

**T.C
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**MEME KANSERİNDE SENTİNEL LENF NODU
BİYOPSİSİ UYGULAMASI: 30 VAKANIN ANALİZİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. EMİN KÖSE

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. ERGÜN ERDEM

DENİZLİ - 2010

Prof.Dr. Ergün ERDEM danışmanlığında Dr. Emin KÖSE tarafından yapılan “Meme Kanserinde Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi Uygulaması: 30 Vakanın Analizi” başlıklı çalışma jürimiz tarafından Genel Cerrahi Anabilim Dalı UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN Prof.Dr. Akın ÖZDEN

ÜYE Prof. Dr. Ergün ERDEM

ÜYE Prof.Dr.Uğur SUNGURTEKİN

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

27.12.2010

Prof.Dr.Zafer AYBEK
Dekan

30
T.C.

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANI

TEŞEKKÜR

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakóltesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda ki uzmanlık eğitimim sürecinde yetişmemde büyük katkı ve emekleri geçen, değerli hocalarıma, anabilim dalı başkanımız değerli hocam sayın Prof. Dr. Akın Özden'e,

Tezimin tüm aşamalarında ve cerrahi konusundaki değerli bilgilerini bana aktaran ve daima teşvik gördüğüm sayın hocam Prof. Dr. Ergün Erdem'e,

Asistanlık hayatım boyunca beraber çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Tüm hayatım boyunca desteklerini benden hiç esirgemeyen sevgili ailem ve değerli eşime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Emin Köse

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

BAŞLIK

JÜRİ ÜYELERİNİN İMZA VE ONAM SAYFASI

TEŞEKKÜR SAYFASI	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar ÇİZELGESİ	III
ŞEKİLLER ÇİZELGESİ	IV
KISALTMALAR ÇİZELGESİ	V
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
1- MEME LENFATİK SİSTEMİNİN YAPISI	3
2- AKSİLLANIN RADYOLOJİK GÖRÜNTÜLENMESİ	4
3- AKSİLLANIN CERRAHİ TEDAVİSİ	5
4- SENTİNEL LENF NODU BİYOPSİSİ	7
5- PATOLOJİK DEĞERLENDİRME	11
GEREÇ VE YÖNTEM	13
BULGULAR	16
TARTIŞMA	21
SONUÇLAR	29
ÖZET	30
YABANCI DİL ÖZETİ	31
KAYNAKLAR	32

TABLolar ÇİZELGESİ

	Sayfa No
Tablo-1 Histopatolojik tanıda kullanılan yöntemlerin dağılımı	16
Tablo-2 Hastaların SLN ve aksiller lenf nodları metastaz sayıları.....	17
Tablo-3 SLN tutulumu ile aksilla metastazının karşılaştırılması.....	18
Tablo-4 Tümör çaplarına göre SLN tutulumu.....	18
Tablo-5 Hastaların primer tümörlerinin histopatolojik evrelerine göre dağılımı...	19
Tablo-6 Tümör lokalizasyonları	19
Tablo-7 Tümör lokalizasyonu ile SLN ve aksilla tutulumunun karşılaştırılması...	19
Tablo-8 Lenfovasküler invazyon ile SLN ve aksilla tutulumunun karşılaştırılması.....	20
Tablo - 9: Tümör histopatolojik tiplerine göre hasta dağılımı.....	20

ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

	Sayfa No
Şekil-1 Negatif sentinel lenf nodu mikroskopik görünümü	12
Şekil-2 Pozitif sentinel lenf nodu mikroskopik görünümü	12
Şekil-3 Mikrometastaz mikroskopik görünümü	12
Şekil-4 İmprint inceleme mikroskopik görünümü	12
Şekil-5 Periareolar ve eksizyonel biyopsi kavitesine izosulfan mavisi enjeksiyonu.....	14
Şekil-6 İzosulfan mavisi enjeksiyonu sonrasında uygulanan masaj	14
Şekil-7 Mastektomi insizyonunun devamı olacak şekilde yapılan insizyon ...	14
Şekil-8 İzosulfan mavisi ile boyanmış sentinel lenf nodu	14
Şekil-9 İzosulfan mavisi ile boyanmış lenf kanalı	14

KISALTMALAR ÇİZELGESİ

ALND	Aksiller lenf nodu diseksiyonu
SLN	Sentinel lenf nodu
SLNB	Sentinel lenf nodu biyopsisi
US	Ultrasonografi
MR	Manyetik rezonans
DKİS	Duktal karsinoma in situ
İİAB	İnce iğne aspirasyon biyopsisi
BI-RADS	Breast imaging report and data system

GİRİŞ

Ülkemizde önemli bir sağlık sorunu olan meme kanseri erken tanı konulduğu takdirde büyük oranda tedavi edilebilmekte ve hastalara uzun süre hastaliksız sağ kalım oranları sağlanabilmektedir. Meme kanseri kadınlarda görülen kanserlerin %30'unu, kansere bağlı ölümlerin ise %20'sini oluşturmaktadır.

Mamografinin tarama amacıyla kullanılmasıyla birlikte meme kanserinin daha erken evrede tanınması, daha konservatif yöntemleri gündeme getirmiş ve bu çerçevede aksiller lenf nodu diseksiyonu (ALND) da sorgulanmaya başlanmıştır. Ayrıca tümör biyolojisinin daha iyi anlaşılması, lenf nodu tutulumundan bağımsız olarak sistemik adjuvan tedavilerin sağkalım üzerine olumlu etkilerinin ortaya konması ve ALND'ye ait morbiditelerin daha iyi anlaşılması da aksillaya yönelik cerrahi girişim tekniklerinin yeniden gözden geçirilmesini gerektirmiştir (1,2).

Meme kanserinde, aksiller bölgenin histopatolojik olarak değerlendirilip evrelemesi en önemli prognostik göstergedir. Aynı zamanda adjuvan tedavi seçiminde de önemlidir. Çeşitli çalışmalarda aksiller diseksiyon sırasında 5 ve daha fazla lenf nodu çıkarmanın lokal rekürrensi %3-5'e kadar düşürebileceği bildirilmektedir (3,4). ALND'nin morbiditesinin fazlalığı ve erken evre meme kanserinde klinik olarak aksillası negatif olan hastalarda aksillanın diseksiyon sonrasında da negatiflik oranının %60-70 çıkma olasılığı, günümüzde yerini daha az invaziv bir işlem olan ve aksillanın durumunu yüksek olasılıkla (%95 gibi) doğru bir şekilde yansıtan sentinel lenf nodu biyopsisine (SLNB) bırakmaktadır. Sentinel lenf nodu (SLN), aksilladaki lenfatik akımını alan ilk lenf nodudur. Lenfatik metastazın önce SLN'ye daha sonra diğer aksiller lenf nodlarına olduğuna inanılmaktadır (5).

1970'li yıllara kadar meme kanseri radikal yöntemlerle tedavi edilmiştir. Meme kanserli hastalarda aksiller lenf nodüllerinin tutulumu; hastalığın sağ kalımının belirlenmesinde, lokal kontrolün sağlanmasında ve evrelemede önemlidir. Bu nedenle kanserli hastalarda aksiller diseksiyon günümüzde halen önemini korumaktadır. Minimal invaziv cerrahi girişimlerin gün geçtikçe daha çok tercih edilmesi ve sağlık hizmetlerine daha az harcama yapma isteği, meme kanserli

hastaların tanı ve tedavisinde daha farklı yöntemler araştırılmasına neden olmuştur. Özellikle meme kanserli hastalarda uygulanan aksiller diseksiyonun, seroma, nedbe oluşumu, infeksiyon, sinir yaralanmaları, omuz hareketlerinde sınırlanma, kol ödemi ve kötü kozmetik sonuç gibi yüksek morbiditeye sahip olması SLNB üzerindeki çalışmaları yoğunlaştırmıştır (2).

Sentinel lenf nodu biyopsisi de bu minimal invaziv cerrahi yöntemlerin üzerinde en çok çalışılanıdır. Bilindiği gibi SLN (bekçi lenf nodu) kanser hücrelerinin ilk olarak gidip invaze ettikleri tümöral yatak içinde yer alan ve olasılıkla tümöre yakın bir veya daha fazla sayıda olan lenf nodudur. Bu lenf nodu metastaz içermez ise diğer seviyedeki lenf nodlarında metastaz görülme olasılığı %1-2 dir. Bu hastalar için aksiller diseksiyon klinik olarak fayda sağlamayacaktır (1). SLNB bir cerrah, nükleer tıp uzmanı, patolog ve ameliyathane hemşiresi ve teknisyenlerinden oluşan deneyimli bir ekip tarafından uygulanır. Tümörsüz SLN bulgusu her zaman değişmez olarak hastanın negatif nodlu meme kanserine sahip olduğunu ve ayrıca bir aksiller diseksiyona gerek olmadığını gösterir (6).

Sentinel lenf nodu biyopsi tekniğinin gelişmesi ile aksillası negatif olan hastalarda diseksiyon yapılmamaya başlanmıştır. Mavi boya ve izotop ile işaretlenmiş kolloid ile yapılan SLNB, düşük morbiditeye ve %90'dan fazla duyarlılığa sahiptir. SLN tutulumu aksilladaki diğer lenf nodlarında etkilendiğini göstereceği için, bu hastalara aksiller diseksiyon yapılmaktadır (3).

Çalışmamızın amacı, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda Mayıs 2009- Ekim 2010 tarihleri arasında, meme kanseri nedeni ile tedavi edilen hastalarda SLNB uygulamasının ilk sonuçlarının değerlendirilmesi ve SLNB pozitifliği üzerine etkisi olan faktörlerin belirlenmesidir.

GENEL BİLGİLER

MEME LENFATİK SİSTEMİNİN YAPISI

Meme lenfatik sisteminin yapısı, kanserin yayılımı açısından taşıdığı önem nedeniyle meme anatomisinde önemli bir yer teşkil eder. Lenfatik sistem kan hücrelerinin yapımında, yıkımında ve aynı zamanda patojenlere karşı savunmada görevlidir. Ayrıca ekstrasvasküler alandan absorbe edilemeyen proteinler ve sıvıyı, eritrosit, bakteri ve diğer büyük partiküllerin kan dolaşımına katılmasını sağlar (7).

Memenin lenfatik sistem anatomisi vücudun diğer bölgelerindeki lenf anatomisi prensiplerine uygun dağılım gösterir. Meme parankimi lenfatik anatomisi bir biriyle bağlantılı iki gruba ayrılır.

1. Deri lenfatikleri (Yüzeyel lenfatikler)
 - a. Subepitelyal pleksus
 - b. Subdermal pleksus
2. Parankimal lenfatikler (Derin lenfatikler)

Subepitelyal pleksus, dermal papillanın konnektif doku içine sorguç gibi uzantıları nedeniyle papiller pleksus olarak da isimlendirilir. Areola altında subareolar pleksus (*Sappey* pleksusu) bulunur. Lenf sıvısını areola ve meme başından alır ve diğer pleksuslar ile bağlantı halindedir. Bu bağlantı laktifer duktuslarına da uzanmaktadır (8,9,10).

Aksiller Lenf Nodülleri

Aksiller lenf nodülleri memeden gelen lenf akımının en önemli çıkış bölgesini oluşturur. Çoğu mikroskobik büyüklükte olan bu lenf nodülleri aksiller arterin ve onun dallarının civarında toplanmışlardır. Cerrahlar aksillada 6 lenf nodülü grubu tanımlamasına karşın, anatomistler genellikle 5 grup tarif etmişlerdir. Bunlar eksternal nodüller, skapuler nodüller, santral nodüller, interpektoral nodüller (*Rotter* nodülleri), aksiller ven nodülleri ve subklaviküler nodüllerdir. Bu lenf nodüllerinden

başka nadiren memenin üst-dış kadranında, cilt altında veya bizzat memenin içinde tek bir lenf nodülü bulunabilir. Prepektoral lenf nodülü olarak isimlendirilen bu nodül aksiller bir lenf nodülü değildir (9,11).

