



Meme kanserinde sentinel lenf nodu uygulaması: 30 vakanın analizi

Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: Analysis of 30 cases

Emin Köse¹, Ergün Erdem²

Öz
Amaç: Sentinel lenf nodu uygulaması meme kanserinin tedavisinde uygulanmakta olup, aksiller cerrahi disseksiyon tekniğinin yerini almaya başlamıştır. Sonuçları güvenilir olup, aksiller cerrahi disseksiyona göre morbidite oranı daha düşük bir yöntemdir.

Yöntemler: Bu çalışmada meme kanseri cerrahi tedavisinde sentinel lenf nodu biyopsisi yapılan hastaların analizi yapılmıştır.

Bulgular: Sentinel lenf nodu saptanan 30 hastanın 14'ünde (%46,7) sentinel lenf nodu tutulumu saptandı. Diğer 16 hastada (%53,3) sentinel lenf nodu tutulumu saptanmadı ve bu hastalardan altı tanesine (%37,5) aksiller disseksiyon yapılmadı. Sentinel lenf nodu tutulumu saptanmayıp aksiller disseksiyon yapılan dokuz hastanın (%56,2) aksillasında tutulum saptanmadı, bir hastanın aksillasında ise tutulum saptandı. Çalışmamızda yer alan sentinel lenf nodu tutulumu saptanmayan fakat aksiller disseksiyon yapılan 10 hastanın (%62,5) hastanın sadece bir tanesinde yanlış negatiflik saptandı ve bu hastanın çalışmaya ilk dahil edilen ilk hasta olduğu görüldü. Sentinel lenf nodu bulma oranı %88,2, doğruluk oranı %76,6, duyarlılık oranı %88,2 ve yanlış negatiflik oranı %10 olarak bulundu.

Sonuç: Meme kanseri cerrahi tedavisinde sentinel lenf nodu biyopsisi güvenli bir yaklaşımdır.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, Sentinel lenf nodu, Duyarlılık, Doğruluk, Yanlış negatiflik oranı

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye

² Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi AD, Denizli, Türkiye

Bu çalışma Dr. Emin Köse tarafından aynı isimle yapılan uzmanlık tezinden türetilmiştir.

Çalışma Denizli Pamukkale Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 09.11.2009 tarih ve 2009/44 sayı ile onaylanmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Finansal Destek: Yazarlar bu olgu için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Financial Disclosure: The authors declared that this case has received no financial support.

Geliş Tarihi / Received
25.03.2017

Kabul Tarihi / Accepted
31.03.2017

Yayın Tarihi / Published
16.04.2017

Sorumlu yazar / Corresponding author

Emin Köse

Adres: Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Şişli, İstanbul, Türkiye.

Tel: +90212 3145555

E-posta: dreminkose@yahoo.com

© Copyright 2017 ACEM

Abstract

Aim: Sentinel lymph node biopsy is performed in the treatment of breast cancer, and it has started to replace the axillary lymph node dissection technique. The results are reliable and it has lower morbidity comparing with axillary dissection.

Methods: In this study, we analyzed the patients with sentinel lymph node biopsy in breast cancer surgery.

Results: Sentinel lymph node involvement was detected in 14 (46.7%) of 30 patients. In the other 16 patients (53.3%), no involvement of the sentinel lymph nodes was detected and six of these patients (37.5%) did not undergo axillary dissection. None of the nine patients (56.2%) without sentinel lymph node involvement had also no axillary involvement. Axillary involvement was detected only in one patient. In our study, 10 patients (62.5%) who had no sentinel lymph node involvement but had axillary dissection showed false negativity in one patient and it was seen that this patient was the first patient to be included in the study. Sentinel lymph node detection rate was 88.2%, accuracy rate was 76.6%, sensitivity rate was 88.2% and false negative rate was 10%.

Conclusion: The use of sentinel lymph node biopsy in the surgical treatment of breast cancer is a safe approach.

