mapping in colon and rectal cancer-its impact on staging, limitations, and pitfalls. In: Leong S, Kitajima M, Kitagawa Y, eds. *Selective Sentinel Lymphadenectomy for Human Solid Cancer*. New York: Springer Science; 2005.
 74. Bilchik AJ, Saha S, Tsioulis GJ, Wood TF, Morton DL. Aberrant drainage and missed micrometastases: the value of lymphatic mapping and focused analysis of sentinel lymph nodes in gastrointestinal neoplasms. *Ann Surg Oncol* 2001;8(9 Suppl):82-85.
 75. Paramo JC, Summerall J, Poppiti R, Mesko TW, et al. Validation of sentinel node mapping in patients with colon cancer. *Ann Surg Oncol* 2002;9:550-554.
 76. Bendavid Y, Latulippe JF, Younan RJ, et al. Phase I study on sentinel lymph node mapping in colon cancer: a preliminary report. *J Surg Oncol* 2002;79:81-84.
 77. Saha S, Bilchik A, Wiese D, et al. Ultrastaging of colorectal cancer by sentinel lymph node mapping technique--a multicenter trial. *Ann Surg Oncol* 2001;8(9 Suppl):945-985.
 78. Fitzgerald TL, Khalifa MA, Al Zahrani M, Law CH, Smith AJ. Ex vivo sentinel lymph node biopsy in colorectal cancer: a feasibility study. *J Surg Oncol* 2002;80:27-32.
 79. Cohen AM, Kelsen D, Saltz L, et al. Adjuvant therapy for colorectal cancer. *Curr Prob Cancer*. 1998;22:5-65.
 80. Wolmark N, Rockette H, Fisher B, et al. The benefit of leucovorin-modulated fluorouracil as postoperative adjuvant therapy for primary colon cancer: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol C-03. *J Clin Oncol* 1993;11:1879-1887.
 81. Joosten JJ, Strobbe LJ, Wauters CA, Pruszczynski M, Wobbes T, Ruers TJ. Intraoperative lymphatic mapping and the sentinel node concept in colorectal carcinoma. *Br J Surg* 1999;86:482-486.
 82. Stojadinovic A, Allen PJ, Protic M, et al. Colon sentinel lymph node mapping: practical surgical applications. *J Am Coll Surg* 2005;201:297-313.
 83. Saha S, Wiese D, Badin J, et al. Technical details of sentinel lymph node mapping in colorectal cancer and its impact on staging. *Ann Surg Oncol* 2000;7:120-124.

84. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0. Cancer incidence and mortality worldwide: IARC Cancer Base No. 11 [Internet]. International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon, France, 2013.
85. Cunningham D, Atkin W, Lenz HJ, et al. Colorectal cancer. *Lancet* 2010;375:1030-1047.
86. Cahill RA, Bembenek A, Sirop S, et al. Sentinel node biopsy for the individualization of surgical strategy for cure of early-stage colon cancer. *Ann Surg Oncol* 2009;16:2170-2180.
87. Sfeclan MC, Vilcea ID, Barišić G, et al. The sentinel lymph node (SLN) significance in colorectal cancer: methods and results. General report. *Rom J Morphol Embryol* 2015;56:943-947.
88. Greenson JK, Isenhardt CE, Rice R, Mojzisek C, Houchens D, Martin EW Jr. Identification of occult micrometastases in pericolic lymph nodes of Duke's B colorectal cancer patients using monoclonal antibodies against cytokeratin and CC49. Correlation with long-term survival. *Cancer* 1994;73:563-569.
89. Rosenberg R, Hoos A, Mueller J, et al. Prognostic significance of cytokeratin-20 reverse transcriptase polymerase chain reaction in lymph nodes of node-negative colorectal cancer patients. *J Clin Oncol* 2002;20:1049-1055.
90. Bilchik A, Nissan A, Wainberg Z, et al. Surgical quality and nodal ultrastaging is associated with long-term disease-free survival in early colorectal cancer: an analysis of 2 international multicenter prospective trials. *Ann Surg* 2010;252:467-474.
91. Liefers GJ, Cleton-Jansen AM, van de Velde CJ, et al. Micrometastases and survival in stage II colorectal cancer. *N Engl J Med* 1998;339:223-228.
92. Bilchik AJ, Hoon DS, Saha S, et al. Prognostic impact of micrometastases in colon cancer: interim results of a prospective multicenter trial. *Ann Surg* 2007;246:568-575.
93. Ryan DP, Compton CC, Mayer RJ. Carcinoma of the anal canal. *N Engl J Med* 2000;342:792-800.
94. Benson AB 3rd, Arnoletti JP, Bekaii-Saab T, et al. Anal Carcinoma, Version 2.2012: featured updates to the NCCN guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 2012;10:449-454.
95. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol* 2010;17:1471-1474.
96. Tomaszewski JM, Link E, Leong T, et al. Twenty-five-year experience with radical chemoradiation for anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:552-558.
97. Zilli T, Schick U, Ozsahin M, Gervaz P, Roth AD, Allal AS. Node-negative T1-T2 anal cancer: radiotherapy alone or concomitant chemoradiotherapy? *Radiother Oncol* 2012;102:62-67.
98. Ortholan C, Resbeut M, Hannoun-Levi JM, et al. Anal canal cancer: management of inguinal nodes and benefit of prophylactic inguinal irradiation (CORS-03 Study). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:1988-1995.
99. Clark J, Petrelli N, Herrera L, Mittelman A. Epidermoid carcinoma of the anal canal. *Cancer* 1986;57:400-406.
100. Gerard JP, Chapet O, Samiei F, et al. Management of inguinal lymph node metastases in patients with carcinoma of the anal canal: experience in a series of 270 patients treated in Lyon and review of the literature. *Cancer* 2001;92:77-84.
101. Schlienger M, Krzisch C, Pene F, et al. Epidermoid carcinoma of the anal canal treatment results and prognostic variables in a series of 242 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17:1141-1151.
102. Sadeghi R, Gholami H, Zakavi SR, Kakhki VR, Tabasi KT, Horenblas S. Accuracy of sentinel lymph node biopsy for inguinal lymph node staging of penile squamous cell carcinoma: systematic review and meta-analysis of the literature. *J Urol* 2012;187:25-31.
103. Sadeghi R, Tabasi KT, Bazaz SM, et al. Sentinel node mapping in the prostate cancer. Meta-analysis. *Nuklearmedizin* 2011;50:107-115.
104. Vajda K, Cserni G, Svebis M, Szekeres JP. Our experience with the sentinel lymph node mapping in anal and colorectal cancer. *Proktologia* 2001;(Suppl) 1:39.
105. Keshtgar MR, Amin A, Taylor I, Ell PJ. The sentinel node in anal carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2001;27:113-114.
106. Tehranian S, Treglia G, Krag DN, et al. Sentinel node mapping in anal canal cancer: systematic review and meta-analysis. *J Gastrointest Liver Dis* 2013;22:321-328.