Mammaria İnterna Lenf Yolu ve Nodülleri

Mammaria interna lenf yolu, diyafragmanın üst yüzünün ön kısmında bulunan ön preperikardial lenf nodüllerinden kaynağını alır. Karaciğerin ön ve üst kısmından ligamentum falsiform yoluyla diyafragmanın ön bölümünden, rektus kılıfından ve meme glandının alt iç kadranından toplayıcı lenfatik kanalların getirdiği lenf, diyafragmanın üst yüzünün ön kısmında bulunan preperikardial lenf nodlarına gelir (8,9). Metastaz mammaria interna lenf nodüllerine ulaştığı zaman venöz dolaşıma çok yakınlaşmıştır ve bu yolun metastazla tıkanması halinde rektus abdominis kası ve fasyasının lenfatikleri metastazı karaciğere ulaştıran bir yol oluşturur (9,12).

Pektoralis Minör Kasına Göre Lenf Nodu Grupları Dağılımı

Cerrahlar ve patologlar aksiller lenf nodlarını pektoralis minör kası ile olan ilişki göz önüne alarak üç gruba ayırmışlardır. Pektoralis minör kasının alt sınırının lateralinde ya da inferiorunda yer alan nodları düzey 1, pektoralis minör kasının posteriorunda yerleşen nodlar düzey 2 grubu olup, düzey 3 ise pektoralis minör kasının üst sınırının süperiorunda ve medialinde yer alırlar (9,11). Subareolar alanda laktifer duktusları drene eden kanallarla bağlantılı subkutan lenf yolları vardır. Subareolar pleksus, subepitelyal ve subdermal pleksus ile devamlılık içindedir (8). Subareolar pleksusun klinik anlamı, meme içindeki primer tümörün konumu göz önüne alınmaksızın SLNB için farklı enjeksiyon teknikleri yapılan Borgstein ve Meijer'in (13) çalışmaları ile açıklanmıştır.

AKSİLLANIN RADYOLOJİK GÖRÜNTÜLENMESİ

Aksiller lenf nodlarının değerlendirilmesinde halen, en kolay erişilebilen, ucuz, pratik ve başarılı görüntüleme yöntemi ultrasonografidir (US). US'nin en büyük

dezavantajı, başarının incelemeyi yapan hekime bağılı olmasıdır. Tüm görüntüleme yöntemleri içinde belki de en fazla tecrübe gerektiren yöntem US'dir. Tanıda kullanılabilen diğer yöntemler arasında en umut vaat eden retikuloendotelyal sisteme spesifik kontrast maddeler ile yapılan Manyetik Rezonans (MR) incelemesidir. Ancak bu maddelerin henüz ülkemizde kullanım izni olmadığı gibi, MR rehberliğinde biyopsi imkanları da ülkemizde çok kısıtlıdır. Hiçbir görüntüleme yöntemi henüz SLNB'nin yerini tümüyle alabilecek durumda değildir. Ancak son yıllarda sentinel nodun belirlenebilmesi amacıyla, US ve MR rehberliğinde lenfografi çalışmaları gündeme gelmiştir. Henüz hayvan deneyleri aşamasında olan bu çalışmalar, yöntemin birçok avantajı da göz önüne alındığında, gelecekte oldukça geniş kullanım alanı bulabilir (14).

AKSILLANIN CERRAHİ TEDAVİSİ

Aksiller diseksiyonun meme kanseri tedavisindeki yeri ilk olarak 18. yüzyılda bir Alman cerrah olan Lorenz Heister tarafından incelenmiştir (15). Aksillanın lenf nodu durumu meme kanserinin prognozunu tayin etmede ve tedavi seçiminde önem taşımaktadır. Geçmişten günümüze aksilla diseksiyonu meme kanserinin cerrahi tedavisinin ayrılmaz bir parçası olmuştur. Günümüzde meme anatomisini korumaya yönelik olan yöntemler, aksilla için de uygulanmaya başlanmış olup aksilla diseksiyonunda yeni yaklaşımlar ortaya atılmış ve daha az invaziv yöntemler uygulanmaya başlanmıştır (16). Aksilla diseksiyonu, meme kanserinin doğru olarak evrelendirilmesinde ve cerrahi tedavi sonrasında adjuvan tedavi gerekliliğinin tayini açısından önem taşımaktadır. Buradaki metastatik lenf nodlarının sayısı gerek ameliyat edilebilecek gerek metastatik meme kanseri hastalarında nüks ve uzun dönem yaşam beklentisi açısından en önemli göstergedir (17). Meme kanserli hastalarda, ameliyat öncesi aksilla muayenesinde lenf nodu ele gelmeyen hastaların aksiller diseksiyon patoloji sonuçlarında %35-40 oranında metastatik lenf nodu saptanması aksillanın elle muayenesinin tek başına güvenilir olmadığını göstermiştir. Tümör boyutları ve fizik muayene birlikte daha hassas bir göstergedir. Meme kanserli hastalarda aksiller lenf nodu tutulumu %30-35 arasında değişmektedir (18,19).

Meme kanserinde lenf nodu tutulumu düzeylerde sırasıyla olabileceği gibi atlamalı metastaz şeklinde izole tutulumlar da olabilir. Aksilla metastazlarında en sık tutulum düzey 1'de saptanmakta ancak hastaların 1/3'ünde üç düzeyde de tutulum olabileceği gösterilmiştir. Meme kanseri tanısı ile aksiller diseksiyon yapılan Milan çalışmasında (20,21) 539 hastanın %58'inde sadece düzey 1'de, %22'sinde düzey 1 ve düzey 2'de, %16'sında üç düzeyde de tutulum saptanmıştır. Tümör boyutu 2cm'den küçüklerde; %69,9 düzey 1, %13,2 düzey 1 ve düzey 2, %11,3'ünde üç düzey de lenf nodu tutulumu saptanmıştır.

Greco ve arkadaşlarının (23) yaptığı erken evre meme kanserli hastalarda (401 hasta), 5 yıllık izlemde nüks ve metastaz açısından T1a tümörlerde ihmal edilebilir olduğu, T2 tümörlerde ise daha yüksek nüks oranlarının saptanması nedeni ile aksiller diseksiyon uygulanması gerektiğini bildirmişlerdir. Orr'un (22) yaptığı çalışmada mastektomi yapılan ve mastektomi ile birlikte aksiller diseksiyon yapılan hastalar karşılaştırılmış, aksiller diseksiyon yapılanlarda yapılmayanlara göre sağ kalımın %5,4 daha fazla olduğu gösterilmiştir.

Aksiller Lenf Nodu Diseksiyonu ve Komplikasyonları

Aksiller lenf nodu diseksiyonu, mastektomi ile birlikte veya meme koruyucu cerrahi sırasında ayrı olarak uygulanabilir. Nervus torasikus longus, serratus anterior boyunca, nervus torakodorsalis ise latismus dorsi boyunca saptanarak ve dikkatli bir şekilde korunarak diseke edilir. İnterkostabrakiyal sinir göğüs duvarından çıktığı yerde tesbit edilir ve eğer klinik olarak pozitif olan nodlar ile birlikte tutulmamış ise birçok cerrah tarafından cildin duyusunu sağlayan bu sinirin korunmasına dikkat edilir (24).

Aksiller lenf nodu diseksiyonundan sonra hastalarda %78 interkostabrakiyal hissizlik, %25 ağrı, %17 kısıtlanmış omuz hareketi, %15 kol ödemi görülebilir (25). Lin ve arkadaşlarının (27) yaptığı bir çalışmada aksilla diseksiyonu yapılan hastaların %40'ında akut lenf ödem, %5'inde ise kronik lenf ödem görülmüştür. Bazı çalışmalarda lenf ödem sıklığı %6-30 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (26). Aksilla diseksiyonu ve radyoterapi tedavisi kombinasyonunun lenf ödem oluşumuna

etkisini vurgulayan bir çalışmada Boyages ve arkadaşları (28) 131 hastayı ortalama 83 ay takip etmişler ve aksilla diseksiyonu sonrası radyoterapi tedavisi alan hastalarda yüksek oranda lenf ödem gelişebileceğini göstermişlerdir. Bu çalışma sonuçlarına göre aksilla diseksiyonu yapıp radyoterapi tedavisi uygulananlarda %29 oranında lenf ödem görülürken, sadece aksilla diseksiyonu yapılanlarda %8, sadece radyoterapi alanlarda ise %6 oranında lenf ödem görülmüştür. Son yıllarda ortaya atılan ve aksilla bölgesinde, kolda ve göğüste ağrı ile karakterize postmastektomi ağrı sendromu mastektomi ve aksilla diseksiyonu yapılan hastaların yaklaşık %5'inde görülmekte olup aksilla diseksiyonunda travmaya uğrayan interkostabrakiyal sinirlerin hasarına bağlanmaktadır. Bunun yanında ALND sonrası dren kullanılması ağrı ve hareket kısıtlılığına yol açarak hastanede kalış süresini ve normal yaşama dönüş süresini uzatmaktadır (16).

SENTİNEL LENF NODU BİYOPSİSİ

Tümörden lenfatik yayılım olduğu zaman ilk olarak SLN'nin tutulacağı kabul edilir ve SLN'de metastaz yoksa diğer lenf nodüllerinde de tümör olmadığı varsayılır. SLN primer tümör bölgesindeki drenajı alan ilk lenf nodülüdür. Günümüzde, lenfatik yayılımın prognostik açıdan önemli olduğu saptanmış meme, malign melanom, tiroid, kolorektal, mide gibi solid tümörlerde lenfatik yayılımın olabileceği ilk lenf nodunun belirlenmesi amacı ile SLNB yapılmaktadır.

Günümüzde kullanılan SLN terimi ilk kez Cabanas (29) tarafından 1977 yılında penil karsinomlarda yaptığı çalışma ile tanımlamıştır. 1992'de ilk olarak malign melanomlu hastalarda Morton ve arkadaşları (30) mavi boya kullanarak lenfatik haritalama yapmışlardır. 1994 yılında, Giulano ve arkadaşları (31) meme kanserinde mavi boya ile lenfatik harita ve sentinel lenfadenektominin teknik detaylarını açıklamışlardır. Bu yöntemi uyguladıkları hastaların %65,5'inde sentinel lenf nodu boyanmış ve bunların %95,6'sında boyanan nodülün histolojik yapısı aksillanın patolojik kesin durumu hakkında bilgi vermiştir.

Klinik çalışmalarda, I. ve II. düzey aksiller diseksiyon da yapılarak SLNB'nin güvenilirliği araştırılmıştır. Sonuçlar, mavi boya ve kolloid tekniğinin birlikte

kullanılmasının %90'ın üzerinde başarılı olduğunu göstermektedir (31). SLNB'de en kritik nokta yanlış negatiflik oranlarıdır. Bu aksillada lenf nodülleri metastazi olmasına rağmen SLN'nin histolojik olarak negatif bulunmasıdır. Yapılan çalışmalarda tek başına mavi boya için %12,3 radyoizotop için %9,1 ve kombine kullanımda %5,8 olarak yanlış negatiflik oranları bildirilmiştir. Bu nedenle deneyimi olmayan kişilerin her iki yöntemi birlikte uygulaması önerilmektedir (32,33,34).

Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi için Kullanılan Yöntemler

Sentinel lenf nodunu belirlemek için mavi boya, lenfosintigrafi ve gama prob yöntemleri geliştirilmiştir. Yapılan çalışmalar bu yöntemlerin bir arada uygulandığında çok daha başarılı sonuçlar elde edildiğini göstermiştir (35,36).

Lenfosintigrafi ve gama prob yönteminde, radyoaktif madde lezyonu çevreleyen dokuya veya ekstrasellüler alana enjekte edilir. Görüntüleme zamanı kullanılan radyofarmösitiğin cinsine, çalışmanın endikasyonuna ve beklenen lenfatik drenaj yönüne göre değişir. Lenfosintigrafi lenfatik drenaj yönündeki bütün lenf nodüllerini gösterdiği gibi, normal akımda tıkanıklık varsa ters akım ile alternatif lenf nodüllerini de görünür hale getirebilir. Lenfosintigrafi: cerraha SLN'nin yerini saptamada yardımcı olarak, insizyonun küçük olmasını ve aksilla dışı SLN'nin saptanmasını sağlar. Gama prob aksiller bölgeye tutularak veya ameliyat öncesi lenfosintigrafi ile işaretlenen yerlerden radyoaktivite sayımları alınarak, en yüksek aktivite olan yerden aksiller insizyon yapılır (37).