Keywords: Breast cancer, Sentinel lymph node, Sensitivity, Accuracy, Negative predictive value

Giriş

Ülkemizde önemli bir sağlık sorunu olan meme kanseri erken tanı konulduğu takdirde büyük oranda tedavi edilebilmekte ve hastalara uzun süre hastalısız 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 ve daha konservatif yöntemlerle tedavi edilmeye başlanmasıyla, aksiller lenf nodu disseksiyonu (ALND)'nin amaçları ve tekniğinin genişliği sorgulanmaya başlanmıştır. Ayrıca tümör biyolojisinin daha iyi anlaşılması, lenf nodu tutulumundan bağımsız olarak sistemik adjuvan tedavilerin sağ kalım üzerine olumlu etkilerinin ortaya konması ve ALND'nuna ait morbiditelerin daha iyi anlaşılmasıyla aksillaya yönelik cerrahi girişim tekniklerinin yeniden gözden geçirilmesi gerekmiştir [1, 2].

Meme kanseri vakalarında aksiller bölgenin patolojik olarak değerlendirilip evrelemesi son derece önemli prognostik bir göstergedir. Aynı zamanda adjuvan tedavi üzerinde de etkisi belirgindir. Çeşitli çalışmalarda aksiller disseksiyon sırasında 5 ve daha fazla lenf nodu çıkarmanın lokal rekürrensi %3-5'e kadar düşürebileceği bildirilmektedir [3, 4]. ALND'nun morbiditesinin fazlalığı ve erken evre meme kanserinde klinik olarak aksillası negatif olan hastalarda aksillanın %60-70 negatif çıkma olasılığı, günümüzde yerini daha az invaziv bir işlem olan ve aksillanın durumunu yüksek olasılıkla (%95 gibi) doğru bir şekilde yansıtan sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB)'ye bırakılmaktadır. Sentinel lenf nodu (SLN), aksilladaki lenfatik akımı alan ilk lenf nodudur. Lenfatik metastazın önce SLN'na 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 disseksiyon 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 disseksiyonun, seroma, nedbe oluşumu, enfeksiyon, sinir yaralanmaları, omuz hareketlerinde sınırlanma, kol ödemi ve kötü kozmetik sonuç gibi yüksek morbiditeye sahip olması SLN üzerindeki çalışmaları yoğunlaştırmıştır [2].

SLNB'de bu minimal invaziv cerrahi yöntemlerin üzerinde en çok çalışılanıdır. Bilindiği gibi SLN (yani beki 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]. SLN sıklıkla primer bir meme kanserinden lenfatik drenajı alan ve bu yüzden metastatik tümör hücreleri içermesi en muhtemel lenf nodu olarak tanımlanır. SLNB bir cerrah, nükleer tıp uzmanı, patolog ve ameliyathane hemşiresi ve teknisyenlerinden oluşan deneyimli bir ekip tarafından uygulanır ve tümörsüz SLN bulgusu her zaman değişmez olarak hastanın negatif nodlu meme kanserine sahip olduğunu ve ayrıca bir aksiller diseksiyona gerek olmadığını gösterir [6].

SLNB 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 olmayan hastalarda, non-sentinel lenf nodu tutulumunun bilinmesi ile ALND yapılmayarak morbiditelerden kaçınılabılır. SLN tutulumu aksilladaki diğer lenf nodlarında etkilendiğini göstereceği için, bu hastalara aksiller diseksiyon yapılmaktadır. Fakat SLN tutulumu olmasına rağmen diğer lenf nodlarının tutulmadığı hastalar bulunmaktadır. Non-sentinel lenf nodu tutulumu, SLN tutulumu olan hastalarda %20 ila 70 arasında değişmektedir. SLN tutulumu olan hastalarda, Non SLN tutulumunun tahmin edilmesi ile ALND yapılmayarak getireceği morbiditelerden kaçınılabılır [3].

Bu çalışmada, meme kanseri cerrahi tedavisinde SLNB uygulaması yapılan hastaların sonuçlarının hasta, tümör, uygulanan tanı yöntemi ve uygulanan tekniğe göre değerlendirilmesi ve ilk deneyim olan 30 vakanın analizinin yapılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler

Bu çalışma Mayıs 2009 ile Ekim 2010 dönemi arasında Genel Cerrahi Meme polikliniğine başvuran ve meme kanseri tanısı almış olan hastalar üzerinde yapıldı. Çalışma Lokal Etik Kurul tarafından onaylandı. Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalardan yazılı onam alındı. Çalışmayı yapan araştırmacılar, Helsinki Bildirgesine göre çalışmayı gerçekleştirmeyi kabul ettiklerini beyan ettiler.

