



doi • 10.5578/tt.5987
Tuberk Toraks 2014;62(1):45-50
Geliş Tarihi/Received: 20.06.2013 • Kabul Ediliş Tarihi/Accepted: 24.09.2013

KLİNİK ÇALIŞMA
RESEARCH ARTICLE

Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kansерlerinde Tc^{99m} ile Sentinel Lenf Nodunun Saptanması

Arife ZEYBEK^{1,2}
Alpay SARPER¹
Abdullah ERDOĞAN¹
Levent DERTSİZ¹
Abid DEMİRCAN¹

¹ Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

¹ Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Akdeniz University, Antalya, Turkey

² Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, Muğla, Türkiye

² Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Muğla Sıtkı Koçman University, Muğla, Turkey

(Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesinde yapılmıştır).

ÖZET

Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kansерlerinde Tc^{99m} ile Sentinel Lenf Nodunun Saptanması

Giriş: Bu prospektif çalışmayla sentinel lenf nodları ve mediastinal lenf nod haritası belirlenerek operabl küçük hücreli dışı akciğer karsinomalarında gerçek nod evrelemesi yapılmış amaçlandı.

Materyal ve Metod: Operabl küçük hücreli dışı bronş karsinomu nedeniyle akciğer rezeksiyonu uygulanan 12 hasta araştırmaya dahil edildi. İntraoperatif peritümöral dokuya Tc^{99m} enjekte edilerek ortalama 96 dakika sonra portabl gama sayacıyla peritümöral doku ve lenf nodlarının radyoaktivitesi ölçüldü. Hastalar preoperatif bronkoskopiyle endobronşiyal lezyon açısından değerlendirildi. Tüm hastalar preoperatif evreleme amacıyla solid organ metastazına yönelik tarandı.

Bulgular: En sık sentinel lenf nodları %45 oranında interlobar lenf nod istasyonlarında saptandı. Loblara spesifik lenf nod istasyonları ve skip metastaz saptanan lenf nodları belirlendi. Sentinel lenf nodu; hastaların %77'sinde N₁ düzeyinde, %66 oranında N₂ düzeyindeydi. Hastaların %66'sında iki ayrı istasyonda, %33'ünde tek istasyonda idi. Sentinel lenf nodu saptanan 9 hastanın 1 (%11)'inde rutin histopatolojik incelemeyle metastaz raporlandı.

Sonuç: Sentinel lenf nodunun saptanması, mikrometastaz açısından daha ayrıntılı patolojik inceleme yapılmasına olanak sağlar. Küçük hücreli dışı akciğer kanserli olgularda gerçek nod evrelemenin yapılmasını ve sonuçta postoperatif uygun destek tedavisinin düzenlenmesini sağlar.

Anahtar kelimeler: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri, sentinel lenf nodu, mediastinal lenf nod diseksiyonu

SUMMARY

Determination of Sentinel Lymph Node by Tc^{99m} in Small-Cell Lung Cancer

Introduction: In the prospective study was aimed to be the actual node staging identified sentinel and mediastinal lymph nodes and mapping in patient with operable non-small cell lung carcinomas.

Yazışma Adresi (Address for Correspondence)

Dr. Arife ZEYBEK
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs
Cerrahisi Anabilim Dalı, MUĞLA - TURKEY
e-mail: aytenzeybek@gmail.com

Materials and Methods: Twelve patients underwent pulmonary resections due to non-small cell bronchial carcinoma in the study were included. Intraoperatively, by injecting Tc^{99m} to peritumoral tissues, average 96 minutes later, radioactivity levels of the tumoral tissue and lymph nodes were measured. All patients were evaluated by bronchoscopy for endobronchial lesions. The patients were scanned for the metastasis of solid organs in order to pre-operative staging.

Results: The interlobar lymph node stations as a sentinel lymph nodes were detected in 45% of the patient. Lobes of specific, lymph node stations and skip metastasis detected lymph nodes were identified. Sentinel lymph node was in 77% of patients at the level N₁ and in 66% of patients at the level N₂. It were at two different stations in 66% of patients and at single-station in 33% of patient. In 1 (11%) of 9 patients identified sentinel lymph node, the metastasis has been reported by the routine histopathological examination.

Conclusion: To detection sentinel lymph node, micrometastasis also allows for a more detailed pathological examination. It provides making true node staging in patients and postoperative therapy helps to organize appropriate support with non-small cell lung cancer.