Mavi boya yönteminde en çok kullanılan boyalar izosulfan mavisini, patent mavisini ve metilen mavisidir. Bunun dışında indigokarmen ve indosiyenin yeşili de kullanılmaktadır. İzosulfan mavisini lenfatiklerde proteine bağlı olarak taşınmaktadır. SLNB'de en çok kullanılan izosulfan mavisidir. Metilen mavisini buna alternatif olarak kullanılmaktadır. Her iki boyayı karşılaştıran çalışmalarda benzer sonuçlar elde edilmiştir. Metilen mavisini plazma proteinlere bağlanmaz ve alerjik reaksiyonlar daha az gözlenmektedir. İzosulfan mavisini uygulandıktan sonra görülen en önemli komplikasyon basit döküntüden anaflaktik reaksiyona kadar değişebilen alerjik reaksiyonlardır. Literatürde %0,1-1,1 arasında değişen oranlarda alerjik reaksiyon

görülmüştür. Metilen mavisi intradermal yapıldığında ciltte nekroza yol açabilmektedir. Bu nedenle yüzeysel enjeksiyonlardan kaçınılması önerilmektedir. Mavi boya idrar (%10) ve safra (%90) ile atılmaktadır. Deride, idrar ve dışkıda oluşabilecek geçici renk değişikliği konusunda hastalar bilgilendirilmelidir. Enjeksiyon yapılan yerde deride oluşabilecek renk değişikliği bazen aylarca kalabilmektedir (40).

Bass ve arkadaşları (38), enjeksiyon sonrası yapılan masajın mavi boya ile SLN saptanma oranını %73'den %88'e çıkardığını göstermişlerdir. Bazı çalışmalarda öne sürülen masaj yapılmasının tümörde sistemik dolaşıma yayılım yapabileceği düşüncesine rağmen, SLN'de sadece sitokeratin (+) saptanan hastaların, masaj yapılan ve yapılmayanların arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (39). Bazı durumlarda lenf noduna geçişi tümör hücrelerinin lenf kanalını tıkaması sonucu, lenf nodu mavi boya ile boyanmayabilir. Böyle bir durumda lenf noduna gelen mavi boyalı lenf kanalı tespit edildiğinde, o lenf nodu SLN olarak kabul edilebilir (40).

Sentinel Lenf Nodu Biyopsisinin Endikasyonları

Klinik olarak aksillası negatif olan T1-T2 tümörler, multifokal ve multisentrik tümörler, mastektomi uygulanacak olan duktal karsinoma insitulu (DKİS) hastalar, erkek meme kanseri, neoadjuvan kemoterapiden önce SLNB uygulanabilir (40).

Sentinel Lenf Nodu Biyopsisinin Kontrendikasyonları

Enflamatuvar meme kanseri, T3-T4 tümörler, palpabl şüpheli aksiller lenf nodları, gebelik, aynı memeye daha önce kanser nedeniyle koruyucu meme cerrahisi yapılmış olması, daha önce aksiller cerrahi yapılmış olması, geçirilmiş meme rekonstrüksiyon ameliyatı, neoadjuvan kemoterapiden sonra ve mavi boyaya alerjinin olması durumlarında SLNB uygulaması kontrendikedir (40).

Sentinel lenf nodu biyopsisinde tartışmalı durumlar;

-Multisentrik tümör varlığı: Bazı araştırmacılar tarafından araştırma protokolleri dışında kullanılmaması tavsiye edilirken, yapılan yeni çalışmalar SLN'nin multisentrik tümörlerde başarı ile bulunduğunu göstermiştir (41,42,43).

-Gebelik: Gebelikte riskler tam olarak bilinmemekle birlikte bazı çalışmalarda gebelikte SLNB'nin radyoizotop yöntemi ile yapılabileceği gösterilmiştir (44). Mavi boyaların gebelikte güvenliği bilinmemektedir.

-Klinik pozitif aksilla: Aksiller lenf nodunda tıkanma sonucunda hata olabileceği düşünülmüştür. Fisher ve arkadaşları (45), klinik olarak pozitif olan lenf nodlarını %27'sinin patolojik olarak negatif olduğunu çalışmalarında göstermişlerdir. Sonuç olarak klinik olarak aksillası pozitif olan hastalarda SLNB yapıldığında, makroskopik şüpheli nonsentinel lenf nodlarının alınması gerekmektedir (46).

-Duktal karsinoma in situ: Konvansiyonel aksiller diseksiyonu sonucu bu hasta grubunda aksiller metastaz oranı %1 veya daha az olarak kabul edilmiştir. SLNB sonucunda immunohistokimyasal yöntemler kullanılmasıyla lenf nodülüne metastaz oranının %6-12 arasında olduğu görülmüştür (47,48). Sonuç olarak invazyon için yüksek risk taşıyan, 4cm'den büyük, mastektomi yapılacak ve tanısı tru-cut biyopsi ile konulan DKİS hastalarına SLNB önerilebilir.

-T3-T4 tümörler: Tümör çapı 5cm'den büyük olan tümörlerde lenfatik tutulum oranı yüksek olduğundan ve lenfatik haritalamada bazı güçlükler olduğundan bu hasta grubuna SLNB önerilmemektedir (49).

Sentinel Lenf Nodu Biyopsisinin Komplikasyonları

Blanchard ve arkadaşlarının (50) 1253 hastada yaptıkları bir çalışmada aksiller diseksiyon sonrası görülen kol ödemi (%34), ağrı (%38), seroma oluşumu (%24), infeksiyon (%9) gibi komplikasyonlar SLNB sonrasında sırasıyla kol ödemi %6, ağrı %14, seroma %7 ve infeksiyon %3 oranında saptamışlardır. SLNB'de komplikasyon oranının %5'in altında olduğu görülmüştür.

Sentinel lenf nodu biyopsisinde kullanılan mavi boyaya bağlı alerjik reaksiyon gelişebilir. Basit ürtikerden, anafilaktik şoka kadar geniş bir yelpazede olan alerjik reaksiyonlara izosulfan mavisi kullanıldığında daha yüksek oranlarda

rastlanmaktadır. Montgomery ve arkadaşlarının (51) yaptığı 2392 hastalık çalışmada, 39 hastada (%1,6) alerjik reaksiyonlar ortaya çıkmıştır. Bunların çoğunluğunun ürtikeryal lezyonlar olduğu görülmüştür. Mavi boya sülfür kolloid ve lokal anesteziyle karıştırılmamalı, mavi boya enjekte edilen hastalar, dışkı ve idrarlarının mavi ile boyanabileceği konusunda uyarılmalıdırlar.

Sentinel Lenf Nodu Biyopsisinde Öğrenme Eğrisi

Sentinel lenf nodu biyopsisinin aksiller diseksiyon yapılmadan uygulanabilmesi için belirli bir öğrenim süresinin gerektiği belirtilmiştir. İlk 20 vakada sentinel lenf nodu biyopsisi sonrasında aksiller diseksiyon yapılması önerilmektedir. SLN saptama oranının en az %85 ve yanlış negatiflik oranının %5'in altında olması gerektiği belirtilmiştir (52).

PATOLOJİK DEĞERLENDİRME

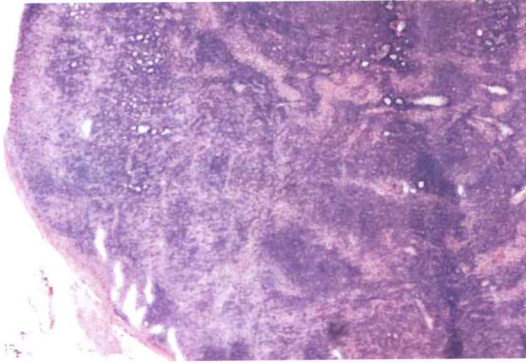
Sentinel lenf nodu biyopsisinin sensitivitesi cerrahi deneyim yanı sıra, dikkatli histopatolojik ve immünohistokimyasal incelenmesine de bağlıdır. Bununla birlikte SLN'nin makroskobik ve mikroskobik değerlendirilmesinde tüm dünyanın görüş birliğine vardığı ideal bir yöntem bulunmamaktadır. Aksiller lenf nodlarında mikrometastazların saptanmasında duyarlılığı arttıran seri kesit, immünohistokimyasal ve moleküler incelemeler gibi çeşitli ayrıntılı yöntemler kullanılmıştır. Ancak bu tür incelemeler zaman alıcı ve masraflı olduğundan, lenf nodlarının tümü yerine onların temsilcisi olarak SLN'ye uygulanması zaman ve maliyet kazancı sağlayacaktır (53) (Şekil 1-2).

SLN'deki mikrometastazların prognostik önemi tartışmalı olup meme kanserinin TNM sınıflamasında nod-pozitif grupta değerlendirilmektedir. Lenf nodundaki metastaz alanın boyutu 0,2-2mm ise mikrometastaz olarak tanımlanmaktadır (Şekil 3). Daha küçük boyuttaki tümör metastazları ise izole tümör hücreleri ya da submikrometastaz olarak tanımlanmakta ve bunlar gerçek metastaz olarak kabul edilmemektedir.

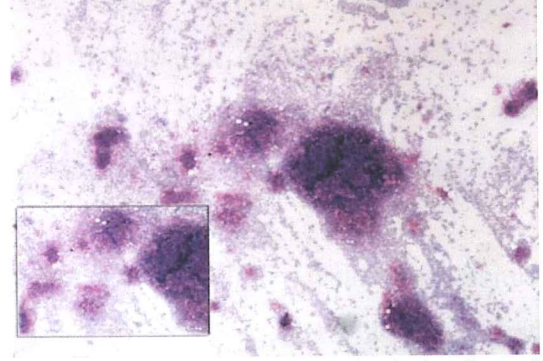
İntraoperatif Konsültasyon

Sentinel lenf nodunun intraoperatif incelenmesi aksiller diseksiyonu aynı seansta tamamlamak amacıyla sık olarak kullanılmaktadır. SLN'nin operasyon esnasında incelenmesinde kullanılan yöntemler imprint ve kazıma sitolojisi, frozen kesit ve hızlı immünohistokimyasal işleme olup, her yöntemin avantaj ve dezavantajları vardır (Şekil 4).

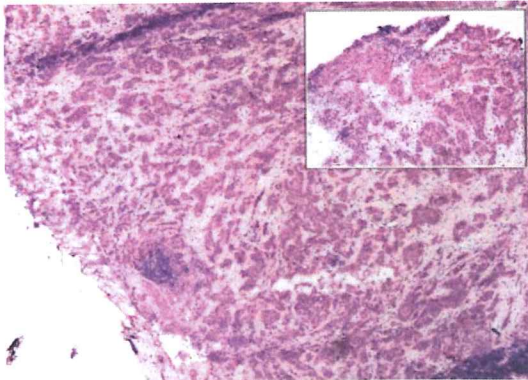
İlk kesitler Hematoksilen Eozin ile boyanır. İlk kesitte metastaz yoksa ikinci kesitler Hematoksilen Eozin ile üçüncü kesitler immunohistokimyasal boyama yöntemi ile boyanmalıdır. Çünkü kullanılan epitelyal belirleyicilerin SLN'leri içindeki histiosit, plazma hücresi gibi hücrelerde de pozitif boyanma gösterebileceği bilinmektedir (53,54).



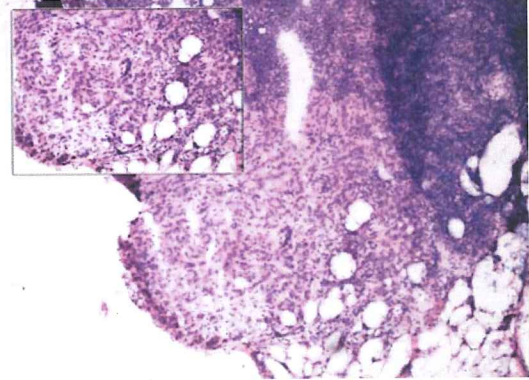
Şekil - 1: Negatif sentinel lenf nodu mikroskopik görünümü



Şekil - 2: Pozitif sentinel lenf nodu mikroskopik görünümü



Şekil - 3: Mikrometastaz mikroskopik görünümü



Şekil - 4: İmprint inceleme mikroskopik görünümü

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmanın amacı kliniğimizde yeni uygulanmaya başlanan SLNB uygulamasının ilk sonuçlarının değerlendirilmesi ve hastaya, tümöre, tercih edilen tanı yöntemine ve uygulanan tekniğe ait özelliklerin SLNB pozitifliği üzerine etkisinin olup olmadığının belirlenmesidir.

