Korean J Bronchoesophagol 2010;16:109-114

ISSN 1226-0916

ORIGINAL ARTICLE

식도암 환자에서 ^{99m}Tc-Neomannosyl Human Serum Albumin과 ^{99m}Tc-Phytate를 이용한 감시림프절 탐색의 비교

고려대학교 의과대학 구로병원 흉부외과,[1] 핵의학과,[2] 소화기내과,[3] 일반외과,[4] 서울대학교 의과대학 핵의학과[5]

김현구[1] · 강두영[1] · 김성은[2] · 박종재[3] · 정재민[4] · 목영재[5] · 최영호[1]

Sentinel Lymph Node Identification Using ^{99m}Tc-Neomannosyl Human Serum Albumin in Esophageal Cancer; Comparison with ^{99m}Tc-Phytate

Hyun Koo Kim,[1] Du-Young Kang,[1] Seung Eun Kim,[2] Jong Jae Park,[3] Jae Min Jeong,[4] Young Jae Mok[5] and Young Ho Choi[1]

[1]Departments of Thoracic and Cardiovascular Surgery, [2]Nuclear Medicine, [3]Internal Medicine, [4]Surgery, Korea University Guro Hospital, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

[5]Department of Nuclear Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Background The aim of this study was to compare a novel mannose receptor-binding agent (Technetium-99m human serum albumin, ^{99m}Tc-MSA) with ^{99m}Tc-phytate for sentinel node mapping in patients with esophageal cancer.

Material and Method Twenty patients with clinical stage T1N0M0 or T2N0M0 esophageal cancer that were candidates for esophagectomy were enrolled. Endoscopic injection of ^{99m}Tc- MSA or ^{99m}Tc-phytate was administered at the peri-tumor region before surgery in 10 patients. The radioactive lymph nodes were identified with a handheld gamma probe after lymph node dissection.

Results The patient's age and the sex ratio of both groups were similar. The clinical stage, tumor location, and operative technique did not differ. The total number of dissected lymph nodes did not differ (28.5±9.12 in MSA group, 32.2±11.24 in phytate group, p=0.430). The sentinel node was identified in all cases in both groups. The number of sentinel nodes per patient was 2.7±1.57 in the MSA group, which was significantly greater than the 1.7±0.88 in the phytate group (p=0.036). Five out of 20 patients whose sentinel nodes could be identified had metastases; however, neither group had any false-negative results for sentinel node identification.

Conclusion Sentinel nodes were detected more frequently with MSA than with phytate.

Korean J Bronchoesophagol 2010;16:109-114

KEY WORDS Esophageal cancer · Sentinel lymph node · Lymph node dissection · Surgery.

서 론

식도암은 가장 예후가 좋지 않은 악성종양중의 하나로 림프절 전이 여부가 예후와 밀접한 관계가 있는 것으로 알려져 있다. pT1b 병기의 식도암에서 림프절 전이율은 45%까지 보고가 되는데,[1] 이는 식도의 림프관이 여러 방향으로 퍼져 있고, 식도 점막하층에 독특한 림프-모세혈관 총이 존재하기 때문이다.[2] 이로 인해 식도암에서 림프절 전이는 경부에서부터 복부까지 광범위한 분포를 보이며,[3] 50~60%의 환자에서는 근위 림프절에는 전이가 없으나 원위 림프절에 전이가 있는 도약 전이(skip metastasis)가 발견된다.[1,4] 이로 인해 일부에서는 수술 전 검사에서 림프절 전이가 없는 경우에도 식도절제술과 함께 3구역 림프절 절제술을 치료의 원칙으로 정하고 있다.[1,5] 그러나 이러한 수술 방법은 환자의 예후에 도움이 되는 지에 대한 연구가 미비한 상태이며,[6] 이환율과 사망률을 높일 수 있고 수술 후 삶의 질도 저하 시킬 가능

논문접수일: 2010년 12월 1일 / 심사완료일: 2010년 12월 17일

교신저자: 최영호, 152-703 서울 구로구 구로동길 97
고려대학교 의과대학 구로병원 흉부외과
전화: 02-2626-1185 · 전송: 02-866-6377
E-mail: kughcs@korea.ac.kr

Copyright © 2010 Korean Journal of Bronchoesophagology

성이 높다.[7,8] 따라서, 이러한 위험도를 줄이기 위해 환자 모두에게 일률적인 수술 방법을 적용하기 보다는 각 환자의 질병상태에 맞는 수술 술식을 정하는 시도가 필요하다.