Key words: Non-small cell lung cancer, sentinel lymph node, mediastinal lymph node dissection

GİRİŞ

Sentinel lenf nodu; primer akciğer tümörünün ilk olarak lenfatik sisteme drene olduğu alan veya nod olarak tanımlanır.

Sentinel lenf nod (SLN) tekniğiyle;

1. Primer tümörün anatomik lokalizasyonuna göre lenfatik drenaj sistemi tayin edilir.
2. Sentinel lenf nodunun saptanması patoloğun bu nodlara odaklanarak mikrometastazları/metastazları saptama olasılığını artırır (1-5).
3. Sentinel lenf nodunun intraoperatif olarak saptanması cerrahi kürabilitenin artmasına izin verir. (1,2,5,6-10).
4. Gereksiz sistemik mediastinal lenf nod diseksiyonuna bağlı morbiditeyi düşürür.
5. Skip metastazların saptanmasına olanak sağlar.
6. Sentinel lenf nodu saptanmasının diğer bir potansiyel faydası küçük hücreli dışı akciğer karsinomunun subgruplarının biyolojik davranışını ve aynı evrede farklı lokalizasyonlardaki tümörlerin lenfatik drenajının anlaşılmasına olanak sağlar.

Sentinel lenf nodu tekniği daha önce meme kanseri ve melanomalarda çalışılmıştır (1,2,6-8,11,12).

Lokalize akciğer kanserli patolojik N₀ olgularda literatür verilerine göre komplet rezeksiyondan sonra postoperatif 24 ay içinde hastaların %40'ında relaps bildirilmektedir. Bu oran, N dengesinin tam olarak doğru değerlendirilemediğini gösterir (1,13).

Küçük hücreli dışı akciğer kanserli 12 hastayı dahil ettiğimiz, sentinel lenf nodunun saptanması çalışması ile gerçek nod evrelemesinin yapılması ve mediastinal lenf nod haritasının çıkarılması amaçlandı.

MATERYAL ve METOD

Operabl küçük hücreli dışı bronş karsinomu nedeniyle akciğer rezeksiyonu planlanan 16 hastayla çalışmaya başlandı. Küratif cerrahi rezeksiyon uygulanan hastalardan 12'si bu araştırmaya dahil edildi.

Santral akciğer kitlesi olan hastalar preoperatif endobronşiyal lezyonun varlığı ve cerrahi yaklaşımın belirlenmesi açısından bronkoskopik olarak değerlendirildi. Solid organ metastazına yönelik radyolojik taramayla hastaların preoperatif klinik evrelemesi yapıldı.

Radyoaktif madde olarak 80 nm çapında insan albumin kolloid partikülleri Tc^{99m} ile işaretlenmiş 5 mL: 5 mCi vial 20 dakika enkübe edildikten sonra mililitrede 1 mCi içerecek şekilde 1 mL radyoaktif madde nükleer tıp anabilim dalında hazırlandı.

Tüm olgulara tek akciğer ventilasyonu ile operasyona başlandı. Anestezi indüksiyonu sırasında profilaktik olarak 15 mg/kg'dan ampisilin + sulbaktam IV yapıldı. İntraoperatif dönemde tümör kitle değerlendirildikten sonra peritümöral bölgeye akciğer ventileyken dört eşit kadranda radyoaktif madde verildi. Çalışmada kullanılan radyoizotop enjeksiyonuna bağlı allerjik yan etkiler vb. komplikasyonlar yaşanmadı.

Radyoaktif madde verildikten sonra portabl gama kamera probu ile (Navigator GPS) ortalama 96 dakika (15-155) sonra radyoaktivite in vivo ve ex vivo kaydedildi. Patolojik preparatlar formalinle fiske edilip, parafine gömülü dokuda 5 mikronluk kesitler alınarak hemotoksilen eozinle boyandı ve ışık mikroskobu ile değerlendirildi. Nöroendokrin diferansiyasyon için NSE, kromogranin, sinaptofizin ve yassı hücreli karsinom için CK-7, YMA keratin vb. immünohistokimyasal yöntemlerle boyandı.

BULGULAR

Küçük hücreli dışı akciğer karsinomu nedeniyle küratif rezeksiyon uygulanan 12 hastaya ait klinik ve patolojik çalışma verileri Tablo 1'de verilmiştir.

