

Erken Evre Meme Kanserinde Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi Sonuçlarımız

Sentinel Lymph Node Biopsy Results in Early-Stage Breast Cancer

Ahmet Kocakuşak, Mustafa Şahin, Mustafa Anıl Yaşar, Nurcan Güler*, Coşkun Görmüş, Serbülent Aydın, Ender Özer, Serap Pamak

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye

*Ilgaz Devlet Hastanesi, Aile Hekimliği, Ankara, Türkiye

Özet

Amaç: Meme kanserinde sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB), primer tümörü drene eden muhtemelen tümör hücresi içeren ilk aksiller lenf nodunu incelemeyi hedeflemektedir. Bu lenf nodunun (SLN) peroperatif olarak normalden daha yoğun çalışılması, gereksiz aksilla diseksiyonunun morbiditesinden kaçınılmasını sağlamaktadır.

Yöntemler: Mart 2005 ile Ağustos 2007 tarihleri arasında Genel Cerrahi Meme Hastalıkları Polikliniğimizde erken evre meme kanseri tanısı ile cerrahi yöntemle tedavi ettiğimiz ardışık 26 hasta araştırılmıştır. SLN saptanmasında mavi boya (metilen mavisi) yöntemi kullanılmıştır. Tüm hastalara SLN biyopsisini takiben aynı seansta aksiller lenf nodu diseksiyonu yapılmıştır. İstatistik analiz, NCSS 2007 paket programı ile yapılmıştır. İkili grupların karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanılmıştır.

Bulgular: 26 hastanın 25'i kadın 1'i erkek idi. Hastaların yaş ortalaması 56 (29-76) yıl idi. 13 hastaya modifiye radikal mastektomi (=mastektomi+aksiller küretaj) uygulanırken, 13 hastaya meme koruyucu ameliyat (lumpektomi+aksiller küretaj) uygulandı. 26 hastanın 2'sinde (%7.6) SLN tespit edilemedi. Erkek meme kanseri vakası da bu gruba dahildi ve bu iki hastanın da aksillasında karinom metastazı bulundu. SLN bulma oranımız %92.3, özgüllük %92.8, negatif tahmin değeri %86, pozitif tahmin değeri %90.9, duyarlılık %83.3, yalancı negatiflik %16.6, doğruluk %88.4 idi.

Sonuç: Salt mavi boya ile SLNB hipotezi doğru bir varsayıma dayanmaktadır ve öğrenme eğrisi sırasında SLNB uygulanan hastalara buna rağmen eş zamanlı aksiller diseksiyon da yapılarak kliniklerin kendi başarılarını test etmeleri gerekmektedir. (*Haseki Tıp Bülteni* 2011; 49: 67-72)

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, sentinel lenf nodu, metilen mavisi

Abstract

Aim: Sentinel lymph node biopsy (SLNB) in breast cancer patients targets the evaluation of the initial lymph node (SLN) which drains the primary tumor. The morbidity of unnecessary axillary dissection can be avoided by intensive preoperative assessment of SLN.

Methods: Twenty-six consecutive patients who had been surgically treated for early-stage breast cancer between March 2005 and August 2007 were evaluated. Blue dye (methylene blue) method was used to detect SLN. All patients underwent axillary lymph node dissection following SLNB. NCSS program was used for statistical analysis. Chi-square test was used in the comparison of binary groups.

Results: Except for one, all patients were female. The mean age of the patients was 56 (29-76) years. While 13 patients underwent modified radical mastectomy (=mastectomy+axillary dissection), the remaining 13 patients underwent breast preserving surgery (lumpectomy+axillary dissection). SLN could not be found in 2 patients (7.6%). The male patient was one of these 2 patients and both of them were positive for axillary node metastases. The detection rate of SLN, specificity, negative predictive value, positive predictive value, sensitivity, false negativity, and reliability were 92.3%, 92.8%, 86%, 90.9%, 83.3%, 16.6%, and 88.4%, respectively.

Conclusion: Our result support the hypothesis that SLNB with blue dye alone is a reliable technique and, surgery clinics should use it prior to axillary dissection to test their own success during the learning curve. (*The Medical Bulletin of Haseki* 2011; 49: 67-72)

Key Words: Breast cancer, sentinel lymph node, methylene blue

Giriş

Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen habis hastalıktır ve bu cinste görülen bütün kanserler arasında da ölümlü sonuçlanma oranı en yüksek olanıdır. Buna karşılık erkeklerdeki

meme kanseri enderdir, genellikle erken evrede teşhis edilemez ve bu yüzden de tedavi sonuçları iyi değildir. Kadınlarda meme kanseri, otuz yaşından önce nadiren görülür; tümörün insidansı, menapozdan sonra hızla yükselmektedir. Bu nedenle menapoz sonrasında görülen meme kitlelerine, aksi ispat-

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Ahmet Kocakuşak

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye

E posta: ahmetkocakusak@yahoo.com

Geliş Tarihi/Received: 10 Ocak 2011 **Kabul Tarihi/Accepted:** 11 Ocak 2011

The Medical Bulletin of Haseki Training and Research Hospital, published by Galenos Publishing, Haseki Tıp Bülteni, Galenos Yayinevi tarafından basılmıştır.