Meme kanseri ön tanısı ile hastaların anamnez ve fizik muayene bulguları elde edildikten sonra, preoperatif dönemde ultrason, mamografi ve magnetik rezonans görüntüleme tetkikleri her hastaya yapıldı, kesin histopatolojik tanı için ince iğne aspirasyon biyopsisi, tru-cut meme biyopsisi ya da eksizyonel biyopsi yöntemleri kullanıldı. İlgili dönemde meme kanseri tanısı alan ve cerrahi tedavi planlanan ardışık 34 hasta çalışmaya dahil edildi. Ancak cerrahi tedavi esnasında SLN bulunamadığından, direkt olarak ALND yapılan dört hasta çalışma dışı bırakıldı. Dolayısıyla, çalışma 30 hasta üzerinden tamamlandı.

Hastaya ait meme kanseri açısından risk faktörleri (yaş, soygeçmiş, menapoz durumu, ilk adet yaşı, ilk doğum yaşı ve sayısı, emzirme süresi), tanı amaçlı kullanılan yöntemler, uygulanan tekniğe ait özellikler (uygulanan cerrahi yöntem, çıkarılan SLN sayısı, aksiller diseksiyonda çıkartılan lenf nodu sayısı ve pozitifliği) ve tümöre ait özellikler (tümörün çapı, lokalizasyonu, evresi, histopatolojik tipi, reseptör durumu ve lenfovasküler invazyon olup olmadığı) kaydedildi. Cerrahi tedavi öncesinde hastalar kendilerine uygulanacak olan yaklaşımlar hakkında ilgilendirildi.

Cerrahi teknik

Genel anestezi indüksiyonundan sonra, 5 cc%1'lik steril ampul halinde izosulfan mavisi periareolar dört kadrana subdermal olarak enjekte edildi. Boya enjeksiyonu sonrası memeye 10-15 dakika elle masaj yapıldı. Ön aksiller çizgiye paralel oval kesi ile SLNB işlemi gerçekleştirildi. Ameliyat esnasında çıkarılan SLN frozen patolojik incelemeye gönderildi. Patoloji bölümü tarafından çıkarılan lenf nodu metastatik olarak bildirilen olgularla ve öğrenme aşamasındaki ilk on hastaya (altı hastada cerrah değerlendirmesine göre olası metastatik palpabl lenf nodu ve dört hastada öğrenme eğrisi) frozen sonucuna bakılmaksızın ALND yapıldı.

İstatistik

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS (Power Analysis and Sample Size) 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Veriler uygun olduğu durumlarda ortalama, standart sapma, frekans ve oran olarak tanımlandı. İki grubun karşılaştırmasında Student t testi ve dağılımların karşılaştırmasında Ki kare, Yates düzeltmeli Ki kare ve Fisher Exact testleri kullanıldı. Aksiller diseksiyon yapılan hastalarda çıkarılan lenf nodu sayısı ve pozitifliği, çıkarılan SLN bulma oranı, doğruluk, duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif tahmin değerleri hesaplandı. P değerleri 0,05'den küçük bulunduğunda karşılaştırmalar anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalaması 50,3 yıl (değer aralığı 37-79 yıl) olarak hesaplandı. Aile hikayesi sadece bir hastada pozitif idi. Hastaların 13'ü premenopozal, 17'si postmenopozal idi. Premenopozal hastaların 5'inde (%38,5) ve postmenopozal hastaların 9'unda (%52,9) SLN tutulumu saptandı. Aralarında anlamlı bir fark tespit edilmedi (p=0,443). İlk adet yaşı ortalaması 12,8 yıl, ilk doğum yaşı ortalaması 22,1 yıl, doğum sayısı ortalaması 2,3 ve emzirme süresi ortalama 20,7 ay idi. Bu faktörlerle SLN tutulumu arasında anlamlı bir ilişki gösterilemedi (hepsi için p>0,05).