Çalışma, Mayıs 2009 ile Ekim 2010 tarihleri arasında, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Meme Hastalıkları Polikliniğine başvuran meme kanseri tanısı almış hastalar üzerinde yapılmıştır. Denizli Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 09.11.2009 tarihli, 2009/44 sayı no'lu etik kurul onayı alınan bu prospektif klinik çalışmaya randomize ardışık 30 hasta dahil edilmiştir.

Hastaların anamnez ve fizik muayenesinin ardından, preoperatif US, mamografi ve MR inceleme tetkiklerinden faydalanılarak meme kanserine yönelik araştırmaları tamamlandı. Kesin histopatolojik tanı İİAB, eksizyonel biyopsi veya intraoperatif frozen inceleme ile kondu.

Hastalar, uygulanacak olan yöntem konusunda bilgilendirildi ve onamları alındı. Genel anestezi indüksiyonundan sonra 5cc %1'lik steril ampul halinde izosulfan mavisi periareolar dört kadrana subdermal olarak enjekte edildi. (Şekil 5) Boya enjeksiyonu sonrasında memeye 10-15 dakika elle masaj yapıldı. (Şekil 6) Ön aksiller çizgiye paralel oval kesi ile SLNB yapıldı. (Şekil 7) Ameliyat sırasında çıkarılan sentinel lenf nodu frozen incelemeye gönderildi (Şekil 8,9). Frozen sonucuna göre ALND yapılıp yapılmamasına karar verildi. Ancak öğrenme aşamasında ilk 4 hasta ve frozen sonucunda metastaz olmasa da palpabl lenf nodu olan 10 hastaya aksiller diseksiyon yapıldı.

Hastaya ait meme kanseri açısından risk faktörleri (yaş, soygeçmiş, menopoz durumu, ilk adet yaşı, ilk doğum yaşı ve sayısı, emzirme süresi), tanı amaçlı kullanılan yöntemler (radyolojik tetkikler, biyopsi), uygulanan tekniğe ait özellikler (uygulanan cerrahi yöntem, çıkarılan SLN sayısı, aksiller diseksiyonda çıkarılan lenf nodu sayısı ve pozitifliği) ve tümöre ait özellikler (tümörün çapı, lokalizasyonu,

evresi, histopatolojik tipi, reseptör durumu ve lenfovasküler invazyon olup olmadığı), *SPSS for Windows 10.0* istatistik paket programı kullanılarak analiz edildi.



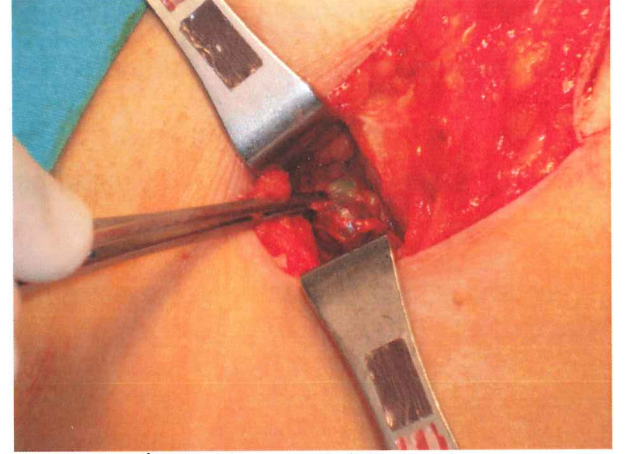
Şekil - 5: Periareolar ve eksizyonel biyopsi kavitesine izosulfan mavisi enjeksiyonu



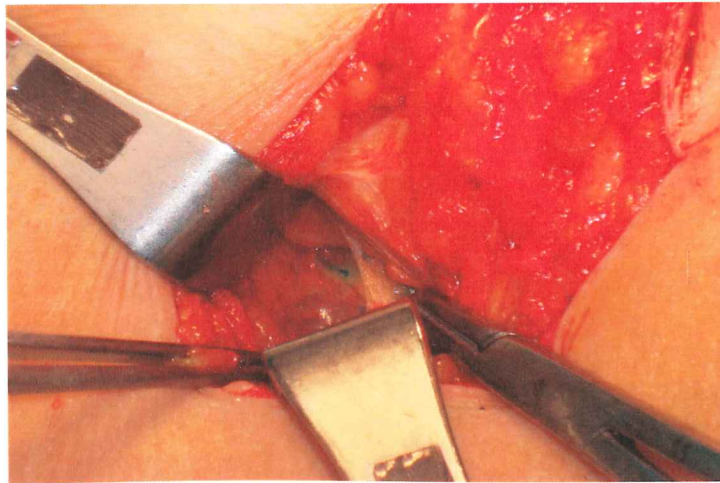
Şekil - 6: İzosulfan mavisi enjeksiyonu sonrasında uygulanan masaj



Şekil - 7: Mastektomi insizyonunun devamı olacak şekilde yapılan insizyon



Şekil - 8: İzosulfan mavisi ile boyanmış sentinel lenf nodu



Şekil - 9: İzosulfan mavisi ile boyanmış lenf kanalı

Aksiller diseksiyon yapılan hastalarda çıkarılan lenf nodu sayısı ve pozitifliği, çıkarılan SLN bulma oranı, doğruluk, duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif tahmin değerleri hesaplandı.

Hesaplamalarda kullanılan formüller;

- **SLN bulma oranı:** SLN bulunan hastalar / Tüm hastalar
- **Doğruluk:** (gerçek (+)+gerçek (-)) / gerçek (+)+gerçek (-)+yanlış(-)+Yanlış(+)) SLN ve aksilla histopatolojisinin uyumlu olduğu olgularda, başarılı SLNB oranıdır.
- **Duyarlılık:** (gerçek (+) / gerçek (+)+yalancı(-)). SLN'nin metastatik olduğu olgularda, aksiller metastazı olan hastaların oranıdır.
- **Özgüllük:** (gerçek (-)) / (gerçek(-)+yalancı(+)). SLN'de metastaz olmayan hasta grubunda, aksillası metastatik olmayan hastaların oranıdır.
- **Yanlış negatif oranı:** SLN (-) olan ve nonsentinel lenf nodu (+) olan hastalar / Aksillası (+) olan hastalar
- **Pozitif tahmin değeri:** SLN (+) olan hastalar / Aksillası (+) olan hastalar ve yanlış (+) olan hastalar
- **Negatif tahmin değeri:** SLN (-) olan hastalar / Aksillası (-) olan hastalar ve yanlış (-) olan hastalar

BULGULAR

Çalışmaya meme kanseri tanısı konmuş 34 hasta üzerinde başlandı. Ancak 4'ünde SLN bulunamadı ve ALND yapıldı. Bu hastalar çalışma dışı bırakıldı. 30 hastada ise SLN saptandı ve çalışmaya dahil edildi.

Meme kanseri için risk faktörleri açısından değerlendirildiğinde;

Hastaların yaş ortalaması 50,3 (37-76) olarak hesaplandı. Hastaların birinde aile hikayesi mevcuttu ve SLN tutulumu tespit edilerek ALND yapıldı. Hastaların 13'ü premenopozal, 17'si postmenopozal dönemdedi. Premenopozal hastaların 5'inde (%38,5), postmenopozal hastaların 4'ünde (%23,5) SLN tutulumu saptandı. Menopoz durumuna göre, SLN tutulumu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,443$). İlk adet yaşı aralığı 12-13 (ortalama 12,8), ilk doğum yaşı aralığı 17-35 (ortalama 22,1), doğum sayısı ortalaması 2,3 ve emzirme süreleri ortalaması 20,7 ay olarak saptandı. Bu risk faktörleri ile SLN tutulumları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,200$, $p=0,142$, $p=0,390$, $p=0,505$). Hastaların meme kanseri açısından bir veya daha fazla risk taşıyıp taşıyamamaları istatistiksel olarak anlamlı fark yaratmamıştır ($p=0,637$).

Tanı yöntemleri açısından karşılaştırıldığında;

Patolojik tanı için hastaların 13'ünde sadece eksizyonel biyopsi, 10'unda İİAB ve eksizyonel biyopsi, 3'ünde İİAB ve frozen inceleme ve 4'ünde kitle palpe edilemediği için radyoloji tarafından mamografi eşliğinde işaretlenerek sterotaksik biyopsi yapıldı. SLN tutulumu sırasıyla 4 (%40,0), 4 (%30,8), 1 (%33,3) olarak tespit edildi. Sterotaksik biyopsi ile tanı koyulanlarda SLN tutulumu saptanmadı. Tanıda kullanılan yöntemler açısından SLN tutulumları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,530$). (Tablo – 1)

Tablo - 1: Histopatolojik tanıda kullanılan yöntemlerin dağılımı

Biyopsi şekli	Hasta sayısı (n)	SLN tutulum yüzdesi (%) [*]
İİAB+Eksizyonel biyopsi	10	30,8
İİAB+Frozen inceleme	3	33,3
Eksizyonel biyopsi	13	40,0
Stereotaksik biyopsi	4	0

* : $p=0,530$

Çalışma grubundaki hastaların 9'unda preoperatif mamografi, 8'inde preoperatif mamografi ve US, 13'ünde preoperatif mamografi, US ve MR incelemeden faydalanıldı. Mamografi uygulanan hastaların sonuçları *Breast Imaging Report and Data System*'e (BI-RADS) göre değerlendirildiğinde 3 hastanın BI-RADS 1, 1 hastanın BI-RADS 2, 4 hastanın BI-RADS 3, 9 hastanın BI-RADS 4, 13 hastanın BI-RADS 5 olduğu görüldü. SLN tutulumları sırasıyla 2 (%66,7), 0, 2 (%50), 1 (%11,1), 4 (%30,8) olarak bulundu ve SLN tutulumları arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,326$). MR incelemede 13 hastada aksillada lenf nodu saptandı, bu hastaların 6'sında (%20,0) SLN tutulumu vardı. MR inceleme sonucunda lenf nodu saptanan hastaların SLN tutulumu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p=0,587$).

Hastalara uygulanan tanı yöntemleri açısından hastalar arasında SLN tutulumu açısından anlamlı fark bulunmamıştır.

Uygulanan yöntemin özellikleri açısından bakıldığında;

Bütün hastalara izosulfan mavisi enjeksiyonu yapıldı. Sonrasında 30 hastada (%88,2) SLN tespit edildi, 4 hastada (%11,7) SLN bulunamadı. SLNB'de çıkarılan lenf bezi sayısı ve bunlardaki metastaz durumu Tablo 2'de verilmiştir. SLN tutulumu saptanmayan 16 hastanın, 6'sına (%37,5) aksiller diseksiyon yapılmadı, 10 hastaya (%62,5) ise palpabl ve metastazı düşündürülen patolojik lenf nodları bulunması ve bu hastaların öğrenme eğrisinin ilk hastaları olması nedeni ile aksiller diseksiyon yapıldı. Aksiller diseksiyon ilave edilen 10 hastanın 9'unda (%90) aksillada metastatik lenf nodu izlenmedi, 1 hastada (%10) ise SLNB sonucu metastaz saptanmadığı halde yapılan ALND'de metastatik lenf nodu bulundu.

Tablo - 2: Hastaların SLN ve aksiller lenf nodları metastaz sayıları

	Sentinel lenf nodu	Aksiller lenf nodu
Lenf nodu metastazı var	14	10
Lenf nodu metastazı yok	16	16
Toplam	30	26

Sentinel lenf nodu diseksiyonu yapılan 30 hastanın 14'ünde (%46,6) frozen işlemi sonucunda SLN'de metastaz olduğu bildirildi. Bu hastalara uygulanan ALND sonucunda 8'inde (%57,1) aksilladaki diğer lenf nodlarında da metastaz saptandı.

Diğer 6 (%42,9) hastada ise SLN dışındaki lenf nodlarında metastaz saptanmadı. SLN tutulumu olan ve aksilla metastazı olan hasta sayıları Tablo 3'te verilmiştir.