lanmadıkça meme kanseri gözüyle bakılmalıdır. Meme kanserinde tedavi daha çok hastalığın yaygınlık derecesine ve hastanın yaşına bakılarak düzenlenir. Koltuk altındaki, supraklaviküler ve mamma interna grubundaki lenf bezlerinin tutulduğunu ya da yaygın metastatik yayılımın olduğunu gösteren kanıtlar varsa, palyatif tedaviye yetinilir. Periferik yayılmaya ait kanıt yoksa uygulanacak seçkin tedavi yöntemi cerrahidir. Sistemik bir hastalık olarak kabul edilen meme kanserinde radikal ameliyatlara koruyucu ameliyatlara sağkalım açısından aynı sonucu verdiği kabul edilmektedir. Zaman içinde Halsted'in Radikal Mastektomisi'nden Patey, Madden ve Auchincloss'un Modifiye Radikal Mastektomi'sine ve son yıllarda da meme koruyucu ameliyatlara yönelinmiştir. Bu yönelim daha iyi kozmetik sonuç elde etmek ve rekonstrüksiyonu daha rahatlıkla yapmak amacıyla taşımaktadır. Aksiller diseksiyon meme kanserinin tedavisinde prognozu belirlemek ve evreleme amacı ile kullanılmaktadır. Aksillaya yönelik cerrahi girişimler de tıpkı memeye uygulanan cerrahi girişimler gibi giderek daha kısıtlı olmaktadır. Rutin aksiller lenf nodu diseksiyonunun yapılması daha az radikal cerrahi istenmesi açısından giderek artan oranda sorgulanmaktadır. Minimal girişimsel ve tanısal yöntemler preoperatif aksiller evrelendirmeyi sağlayacaksa tutulmuş lenf nodu bulunmayan hastalarda belki aksiller diseksiyondan kaçınılabilir. Bu amaçla sentinel lenf nodu biyopsisi geliştirilmiştir. Sentinel lenf nodu biyopsisi, etkili bir şekilde primer tümörü drene eden büyük olasılıkla tümör hücresi içeren ilk aksiller lenf nodunu gösterebilmeyi hedeflemektedir. Bu ganglionlara metastaz yapmamış olan vakalarda aksiller yayılım olmadığı ve morbiditeyi artıran aksiller kürajın bu hastalarda gereksiz olduğu bildirilmektedir (1-4). Bundan sonra yapılan birçok çalışmada sentinel lenf nodu biyopsisinin, cerrahi olarak tedavi edilebilir hastalığı olanların önemli bir bölümünde, rutin aksiller diseksiyonun gerekliliğini ortadan kaldırdığı belirtilmiştir. Biz çalışmamızda sentinel lenf nodu tayini için 'metilen mavis'i kullanarak metodun doğruluk derecesini belirleyip, kliniğimizde başlatılan rutin uygulama için ön çalışma yapmayı planladık. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Genel Cerrahi Kliniği'nde meme kanseri nedeniyle ameliyat edilmek üzere yatırılan Mart 2005-Ağustos 2007 yılları arasında 26 hastayı inceledik. Yurt içi ve yurt dışı birçok cerrahi kliniğinde rutine girmiş olan, artık uygulanmaması malpraktis sayılan sentinel lenf nodu biyopsisini kendi kliniğimizde cerrahlar arası teknik standardizasyonunun sağlanması ve öğrenme eğrisinin aşılması, bu metodu ilk kez rutine koyacak kliniklere önerilen sentinel lenf nodu boyanan hastalara da aksiller küretaj yapmak suretiyle uyguladık. Çalışma serimizin amacı tekniği sorgulamak değil, kendi pratiğimizin sonuçlarını ve sadece metilen mavisinin kullanılma durumunda metodun geçerlilik ve güvenilirliğini irdelemektir. Bu noktada en önemli karar aksillanın doğru olarak değerlendirilmesinde klinik olarak aksillası pozitif olan hastalarda tıkanan lenf yolları nedeni ile negatif sonuç verebileceğinden hangi hastaların aksiller küretajdan fayda göreceklere güvenilir şekilde preoperatif dönemde saptanabilmesidir.

Yöntemler

Araştırmamız Mart 2005 ile Ağustos 2007 tarihleri arasında 1. Genel Cerrahi Meme Hastalıkları Polikliniği'nden meme kanseri tanısı ile cerrahi tedavi amacı ile kliniğimize yatırılan erken evre meme kanserli, yani uzak metastazı olmayan, klinik olarak aksillası negatif olan, unifokal tümörü olan (mammografik olarak), daha önce memesinden ameliyat geçirmemiş ardışık 26 hasta üzerinde gerçekleştirilmiştir. Bunların dışındaki meme kanserli hastalar; örneğin multifokal tümörü olanlar, klinik olarak aksillası pozitif olanlar, daha önce memesinden operasyon geçirenler çalışmaya alınmamıştır. Sentinel lenf nodunun saptanmasında mavi boya yöntemi kullanılmıştır. Çalışma grubuna alınan hastaların tümüne, tümörün sağ, sol, alt, üst sınırına 1'er cc ve tümör ile cilt arasına 1 cc olarak toplam 5 cc metilen mavisini ameliyata başlamadan hemen önce verildi. Takiben memeye 10 dakika masaj uygulandı. Hastalara önce mastektomi yapıldı ve takiben aksiller diseksiyona geçildi. Aksiller diseksiyon sırasında boyalı sentinel lenf nodu tespit edilebildiğinde ayrı olarak çıkartıldı. 26 hastanın 24'ünde saptanabilen sentinel lenf noduna, frozen patolojik inceleme yapıldı. Frozen kesit ile incelenenler ayrıca parafin kesitlerde incelenmek üzere gönderildi. Tüm saptayabildiğimiz sentinel lenf nodlarını aynı zamanda frozen kesit ile incelemek istememizin nedeni frozen kesit ile parafin kesitlerin sonuçlarını karşılaştırabilmek oldu. Bunun nedeni sentinel lenf nodu biyopsisi yöntemi rutin uygulamaya girdiğinde aksiler diseksiyonun aynı seansta yapılıp yapılmama kararının sentinel lenf nodunun frozen kesit ile patolojik tetkiki sonucuna göre verilecek olmasıdır. Serimizde daha sonra aldığımız patoloji raporları ile frozen kesit inceleme sonuçları ile parafin kesitlerin sonuçlarını ve sentinel lenf nodu tutulumu ile aksilla tutulumu arasındaki korelasyonu değerlendirdik.