Miyata 등[9]은 수술 중 조직학적 검사나 real-time RT-PCR에서 반회후두신경 림프절에 전이가 발견된 경우에는 3구역 림프절 절제술을 시행하였고, 전이가 없는 경우에는 2구역 림프절 절제술만 시행하는 시도를 하였고, Fang 등[10]도 수술 중 경부림프절에 대한 초음파 검사를 통해 경부림프절 절제 여부를 결정하기도 하였다. 따라서, 감시림프절(sentinel lymph node) 탐색은 환자 개개인에 맞는 수술 범위의 조절과 개선에 중요한 역할을 할 수 있을 것이다.[3]

감시림프절은 고형암으로부터 림프관의 흐름상 가장 먼저 도달하는 림프절로 미세 전이의 가장 흔한 부위이다.[11] 그러므로, 감시림프절에 전이가 없는 경우에는 이보다 더 원위부에 있는 림프절에도 전이가 없을 가능성이 높다. 감시림프절 탐색에 대해서는 아직도 논란이 많지만 유방암과 흑색종에서 림프절 절제를 줄일 수 있는 표준치료로서 자리 잡아가고 있고,[12,13] 최근에는 위장관암과 폐암에서도 감시림프절 탐색이 시도되고 있다.[13-15]

감시림프절 탐색 기법은 원발암 주위에 추적 물질을 주입한 후 처음 도달하는 림프절을 찾는 것으로 추적 물질과 주입된 추적 물질을 탐색하는 도구가 중요하다. Kitagawa 등[16]이 식도암에서 감시림프절 탐색을 시작한 이후로 Technetium-99m tin colloid,[16,17] Technetium-99m nanocolloid,[18] 그리고 Technetium-99m rhenium sulfide[19] 등 여러 가지 교질성 방사선 동위원소가 사용되었다. 추적물질의 입자 크기와 표면 특성 등이 주입부위로부터 림프절 내로의 흐름의 속도와 림프절내의 정체에 영향을 미칠 수 있기 때문에,[20,21] 감시림프절 탐색의 성공률을 높일 수 있는 여러 가지 동위원소들이 위해 시도되고 있다.

최근에 좀더 생리학적으로 림프관 내로의 흐름이 용이하면서 림프절 내에 축척이 잘되도록 고안된 수용체 개념의 작은 분자량의 물질이 개발되었는데 이는 림프절 내에 있는 mannose에 결합하는 성질을 가지고 있다. 저자들은 합성과 표지 기법을 용이하게 하고 생물학적 특성을 향상시키기 위해 새로운 mannose 수용체 결합성 물질인 Technetium-99m neomannosyl human serum albumin(^{99m}Tc-MSA)을 개발하였고,[22] 이미 초기 폐암 환자를 대상으로 feasibility 연구를 진행한 바 있다.[23] 본 연구는 초기 식도암 환자의 감시림프절 탐색에서 새로 개발된 ^{99m}Tc-MSA를 기존에 사용하던 ^{99m}Tc-phytate를 비교하여 결과를 비교하여 보고자 하였다.