On iki hastadan 9 (%81)'unda sentinel lenf nodu saptandı. Sentinel lenf nodları, en sık %45 oranında interlobar lenf nod istasyonları seviyesinde idi. Loblara spesifik lenf nod drenaj haritası çıkarıldı:

- Sağ üst lobta lokalize karsinomalarda; sentinel lenf nodları sıklıkla %66 oranında 4 nolu, %33 oranında 11 nolu lenf nod seviyesinde saptanmıştır.
- Sağ alt lobta lokalize karsinomalarda ise %66 oranında 11 nolu, %33 oranında 10 nolu, %33 oranında 7 nolu lenf nodları seviyesindeydi.
- Sol alt lobta lokalize karsinomalarda %50 oranında 12, %50 oranında 11, %50 oranında 10, %50 oranında 5 nolu lenf nod seviyesindeydi.
- Sol üst lobda lokalize karsinomalarda da %66 oranında 11 ve %66 oranında 9 nolu lenf nodu sentinel lenf nodu olarak saptandı.

On iki hastanın 5'inde mediastinal lenf nodlarına %45 oranında drenaj saptanmıştır. Bu olguların %40'ı N₁ lenf nodlarını by-pass yaparak direkt olarak mediastinal lenf nodlarına "skip metastaz" olarak tanımlanan drenaj yapısına, %60'ında da hem N₁ hem N₂ lenf nodlarına drene olduğu belirlenmiştir.

Sentinel lenf nodu saptanan 9 hastanın 1 (%11)'inde sentinel lenf nodunda rutin histopatolojik Hemotoksilen-Eozin boyasıyla metastaz raporlandı.

Sentinel lenf nodlarının hastaların %77'sinde N₁ düzeyinde, %66 oranında N₂ düzeyinde olduğu görüldü. Bu hastaların %66'sında iki ayrı istasyonda, %33'ünde tek istasyonda sentinel lenf nodları saptandı.

TARTIŞMA

Küçük hücreli dışı akciğer karsinomalı hastaların tedavi yaklaşımında evreleme, özellikle nodal dengenin doğru ve etkili değerlendirilmesi önemlidir. Stage I/II akciğer kanserli hastaların %30'unda günümüzde komplet cerrahi rezeksiyon kür sağlamak için en iyi tedavi seçimidir (13). Bariz bir lenf nod metastazı olmaksızın akciğer kanseri nedeniyle komplet rezeksiyon uygulanan hastalarda histopatolojik olarak nod negatif olmasına rağmen %40'ının cerrahi sonrası relaps ile başvurduğu bildirilmektedir (1). Bu durum operasyon zamanında lenf nodları veya rezeksiyon alanından uzakta mikrometastazların saptanamamasıyla açıklanmıştır. Klinik gizli yayılım, yetersiz nodal örnekleme ve diseksiyon, mikrometastazların saptanmasının histolojik sensitivitesinin yetersizliğiyle ilişkilendirilmiştir (1,13).

Bu çalışmada küçük hücreli dışı akciğer kanseri nedeniyle rezeksiyon uygulanan 12 hastanın 9'unda sentinel lenf nodu saptandı. Sentinel lenf nodu saptama hızı %81'dir. Sentinel lenf nodu saptanamayan hastalarımızın birinde FEV₁/FVC oranı: %50 olup,

Tablo 1. Olgulara ait klinik ve patolojik çalışma verileri

	TNM	Histopatoloji	Operasyon prosedürü	Diseke edilen mediastinal lenf nod no.	Sentinel lenf nodu	SLN'de metastatik tutulum
1. olgu	pT ₂ N ₂ M ₀	Yassı hü. ca.	Sağ alt bilobektomi	8, 9, 10, 11	9 ve 11	Yok
2. olgu	pT ₂ N ₀ M ₀	Yassı hü. ca.	Sağ alt lobektomi	2, 3, 4, 7, 8, 12	4	Yok
3. olgu	pT ₁ N ₁ M ₀	Yassı hü. ca.	Sağ üst lobektomi	3, 4, 9, 10, 11, 12	3 ve 11	Yok
4. olgu	pT ₂ N ₁ M ₀	Yassı hü. ca.	Sol üst lobektomi	5, 8, 10, 11, 12	10-11	Yok
5. olgu	pT ₂ N ₁ M ₀	Küçük hücreli dışı akc. ca.	Sağ üst lobektomi	4, 6, 9, 10, 11, 12	4-11	4 nolu LN
6. olgu	pT ₂ N ₂ M ₀	Yassı hü. ca.	Sağ alt bilobektomi	2, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12	10-12	Yok
7. olgu	pT ₁ N ₀ M ₀	Yassı hü. ca.	Sağ pnömonektomi	4, 6, 7, 9	-	-
8. olgu	pT ₂ N ₂ M ₀	Yassı hü. ca.	Sol pnömonektomi	4, 5, 8, 9, 10, 11, 13	5-11	Yok
9. olgu	pT ₁ N ₀ M ₀	Adenokarsinom	Lingulektomi	4, 7, 8, 9, 10	9	Yok
10. olgu	pT ₃ N ₁ M ₀	Yassı hü. ca.	Sol pnömonektomi	4, 7, 10, 11, 12	11	Yok
11. olgu	pT ₂ N ₀ M ₀	Adenosquamöz ca.	Sol alt lobektomi	5, 8, 9, 11, 12	-	-
12. olgu	pT ₂ N ₀ M ₀	Yassı hü. ca.	Sağ üst lobektomi	4, 8, 10, 11, 12	-	-