Mavi Boya Yöntemi: Genel anestezi induksiyonundan hemen sonra 5 cc %3'lük steril ampul halinde metilen mavisini tümör etrafındaki meme parankimine, biyopsili hastalarda kavite duvarına dört kenarından intraparankimal olarak enjekte edilmiştir. Boya enjeksiyonunu takiben memeye, tümör ya da tümörlü alandan aksillaya doğru olacak şekilde tümörün bulunduğu kadrana göre 5-10 dakika elle masaj uygulanmıştır. Enjeksiyondan 10 dakika sonra aksillaya insizyon yapılarak mavi boyanmış lenfatik kanal takip edilerek mavi boyalı SLN aranmıştır.

Cerrahi Girişimler: Tüm hastalara SLN biyopsisi sonrası öğrenme eğrisi süresinde olduğumuzdan Amerikan Meme Cerrahları Derneği'nin önerisi uyarınca aksiller lenf nodu diseksiyonu yapılmıştır. Tüm ameliyatlara üç farklı cerrah tarafından gerçekleştirilmiştir. Modifiye radikal mastektomi uygulananlara mastektomi insizyonundan, meme koruyucu cerrahi uygulanan hastalara ise ayrı bir insizyonla SLN diseksiyonu yapılmıştır.

Histopatolojik İnceleme: Ameliyat sırasında çıkarılan sentinel lenf nodları uzun eksenine paralel olacak bir kesi ile ikiye bölünerek metastaz açısından makroskopik olarak ince-

lenmiştir. Makroskopik olarak metastaz görülen nodlara imprint sitolojik inceleme veya dondurulmuş kesit inceleme yapılarak metastaz varlığı doğrulanmıştır. Makroskopik incelemede negatif olan nodlara dondurulmuş kesit veya imprint inceleme yapılmıştır. Ameliyat sırasında yapılan incelemelerde çıkarılan tüm sentinel lenf nodları H&E ile boyanarak incelenmiştir. Bu inceleme sonucunda metastaz saptanmayan sentinel lenf nodları, sitokeratin ile boyanarak immünohistokimyasal inceleme yapılmıştır. Tüm hastalara SLN biyopsisini takiben aynı seansta aksiller lenf nodu diseksiyonu ve SLN dışı lenf nodlarına standart patolojik inceleme yapılmıştır.

İstatistik: Çalışma sonuçlarının istatistik analizi NCSS 2007 paket programı ile yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistik metodların yanı sıra ikili grupların karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanılmıştır. Sonuçlar $p < 0.05$ anlamlılık düzeyinde değerlendirilmiştir.

Bulgular

Çalışmaya meme kanseri tanısı konulmuş ve SLN biyopsisi + aksiller diseksiyon uygulanan 26 hasta dahil edilmiştir. 26 hastanın 25' i kadın 1 tanesi erkek meme kanseri idi. 13 hastaya modifiye radikal mastektomi + level II aksiller küretaj uygulanırken, 13 hastaya meme koruyucu ameliyat (lumpektomi+aksiler küretaj) uygulandı. Hastaların yaş ortalaması 56 yıl idi. En genç hasta 29, en yaşlı hasta 76 yaşında idi. Primer tümör 18 hastada dış kadranda, 2 hastada iç kadranda ve 6 hastada orta kadranda yerleşmişti. 14 hastada sol, 12 hastada sağ memede tümör mevcuttu. 2002 TNM sınıflamasına göre 14 hasta T1 ve 12 hasta T2 evresindeydi. Tümör çapı ortalama 2.38 cm idi (1-4.7cm arası değişen şekilde). En küçük tümör çapı 1 cm olurken en büyük tümör çapı 5 cm idi. Hastaların 14'üne ameliyat öncesi dönemde histolojik olarak meme kanseri tanısı konulmuştur. Diğer 12 hasta klinik ve radyolojik olarak meme kanseri olarak değerlendirilmiş, tanıları ise ameliyat sırasında frozen inceleme ile kesinleştirilmiştir. 26 hastamızın 2'sinde aksiller diseksiyon sırasında mavi boyayı tutan sentinel lenf nodu tespit edilmedi (%7,6). Erkek meme kanseri vakamız da bu gruba dahil idi. Bu iki hastanın da aksillasında karsinom metastazı (+) olarak geldi. SLN'nin mavi boyanmamasının nedeninin, enjeksiyon sonrası boyanın aksillaya yayılması için gerekli süre beklenilmeden aksiller diseksiyon yapılması olduğu düşünülmüştür. Toplam çıkarılan SLN sayısı 54 idi. Ortalama çıkarılan SLN sayısı 2.07 olarak hesaplanmıştır. 8 lenf nodunun çapı 0.5 cm'den küçük, 24 lenf nodunun çapı 0.5 cm ile 1 cm arasında, 16 lenf nodunun çapı 1 cm, 6 lenf nodunun çapı 1 cm'den daha büyük bulunmuştur. 7 hastada 1 adet, 8 hastada 2 adet, 6 hastada 3 adet, 2 hastada 4 adet, 1 hastada 5 adet SLN tespit edildi. 26 hastanın 11 tanesinde SLN incelenmesinde metastaz saptanmıştır. Bu hastaların sadece 1'inde SLN'de metastaz mevcut olup, aksiller lenf nodlarında metastaz görülmedi. Hastaların hepsine level II aksiller diseksiyon uygulandı. Aksilladan diseke edilen lenf nodu sayısı ortalama 12.4 oldu. Hastaların 20'sinde patoloji invaziv duktal karsinom, 3 hastada in situ duktal kar-