İzosulfan mavisi sonrası SLN bulunma oranı, 34 hasta arasında 30 olduğundan, SLN bulma oranı %88,2 idi.

SLNB esnasında tutulum saptanmayan 16 hastanın altısına (%37,5) ALND yapılmadı. Geride kalan 10 hastaya (%62,5) palpabl olası metastatik lenf nodları olması (n=6) ve ilk öğrenme eğrisi (n=4) nedeniyle ALND yapıldı. Bu hastaların dokuzunda (%90) ALND sonucuna göre metastatik lenf nodu tespit edilmedi. SLNB sonucu benign olarak bildirilen bir hastada (%10), ALND sonucu metastatik olarak bildirildi.

SLNB yapılan 30 hastanın 14'ünde (%46,7), frozen değerlendirme metastatik olarak bildirildi. Bu hastalara uygulanan ALND sonucunda 8'inde (%57,1) aksilladaki diğer lenf nodu istasyonlarında da metastatik lenf nodları saptandı. SLNB işleminin ALND'ye göre doğruluk, duyarlılık, özgüllük, yanlış negatiflik, pozitif tahmin ve negatif tahmin oranları sırası ile %76,6, %88,8, %71,4, %10, %93,3 ve %72,7 olarak hesaplandı.

Tümörler 16 hastada (%53,3) sağ meme yerleşimli idi. Tümör yeri ile SLN tutulumu arasında bir fark yoktu (p=0,647).

Çalışmaya alınan 30 hastadan çıkartılan tümör çapı ortalaması 2,5 cm (değer aralığı 0,7-5,5 cm) idi. Tümör boyutu ile SLN tutulumu arasında doğru orantılı anlamlı bir ilişki olduğu görüldü (p=0,04).

Histolojik tiplendirmede invazif duktal karsinom 23 hasta (%76,7) ile en sık tespit edilen tümör idi. İnvazif lobüler karsinom, in situ duktal karsinom ve Paget hastalığı sırası ile

dört, iki ve bir hastada görüldü. Histolojik meme kanseri tipi ile SLN tutulumu arasında bir fark tespit edilmedi ($p=0,663$).

Hastaların 11'i (%36,7) ve 10'u (%33,3) evre I ve evre IIa idi. Evre I'de SLN tutulumu yok iken, evre II ve evre III'de sırasıyla %38,5 ve % 66,7 oranında SLN tutulumu vardı. Histopatolojik evre ile SLN tutulumu arasında doğru orantılı anlamlı bir ilişki olduğu görüldü ($p=0,011$).

Toplam 12 hastada lenfovasküler invazyon vardı. SLN tutulumu olan dokuz hastanın altısında (%67,7) lenfovasküler invazyon tespit edildi. Aradaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,045$).

Tartışma

Meme kanserinin cerrahi tedavisinde günümüz için kabul edilen son yenilik SLNB'dir. Standart aksiller disseksiyon 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 disseksiyon sonrası ortaya çıkabilen omuz eklemine hareket kısıtlılığı, koltuk altındaki duyu kaybı ve kronik kol ödemi gibi komplikasyonların SLNB tekniği ile azalması hedeflenmektedir [7-9]. Aynı zamanda SLN tespit edilmesiyle bu lenf nodunda izole tümör hücreleri ve mikrometastaz varlığı değerlendirilmektedir ki tüm bir aksilla disseksiyon 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 [8,10].

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 [11]. 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 bölgesel lenf nodlarına tümör yayılımının olup olmadığını doğru olarak saptayabilmektedir. Multidisipliner çalışma ve deneyimli bir ekip tarafından yapıldığında SLNB, aksiller disseksiyonun doğru ve etkin bir alternatifidir [11].