TNM: Tümör nod metastaz, SLN: Sentinel lenf nod, LN: Lenf nod.



tümör çapı 3.5 cm; diğer iki hastada da ortalama FEV₁/FVC; %69 olup tümör çapı ortalama 5 cm çapında idi. Literatürde de FEV₁/FVC oranı %74'ün altında ve tümör çapı 5 cm'in üzerinde olan olgularda sentinel lenf nodunun saptanmasının zor olduğu bildirilmiştir (4,6). Bunun nedeni olarak Nomori ve arkadaşlarının da belirttiği gibi kronik obstrüktif akciğer hastalıklarında fonksiyonel akciğer dokusunun ve alveolün kaybolmasıyla lenfatik yapıların bozulduğu ve lenfatik akımın normal akciğer parenkimine göre azaldığı ve sonuç olarak sentinel lenf nodunun saptanma hızını azalttığı raporlanmıştır (5,6).

Ayrıca, tümör çapının büyük olması ve büyük geniş çaplı lenf nodları lenfatik obstrüksiyona ve lenfatik akımın yapısını bozulmasına neden olarak sentinel lenf nod saptanma oranını etkilediği bildirilmiştir (4).

Liptay ve arkadaşları intraoperatif akciğer kanserli olgularda partikül boyutu 40 nm olan Tc^{99m} sülfür kolloidin enjeksiyondan sonra lenf nodlarına çok hızlı ulaştığı ve bu nedenle gerçek sentinel lenf nodlarını by-pass ederek, yanlış negatif sonuçları artırarak neden olan bu radyoaktif madde ile SLN saptanma hızını %82 olarak yayınlamışlardır (9,13). Nomori ve arkadaşları partikül boyutu 1000 nm olan Tc^{99m} tin kolloidin enjeksiyondan sonra lenf sistemine tamamen drene olmasının uzun süre aldığını ve bundan dolayı yanlış negatiflik oranının düşük olduğunu ve Tc^{99m} tin kolloid kullanarak sentinel lenf nod saptanma hızını %87 olarak yayınlamışlardır (6). Çalışmamızda partikül boyutu 80 nm olan insan albumini ile işaretlenmiş teknesyum perteknetat Tc^{99m} -albumin nanokoloidi intraoperatif peritümöral dokuya enjekte edilerek sentinel lenf nodları %81 oranında saptandı.

Partikül boyutu küçük olan radyoaktif maddelerin akciğer dokusuna enjeksiyonu sonrası sık olarak trakeabronkuslara kaçak olup in vivo sayımı yanlış etkilediği; aksi halde büyük partiküllü radyoaktif maddelerin kullanılmasıyla sızıntının çok az olduğu rapor edilmiştir (5,6).

Hala akciğer kanserli olgularda sentinel lenf nodunun saptanması için optimal radyoizotop partikül boyutu tam açıklık kazanmamıştır.

Ayrıca kullanılan radyoaktif maddenin dozunun artırılmasıyla sentinel lenf nodu saptanma hızının artırılabilirliği bildirilmektedir (6). Çalışmamızda standart olarak 1 mCi 1 mL radyoaktif madde kullanıldı.

Bu prospektif araştırmada mediastinal sentinel lenf nodlarının saptanma oranı %45 olup, Liptay ve arkadaşları mediastinal sentinel lenf nodlarını %22, Nomori ve arkadaşları %35 oranında saptamışlardır (1,5,6,9,13). Çalışmamızda skip drenaj oranının yüksek olmasının nedeni olgu sayımızın az olması ve %74'ünde tümör lokalizasyonun üst lob yerleşimli olmasıyla açıklanabilir.