대상 및 방법

연구대상

2007년 11월부터 2009년 6월까지 고려대학교 구로병원에서 식도암으로 진단된 환자 중 임상적 병기가 T1N0M0 또는 T2N0M0인 환자를 대상으로 후향적 조사를 시행하였다. 수술 전 정확한 임상적 병기 결정을 위해 모든 환자는 식도내시경, 식도조영술, 식도내시경하 초음파 검사, 흉부 및 복부 컴퓨터 단층 촬영과 양전자 단층 촬영 검사를 받았다. 모든 환자에서 식도절제술과 식도위 문합술을 시행 받았고, 최종 병기는 수술시의 병리 조직 소견에 의거하여 결정하였다. 임상 및 최종 TNM병기는 American Joint Committee on Cancer(AJCC) 7차 개정판에 따랐다.[24]

총 20명의 환자가 이 연구에 포함되었고, 각각의 동위원소는 수술 당일 제조 및 공급이 용이한 것을 선택하였으며, ^{99m}Tc-Neomannosyl Human Serum Albumin(MSA군)과 ^{99m}Tc-Phytate(Phytate군)가 각각 10명의 환자에서 사용되었다.

방 법

수술 1시간 전 1 mCi ^{99m}Tc- MSA 혹은 ^{99m}Tc-Phytate를 2 mL 용량으로 만들어 식도내시경하에서 종양주위로 점막하층에 종양주위의 12, 3, 6, 9시 방향에 각각 0.25 mL씩 나누어서 주입하였다. 30분 후에 단일광자단층촬영(SPECT)을 이용하여 림프관조영술(lymphangiogram)을 촬영하여 감시림프절 영상을 얻었다(Fig. 1).

수술은 식도암의 위치가 중 또는 하 흉부인 경우 흉부와 복부 임파선 절제술을 시행하였고, 식도암이 상흉부에 위치한 경우에는 경부 임파선 절제술도 같이 시행하였다. 그러나, 중 혹은 하 흉부에 위치한 식도암의 경우에도 수술 중 냉동

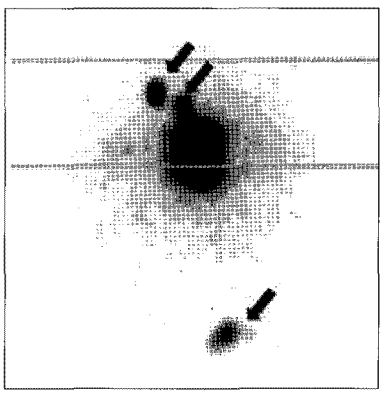

Fig. 1. Sentinel lymph nodes (arrows) of esophageal cancer on preoperative lymphoscintigraphy.

절편 병리 검사상 반회후두신경 임파선에 전이가 발견된 경우, 또는 수술 전 림프관 조영술이나 경피적 감마 probing에서 감시림프절이 경부에 확인된 경우에도 경부 임파선 절제술을 시행하였다.

수술 중 림프절의 방사능 측정은 handheld gamma probe (Neo2000; J&J, USA)을 이용하였다. 우선, 수술부위 절개 전 경부에 감시림프절이 있는지 경피적 감마 probing을 이용하여 확인하였고, 수술 중에 림프절을 제거하기 전에 in vivo 상태에서 감시림프절 탐색을 하였고 림프절을 제거한 후 ex vivo상태에서 최종적인 감시림프절 탐색을 하였다(Fig. 2). 방사능은 10초 동안의 평균치로 측정하였고 ex vivo 감시림프절은 정상 식도 조직의 가장 낮은 방사능 측정치의 5배 이상으로 측정된 경우로 정의하였다.

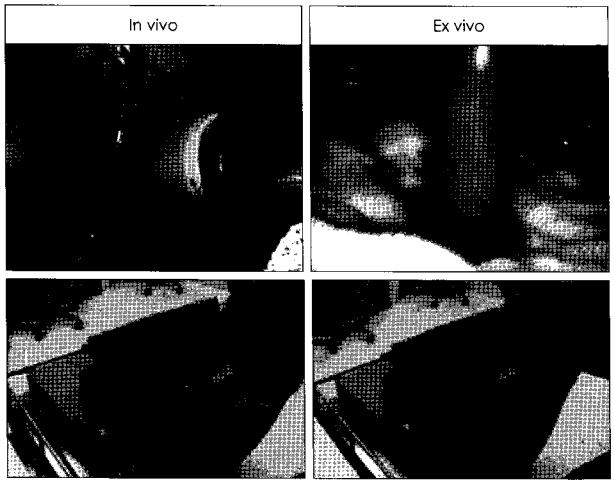

Fig. 2. Intraoperative in vivo and ex vivo counting of sentinel lymph node in surgery for esophageal cancer.