Tablo - 3: SLN tutulumu ile aksilla metastazının karşılaştırılması

	Aksilla metastazı var	Aksilla metastazı yok	Aksiller diseksiyon yok
SLN metastazı var	8	6	-
SLN metastazı yok	1	9	6

- **SLN bulma oranı:** % 88,2
- **Doğruluk:** %76,6
- **Duyarlılık:** % 88,8
- **Özgüllük:** % 71,4
- **Yanlış negatif oranı:** % 10
- **Pozitif tahmin değeri:** % 93,3
- **Negatif tahmin değeri:** % 72,7

Uygulanan tekniğin özelliklerinin SLN tutulumu açısından anlamlı olmadığı saptanmıştır.

Tümöre ait özelliklere bakıldığında;

Çalışmamızdaki hastaların tümör çapı ortalama 2,5cm (0,7-5,5) olarak hesaplandı. Tümör çapı 18 hastada 3cm'den küçük, 8 hastada 3-5cm arasında, 4 hastada 5 ve 5cm'den büyüktür. Primer tümör boyutu ile SLN tutulumu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ve tümör boyutlarının artmasıyla (3 ve 3cm'nin üzeri) SLN tutulumunun arttığı saptandı (p=0,040). Tümör boyutlarına göre SLN tutulumu Tablo - 4'te verilmiştir.

Tablo -4: Tümör çaplarına göre SLN tutulumu

Tümör çapı	Hasta sayısı	Metastatik SLN sayısı	Metastatik SLN yüzdesi (%)
<3cm	18	5	27,7
3-5cm*	8	5	62,5
>5cm	4	4	100

* : p=0,040

Hastalarımızın primer tümörlerinin histopatolojik evrelemesi Tablo 5'te verilmiştir. Evre I'de %0, Evre II'de %38,5, Evre III'te %66,7 oranında SLN tutulumu saptandı. Histopatolojik evreler ile SLN tutulumu arasındaki ilişki istatistiksel

olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,011). Primer tümörlerin evresi yükseldikçe SLN tutulum oranlarında artma olduğu izlendi.

Tablo -5: Hastaların primer tümörlerinin histopatolojik evrelerine göre dağılımı

Evre I		Evre IIa		Evre IIb		Evre IIIa		EvreIIIc	
T1N0M0	11 hasta	T1N1M0	4 hasta	T2N1M0	2 hasta	T2N2M0	3 hasta	T1N3M0	2 hasta
		T2N0M0	6 hasta	T3N0M0	1 hasta			T2N3M0	1 hasta
SLN %0		SLN %38,5				SLN %66,7*			

* : p=0,011

Sentinel lenf nodu tutulumu saptanmayan ve aksiller diseksiyon yapılmayan 6 hastanın 4'ü (%66,6) Evre I, 2'si (%33,3) Evre IIa idi. 6 hastadan 4'ünün (%78) histopatolojik tanısı invaziv duktal karsinom, 1'inin (%16,6) insitu duktal karsinom ve 1'inin (%16,6) histopatolojik tanısı *Paget* hastalığı idi. 6 hastadan 1'inde (%16,6) lenfovasküler invazyon izlenirken, 5'inde (%83,3) lenfovasküler invazyon izlenmedi.

Yerleşim yerlerine bakıldığında, tümör 16 hastada sağ (%53,3), 14 hastada sol meme (%46,6) yerleşimliydi. Tümörün memede yerleşim yeri Tablo 6'da ve SLN tutulumları Tablo 7'de verilmiştir. Tümör yerleşim yeri ile SLN tutulumları arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,647).

Tablo - 6: Tümör lokalizasyonları

Lezyonun yeri	Hasta sayısı (n)	Yüzdesi (%)
Üst dış kadran	18	60
Üst iç kadran	4	13,3
Alt iç kadran	2	6,7
Alt dış kadran	3	10
Areola altında	3	10

Tablo - 7: Tümör lokalizasyonu ile SLN ve aksilla tutulumunun karşılaştırılması

Tümör yeri	Aksilla tutulumu var	Aksilla tutulumu yok	SLN tutulumu var*	SLN tutulumu yok
Üst dış kadran	8	10	5	13
Üst iç kadran	3	1	2	2
Alt dış kadran	0	3	0	3
Alt iç kadran	1	1	1	1
Areola	2	1	1	2

* : p=0,647

Primer tümörlerde saptanan lenfovasküler invazyon ile SLN ve aksilladaki lenf nodu tutulumunun karşılaştırılması Tablo 8’de verilmiştir. Yapılan analize göre lenfovasküler invazyon ile SLN tutulumu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,045$).

Tablo - 8: Lenfovasküler invazyon ile SLN ve aksilla tutulumunun karşılaştırılması

	Lenfovasküler invazyon saptanan	Lenfovasküler invazyon saptanmayan	Toplam
Hasta sayısı	12	18	30
SLN tutulumu var*	6	3	9
SLN tutulumu yok	6	15	21
Aksiller tutulum var	5	5	10
Aksiller tutulum yok	6	10	16

* : $p=0,045$

Tümörlerin histopatolojik tipleri Tablo 9’da verilmiştir. Tümör histopatolojisi ile SLN tutulumu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,663$).

Tablo - 9: Tümör histopatolojik tiplerine göre hasta dağılımı

Histolojik tip*	Hasta sayısı (n)	Yüzdesi (%)
İnvaziv duktal karsinom	23	76,7
İn situ duktal karsinom	2	6,7
İnvaziv lobüler karsinom	4	13,3
<i>Paget</i> hastalığı	1	3,3
Toplam	30	100

* : $p=0,663$

Hastaların 23’ünde (%76,7) östrojen reseptörü pozitif, 7’sinde (%23,3) negatif ve 22 (%73,3) hastada progesteron reseptörü pozitif, 8’inde (%26,5) negatif olarak saptanmıştır. Östrojen ve progesteron reseptörü pozitifliği ile SLN tutulumu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,657$ ve $p=0,453$).

Tümör özelliklerine bakıldığında çapın 3cm’den fazla olması, evresinin yüksek olması ve tümörde lenfovasküler invazyon olması SLN tutulumu açısından anlamlı bulunmuştur.

TARTIŞMA

Meme kanserinin cerrahi tedavisinde günümüz için kabul edilen son yenilik SLNB'dir. Standart aksiller diseksiyon ile karşılaştırıldığında bu teknik ile hasta yaşam kalitesinde önemli oranda artış elde edilmektedir.

Aksilla diseksiyonu, meme kanserinin doğru olarak evrelendirilmesinde ve cerrahi tedavi sonrasında adjuvan tedavi gerekliliğinin tayini açısından önem taşımaktadır. Aksilladaki lenf nodlarının durumu, günümüzde meme kanseri için halen en önemli prognostik faktördür. Aksiller diseksiyon sonrası ortaya çıkabilen omuz eklemine hareket kısıtlılığı, koltuk altındaki duyu kaybı ve kronik kol ödemi gibi komplikasyonların SLNB tekniği ile azalması hedeflenmektedir (16,55,56). Aynı zamanda SLN tespit edilmesiyle bu lenf nodunda izole tümör hücreleri ve mikrometastaz varlığı değerlendirilmektedir ki tüm bir aksilla diseksiyon materyalinde bu değerlendirmenin yapılabilmesi zaman ve para kaybıdır. Ancak SLN'de saptanan izole tümör hücreleri ve mikrometastazların varlığında tedavinin ne şekilde yönlendirileceği de günümüzde henüz kesinlik kazanmamıştır (55,57).

Palpabl olmayan meme kanserlerinde aksiller lenf nodu pozitifliği %10-20, insitu kanserlerde ise %3-4 oranında değişmektedir. Klinik olarak aksillası negatif olan palpabl tümürlü kadınların ise yaklaşık %70'inde mikroskopik olarak da metastaz saptanmayacaktır (41). Dolayısı ile bu hastalar ALND'den herhangi bir yarar görmeyecekleri gibi bu işlem sonrasında görülebilen problemlerle karşı karşıya kalabileceklerdir.

Sentinel lenf nodu biyopsisi uygulaması klinik olarak palpabl lenf nodu olmayan, erken evre eme kanserli hastalarda ALND'ye alternatif bir yöntemdir. Bu işlem rejyonel lenf nodlarına tümör yayılımının olup olmadığını doğru olarak saptayabilmektedir. Multidisipliner çalışma ve deneyimli bir ekip tarafından yapıldığında SLNB, aksiller diseksiyonun doğru ve etkin bir alternatifidir (41).

Enjeksiyon yeri ile ilgili yapılan araştırmalarda standart uygulama haline gelen yöntem periareolar ve/veya tümör çevresine subdermal enjeksiyon yapılmasıdır (31,60). İntradermal uygulama yapanlar da vardır. SLNB tekniğinde periareolar dört kadrana yapılan izosulfan mavisi enjeksiyonu sonrasında memeye uygulanan masajın SLN saptama oranını %73'ten %88'e çıkardığı çalışmalarda gösterilmiştir (58). Memeye uygulanan masaj sonrasında tümörden sistemik dolaşıma yayılım olabileceği öne sürülmesine rağmen, SLN'de masaj yapılan ve yapılmayanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (58). Öte yandan enjeksiyondan hemen sonra SLN diseksiyonuna geçilirse boyanın geçeceği lenfatik kanal da kesilebilmektedir. Aksine enjeksiyon yapıldıktan sonra SLN diseksiyonuna geçme süresi 20 dakikayı geçerse boya SLN'yi geçip tutulum olmayan diğer lenf nodlarını da boyayabilir ve süre uzadığında SLN'deki boyanın renginin açıldığı gözlenir (59). Bu nedenle boya enjeksiyonundan sonra ideal bekleme süresi 15-20 dakika gibi görülmektedir. Bu çalışmada yöntem olarak periareolar dört kadrana izosulfan mavisi enjeksiyonu ve sonrasında 10-15 dakika süre ile memeye masaj uygulanmıştır.

Intratümöral enjeksiyon günümüzde tercih edilmemektedir. Tümörün merkezinde lenf damarları çoğu kez tahrip olmuş veya tıkanmıştır, lenfatik akım devamlı değildir. Ayrıca tümör içerisinde basınç artmıştır bu nedenle de kanser hücrelerinin de yayılımı söz konusu olabilir. Ancak bazı araştırmacılar çok küçük ve diffüz olarak büyüyen tümörlerde teknisyum 99m kolloid solüsyonlarının küçük volümlerinin bu alan içerisine enjekte edilmesini önermektedirler. Bu metot sadece MR ile tanısı konmuş çok küçük multisentrik kanserlerde değerli olabilir (41). Tümör üzerindeki subdermal bölgeye yapılan enjeksiyon tümörün bulunduğu bölgenin lenfatikleri ile aynı lenf nodüllerine drene olacağı düşünülebilir. Subareolar lenfatik pleksus içine enjeksiyon özellikle multifokal meme tümörlerinde önerilmiştir. Bilindiği gibi meme lenfatik akımı ilk olarak subareolar pleksusta toplanır ve buradan aksilla ya da mamma interna grubuna dağılır. Daha önce eksizyonel biyopsi yapılan hastalarda enjeksiyon biyopsi kavitesinin duvarlarına yapılır (60,61). Çalışmamızda periareolar subdermal enjeksiyon tercih edilmiştir. Mavi boya toplam 3-5ml olarak verilir ancak derin yerleşimli tümörler için yapılan uygulamalarda daha büyük volümler (3-8ml) gerekebilir (41).

Çalışmalarda sadece mavi boya tekniği kullanılarak SLN bulma oranı %65-93 arasında bildirilmiştir. Özmen ve arkadaşlarının (62) yaptıkları çalışmada 425 hastada sadece mavi boya tekniği kullanılarak SLN tespit oranını %95, kombine yöntemde ise %97 olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızda mavi boya tekniği ile 30 hastada (%88,2) SLN tespit edilmiş olup, 4 hastada (%11,7) SLN tespit edilememiştir. Sonuçlar literatür ile uyumlu olarak bulunmuştur. Çalışmamızda SLN bulunamayan hastalar serimizin ilk hastalarıdır. Burada deneyimsizlik en önemli faktördür. Ayrıca bu hastalara önceden dış merkezlerde, meme üst dış kadrandan eksizyonel biyopsi yapılmış olmasının da işlemi olumsuz yönde etkileyen faktörlerden biri olabileceği düşüncesindeyiz. Deneyimlerimizin artması ile SLN bulma ve yanlış negatiflik oranlarımız literatür ile uyumlu hale gelmiştir.