Enjeksiyon yeri ile ilgili yapılan araştırmalarda standart uygulama haline gelen yöntem periareolar ve/veya tümör çevresine subdermal enjeksiyon yapılmasıdır [12, 13]. SLNB tekniğinde periareolar dört kadrana yapılan izosulfan mavisi enjeksiyonu sonrasında memeye uygulanan masajın SLN saptama oranını %73'ten %88'e çıkardığı çalışmalarda gösterilmiştir [14]. Memeye uygulanan masaj sonrasında tümörden sistemik dolaşıma yayılım olabileceği öne sürülmesine rağmen, SLN'de masaj yapılan ve yapılmayanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır [14]. Öte yandan enjeksiyondan hemen sonra SLN disseksiyonuna geçilirse boyanın geçeceği lenfatik kanal da kesilebilmektedir. Aksine enjeksiyon yapıldıktan sonra SLN disseksiyonuna 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 [15]. 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.

Intratumöral 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 hacimlerinin bu alan içerisine enjekte edilmesini önermektedirler. Bu metot sadece MR ile tanısı konmuş çok küçük multisentrik kanserlerde değerli olabilir [11]. 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 mammaria interna grubuna dağılır. Daha önce eksizyonel biyopsi yapılan hastalarda enjeksiyon biyopsi kavitesinin duvarlarına yapılır [13,16]. Çalışmamızda periareolar subdermal enjeksiyon tercih edilmiştir. Mavi boya toplam 3-5 ml olarak verilir ancak derin yerleşimli tümörler için yapılan uygulamalarda daha büyük volümler (3-8ml) gerekebilir [11].

Çalışmalarda sadece mavi boya tekniği kullanılarak SLN bulma oranı %65-93 arasında bildirilmiştir. Özmen ve arkadaşlarının [17] 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.

Izosulfan mavisi enjeksiyonu sonrasında alerjik ve anafilaktik reaksiyonlar %1- 3 arasında görülmektedir [18]. Bu istenmeyen etkiler mavi suçiçeği benzeri döküntülerden, kızarıklık veya yaygın döküntülere ya da ciddi anafilaksiye kadar geniş bir yelpazede oluşabilir. Literatürde subkutan izosulfan mavisi enjeksiyonu sonrasında bir vakada hayatı tehdit eden anafilaktik reaksiyon ve hipotansiyon, anjiyo ödem bildirilen bir olgu mevcuttur. Bizim çalışmamızda ise izosulfan mavisi enjeksiyonu sonrasında idrar renginin maviye boyanması ve bir hastada ciltte mavi renk değişikliği olması dışında herhangi bir komplikasyon ile karşılaşılma. Cilt lezyonlarının engellenmesi için intradermal enjeksiyon yerine derin parankimal enjeksiyon önerilmektedir. Dermal enjeksiyon sonrası cilt nekrozu ve dermolizis görülebilmektedir [18].

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 [19].

Aksiller metastaz durumunu etkileyen tümöre ait önemli diğer faktör tümörün çapıdır. Primer tümörün çapı arttıkça aksilladaki metastatik lenf nodu sayısının arttığı bildirilmiştir [20]. Bir çalışmada tümör çapı 3cm'nin altındaki tümörlerde aksillaya metastaz oranı %38 olarak bulunurken, 3-5cm arasındaki tümörlerde bu oran %55 olarak bulunmuştur [21-23]. 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 [24]. 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 [24].

Aksillaya metastazla ilişkili faktörlerden biri tümörün histopatolojik evresidir. Literatürde evre yükseldikçe aksillada metastatik lenf nodu sayısının artacağı belirtilmektedir [24]. 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. 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 [19,25,26]. 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 [27]. 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 [12,14,28-30]. 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. Cerrahin ve patologun deneyiminin arttıkça yanlış negatiflik oranının düştüğü saptanmıştır [31]. Bizim çalışmamızda ilk dört olguda SLN bulunamamış ve bu deneyim eksikliğine bağlanmıştır. SLNB yapılan ve tutulum saptanmayan ilk hastalarda (dört hasta) deneyim kazanmak ve çok sayıda palpabl lenf nodu olması nedeni ile metastatik lenf nodu olabileceği düşüncesiyle cerrahin tercihi doğrultusunda (altı hasta) aksiller disseksiyon yapılmıştır. Bu on hastadan yalnızca birinde SLNB 'da tutulum olmamasına rağmen aksiller disseksiyon 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 disseksiyon ile birlikte 20

SLNB yapması gerektiğini tavsiye etmiştir. Pusther ve arkadaşları [32] 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 [33,34]. Yanlış negatiflik oranını etkileyen diğer bir sebep ise SLN'nin patolojik incelemesidir. Cerrahi teknik ve patolojik incelemedeki deneyimin artması yanlış negatiflik oranınının düşmesini sağlamaktadır.