Nomori ve Kazuro Sugi çalışmalarında sentinel lenf nodlarını (no: 12) lobar istasyonda saptamalarına rağmen bizim çalışmamızda da Liptay ve arkadaşlarının sonuçlarına benzer sentinel lenf nodu sıklıkla interlobar (no: 11) düzeydedir (4,6). Kazuro Sugi ve Nomori çalışmalarında Tc^{99m} tin kolloid kullanmış olup, cerrahiden bir gün önce tomografi eşliğinde peritümöral dokuya enjekte etmişlerdir. Liptay ise çalışmasını intraoperatif yapmış olup, partikül boyutu 40 nm olan radyoaktif madde seçmiştir (1,9,13). Çalışmamızda da 80 nm partikül boyutlu radyoaktif maddeyle sentinel lenf nodları sıklıkla 11 nolu istasyonda saptandı. Sentinel lenf nodlarını sıklıkla interlobar (no: 11) düzeyde saptamamız visseral plevral lenfatik kanallar yoluyla bir kısım lenfatik akımın lobar ve segmental nodlara değil interlobar lenf nodlarına doğru olduğu ile açıklanır, diğer yandan da akciğer parenkimi içerisinde lenfatik akımın bir kısmının direkt olarak lobar ve segmental lenf nodlarını by-pass ederek interlobar lenfatiklere drene olmasıyla açıklanabilir.

Mediastinal lenf nodlarına skip drenaj çalışmamızda %45 oranında saptanıp loblara spesifik olarak sağ üst lobdan sıklıkla paratrakeal lenf nodlarına, sol üst lobdan inferiyor pulmoner lenf nodlarına, sol alt lobdan aortikopulmoner pencerede 5 nolu lenf noduna, sağ alt lobdan subkarinal mediastinal lenf nodlarına drenaj saptanmıştır. Literatür verilerine göre; sol üst lobdan sıklıkla 5 nolu mediastinal lenf nodlarına drenaj bildirilmiş olmasına rağmen bizim çalışmamızda sol üst lob lezyonlarında sentinel lenf nodu sıklıkla 9 nolu mediastinal lenf nodu olarak saptandı. Literatürde lobar segmentlerin subplevral pleksuslar yoluyla direkt lenfatik kanallar ile bronkopulmoner lenf nodlarını by-pass yaparak çeşitli mediastinal lenf nodlarına drenajı raporlanmıştır. Bu direkt kanallar sol üst lob lezyonlarında %38.6 sol alt lob lezyonlarının %21 de bildirilmektedir (3,4,9-12,14,15). Bizim çalışmamızda sol alt lob ve üst lob lezyonlarında sıklıkla mediastinal düzeyde saptanan sentinel lenf nodlarının literatür verilerine göre farklılığı açıklanabilir. Daha önceki yayınlarla diğer her bir lobtan mediastinal lenf nodlarına metastazın dağılımı benzerdir.

İzbicki ve arkadaşları tarafından N_0 hastaların %27'sinde N_1 hastalarının %45'inde mediastinal lenf nod istasyonlarında frozen da mikrometastaz raporlanmıştır (16). Bu çalışmada sentinel lenf nodlarının %11'inde histopatolojik olarak metastaz raporlandı. Mikrometastazlı periferik yerleşimli adenokarsinomalı olgularda beklenen beş yıllık yaşam beklentisinin %62, mikrometastazı olmayan grupta %86 olması nodal mikrometastazlı olgularda adjuvan tedavinin önemini göstermektedir (11).

İzbicki ve arkadaşları, klinik N_0 ve N_1 olgularda radikal sistematik lenf nod diseksiyonunun sınırlı interlobar, hiler, peribronşial lenf nod diseksiyonuyla karşılaştırılmasıyla pN_0 olgularda serbest hastaliksız yaşam ve daha fazla yaşam beklentisine etkisinin olmadığını, sınırlı diseksiyonun radikal diseksiyona göre daha az morbiditeye neden olduğunu savunmuşlardır (16).

N_2 metastazı tek bir istasyonda olan özellikle sol üst lobe yerleşimli aortapulmoner pencerede 5 nolu lenf nod metastazı olan olgularda çeşitli çalışmalarda yaşam beklentisinin daha iyi olduğunu raporlayan çalışmalar yayınlanmıştır (1).