İzosulfan mavisi enjeksiyonu sonrasında alerjik ve anaflaktik reaksiyonlar %1-3 arasında görülmektedir (78). Bu istenmeyen etkiler mavi suççeği benzeri döküntülerden, kızarıklık veya yaygın döküntülere ya da ciddi anaflaksiye kadar geniş bir yelpazede oluşabilir. Literatürde subkutan izosulfan mavisi enjeksiyonu sonrasında bir vakada hayatı tehdit eden anaflaktik reaksiyon ve hipotansiyon, anjiyo ödem bildirilen bir olgu mevcuttur (78). Bizim çalışmamızda ise izosulfan mavisi enjeksiyonu sonrasında idrar renginin maviye boyanması ve bir hastada ciltte mavi renk değişikliği olması dışında herhangi bir komplikasyon ile karşılaşmadı. Cilt lezyonlarının engellenmesi için intradermal enjeksiyon yerine derin parankimal enjeksiyon önerilmektedir. Dermal enjeksiyon sonrası cilt nekrozu ve dermolizis görülebilmektedir (78).

Literatüre göre SLNB'nin başarısını etkileyen faktörlerden biri tümör lokalizasyonudur. Ancak çalışmamızda tümörün lokalizasyonu ile SLNB başarısı arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Özellikle iç kadrarlarda yerleşen tümörlerin aksillaya ulaşımının uzak olması ve lenfatik yolun tümör trombüsleri ile tıkanma olasılığının yüksek olmasının SLNB'yi olumsuz yönde etkileyebileceği bildirilmiştir (65).

Aksiller metastaz durumunu etkileyen tümöre ait önemli diğer faktör tümörün çapıdır. Primer tümörün çapı arttıkça aksilladaki metastatik lenf nodu sayısının arttığı bildirilmiştir (68). Bir çalışmada tümör çapı 3cm'nin altındaki tümörlerde aksillaya metastaz oranı %38 olarak bulunurken, 3-5cm arasındaki tümörlerde bu oran %55 olarak bulunmuştur (66,67,69). Bizim çalışmamızda tümör çapı 3cm'nin altındayken SLN tutulum oranı %27,7 ve 3-5cm arasında %62,5 iken 5cm'nin üzerinde %100'e ulaşmıştır. Dolayısıyla tümör çapı 5cm ve üzerinde ise SLNB sonucunda metastaz saptanmasa bile bu sonuca şüphe ile bakılmalı ve hasta tümörün evresi, yerleşim yeri gibi diğer faktörler yönünden de değerlendirilerek ALND yapılıp yapılmamasına karar verilmelidir.

Sentinel lenf nodu biyopsisi pozitifliği açısından önemli diğer bir faktör primer tümörün histopatolojik tipidir (70). Çalışmamızda hastalarımızın tümör histopatolojisi ve invaziv histolojiye sahip olması, aksiller metastaz açısından tümör boyutuna göre daha az etkili olduğu bulunmuştur. İyi differansiye tümörlerde aksiller metastaz %14 iken, az differansiye tümörlerde %32 olarak bulunmuştur (70).

Aksillaya metastazla ilişkili faktörlerden biri tümörün histopatolojik evresidir. Literatürde evre yükseldikçe aksillada metastatik lenf nodu sayısının artacağı belirtilmektedir (70). Yapılan çalışmalarda erken evre meme tümörlerinde, lenfatik invazyon var ise aksillaya metastaz oranı %51 olarak saptanırken, lenfatik invazyon olmayanlarda ise bu oran %19 olarak saptanmıştır (70). Çalışmamızda da tümörde lenfovasküler invazyon olması SLN tutulumu oranlarını anlamlı bir şekilde artıran bir faktör olarak bulunmuştur.

Çalışmalarda tanı amaçlı uygulanan biyopsi tekniğinin SLNB başarı oranını anlamlı olarak etkilemediği ve yapılan geniş eksizyonel biyopsilerin SLNB uygulamasında kontrendikasyon oluşturmadığı bildirilmiştir (64,65,71). Çalışmamızda tanısal amaçlı olarak daha önce eksizyonel biyopsi yapılan hastaların tümünde SLN bulundu.

Çalışmalar, SLNB tekniğinin sensitivitesinin, cerrahi deneyimin yanı sıra çıkarılan nodun histopatolojik ve immünohistokimyasal incelenmesine de bağlı

olduğunu göstermektedir (53). SLN'de metastaz saptanmayıp aksilla diseksiyonu sonrasında metastaz saptanması tekniğin yanlış negatiflik oranını göstermektedir. Bu oran çeşitli çalışmalarda %0-0,8 ile % 11-11,4 arasında bildirilmiştir. Bir çalışmada yanlış negatif olarak saptanan tüm hastalar serinin ilk yarısında saptanmış ve yanlış negatiflik oranı %4,3 olarak saptanmıştır (31,58,72,73,74). Başka bir çalışmada ise yanlış negatiflik oranı %10,6 olarak hesaplanmış fakat serinin ilk yarısı çalışma dışı bırakıldığında yanlış negatiflik oranının %5,2'ye düştüğü izlenmiştir. Cerrahın ve patologun deneyiminin arttıkça yanlış negatiflik oranının düştüğü saptanmıştır (46). Bizim çalışmamızda ilk dört olguda SLN bulunamamış ve bu deneyim eksikliğine bağlanmıştır. SLNB yapılan ve tutulum saptanmayan ilk hastalarda (10 hasta) deneyim kazanmak ve çok sayıda palpabl lenf nodu olması nedeni ile metastatik lenf nodu olabileceği düşüncesiyle cerrahın tercihi doğrultusunda aksiller diseksiyon yapılmıştır. Bu on hastadan yalnızca birinde SLNB 'da tutulum olmamasına rağmen aksiler diseksiyon sonrası tutulum saptanmıştır. Buna göre, yanlış negatiflik oranımız %10 olarak belirlenmiştir. Yanlış negatif sonuç aldığımız hasta ilk başarılı SLN uygulamasıydı. Daha sonraki yanlış negatiflik oranımız, deneyimin artmasıyla birlikte kabul edilebilir oranlara düşmüştür.

Günümüzde SLNB için ulusal ya da uluslararası belirlenmiş bir standart yoktur ve Amerikan Meme Cerrahları Derneği hastanelerin bu işlemi sorumluluk standartlarına katmaya yönelik kendi politikalarını oluşturmalarının önemini vurgulamaktadır. Bu çalışmalardan elde edilen veriler SLNB tekniği için bir öğrenme eğrisini ortaya koymuştur. Farklı serilerden elde edilen ortalama veriler, metastatik lenf nodunu bulmada kabul edilebilir %85'lik oran ve %5'ten daha az bir yanlış negatiflik oranının ortalama 10 ila 20 vakada sağlandığını göstermektedir. Bu çalışmaların ışığında Amerikan Meme Cerrahları Derneği 2005 yılında güvenilirlik konusunda bir ortak karar yayınladı ve SLNB'yi tek başına uygulamadan önce tekniği öğrenen bir cerrahın aksiller diseksiyon ile birlikte 20 SLNB yapması gerektiğini tavsiye etmiştir. Pusther ve arkadaşları (83) tarafından yürütülen çok merkezli bir çalışmada %85'ten daha fazla tanıma oranı ve %5'ten daha az yanlış negatiflik oranını sağlamak için 20-30 eğitim vakasının yeterli olduğu bildirilmiştir. Yanlış negatifliğin cerrahi ve tümöral sebepleri arasında cerrahın öğrenme eğrisi içinde olması, hastadaki anatomik varyasyonlar, lenf yollarının metastazdan dolayı

tıkanması, tanısal amaçlı yapılan eksizyonel biyopsinin lenf yollarını etkilemesi sayılabilir (81,82). Yanlış negatiflik oranını etkileyen diğer bir sebep ise SLN'nin patolojik incelemesidir. Cerrahi teknik ve patolojik incelemedeki deneyimin artması yanlış negatiflik oranının düşmesini sağlamaktadır.

Birçok yayında öğrenme eğrisi sürecinde sadece mavi boya kullanılarak uygulanan SLNB tekniğinde SLN bulma oranı %50-70 arasında bulunmuştur (31). Bizim çalışmamızda bu oran %88 olarak bulunmuştur.

Sentinel lenf nodunun Hematoksilen Eosin boyama tekniğinin dışında sitokeratin ile hızlı immün boyama tekniği ile boyanması daha önce negatif olarak yorumlanmış olan bazı lenf nodlarının aslında metastatik olduğunu göstermiştir. *American Joint Cancer Committee* tarafından 2002'de (75) yayınlanan yeni meme kanserinde SLNB yapılan hastalarda immünohistokimyasal ve moleküler inceleme ile saptanan metastazlara evrelemede ayrı bir yer verilmesi gerektiği kabul edilmiştir.

Sentinel lenf nodu biyopsisinde ameliyat sırasında yapılan frozen incelemede %30 oranında metastaz gözden kaçmaktadır. 192 hastalık bir çalışmada SLN'de konvansiyonel intraoperatif frozen inceleme yöntemi kullanılmış ve yalancı negatiflik oranı %6,3 olarak bulunmuştur. Bunun üzerine frozen incelemede yeni bir metot kullanılmaya başlanmıştır. Bu işlem yaklaşık olarak 40 dakikalık bir süre gerektirmektedir. Her SLN parçası ilk 15 kesit boyunca her 50 mikronda bir ve bundan sonra her 100 mikronda bir kesitlenmiştir. Bu şekilde tüm lenf nodu örneklenilmektedir (79). Başka bir çalışmada, incelenen 376 T1N0 hastadan SLNB'de metastaz saptanmayan 233 hasta tanının doğruluğunu teyit etmek için sitokeratin immünohistokimya incelemesiyle tekrar değerlendirilmiş ve bu hastaların 11'inde metastatik lenf nodu bulunmuştur (80). Araştırmacılar; SLN'nin ekstensif intraoperatif incelemesinin %95,3 vakada tutulmamış aksillayı tam olarak yansıttığı ve gereksiz aksiller diseksiyondan hastayı koruduğunu düşünmektedirler. Intraoperatif değerlendirmenin tek dezavantajı operasyona ek olarak yaklaşık 40 dakikalık bir süreyi beraberinde getirmesidir. Eğer SLN'yi incelemeye hazır hale getirecek tecrübeli bir teknisyen ve inceleme için bu konuya spesifik bir patolog ile

çalışılıyor ise bu süre kısılacaktır. SLNB ameliyat öncesi bir zamanda yapılıyor ise parafin blok yöntemi ile inceleme yapılması daha uygun olacaktır (79,80).

Sentinel lenf nodundan alınan kesitlerinin artırılması ve SLN'nin çıkarılırken kapsül hasarının en aza indirilmesi de yanlış negatiflik oranını azaltmaktadır. Nodal frozen kesitlerde incelenen kesit sayısını arttırmak inceleme süresini uzatmakta ve daha yorucu bir işlem olmakta fakat yanlış negatiflik oranını düşürmektedir (76).

Sentinel lenf nodu çıkarılırken çok dikkatli diseke edilmeli ve lenf yolları parçalanmadan çıkarılmalıdır. SLN çıkarılırken parçalanması, kapsülünün hasara uğraması özellikle mikrometastazların saptanmasını güçleştirmekte, doku kaybının olması teşhisi olumsuz yönde etkilemektedir (76,77). Biz bu çerçevede diseksiyon sırasında koter yerine bistüri ve makas ile keskin diseksiyonu tercih etmekteyiz.