수술 중에 절제된 감시림프절을 포함한 모든 림프절은 냉동 절편 병리 검사를 시행하였고, 정규 병리 검사를 위해 2 mm 두께의 절편상태로 hematoxylin과 eosin 염색을 시행하였다.

통 계

감시림프절 탐색을 통해 감시림프절을 성공적으로 절제한 경우를 전체 수술 건수로 나눈 비율을 발견율(Identification rate)로 정의하였다. 감시림프절 탐색에 성공환 환자에서 감시림프절에는 전이 소견이 없었으나 감시림프절 이외의 절제된 림프절에서 전이가 확인된 경우를 위음성이라 하였고 이 위음성의 건 수를 전체 림프절 전이 환자수로 나누어 위음성율(false negative rate)을 구하였다. 두 군별로 이 두 가지 값을 구하였고, 두 군 사이의 검사 결과의 차이 여부를 비교하기 위해 독립표본 t-검정을 시행하였다. 통계학적으로 p값이 0.05 이하인 것은 유의한 차이가 있는 것으로 보았고, 통계학적 분석은 SPSS(SPSS for Windows, release 12.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 이용하였다.

결 과

환자군의 성격

총 20명의 대상 환자군의 특성은 Table 1에 정리하였다. 성별과 나이는 두 군간에 차이가 없었고, 식도암의 병리학적 진단은 두 군 모두 대부분의 환자에서 편평상피암이었다. 원발암의 위치는 중흉부 와 하흉부 식도에 주로 분포하였고 MSA군의 2명의 환자에서만 상흉부 식도에 원발암에

Table 1. Patient characteristics

Characteristics		Tc-99m MSA	Tc-99m Phytate	p-value
M / F (No.)		9/1	8/2	1.000
Age (yr)		58.8±8.32	65.4±7.4	0.077
Histology (No.)	Squamous cell carcinoma	10	8	0.474
	Adenocarcinoma	0	2	
cTNM stage (No.)	T1N0M0	5	7	0.650
	T2N0M0	5	3	
Tumor location (No.)	Upper thoracic	2	0	
	Mid thoracic	5	4	0.211
	Lower thoracic	3	6	
Surgery (No.)	Ivor-Lewis	7	9	0.141
	McKeon	3	1	
pTNM stage (No.)	T1N0M0	4	3	
	T2N0M0	2	2	
	T3N0M0	1	2	0.652
	T1N1M0	1	3	
	T3N1M0	2	0	

위치하고 있었으나 두 군간의 차이는 없었다. 수술 방법은 MSA군중 원발암이 상흉부 식도에 있는 2명과 중흉부 식도에 있는 환자 중 수술 전 림프관 조영술에서 감시림프절이 경부에서 발견된 1명 총 3명의 환자에서 McKweon 술식이 사용되었으며, Phytate군중 원발암이 중흉부 식도에 있으나 절제면이 불충분 할 것으로 판단된 1명의 환자에서만 McKweon술식이 사용되었고, 나머지 환자는 모두 Ivor-Lewis 술식이 사용되었고, 두 구간의 통계학적 차이는 없었다. 수술 전 과 후의 TNM병기 역시 두 군간에 차이가 없었다.

감시림프절 탐색 성적

수술 중 절제된 림프절의 환자 1인당 평균수는 MSA군에서 29개와 Phytate군에서 32개로 두 군간의 차이가 없었다 (Table 2). MSA군중 McKweon술식을 받은 3명의 환자에서는 경부 림프절 절제술이 시행되었으나, Phytate군에서는 McKweon술식을 받은 1명의 환자를 포함한 모든 환자에서 경부림프절 절제술이 시행되지 않았다.