sinom, 1 hasta miks (invaziv lobüler karsinom + invaziv duktal karsinom), 1 hastada invaziv papiller karsinom olarak rapor edildi. SLN saptadığımız 24 hastanın 1'inde SLN yanlış (+) sonuç verdi (%4). Bu hastanın diseke edilen 15 lenf nodundan karsinom metastazı gelmedi. Yalancı pozitiflik oranımız %4 oldu. SLN saptadığımız ve ameliyat sırasında frozen yaptığımız 24 hastanın 23'ünde SLN patolojisi aksillada diseke edilen diğer lenf nodu patolojisi ile aynı idi. Farklı olanda ise karsinom metastazı saptanmadı. SLN (+) olan 10 hastanın aksillası (+), SLN (-) olan 13 hastanın aksillası (-) rapor edildi. Hastaların istatistiki değerlendirilmesinde altın standart olarak kabul ettiğimiz rutin aksilla patolojik incelenmesine göre SLN biyopsi sonuçlarımız incelendiğinde SLN bulma oranımız %92.3, özgüllük %92.8, negatif tahmin değeri %86, pozitif tahmin değeri %90.9, duyarlılık %83.3, yalancı negatiflik %16.6, doğruluk %88.4 idi.

Tartışma

Aksiller lenf nodu (ALN) diseksiyonunun meme kanserinin bölgesel kontrolünün sağlanmasında ve hastanın prognozunu belirlenmesinde çok önemli bir rolü vardır. Ancak kolda lenfödem, ağrı, infeksiyon gelişmesi gibi olası komplikasyonları mevcuttur (1-3). Erken evre meme kanseri oranı, tarama mamografilerinin yaygınlaşması ve hastaların bilinçlenmesi nedeniyle, klinik olarak aksillası negatif hasta oranını da arttırmıştır (4,5). Son yıllarda, aksillası negatif olan erken evre meme kanserli hastalarda gereksiz aksiller lenf nodu diseksiyonundan kaçınmak için morbiditesi az, aksiller diseksiyon kadar prognostik bilgi verebilen bir yöntem olan sentinel lenf nodu (SLN) biyopsisi uygulanmaya başlanmıştır. SLN biyopsisi 2 sebepten dolayı meme kanseri tedavisinde önemlidir: 1) ALN diseksiyonuna göre morbiditesi düşüktür. 2) SLN histolojik durumu, geri kalan aksillanın durumu için çok iyi bir göstergedir. SLN, tümörün ilk drene olduğu aksiller lenf nodudur ve metastaz görülme olasılığı en yüksek olan lenf nodudur (4-6). SLN'yi belirlemek için halen mavi boya, lenfosintigrafi ve gama prob yöntemleri kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalar bu yöntemlerin bir arada uygulandığında çok daha başarılı sonuçlar elde edildiğini göstermiştir (6-10). Mavi boya yöntemi kolay uygulanan, ucuz ve basit bir tekniktir. Bu teknik için çok defa izosülfan mavisini tercih edilmesine rağmen biz çalışmamızda daha kolay bulunabilmesi, ucuzluğu ve daha az yan etkisi olması nedeniyle bazı merkezler tarafından tercih edilen metilen mavisini tercih ettik. Çalışmamızda hastaların % 92.3'ünde (26 hastanın 24'ünde) mavi boya ile SLN bulunmuştur. Metilen mavisini ile SLN saptama oranımız literatürle benzerdir (3-12). SLN'yi saptamada kullanılan diğer bir yöntem olan radyoaktif izotop tekniğinin ameliyat öncesi radyokoloid enjeksiyon yapılması, bölümler arası programlama yapılmasını gerektirmesi ve ameliyathane programını etkilemesi gibi bazı dezavantajları vardır. Bazı merkezlerin kullandığı, radyoaktif izotop tekniğinin bir gün önce enjekte edildiği "iki günlük protokol" bu sorunların önüne geçebilir. Bir ve iki günlük protokolün de benzer oranda sonuçları vardır. Hastanemizde nükleer tıp kliniğimizin olmaması üzerine diğer has-