Sentinel lenf nodu biyopsisi yapılmasının en önemli amacı hastayı gereksiz aksiller diseksiyondan ve bunun komplikasyonlarından korumaktır (65). Çalışmamızda SLN tutulumu saptanmayan 16 hastanın 10 tanesine aksiller diseksiyon yapıldı ve bunların sadece birinde aksiller diseksiyon sonucunda metastatik lenf nodu saptandı. SLNB yönteminin asıl hedefi SLN tutulumu olmayan ve aksiller diseksiyon yapılan bu 10 hasta olmalıdır. Bizim çalışmamızda bu 10 hastaya aksiller diseksiyon yapılmamış olsaydı bu hastalardan 1 tanesi düşük evrede kabul edilip tedavisi gerektiği gibi planlanmayacaktı ancak diğer 9 hasta aksiller diseksiyonun morbiditelerinden korunmuş olacaktı.

Sonuç olarak çalışmamızda, SLN tutulumu açısından, primer tümörün çapı, histopatolojik evresi ve lenfovasküler invazyon durumu anlamlı faktörler olarak saptanmıştır. Bu özelliklere göre aksiller lenf nodu tutulumu açısından risk faktörüne sahip hastalarda daha titiz bir çalışma yanlış negatiflik oranlarında azalma sağlayacaktır. Bunun dışında çalışmamızda, meme kanseri açısından risk oluşturan faktörler, tanı yöntemleri ve uygulanan teknik seçiminin anlamlı olmadığı ortaya konmuştur.

Sentinel lenf nodu diseksiyonu, özellikle klinik olarak aksiller metastazı olmayan hastalarda klasik aksiller diseksiyona alternatif bir yöntem haline gelmiştir. Sentinel lenf nodu tutulumu mevcut ise aksiller diseksiyon yapılır, sentinel lenf nodu tutulumu yoksa aksillada metastaz yok kabul edilir. Ancak bu yöntemin de yalancı pozitiflik, yalancı negatiflik sonuçları ve frozen ile belirlenemeyen mikrometastazların varlığı gibi problemleri vardır. SLNB'nin bundan sonraki amacı, yanlış negatiflik oranlarını sıfıra yaklaştıran yöntemleri belirlemek olmalıdır.

SONUÇLAR

Meme kanserinin cerrahi tedavisinde prognozu belirlemek ve evreleme amacı ile aksiller diseksiyon yapılmakta, yapılan aksiller diseksiyon ise meme kanserinin cerrahi tedavisinin morbiditesini belirgin olarak arttırmaktadır. Çıkarılan lenf nodu sayısı ile hayatta kalım ve nüks arasında herhangi bir korelasyon olmadığını gösteren çalışmalardan sonra, minimal cerrahi tekniklerin ve sınırlı diseksiyonların uygulamaları artmıştır. Çalışmalarda gösterilmiş ki aksillaya uygulanan minimal cerrahi yöntemlerde yapılan sınırlı diseksiyon ile postoperatif morbidite oranları azalmış ve aynı zamanda minimal cerrahi yöntemlerden elde edilen sonuçlar beklentilerimizi karşılayarak, aksiller diseksiyondan elde edilen sonuçlar ile benzerlik göstermiştir.

Sentinel lenf nodu tümör çevresindeki lenfatik akımın drene olduğu ilk bölgesel lenf nodudur. SLNB'nin standart bir yaklaşım olmaya başlamasıyla birlikte, özellikle klinik olarak aksillası negatif olan hastalarda klasik aksiller diseksiyona alternatif bir yöntem haline gelmiştir.

Bizim çalışmamızda yer alan 30 hastanın 16'sında (%54,4) SLN tutulumu saptanmadı ve bu hastalardan 6'sına (%37,5) klasik aksiller diseksiyon yapılmayarak bu hastalar aksiller diseksiyonun morbiditelerinden korunmuş oldu. Gereksiz aksiller diseksiyon yapılmayarak daha az cerrahi travma ve seroma, kol ödemi, enfeksiyon, parestezi, aksiller yapılara zarar verme riski ortadan kaldırılmış oldu. Hastalar için daha az travma ve daha az maliyet elde edilmiş oldu.

Sentinel lenf nodu biyopsisi meme kanserinin cerrahi tedavisinde aksiller diseksiyonun yerini almaya başlayarak cerrahi travmayı ve morbiditeyi azaltmakta, meme kanserinin tedavisinde etkili, minimal bir invaziv cerrahi teknik olarak yerini almıştır. Sonuçlarının güvenilir olması ve maliyet, morbidite oranlarının düşük olması nedeni ile aksiller diseksiyona üstünlük sağlamış olan cerrahi bir tekniktir.

ÖZET

Meme Kanserinde Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi Uygulaması: 30 Vakanın Analizi.

Dr. Emin Köse

Sentinel lenf nodu biyopsisi uygulaması meme kanserinin cerrahi tedavisinde sık olarak uygulanmakta olup aksiller cerrahi diseksiyon tekniğinin yerini almaya başlamıştır. Sonuçları güvenilir olup, aksiller cerrahi diseksiyona göre morbidite ve maliyet oranları daha düşük bir yöntemdir.

Çalışmamızda Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda Mayıs 2009 ile Ekim 2010 tarihleri arasında SLNB uygulaması yapılan 30 hastanın analizi yapılmıştır.

Sentinel lenf nodu saptanan 30 hastanın 14'ünde (%46,6) SLN tutulumu saptandı, diğer 16 hastada (%54,4) SLN tutulumu saptanmadı ve bu hastalardan 6 tanesine (%37,5) aksiller diseksiyon yapılmadı. SLN tutulumu saptanmayıp aksiller diseksiyon yapılan 9 hastanın (%56,2) aksillasında tutulum saptanmadı, 1 hastanın aksillasında tutulum saptandı. Çalışmamızda yer alan SLN tutulumu saptanmayan fakat aksiller diseksiyon yapılan 10 (%62,5) hastanın sadece 1 tanesinde yanlış negatiflik saptandı ve bu hastanın çalışmaya başlanan ilk hasta olduğu görüldü. SLN bulma oranı %88,2 olarak, doğruluk oranı %76,6 olarak, duyarlılık oranı %88,8 olarak ve yanlış negatiflik oranı %10 olarak bulundu. Sonuçlar analiz edildiğinde literatür ile uyumlu sonuçlar elde edildiği görüldü.

Bu çalışmada meme kanserinin cerrahi tedavisinde aksiller diseksiyonun yerini alarak uygulanmaya başlayan SLNB uygulaması, hastalarımızda başarıyla uygulanmış ve klinik sonuçlarımız analiz edilmiştir.

SUMMARY

Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer: Analysis of 30 Cases.

Dr. Emin Köse

Sentinel node biopsy (SNB) has emerged as a potential alternative to routine axillary dissection and is used mostly in the surgical treatment of breast cancer. Comparing with the axillary dissection, it has more reliable results and low morbidity and costs of surgical treatment.

On this study, 30 patients that underwent SNB during the period from May 2009 through October 2010 at Pamukkale University General Surgery Department were analysed.

Of the 30 patients with an identified a sentinel lymph node (SLN), SLN were positive for metastases in 14 (46,6%), SLN was clearly identified in 16 (54,4%) and of this 16 patient, the axillary dissection was not made in 6 patients (37,5%). With negative SLN, 10 patients underwent to axillary dissection. In this group, the axillary lymph nodes were totally negative in 9 patients (56,2%) and 1 patient had metastases in axillary lymph nodes. Of the 10 patients (62,5%) that underwent to axillary dissection with negative SLN, a false negative result was determined in 1 patient who is the first patient to study. The rate of SLN identification was 88,2%, the rate of accuracy was 76,6%, the rate of sensitivity was 88,8% and the rate of false-negatives was 10%. In conclusion, the results revealed the concordance between the literature.

On this study SNB, that has been applied frequently instead of axillary dissection, was performed on our patients successfully and the clinical results were analysed.

KAYNAKLAR

1. Özbaş S, Koçak S. Meme kanserinin cerrahi tedavisinde aksiller lenf nodu disseksiyonu. Meme Sağlığı Dergisi 2006; 2: 2.
2. Çelik V. Sentinel lenf nodu biyopsisi. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Meme Kanseri Sempozyum Dizisi 2006; 54: 99-103.
3. Aktekin A, Güneş P, Sağlam A. Meme karsinomlu ve sentinel lenf nodu tutulumu olan hastalarda sentinel olmayan lenf nodu tutulumunu etkileyen faktörler. Meme Sağlığı Dergisi 2008; 4: 1.
4. Demirbaş S, Filiz Aİ, Yıldırım Ş, Kurt Y, Akın ML, Çelenk T. Erken evre meme kanserinde sentinel lenf nodu biyopsisinin yeri; aksiller disseksiyonun yerini alabilir mi? Erciyes Tıp Dergisi 2004; 26: 119-125.
5. Eser M, Kaptanoğlu L, Sıkar HE, Küçük HF, Menteş VC, Tural F ve ark. Erken evre meme kanserinde sadece mavi boya klavuzluğunda yapılan sentinel lenf nodu biyopsisinin yeri: Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3. Cerrahi Kliniği'nin Geçerlik Çalışması. Meme Sağlığı Dergisi 2007; 3: 3.
6. Barry W. Feig, David H. Berger, George M.Fuhrman. M. D. Anderson Cerrahi Onkoloji 4. Baskı Lippincot Williams and Wilkins. 2005; 241: 319-325.
7. Tanis PJ, Nieweg OE, Valdes Olmos RA, et al. Anatomy and physiology of lymphatic drainage of the breast from the perspective of sentinel node biopsy. J Am Coll Surg 2001; 192: 399-408.
8. Cengiz A. Meme lenfatik sisteminin anatomisi ve fizyolojisi. Editörler: Uras C. Aydoğan F. Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi. İstanbul Medikal Yayıncılık. İstanbul, 2007: 7-14.

9. Ünal G. Memenin Cerrahi Anatomisi. Meme Hastalıkları. Editörler: Ünal G, Ünal H. Nobel Tıp Kitapevleri, 2001: 10-28.
10. Güllüoğlu MG, İplikçi A. Meme Anatomisi. Meme Kanseri Editörler: Topuz E, Aydın A, Dinçer M. Nobel Tıp Kitapevleri, 2003: 1-12.
11. Spratt JS, Tabin GR. Gross anatomy of the breast. Editors: WL Donegan, JS Spratt. Cancer of the breast. 4th edition. Philadelphia, London: W.B.Saunders, 1995: 22-42.
12. Bland KI, Menck HR, Scott-Conner CE, et al. The National Cancer Data Base 10- year survey of breast cancer treatment at hospital in the United States. 1998; 83: 1262-1273.
13. Borgstein PJ, Meijer S, Pipers RJ, et al. Functional lymphatic anatomy for sentinal node biopsy in breast cancer: echos from the past and periareolar blue method. Ann Surg. 2000; 232: 81-89.
14. Esen G. Aksillanın radyolojik görüntülenmesi. Editörler: Uras C. Aydoğan F. Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi. İstanbul Medikal Yayıncılık. İstanbul, 2007: 15-28.
15. Gervasoni JE Jr, Taneja C, Chung MA, Cady B. Axillary dissection in the context of the biology of lymph node metastases. Am J Surg. 2000; 180: 278-283.
16. Çelik V, Küçük O. Meme kanserinde aksiller cerrahinin gelişimi. Editörler: C Uras, F Aydoğan. Sentinel lenf nodu biyopsisi. İstanbul Medikal Yayıncılık. İstanbul, 2007; 33-43.
17. McCready DR, Hortobagay GN, Kau SW, et al. The prognostic significance of lymph node metastases after preoperative chemotherapy for locally advanced breast cancer. Arc Surg. 1989; 124: 21-25.

18. Bland KI, Menck HR, Scott-Conner CE, et al. The National Cancer Data Base 10- year survey of breast cancer treatment at hospital in the United States. 1998; 83: 1262-1273.
19. Cady B. Case against axillary lymphadenectomy for most patients with infiltrating breast cancer. *J Surg Oncol* 1997; 66: 7-10.
20. Ball AB, Waters R, Fish S, Thomas JM. Radical axillary dissection in the staging and treatment of breast cancer. *Ann R Coll Surg Engl.* 1992; 74: 126-129.
21. Veronessi U, Salvadori B, Luini A, et al. Breast conservation is a safe method in patients with small cancer of the breast. Long – term results of three randomized trial on 1,973 patients. *Eur j cancer* 1995; 31: 1574-1579.
22. Orr RK. The impact of prophylactic axillary node dissection on breast cancer survival Bayesian meta analysis. *Ann Surg Oncol* 1999; 6: 109-116.
23. Greco M, Agresti R, Cascinelli N, et al. Breast cancer patients treated without axillary surgery: clinical implications and biologic analysis. *Ann Surg* 2000; 232: 1-7.
24. Akçal T. Aksiller disseksiyon. *Meme hastalıkları*. Editörler: G Unal, H Unal. Nobel Tıp Kitapevleri İstanbul, 2001: 422-427.
25. Weigelt L, Wessels LFA, Bosma AJ, Glas AM, Nuyten DSA, He YD. No common denominator for breast cancer lymph node metastasis. *British Journal of Cancer* 2005; 93: 924-932.
26. Pertek JA, Helan MC. Incidence of breast carcinoma-related lymphedema. *Cancer.* 1998; 83: 2276-2781.