Birçok yayında öğrenme eğrisi sürecinde sadece mavi boya kullanılarak uygulanan SLNB tekniğinde SLN bulma oranı %50-70 arasında bulunmuştur [12]. 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 [35] 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 yalnızca yanlış negatiflik oranı %6,3 olarak bulunmuştur. Bunun üzerine frozen incelemesinde 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 örneklenebilmektedir [36]. Başka bir çalışmada, incelenen 376 T1NO hastadan SLNB'de metastaz saptanmayan 233 hasta tanının doğruluğunu teyit etmek için sitokeratin immünohistokimya incelemesiyle tekrar değerlendirilmiş ve bu hastaların II'inde metastatik lenf nodu bulunmuştur [37]. Araştırmacılar; SLN'nin ekstensif intaoperatif incelemesinin %95,3 vakada tutulmamış aksillayı tam olarak yansıttığı ve gereksiz aksiller disseksiyondan 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 patoloj ile

çalışılıyor ise bu süre kısılacaktır. SLNB ameliyat öncesi bir zamanda yapıyor ise parafin blok yöntemi ile inceleme yapılması daha uygun olacaktır [36,37].

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 [38].

Sentinel lenf nodu çıkarılırken çok dikkatli disseke edilmeli ve lenf yolları parçalanmadan çıkarılmalıdır. SLN çıkarılırken parçalanması, kapsülünün hasara uğraması özellikle mikrometastazların saptanmasını güçleştirmekte, doku kaybının olması teşhisi olumsuz yönde etkilemektedir [38,39]. Biz bu çerçevede disseksiyon sırasında koter yerine bistüri ve makas ile keskin disseksiyonu tercih etmekteyiz.

Sentinel lenf nodu biyopsisi yapılmasının en önemli amacı hastayı gereksiz aksiller disseksiyondan ve bunun

komplike olunduğundan korumaktır [19]. Çalışmamızda SLN tutulumu saptanmayan 16 hastanın 10 tanesine aksiller disseksiyon yapıldı ve bunların sadece birinde aksiller disseksiyon sonucunda metastatik lenf nodu saptandı. SLNB yönteminin asıl hedefi SLN tutulumu olmayan ve aksiller disseksiyon yapılan bu 10 hasta olmalıdır. Bizim çalışmamızda bu 10 hastaya aksiller disseksiyon yapılmamış olsaydı bu hastalardan 1 tanesi düşük evrede kabul edilip tedavisi gerektiği gibi planlanmayacaktı ancak diğer 9 hasta aksiller disseksiyonun morbiditelerinden korunmuş olacaktır.

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 disseksiyonu, özellikle klinik olarak aksiller metastazı olmayan hastalarda klasik aksiller disseksiyona alternatif bir yöntem haline gelmiştir. Sentinel lenf nodu tutulumu mevcut ise aksiller disseksiyon 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.

Sonuç olarak, SLNB meme kanserinin cerrahi tedavisinde aksiller disseksiyonun 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 disseksiyona üstünlük sağlamış olan cerrahi bir tekniktir.