tanelerle uyum sağlayamayacağımızı düşünerek çalışmamızda nükleer tıp yöntemlerini kullanmadık. Serimizde sentinel lenf nodu saptadığımız 24 hastanın 11 tanesinde SLN pozitif. Sadece 1 hastada SLN tek pozitif tutulan lenf nodu idi (%3.8). 26 hastanın 2'sinde sentinel lenf nodu negatif iken aksiller tutulum mevcuttu. Yani %7.6 gibi saptayamama oranımız vardı. Sentinel lenf nodu veya nodlarının histolojik karakteristiğini aksillada mevcut diğer lenf nodlarının histolojik karakteristiğini gösterir (13-16). Bizim tek yöntem kullanarak (mavi boya) yaptığımız çalışmamızda 26 hastamızın 2'sinde (%7.6) yalancı negatiflik mevcuttu. Gama prob sayesinde, insizyonun nereden yapılabileceği ve diseksiyonun nereye yönlendirileceği belirlenebilmektedir. Diseksiyon çoğunlukla başarılıdır (17-21). Bizim çalışmamızda intraoperatif sentinel lenf nodu frozen kesit ile incelendiğinde metastaz olmadığı belirtilen 15 hastanın tamamında kalıcı kesitlerde de metastaza rastlanmadığı rapor edildi. Bize göre frozen kesitleri destekleyecek ileri tekniklerin geliştirilmesi gereklidir. Rutin hematoksilen-eosin boyası ile tespit edilemeyen mikrometastatik kalıntıları tanımlamak için sitokeratin, müsin ve süt yağ globülleri gibi spesifik meme epitel antijenlerine karşı geliştirilmiş immünohistokimyasal antikolar kullanılabilir (22-25). Sentinel lenf nodu aksilla yerine internal mammarian lenf nodu grubunda yerleşmiş olabilir. Bu nedenle sentinel lenf nodu ararken internal mammarian lenf nodlarının araştırılmaması sentinel lenf nodu burada yerleşmiş ise tespit edilemesine yol açacaktır (4-7,20,23). Bize göre meme kanserli hastaların çoğunluğunda sentinel lenf nodu biyopsisi yapılmaması malpraktisttir. Sentinel lenf nodu diseksiyonu, halen standart bir yaklaşım olmamakla beraber, özellikle klinik olarak aksillası (-) olan hastalarda klasik aksiller diseksiyona alternatif olabilecek bir yöntem olarak üzerinde çalışmalar sürmektedir. Sentinel lenf nodu (+) ise 1. veya 2. seansta tam aksiller küretaj yapılır, sentinel lenf nodu (-) ise aksilla (-) kabul edilir. Ancak bu yöntemin de yalancı pozitiflik, yalancı negatiflik sonuçları ve frozen ile atlanan mikrometastazların varlığı gibi problemleri vardır. Bunlar üzerinde çalışmalar sürmektedir. Aksilladaki lenf gangliyonlarına malign hücre metastazında tümöre ait bazı özelliklerin önemli olduğu belirtilmektedir. Bunlar; tümörün histolojik evresi, peritümöral vasküler invazyon ve primer tümörün çapıdır. Histolojik evre arttıkça aksillada metastatik lenf nodunun artacağı belirtilmektedir (3-5,8-12,15,24). Bizim çalışmamızda 26 hastamız içinde grade I tümörlü 8 hastamızda aksiller lenf nodu tutulumunu negatif olarak saptadık. Grade II tümörlü 10 hastamızın 6'sında (%60) aksillada lenf nodu metastazı pozitif bulundu. Geri kalan 4 hastanın 1'inde sentinel lenf nodu pozitifken aksillası negatif bulundu, 6 hastanın 2'sinde ise SLN negatifken aksillası pozitif bulundu, diğer 4'ünde sentinel lenf nodu ile aksilla arasında pozitiflik durumunda korelasyon saptandı. Grade III tümörlü 6 hastamızın tamamında (%100) aksillada metastatik lenf nodu saptanırken, 2'sinde sentinel lenf nodu bulunamadı; bunların aksiler lenf nodu tutulumu vardı. Histolojik evre arttıkça aksilla lenf nodu tutulumunun arttığını serimizde de gözlemledik. Peritümöral vasküler invazyonu olan 9 hastamızın 7'sinde (%78) aksillada lenf nodu metastazı ve bunların da tamamında sentinel lenf nodunda

metastatik tutulum mevcut iken aksiller tutulumu olmayan 2 hastanın sentinel nodlarında da tutulum olmadığı tespit edildi. Yani peritümöral vasküler invazyonu olan 9 hastanın tamamında sentinel lenf nodunun patolojik durumu ile aksilla arasında korelasyon mevcuttu. Peritümöral invazyonu olmayan 17 hastanın 5'inde aksiller metastatik tutulum mevcuttu (%29.4), bunlardan 2 tanesinde SLN tutulumu mevcut değildi. Peritümöral vasküler invazyon bulunması halinde aksillanın ve sentinel lenf nodunun metastatik tutulumunun arttığını gözlemledik. Primer tümörün çapının arttıkça aksillada metastatik lenf gangliyonu oranının arttığı belirtilmektedir (12.14-17). Bizim çalışma grubuna aldığımız 26 hastamızın 8'inde tümör çapı 2 cm'in altında idi. Bu 7 hastanın 2'sinde (%28) aksilla metastatik idi ve bu hastalarda sentinel nod pozitif idi. Bu hastalardan 1'inde SLN pozitifken aksilla negatif idi. Tümörün çapı 2 cm ve üzerinde, 5 cm'nin altında olan 19 hastamızın 10'unda (%53) aksillada metastatik lenf nodu mevcut idi. Bu 10 hastanın 6'sında sentinel lenf nodları metastatik idi. 2'sinde sentinel lenf nodu tespit edilememişti. 2'sinde ise aksilla pozitif olmasına rağmen SLN negatif idi. Bu sonuçlar bize tümör çapının arttıkça aksiller tutulumunun da arttığını gösterdi. Çıkarılan SLN'lerin intraoperatif inceleme tekniği konusunda henüz ortak bir görüş birliği yoktur. Imprint sitolojiyi önerenler mükemmel sitolojik detay bildirmekte, frozen kesit taraftarları ise nodal yapının daha iyi görüldüğünü savunmaktadır (2-7, 14,17,23). Bizim çalışmamızda sadece frozen kesit incelenmesi kullanılmıştır. Yalancı negatiflik tanımı SLN'de tümöral infiltrasyon saptanmayan ancak aksilladan eksize edilen diğer lenf nodlarının en az birinde tümöral infiltrasyon olan hastaların aksillasında histolojik olarak tümör saptanan tüm hasta sayısına oranını gösterir. Yalancı negatiflik sebepleri arasında, SLN'ye gelen lenf yollarının metastazdan dolayı tıkanması, daha önce yapılan eksizyonel biyopsi nedeniyle lenf yollarının etkilenmesi, SLN'nin primer tümöre çok yakın olup tümördeki radyoaktiviteden dolayı saptanmasının engellenmesi, uygulamayı yapan cerrahın öğrenme eğrisi içinde olması ve hastadaki anatomik varyasyonlar sayılabilir. Teknik konular da frozen kesit analizlerinin doğruluk oranlarını etkileyebilmektedir. SLN'nin çıkarılırken parçalanması, kapsülünün hasara uğraması özellikle mikrometastazların saptanmasını güçleştirmektedir. Bu nedenle SLN çok dikkatli diseksi edilmeli ve afferent yol parçalanmadan çıkarılmalıdır. Kesit alınması işlemi sırasında da dokunun bir bölümü kaybedilebilmekte ve bu da teşhisi olumsuz etkilemektedir. Ancak bu riskin, uygun teknik kullanıldığında ve yeterli deneyim sahibi patoloğlar tarafından yapıldığında en aza indirilebileceği düşüncesindeyiz. Bizim çalışmamızdaki yalancı negatifliğin yüksek olmasını, hasta sayısının azlığına ve öğrenme eğrisi içindeki cerrahların SLN biyopsisi yapmasına bağlı olduğunu düşünüyoruz. Doğru teşhis ve sensitivite oranlarını yükseltmek için bir başka metot, nodal kesitlerde örneklem sayısını arttırmaktır. Veronesi ve arkadaşlarının (23) yalancı negatiflik oranını anlamlı derecede düşüren, tanıladıkları yorucu intraoperatif frozen kesit metodu ortalama 40-50 dakika sürmekte ve her lenf nodu için 30-60 kesit almayı gerektirmektedir. Bu teknik yalancı negatiflik oranını %5,5'e düşürmüştür, ancak bu uygulama çoğu mer-