감시림프절은 모든 환자에서 발견할 수 있었으며, 환자당 평균 감시림프절은 MSA군에서 2.7개, 그리고 Phytate군에서 1.7개로 MSA군에서 더 많은 감시림프절이 발견되었다 (p=0.036). 림프절 전이는 MSA군에서 2명, Phytate군에서 3명의 환자에서 발견되었으며, 감시림프절 이외의 림프절에서 전이가 발견된 예는 없어 위음성율은 두 군 모두에서 0% 이었다.

감시림프절의 분포

원발암의 위치별 감시림프절의 분포는 Table 3정리하였다. 상흉부 식도암인 경우 감시림프절은 경부와 흉부 전반에 분포하고 있었지만 복부에는 없었다. 중흉부 식도암에서는 감시림프절이 경부에서 복부까지 다양하게 분포하고 있음을 알 수 있었고, 하흉부 식도암인 경우에는 감시림프절이 기관분무부에서부터 복부에 걸쳐 분포하고 있었으나, 상흉부 이상에는 분포하지 않음을 알 수 있었다.

고 찰

양질의 림프관조영술을 얻기 위해서는 적절한 크기의 교질성 방사능 물질을 사용하는 것이 가장 중요하다. 작은 교질성 방사능 입자는 좀 더 빠르게 림프관내로 침투하기 때문에 빠른 영상을 얻을 수 있다. 그러나, 입자의 크기가 5 nm이하가 되면 림프관 뿐만 아니라 모세혈관으로도 침투할 수 있어 좋은 영상을 얻기 어렵다.[25] 이와는 반대로, Technetium-99m tin colloid와 같이 입자의 크기가 큰 경우에는 오랜 기간 림프절 내에 머물러 있을 수 있지만,[26] 주입부위로부터 림프절까지의 진행이 지연되어 영상을 얻기 까지 시간이 많이 소요되며,[22] 때로는 간질공간(interstitial space)에 정체될 수도 있다.[27] 따라서, 감시림프절 탐색에 적절한 교질성 방사능 동위원소의 크기는 5 to 50 nm이며,[25] ^{99m}Tc-ASC과 ^{99m}Tc-albumin nanocolloids가 이에 해당된다.

Technetium-99m tin colloid,[16,17] Technetium-99m nanocolloid,[18] 그리고 Technetium-99m rhenium sulfide[19]과 같은 여러 가지 동위원소들이 식도암에서 감시림프절 탐색을 위해 사용되었지만 어떤 추적 물질이 적절한지는 아직 정해지지 않았다. 좀더 생리학적으로 정확하게 림프관의 흐름 내로 투입되면서, 림프절 내에 축척될 수 있는 작은 분자량의 수용체 결합성 물질인 림프절내의 mannose에 결합하는 물질들이 개발되었고, ^{99m}Tc-diethylenetriamine-pentaacetic acid(DTPA)-mannosyl-polylysine가 그 첫

Table 2. Results of sentinel lymph node identification

Characteristics		Tc-99m MSA	Tc-99m Phytate	p-value
Dissected lymph node per patient (No.)	Cervical	0.8±1.32	0	0.087
	Thoracic7	14.6±6.30	16.0±9.04	0.693
	Abdominal	12.7±9.03	16.2±7.45	0.357
	Total	28.5±9.12	32.2±11.24	0.430
Sentinel node detection (No.)		10 (100%)	10 (100%)	1.000
No. of sentinel node per patient		2.7±1.57	1.7±0.88	0.036
Metastasis (No. of patient)		2	3	0.965
False negative sentinel node (No.)		0	0	1.000

Table 3. Distribution of sentinel lymph node according to the 7th edition of American Joint Committee on Cancer (AJCC)