27. Lin PP, Allison DC, Wainstock J, et al. Impact of axillary lymph node dissection on the therapy of breast cancer patients. *J Clin Oncol*. 1993; 11: 1536-1544.
28. Boyages J, Bosch C, Langlands AO, et al. Breast conservation: long-term Australian data. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1992; 24: 253-260.
29. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer*. 1977; 39: 456-466.
30. Morton DE, Wen DR, Wong JH. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992; 127: 392-399.
31. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenter JM, Morton DL. Lymphatic Mapping and Sentinel Lymphadenectomy For Breast Cancer. *Ann Surg* 1994; 220: 391-401.
32. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, et al. American society of clinical oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early – stage breast cancer. *J Clinical Oncol* 2005; 23: 7703-7720.
33. Shwartz GF. Clinical practice guidelines for the use of axillary sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast: Current update. *The Breast J* 2004; 10: 85-88.
34. Derossis AM, Fey J, Yeung H, et al. A trend analysis of the relative value of blue dye and isotope localization in 2,000 consecutive cases of sentinel node biopsy for breast cancer. *J Am Coll Surg* 2001; 193: 473-478.
35. Eredita G, Serio G, Mele M. Effect of the use of vital dye, lymphoscintigraphy or a combination for axillary lymphatic mapping and sentinel node biopsy in breast cancer. *World J Surg* 2002; 26: 588-590.

36. Pelosi E, Arena V, Baudino B. Pre-operative lymphatic mapping and intra-operative sentinel lymph node detection in early stage endometrial cancer. *Nucl Med Commun* 2003; 24: 1-5.
37. Mateos JJ, Vidal-Sicart S, Zanon G. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients: subdermal versus peritumoural radiocolloid injection. *Nucl Med Commun* 2001; 22: 17-24.
38. Bass SS, Cox CE, Salud CJ, et al. The effects of post injection massage on the sensivity of lymphatic mapping in breast cancer. *J Am Coll Surg* 2001; 192: 9-16.
39. Rosser RJ. A Point of View: Trauma is the Cause of Occult Micrometastatic Breast Cancer in Sentinel Axillary Lymph Nodes. *Breast J* 2000; 6: 209-212.
40. Uras C. Sentinel biyopsi tekniği. Editörler: C Uras, F Aydoğan. Sentinel lenf nodu biyopsisi. İstanbul Medikal Yayıncılık, İstanbul 2007; 55-67.
41. Bold RJ, Schlieman M, Fahy BN. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Cancer Biother Radiopharm* 2001; 16: 347-357.
42. Kumar R, Jana S, Heiba S, et al. Retrospective analysis of sentinel node localization in multifocal, multicentric, palpable, or nonpalpable breast cancer. *J Nucl Med* 2003; 44: 7-10.
43. Schrenk P, Wayand W. Sentinel node biopsy in axillary lymph node staging for patients with multicentric breast cancer. *Lancet* 2001; 357: 122.
44. Gentilini O, Cremenese M, et al. Safety of sentinel node biopsy in pregnant patients with breast cancer. *Annals of Oncology* 2004; 15: 1348-1351.

45. Fisher B, Wolmark N, Bauer M, et al. The accuracy of clinical nodal staging and of limited axillary dissection as a determinant of histologic nodal status in carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1981; 152: 765-772.
46. Cody HS. Surgical aspects. Editor: HS Cody. Sentinel node biopsy. 1st. Edition. Martin Dunitz Ltd, London, 2002; 177-183.
47. Pendas S, Dauway E, Giuliano R, et al. Sentinel node biopsy in ductal carcinoma insitu patients. *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 15-20.
48. Klauber-DeMore N, Tan LK, Liberman L. Sentinel lymph node biopsy: is it indicated in patients with high-risk ductal carcinoma in-situ and ductal carcinoma in-situ with microinvasion? *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 636-642.
49. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, et al. The sentinel node in breast cancer a multicenter validation study. *N Engl J Med* 1998; 339: 941-946.
50. Blanchard DK, Donohue JH, Reynolds C, et al. Relapse and morbidity in patients undergoing sentinel lymph node biopsy alone or with axillary dissection for breast cancer. *Arch Surg* 2003; 138: 482-487.
51. Montgomery LL, Thorne AC, Van Zee KJ. Isosulfan blue dye reactions during sentinel lymph node mapping for breast cancer. *Anesth Anaig* 2002; 95: 385-388.
52. Simmons RM. Review of sentinel lymph node credentialing: how many cases are enough? *J Am Coli Surg* 2001; 193: 206-209.
53. İlvan Ş. Sentinel lenf nodlarının patolojik değerlendirilmesi. Editörler: C Uras, F Aydoğan. Sentinel lenf nodu biyopsisi. İstanbul Medikal Yayıncılık. İstanbul, 2007; 77-83.

54. Van Diest PJ, Torrença H, Borgstein PJ. Reliability of intraoperative frozen section and imprint cytological investigation of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Histopathology* 1999; 35: 14-18.
55. Beşe NŞ. Meme kanserinde sentinel lenf nodu biyopsisi ve postoperatif radyoterapi. Editörler: C Uras, F Aydoğan. Sentinel lenf nodu biyopsisi. İstanbul Medikal Yayıncılık. İstanbul, 2007; 149-156.
56. Schrenk P, Rieger R, Shamiyeh A, et al. Morbidity following sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection for patients with breast carcinoma cancer. 2000; 88; 608-614.
57. Smeets A, Christianens MR. Implications of the sentinel lymph node procedure for local and systemic adjuvant treatment. *Curr Opin Oncol*. 2005; 17; 539-544.
58. Bass SS, Cox CE, Salud CJ, et al. The effects of post injection massage on the sensitivity of lymphatic mapping in breast cancer. *J Am Coll Surg* 2001; 192: 9-16.
59. Rosser RJ. A Point of View: Trauma is the Cause of Occult Micrometastatic Breast Cancer in Sentinel Axillary Lymph Nodes. *Breast J* 2000; 6: 209-212.
60. Pelosi E, Bello M, Giors M, Ala A, Giani R, Bussone R, Bisi G. Sentinel lymph node detection in patients with early-stage Breast cancer: Comparison of periareolar and subdermal/peritumoral injection techniques. *J Nucl Med* 2004; 45: 220-225.
61. Klimberg VS, Rubio T, Henry R, Cowan C, Colvert M, Korourian S. Subareolar Versus Peritumoral Injection For Location Of sentinel Lymph Node. *Ann Surg* 1999; 229: 860-865.

62. Özmen V, Karanlık H, Asoglu O, Müslümanoglu M, Keçer M, Tuzlalı S, Madun A, Parlak M. Sentinel lenf nodülünde mikrometastaz olan meme kanserli hastalarda aksiller diseksiyon gerekli midir? J Breast Health 2005; 1: 12-17.
63. Schrek P, Rehberger W, Shamiyeh A. et al. Sentinel node biopsy for breast cancer: Does the number of sentinel nodes removed have an impact on the accuracy of finding a positive node? J Surg Oncol 2002; 80: 130-136.
64. Cox CE, Bass SS, McCann CR, Ku NN, Berman C, Durand K, et al. Lymphatic Mapping And Sentinel Lymph Node Biopsy In Patients With Breast Cancer. Annu Rev Med 2000; 51: 525-542.
65. Haigh PI, Hansen NM, Qi K, Giuliano AE. Biopsy Method And Excision Volume Do Not Affect Success Rate Of Subsequent Sentinel Lymph Node Dissection In Breast Cancer. Ann Surg Oncol 2000; 7: 21-27.
66. Rosen PP, Lesser ML, Kinne DW, Beattie EJ. Discontinuous or 'skip' metastases in breast carcinoma. Analysis of 1228 axillary dissections. Ann Surg 1983; 197: 276-283.
67. Ricardo R. Sentinel node biopsy in T2 breast cancer larger than 3cm and clinically negatif axilla compared with the T1-T2<3cm standart indication. Science direct 2007; 567: 56-68.
68. Turner RR, Giuliano AE, Hoon DS. Pathologic examination of sentinel node for breast carcinoma. World J Surg 2001; 25: 798-805.
69. Maibenco DC, Weiss LK, Pawlish KS, Severson RK. Axillary Lymph Node Metastases Associated With Small invasive Breast Carcinomas, Cancer 1999; 85: 1530-1536.

70. Gajdos C, Tartter PI, Bleiweiss IJ. Lymphatic Invasion, Tumor Size, And Age Are Independent Predictors Of Axillary Lymph Node Metastases In Women With T1 Breast Cancers. *Ann Surg* 1999; 230: 692-696.
71. Czerniecki BJ, Scheff AM, Callans LS, Spitz FR, Bedrosian I, Conant EF, et al. Immunohistochemistry With Pancytokeratins Improves The Sensitivity Of Sentinel Lymph Node Biopsy In Patients With Breast Carcinoma. *Cancer*, 1999; 85: 1098-1103.
72. Schrenk P, Wayand W. Sentinel-node biopsy in axillary lymph-node staging for patients with multicentric breast cancer. *Lancet* 2001; 357: 120-122.
73. Yavuz E. Sentinel lenf gangliyoununun patolojik değerlendirilmesi. *Cerrahi Onkoloji Dergisi* 2002; 3: 34-37.
74. Robert, CG, Martin II, et al. Clinicopathologic Factors Associated With False – Negative Sentinel Lymph Node Biopsy In Breast Cancer. *Ann Surg* 2005; 241: 1005-1015.
75. Singletary SE, Alired C, Ashley P. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2002; 17: 28-36.
76. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet* 1997; 349: 1864-1867.
77. Wada N, Imoto S, Hasebe T, Ochiai A, Ebihara S, Moriyama N. Evaluation Of Intraoperative Frozen Section Diagnosis Of Sentinel Lymph Nodes In Breast Cancer, *Jpn J Clin Oncol*, 2004; 34: 113-117.
78. Altınlı E. Sentinel lenf nodu biyopsisinde karşılaşılan komplikasyonlar. Editörler: C Uras, F Aydoğan. Sentinel lenf nodu biyopsisi. İstanbul Medikal Yayıncılık. İstanbul, 2007; 85-92.

79. Viale G, Maiorano E, Mazzarol G, et al. Pathologic examination of the axillary sentinel lymph nodes in patients with early-stage breast carcinoma: current and resolving contraversises on the basis of the European Institute of Oncology experience. *Wirchows Arch* 2005; 241: 319-325.
80. Şimşek Ş. European Institute of Oncology (Milano) Deneyimleri. Editörler: C Uras, F Aydoğan. Sentinel lenf nodu biyopsisi. İstanbul Medikal Yayıncılık, İstanbul 2007; 159-168.
81. Taşmalı K. Meme kanserinde sentinel lenf nodu biyopsisinde öğrenme eğrisi. Editörler: C Uras, F Aydoğan. Sentinel lenf nodu biyopsisi. İstanbul Medikal Yayıncılık, İstanbul 2007; 69-75.
82. Mc Masters KM, Wong SL, Chao C, et al. University of Louisville Breast Cancer Study Group. Defining the optimal surgeon experience for breast cancer sentinel lymph node biopsy: a model for implementation of new surgical techniques. *Ann Surg.* 2001; 234: 292-300.
83. Pusther K, McCall L, Blumcraz P, et al. Sentinel Node Skills Verification and Surgeon Performance: Data from a Multicenter for Early Stage Breast Cancer. *Ann Surg.* 2005; 242: 593-602.