kezce pratik bulunmamıştır. Sitokeratin ile hızlı immün boyama, frozen kesit ile (-) ya da şüpheli bulunan vakalarda yararlı olabilir ve hatta frozen kesit sensitivitesini de arttırabilir. İlk defa Veronesi ve arkadaşları (23) tarafından tanımlanan metot, operasyon esnasında frozen kesitler üzerinde uygulanabilir. Metodun klinik değeri henüz tam olarak yerleşmemiştir. SLN biyopsisi yapılan hastalarda immünohistokimyasal ve moleküler inceleme ile saptanan metastazlara evrelemede ayrı bir yer verilmesi uygulamanın önemini arttırmıştır. Yeni sınıflamalarda bölgesel lenf nodlarındaki değerlendirmede büyüklükleri esas alınarak mikrometastazlar ile izole tümör hücreleri arasında da ayırım yapıldı ve bunlar (pN)'nin alt gruplarını oluşturdu. SLN biyopsisi yapılan hastalarda immünohistokimyasal ve moleküler inceleme ile saptanan metastazlara evrelemede ayrı bir yer verildi. Her ne kadar bunların klinik önemi ve tedaviye nasıl yaklaşılacağı bilinmiyorsa da veri oluşturulmaya başlandı. İmmünohistokimya kullanılması evre artışına (N0'dan N1'e gibi) ya da daha önce fark edilmeyen tümörün belirlenmesine sebep olmaktadır. Aksiller lenf nodu tutulumu ve değerlendirilmesi ile ilgili bir diğer önemli nokta da tutulan lenf nodlarının seviyesidir. En sık tutulan lenf nodları Düzey I'de yer alırlar. Aksillası pozitif olan hastaların %90'dan fazlasında Düzey I lenf nodlarında tutulum vardır. Bu hastaların %60'ında ise sadece Düzey I'de tutulum söz konusudur. Düzey I negatif iken Düzey II lenf nodlarının tutulumu çok nadirdir (<%3). Aksillası pozitif olan hastalarda Düzey I ve II negatif iken Düzey III lenf nodlarının pozitif olması da yine nadir görülen bir durumdur (<%3). Düzey III ALND sonrası "yalancı-negatif" sonuç elde etme oranı sadece %1-2'dir (23). Daha yukarı yerleşimli olan lenf nodlarının tutulma riski, tutulmuş lenf nodlarının sayısına bağlı olarak artar. Düzey I lenf nodlarının devamı olarak II. ve III. Düzey lenf nodlarının da tutulmuş olması, sadece Düzey I lenf nodlarının tutulmuş olmasına oranla daha kötü prognozu işaret etmez. Bu nedenle rutin Düzey III ALND yapılmasına gerek yoktur. Düzey I-II ALND ile lokal rekürrens oranları oldukça düşüktür (17,18,22,24). Ayrıca total ALND sonrası seroma oluşumu ve uzun dönem lenfödem riski belirgin olarak yüksektir. Aksiller lenf nodu pozitifliği ve pozitif lenf nodlarının sayısı halen tek başına en önemli prognoz göstergesi gibi kabul edilmekle birlikte aksillası nod negatif olan kadınların bir kısmında (yaklaşık olarak %25) uzak metastaz gelişmekte ve sağkalım kısalmaktadır. Bizim çalışmamızda sentinel lenf nodu biyopsisi; öğrenme eğrisi döneminde olmamıza ve sadece mavi boya, boya olarak da metilen mavisi kullanmamıza rağmen, 26 hastanın 23'ünde (%88.4) aksiller tutulumu doğru olarak gösterdi. Daha güvenilir verilere sahip olabilmek için ve klinik uygulama için daha geniş çalışma gruplarına ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Sonuç