Tumor site	Tc-99m MSA	Tc-99m Phytate	Total
Upper thoracic	1, 3, 8, 9	N/C	1, 3, 8, 9
Middle thoracic	1, 2, 4, 7, 8, 10, 17	2, 7, 8, 9, 16, 17	1, 2, 4, 7, 8, 9, 10, 16, 17
Lower thoracic	7, 8, 9, 16, 17, 18, 20	7, 8, 17, 18, 20	7, 8, 9, 16, 17, 18, 20

번째 물질로 알려져 있다.[28] 저자들은 합성과 표지 기법을 용이하게 하고 생물학적 특성을 향상시키기 위해 새로운 mannose 수용체 결합성 물질인 Technetium-99m neomannosyl human serum albumin(^{99m}Tc-MSA)을 개발하였다.[22] 알부민(human serum albumin, HSA)의 직경은 단축은 6 nm, 장축은 8 nm로,[29] 모세혈관으로 흘러 들어가지 않고 림프절로만 투입될 수 있는 작은 크기이다. 따라서, 림프관내로 신속히 투입되어 림프관 조영술 영상을 빠르게 얻을 수 있다. 더욱이, mannose는 알부민의 amino groups of lysine residues와 linker molecule없이 쉽게 결합(conjugation)되기 때문에 합성이 용이하고 ^{99m}Tc도 알부민 단백질과 분자내(intramolecular)의 환원 과정에 의해 쉽게 연결되기 때문에 수술 직전 바로 합성이 가능하다는 장점이 있다.

저자들은 ^{99m}Tc-MSA를 이용하여 초기 폐암환자를 대상으로 한 연구에서 추적 물질 주입 30분 후부터 감시림프절에 림프관 조영술상 관찰됨을 확인하였고, 이 영상은 21시간 까지 지속됨을 알 수 있었다. 따라서, 저자들은 환자와 시술자들의 편리를 위해 ^{99m}Tc-MSA를 수술 직전에 주입하기로 결정하였다.

수술 중 절제된 평균 림프절 수는 각각 두 군에서 29개와 32개로 식도암에서 감시림프절 수술을 시행했던 이전 보고들에 비해 적었다(42~49개).[3,30] 이는 이전 연구들은 주로 3구역 림프절 절제술을 시행한 반면 본 연구에서는 MSA군중 McKweon술식을 받은 3명의 환자에서만 3구역 림프절 절제술이 시행되었기 때문이다. 기존 연구들은 환자 1인당 탐색된 감시림프절 수를 2.3에서 4.7개로 보고하고 있고,[3,18,19,30,31] 본 연구에서는 두 군에서 각각 2.7개와 1.7개로 확인 되어 기존 연구들에 비해 다소 감시림프절에 적게 발견됨을 알 수 있었고, 이는 수술 중 림프절 수의 절대수가 적기 때문이라 생각된다. 감시림프절 발견율은 90% 에서 100%로 보고되고 있는데,[3,18,19,30,31] 본 연구에서는 비록 등록된 환자 수가 적지만 모든 환자에서 발견할 수 있었다. 위 음성율은 두 군에서 모두 0%이었고, 이는 다른 연구들에 비해 다소 우수함을 알 수 있었다(4~8.7%).[3,18,19] 감시림프절 수가 phytate 군에 비해 MSA군에서 많이 발견된다는 의미는 감시림프절 이외의 림프절에서 전이가 발견된 확률인 위음성율을 줄일 수 있는 가능성이 높다는 것으로 비록 본 연구에서 두 군 모두 위음성의 감시림프절은 없었지만, 보다 많은 환자를 대상으로 했을 경우에는 위음성율에도 영향을 미칠 것으로 생각된다.

Takeuchi 등[3]은 흉부 식도암의 감시림프절은 경부에서 복부까지 다양하게 분포하고 특히 중부 흉부 식도암에서의 위음성율이 높다고 보고하였다. 본 연구에서는 상부와 중부 흉부 식도암에서는 감시림프절이 경부와 흉부, 그리고 복부까지 넓게 분포되어 있어, 이 경우에는 3구역 림프절 절제술을 시행하는 것이 도움이 되리라 생각되는 반면, 하부 식도암의 경우에는 경부와 상흉부에는 감시림프절에 없어 2구역 절제술로도 충분함을 알 수 있었다.