Son zamanlarda SLN tekniği olarak nonradiaktif madde kullanılmaya başlanmış, görünmez ışığa yakın quantum tanesinin intraparenkimal enjeksiyonuyla 5. dakikada floresans altında lenfatik sistemin ve sentinel lenf nodlarının yüksek sensitivitede arttığı bildirilmektedir (2).

SONUÇ

Sentinel lenf nodunun saptanmasında teknik olarak radyoaktif maddelerin kullanılması etkili ve efektiftir. Operabl küçük hücreli dışı akciğer karsinomlarında gerçek N dengesinin değerlendirilmesi amacıyla intraoperatif insan albumini ile işaretlenmiş Tc^{99m} ile sentinel lenf nodları yüksek oranda saptanabilir. Sentinel lenf nodunun saptanmasıyla klinik gizli yayılım ve gerçek evreleme daha doğru değerlendirilir.

Daha yüksek oranda ve doğrulukta bu teknikle sentinel lenf nodunun saptanması için; çalışma öncesi kullanılacak radyoaktif maddenin lenfosintigrafi ile lenfatik sisteme drenaj süresi belirlenmiş, homojen ve geniş hasta serilerine ihtiyaç vardır.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Bildirilmemiştir.

KAYNAKLAR

1. Liptay MJ. Commentary on sentinel lymph node identification with technetium-99m tin kolloid in non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;124:3.
2. Soltesz EG, Kim S, Laurence RC, DeGrand AM, Parungo CP, Dor DM, et al. Intraoperative sentinel lymph node mapping of the lung using near-infrared fluorescent Quantum Dots. *Ann Thorac Surg* 2005;79:269-77.
3. Marchevsky AM, Qiao JH, Krajisnik S, Mirocha JM, McKenna RJ. The prognostic significance of intranodal isolated tumor cells and mikrometastases in patients with non-small cell carcinoma of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126:551-7.
4. Sugi K, Kaneda Y, Sudoh M, Sakano H, Hamano K. Effect of radyoizotope sentinel node mapping in patients with $cT_1N_0M_0$ lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126:568-73.
5. Nomori H, Kohno M, Izumi Y, Ohtsuka T, Asakura K, Nakayama T. Sentinel nodes in lung cancer: review of our 10-year experience. *Surg Today* 2011;41:889-95.
6. Nomori H, Horio H, Naruke T, Orikasa H, Yamazaki K, Suemasu K. Use of technetium-99m tin kolloid for sentinel lymph node identification in non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;124:486-92.
7. Nakagawa T, Minamiya Y, Katayose Y, Saito H, Taguchi K, Imano H, et al. Anovel method for sentinel lymph node mapping using magnetite in patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126:563-7.
8. Asamura H, Suzuki K, Kondo H, Tsuchiya R. Where is the boundary between N_1 and N_2 stations in lung cancer? *Ann Thorac Surg* 2000;70:1839-46.
9. Liptay MJ, Grondin SC, Fry WA, Pozdol C, Carson D, Knop C, et al. Intraoperative sentinel lymph node mapping in non-small cell lung cancer improves detection of micrometastases. *J Clin Oncol* 2002;20(8):1984-8.
10. Yüksel M, Kalaycı NG. Akciğer kanserinin evrelendirilmesi. *Göğüs Cerrahisi* 2001;161-203.
11. Lardinozis D, Brack T, Gaspert A, Spahr T, Schneiter D, Steinert HC, et al. Bronchoskopik radioisotope injection for sentinel lymph-node mapping in potentially resectable non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003;23:824-7.
12. Schmidt FE, Woltering EA, Webb WR, Garcia OM, Cohen JE, Rozans MH. Sentinel nodal assessment in patients with carcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg* 2002;74:870-5.
13. Liptay MJ, Masters GA, Winchester DJ, Edelman BL, Garrido BJ, Hirschtritt TR, et al. Intraoperative radyoizotope sentinel lenf nod mapping in non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2000;70:384-90.

14. Naruke T, Suemasu K, Ishikawa S. Lymph node mapping and curability at various levels of metastasis in resected lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978;76(6):832-9.
15. Yoshino I, Yokoyama H, Yano T, Ueda T, Takai E, Mizutani K, et al. Skip metastasis to the mediastinal lymph nodes in non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1996;62(4):1021-5.
16. Izbicki JR, Passlick B, Hosch SB, Kubuschock B, Schneider C, Busch C, et al. Mode of spread in the early phase of lymphatic metastasis in non-small cell lung cancer: significance of nodal micrometastasis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112:623-30.