Aksiller diseksiyon meme kanserinin tedavisinde prognozu belirlemek ve evreleme amacı ile kullanılmaktadır. Aksillaya yönelik cerrahi girişimler de tıpkı memeye uygulanan cerrahi işlemler gibi giderek daha kısıtlı olmaktadır. İncelenen lenf nodu sayısı ile hayatta kalım veya rekürrens arasında her-

hangi bir korelasyon olmadığını gösteren çalışmalardan sonra, sınırlı diseksiyonların ve örnekleme girişimlerinin popülaritesi artmıştır. Ancak bazı yazarlar, sınırlı diseksiyonların postoperatif morbidite riskini azaltmakla beraber, aksiller evrendirmenin etkinliğini azalttığını ve hastalığın bölgesel kontrolünü zorlaştırdığını öne sürmektedir. Minimal invaziv bir teknik olan lenfatik haritalama ve sentinel lenfadenektomi meme kanseri evrelendirilmesinde klinik kullanıma girebilmesi için üzerinde çalışmalar sürmektedir. Sentinel lenf nodu tümör çevresindeki lenfatik akımın drene olduğu ilk bölgesel lenf nodudur. Sentinel lenf nodu diseksiyonu halen standart bir yaklaşım olmamakla beraber, özellikle klinik olarak aksillası negatif olan hastalarda klasik aksiller diseksiyona alternatif olabilecek bir yöntemdir. Ulaşılan deneyimler, sentinel lenf nodunun gamma dedeksiyonu ve mavi boya ile boyama yöntemlerinin kombinasyonu ile daha başarılı olarak saptandığını göstermiştir. Kliniğimizde de çok kısa süre önce alınmış olan gamma-prob sayesinde kombine metot kullanılmaya başlanmıştır.

Sentinel lenf nodu bir veya birkaç tane olabilir. Radyoaktif tutulumu ve mavi boya kullanılarak yaklaşık %95 tanınır. Sentinel lenf nodu (+) ise tam aksiller küraj yapılır. Sentinel lenf nodu (-) ise aksilla (-) kabul edilir ve gereksiz aksiller diseksiyon yapılmaz. Biz toplam 26 hasta üzerinde sadece mavi boya yöntemini kullanarak erken evre meme kanserli olgularda sentinel lenf nodunu belirleyip diğer aksiller lenf nodları ile arasındaki doğruluk oranını araştırdık. Sentinel lenf nodunu boyamayı başardığımız 24 olgumuzda (%92.3) sentinel lenf nodu veya nodları diğer aksiller içerikten ayrı olarak patolojik inceleme ile tetkik edildi. 1 hastamızda (%3.8) yalancı pozitif, 2 hastamızda (%7.69) yalancı negatif sonuç elde ettik. Toplam 5 hastamızda (%19.23) sentinel lenf nodu aksillayı doğru gösterememiş oldu. 21 hastamızda (%80.76) sentinel lenf nodu aksillayı doğru tanımlamış oldu. 13 hastamızda hem sentinel lenf nodu negatif hem de aksilla negatif idi.

Sentinel lenf nodu biyopsisinin %15-20 vakada aksiller diseksiyonun gereksiz yapılmasını önleyebileceği belirtilmektedir. Bizim çalışma grubumuza aldığımız 26 hastanın 13'ünde (%50) sentinel lenf nodu negatif iken aksilla da negatif tespit edildi. Bu 13 hastada aksiller diseksiyon, çalışma nedeniyle gereksiz yere yapılmış oldu. Gereksiz aksiler diseksiyonun önlenmesi bu hastalar için daha az maliyet ve daha az travma anlamına gelir. Aksiller diseksiyonda drenajdan bağımsız olarak ortaya çıkan %5-25 oranında seroma riski vardır. 10'dan fazla lenf nodu çıkarılırsa kol ödemi riski %28'dir. Ayrıca parestezi, aksiller ven yaralanması, trombozu ve enfeksiyon gibi komplikasyonlar da mevcuttur. Literatürde sentinel lenf nodu biyopsisinin doğruluk oranı hakkında %70-100 arasında rakamlar verilmektedir. 26 vakalık araştırmamızda sentinel lenf nodunun aksillayı doğru olarak gösterme başarısını literatürle uyumlu olarak %88.46 olarak tespit ettik. Çapları küçük olan lenf nodları için dondurulmuş kesit (frozen) inceleme doku kaybına yol açacağından patoloğunuz da güvenilir ise yalnız imprint inceleme yapılmasının uygun olacağı düşüncesindeyiz. SLN'nin ameliyat sırasında incelenmesi, 26 hastanın 23'ünde (%88.46) lenf nodlarının pozitif ya da negatif olarak doğru teşhis edilmesini

sağlamıştır. Intraoperatif SLN incelenmesi, sentinel nod (+) bulunduğu takdirde aynı operasyonda tam aksiller diseksiyon yapılmasına olanak sağladığından hem cerrah hem de hasta açısından yararlı olabileceğini söyleyebiliriz.

Bugüne kadarki çalışmaların tümü gibi bizim çalışmamızda da, sentinel lenf nodu biyopsisinin, cerrahi olarak tedavi edilebilir hastalığı olanların önemli bir bölümünde, sağkalımı da etkilemeyen rutin aksiller diseksiyonun gerekliliğini ortadan kaldırmadığını görmekteyiz. SLN yöntemini rutin uygulamaya yeni başlayacak kliniklerin öğrenme döneminde çalışmamızda da olduğu gibi tüm hastalarına rutin aksiller diseksiyon yaparak yöntemlerini test etmelerini önermekteyiz. Bize göre SLN biyopsisi hipotezi doğru bir varsayıma dayanmaktadır, çünkü meme kanserinin sistemik bir hastalık olduğunu veya kan yoluyla yayıldığını reddetmemektedir. Bunun yanı sıra yalancı negatiflik oranı %2-5 oranında bulunan SLN biyopsisi geleneksel aksiller küretajın %2-3 oranında seyreden yalancı negatiflik oranı ile benzerlik gösterdiğinden prognoz tayini için dezavantaj içermemektedir.