결 론

초기 식도암에서 MSA와 Phytate를 이용한 감시림프절의 탐색은 유용하며, 특히 MSA를 이용하였을 경우 탐색할 수 있는 감시림프절의 개수가 많아 위음성율을 최소화 할 수 있어 임상적으로 더 유용할 것으로 판단된다.

Acknowledgments

2010년 대한기관식도과학회 춘계학술대회에서 구연되었음.

REFERENCES

1) 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;232:225-32.
2) Rice TW. Superficial oesophageal carcinoma: is there a need for three-field lymphadenectomy? Lancet 1999;354:792-4.
3) Takeuchi H, Fujii H, Ando N, Ozawa S, Saikawa Y, Suda K, et al. Validation study of radio-guided sentinel lymph node navigation in esophageal cancer. Ann Surg 2009;249:757-63.
4) Matsubara T, Ueda M, Kaisaki S, Kuroda J, Uchida C, Kokudo N, et al. Localization of initial lymph node metastasis from carcinoma of the thoracic esophagus. Cancer 2000;89:1869-73.
5) Akiyama H, Tsurumaru M, Udagawa H, Kajiyama Y. Radical lymph node dissection for cancer of the thoracic esophagus. Ann Surg 1994;220:364-72; discussion 72-3.
6) Nishihira T, Hirayama K, Mori S. A prospective randomized trial of extended cervical and superior mediastinal lymphadenectomy for carcinoma of the thoracic esophagus. Am J Surg 1998;175:47-51.
7) Fujita H, Kakegawa T, Yamana H, Shima I, Toh Y, Tomita Y, et al. Mortality and morbidity rates, postoperative course, quality of life, and prognosis after extended radical lymphadenectomy for esophageal cancer. Comparison of three-field lymphadenectomy with two-field lymphadenectomy. Ann Surg 1995;222:654-62.
8) Kinugasa S, Tachibana M, Yoshimura H, Ueda S, Fujii T, Dhar DK, et al. Postoperative pulmonary complications are associated with worse short- and long-term outcomes after extended esophagectomy. J Surg Oncol 2004;88:71-7.
9) Miyata H, Yano M, Doki Y, Yasuda T, Yoshioka S, Sugita Y, et al. A prospective trial for avoiding cervical lymph node dissection for thoracic esophageal cancers, based on intra-operative genetic diagnosis of micrometastasis in recurrent laryngeal nerve chain nodes. J Surg Oncol 2006;93:477-84.
10) Fang WT, Chen WH, Chen Y, Jiang Y. Selective three-field lymphadenectomy for thoracic esophageal squamous carcinoma. Dis Esophagus 2007;20:206-11.
11) Atinkaya C, Ozlem Kucuk N, Koparal H, Aras G, Sak SD, Ozdemir N. Mediastinal intraoperative radioisotope sentinel lymph node mapping in non-small-cell lung cancer. Nucl Med Commun 2005;26:717-20.
12) Morton DL, Thompson JF, Essner R, Elashoff R, Stern SL, Nieweg OE, et al. Validation of the accuracy of intraoperative lymphatic

mapping and sentinel lymphadenectomy for early-stage melanoma: a multicenter trial. Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial Group. Ann Surg 1999;230:453-63; discussion 63-5.
13) Krag D, Weaver D, Ashikaga T, Moffat F, Klimberg VS, Shriver C, et al. The sentinel node in breast cancer--a multicenter validation study. N Engl J Med 1998;339:941-6.
14) Bilchik AJ, Saha S, Wiese D, Stonecypher JA, Wood TF, Sostrin S, et al. Molecular staging of early colon cancer on the basis of sentinel node analysis: a multicenter phase II trial. J Clin Oncol 2001;19: 1128-36.
15) Nomori H. Sentinel node mapping in lung cancer: the Japanese experience. Semin Thorac Cardiovasc Surg 2009;21:316-22.
16) Kitagawa Y, Fujii H, Mukai M, Kubota T, Ando N, Watanabe M, et al. The role of the sentinel lymph node in gastrointestinal cancer. Surg Clin North Am 2000;80:1799-809.
17) Arima H, Natsugoe S, Uenosono Y, Arigami T, Ehi K, Yanagita S, et al. Area of nodal metastasis and radioisotope uptake in sentinel nodes of upper gastrointestinal cancer. J Surg Res 2006;135:250-4.
18) Lamb PJ, Griffin SM, Burt AD, Lloyd J, Karat D, Hayes N. Sentinel node biopsy to evaluate the metastatic dissemination of oesophageal adenocarcinoma. Br J Surg 2005;92:60-7.
19) Kato H, Miyazaki T, Nakajima M, Takita J, Sohda M, Fukai Y, et al. Sentinel lymph nodes with technetium-99m colloidal rhenium sulfide in patients with esophageal carcinoma. Cancer 2003;98:932-9.
20) Jinno H, Ikeda T, Matsui A, Kitagawa Y, Kitajima M, Fujii H, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer using technetium-99m tin colloids of different sizes. Biomed Pharmacother 2002;56:213s-6s.
21) Hodgson N, Zabel P, Mattar AG, Engel CJ, Girvan D, Holliday R. A new radiocolloid for sentinel node detection in breast cancer. Ann Surg Oncol 2001;8:133-7.
22) Jeong JM, Hong MK, Kim YJ, Lee J, Kang JH, Lee DS, et al. Development of 99mTc-neomannosyl human serum albumin (99mTc-MSA) as a novel receptor binding agent for sentinel lymph node imaging. Nucl Med Commun 2004;25:1211-7.
23) Kim S, Kim HK, Kang DY, Jeong JM, Choi YH. Intra-operative sentinel lymph node identification using a novel receptor-binding agent (technetium-99m neomannosyl human serum albumin, 99mTc-MSA) in stage I non-small cell lung cancer. Eur J Cardiothorac Surg 2010;37:1450-6.
24) Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A 3rd. Esophagus and esophagastric junction. In: Edge SB, American Joint Committee on Cancer, American Cancer Society, editors. AJCC cancer staging handbook: from the AJCC cancer staging manual. 7th ed. New York: Springer, pp`103-15, 2010.
25) Henze E, Schelbert HR, Collins JD, Najafi A, Barrio JR, Bennett LR. Lymphoscintigraphy with Tc-99m-labeled dextran. J Nucl Med 1982; 23:923-9.
26) Nomori H, Horio H, Naruke T, Orikasa H, Yamazaki K, Suemasu K. Use of technetium-99m tin colloid for sentinel lymph node identification in non-small cell lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 2002; 124:486-92.
27) Takagi K, Uehara T, Kaneko E, Nakayama M, Koizumi M, Endo K, et al. 99mTc-labeled mannosyl-neoglycoalbumin for sentinel lymph node identification. Nucl Med Biol 2004;31:893-900.
28) Vera DR, Wisner ER, Stadalnik RC. Sentinel node imaging via a nonparticulate receptor-binding radiotracer. J Nucl Med 1997;38:530-5.
29) He XM, Carter DC. Atomic structure and chemistry of human serum albumin. Nature 1992;358:209-15.
30) Kosugi S, Nakagawa S, Kanda T, Odano I, Yajima K, Kaneko K, et al. Radio-guided sentinel node mapping in patients with superficial esophageal carcinoma: feasibility study. Minim Invasive Ther Allied Technol 2007;16:181-6.
31) Grotenhuis BA, Wijnhoven BP, van Marion R, van Dekken H, Hop WC, Tilanus HW, et al. The sentinel node concept in adenocarcinomas of the distal esophagus and gastroesophageal junction. J Thorac Cardiovasc Surg 2009;138:608-12.