Son söz olarak SLN biyopsisinin olası bir yumuşak karnı olduğundan şüphelendiğimiz bilmesinde fayda olduğunu düşünmekteyiz; çünkü aksillaya yaklaşımda halen cevap bekleyen en önemli soru klasik aksiller küretajın sağkalım üzerine olumlu bir etkisi olup olmadığıdır. Bu soruya cevap vermeye yönelik çalışmalardan çelişkili sonuçlar alınmaktadır ve en azından günümüzde aksiller küretajın sağkalıma etkisi olmadığı düşünülmektedir. Sağkalıma etki ediyor olsa bile, bu yararın aksiller küretaja ait morbiditeden fazla olmadığı da dikkate alınmalıdır ve bu kuşku, cerrahi kliniklerin SLN biyopsisini rutin olarak uygulamaya sokmasına engel olmamalıdır ve SLN sayesinde rutin patolojik incelemede gözden kaçabilecek mikrometastazların tespit edileceği de unutulmamalıdır.

Kaynaklar

- Blanchard DK, Donohue JH, Reynolds C, Grant CS. Relapse and morbidity in patients undergoing sentinel lymph node biopsy alone or with axillary dissection for breast cancer. *Arch Surg* 2003;138:482-7.
- Pelosi E, Baiocco C, Ala A, et al. Lymphatic mapping in early stage breast cancer: comparison between periareolar and subdermal injection. *Nucl Med Commun* 2003;24:519-23.
- Mateos JJ, Vidal-Sicart S, Zanón G, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients: subdermal versus peritumoural radiocolloid injection. *Nucl Med Commun* 2001;22:17-24.
- Simmons RM, Smith SM, Osborne MP. Methylene blue dye as an alternative to isosulfan blue dye for sentinel lymph node localization. *Breast J* 2001;7:181-3.
- Simmons R, Thevarajah S, Brennan MB, Christos P, Osborne M. Methylene blue dye as an alternative to isosulfan blue dye for sentinel lymph node localization. *Ann Surg Oncol* 2003;10:242-7.
- Blessing WD, Stoller AJ, Teng SC, Bolton JS, Fuhrman GM. A comparison of methylene blue in breast cancer sentinel node mapping. *Am J Surg* 2002;184:341-5.
- Stradling B, Aranba G, Gabram S. Adverse skin lesions after methylene blue injections for sentinel lymph node localization. *Am J Surg* 2002;184:350-2.
- Bass SS, Cox CE, Salud CJ, et al. The effects of postinjection massage on the sensitivity of lymphatic mapping in breast cancer. *J Am Coll Surg* 2001;192:9-16.
- Rosser RJ. A Point of View: Trauma is the Cause of Occult Micrometastatic Breast Cancer in Sentinel Axillary Lymph Nodes. *Breast J* 2000;6:209-12.
- Ozmen V. Erken evre meme kanserinde sentinel lenf nodülü biyopsisi. *Cerrahi Onkoloji* 2002;3:26-34.
- Bold RJ, Schlieman M, Fahy BN. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Cancer Biother Radiopharm* 2001;16:347-57.
- Kumar R, Jana S, Heiba SI, et al. Retrospective analysis of sentinel node localization in multifocal, multicentric, palpable, or nonpalpable breast cancer. *J Nucl Med* 2003;44:7-10.
- Schrenk P, Wayand W. Sentinel node biopsy in axillary lymph node staging for patients with multicentric breast cancer. *Lancet* 2001;357:122-4.
- Pendas S, Dauway E, Giuliano R, Ku N, Cox CE, Reintgen DS. Sentinel node biopsy in ductal carcinoma in situ patients. *Ann Surg Oncol* 2000;7:15-20.
- Klauber-DeMore N, Tan LK, Liberman L, et al. 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;7:636-42.
- Intra M, Veronesi P, Mazzarol G, et al. Axillary sentinel lymph node biopsy in patients with pure ductal carcinoma in situ of the breast. *Arch Surg* 2003;138:309-13.
- Yavuz E. Sentinel lenf gangliyonunun patolojik değerlendirilmesi. *Cerrahi Onkoloji Dergisi* 2002;3:34-7.
- Hoda SA, Chiu A, Resetskova E, Harigopal M, Hoda RS, Osborne MP. Pathological examination of sentinel lymph node in breast cancer: potential problems and possible solutions. *Microsc Res Tech* 2002;59:85-91.
- Cserni G. The potential value of intraoperative imprint cytology of axillary sentinel lymph nodes in breast cancer patients. *Am Surg* 2001;67:86-91.
- Chao C, Wong SL, Ackermann D, et al. Utility of intraoperative frozen section analysis of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Am J Surg* 2001;182:609-15.
- Turner RR, Giuliano AE, Hoon DS, Glass EC, Krasne DL. Pathologic examination of sentinel node for breast carcinoma. *World J Surg* 2001;25:798-805.
- Keshtgar MR, Baum M. Axillary dissection over the years: where to from here? *World J Surg* 2001;25:761-6.
- Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al. A randomized comparison of sentinel node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 2003;349:546-53.
- Zurrida S, Mazzarol G, Galimberti V, et al. The problem of the accuracy of intraoperative examination of axillary sentinel nodes in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2001;8:817-20.
- Singletary SE, Allred C, Ashley P, et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;17:3628-36.