Kaynakça

- Özbaş S, Koçak S. Meme kanserinin cerrahi tedavisinde aksiller lenf nodu disseksiyonu. *Meme Sağlığı Dergisi* 2006; 2: 2.
- Çelik V. Sentinel lenf nodu biyopsisi. *İT3 Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Meme Kanseri Sempozyum Dizisi* 2006; 54: 99-103.
- 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.
- Demirbaş S, Filiz Al, 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: 119-25.
- 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.
- Barry W, Feig, David H, Berger, George M, Fuhrman. M. D. Anderson Cerrahi Onkoloji 4. Baskı Lippincot Williams and Wilkins. 2005; 241: 319-25.
- McCready DR, Hortobagay GN, Kau SW, et al. The prognostic significance of lymph node metastases after preoperative chemotherapy for locally advanced breast cancer. *Arch Surg* 1989; 124: 21-25.
- 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; 149-56.*
- 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: 608-14.
- Smeets A, Christianens MR. Implications of the sentinel lymph node procedure for local and systemic adjuvant treatment. *Curr Opin Oncol* 2005; 17: 539-44.
- Bold RJ, Schlieman M, Fahy BN. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Cancer Biother Radiopharm* 2001; 16: 347-57.

- Giuliano AE, Kirgan DM, Guenter JM, Morton DL. Lymphatic Mapping and Sentinel Lymphadenectomy For Breast Cancer. *Ann Surg* 1994; 220: 391-401.
- 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 subdermallperitumoral injection techniques. *J Nucl Med* 2004; 45: 220-25.
- 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.
- 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.
- 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: 860-65.
- Özmen V, Karanlık H, Asoglu O, Müslümanoğlu M, Keçer M, Tuzlalı S, Madun A, Parlak M. Sentinel lenf nodülünde mikrometastaz olan meme kanserli hastalarda aksiller disseksiyon gerekli midir? *J Breast Health* 2005; 1: 12-7.
- Altınlı E. Sentinel lenf nodu biyopsisinde karşılaşılan komplikasyonlar. Editörler: C Uras, F Aydoğan. *Sentinel lenf nodu biyopsisi. İstanbul Medikal Yayıncılık. İstanbul, 2007; 85-92.*
- Turner RR, Giuliano AE, Hoon DS. Pathologic examination of sentinel node for breast carcinoma. *World J Surg* 2001; 25: 798-805.
- 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: 21-7.
- Rosen PP, Lesser ML, Kinne DW, Beattie EJ. Discontinuous or `skipn metastases in breast carcinoma. Analysis of 1228 axillary dissections. *Ann Surg* 1983; 197: 276-83.
- Ruano R, Ramos R, García-Talavera JR, García Macías MC, Martín de Arriba A, González-Orús JM, Iglesias M, Serrano E. Sentinel node biopsy in T2 breast cancers larger than 3 cm and clinically negative axilla compared with the T1-T2 <3 cm standard indication. *Rev Esp Med Nucl* 2008; 27: 176-82.
- Maibenco DC, Weiss LK, Pawlish KS, Severson RK. Axillary Lymph Node Metastases Associated With Small Invasive Breast Carcinomas. *Cancer* 1999; 85: 1530-6.
- Gajdos C, Tartert PI, Bleiweiss JJ. Lymphatic Invasion, Tumor Size, And Age Are Independent Predictors Of Axillary Lymph Node Metastases In Women With T1 Breast Cancers. *Ann Surg* 1999; 230: 692-6.
- 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: 525-42.
- 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: 1098-103.
- İlvan Ş. Sentinel lenf nodlarının patolojik değerlendirilmesi. Editörler: C Uras, F Aydoğan. *Sentinel lenf nodu biyopsisi. İstanbul Medikal Yayıncılık. İstanbul, 2007; 77-83.*
- Schrenk P, Wayand W. Sentinel-node biopsy in axillary lymph-node staging for patients with multicentric breast cancer. *Lancet* 2001; 357: 120-2.
- Yavuz E. Sentinel lenf gangliyonunun patolojik değerlendirilmesi. *Cerrahi Onkoloji Dergisi* 2002; 3: 34-7.
- Robert, CG, Martin II, et al. Clinicopathologic Factors Associated With False — Negative Sentinel Lymph Node Biopsy In Breast Cancer. *Ann Surg* 2005; 241: 1005-15.
- Cody HS. Surgical aspects. Editor: HS Cody. *Sentinel node biopsy. 1 st. Edition. Martin Dunitz Ltd, London, 2002; 177-83.*
- Pusther K, McCall L, Blumcranz 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.
- 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.*
- 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.
- Singletery 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.

36. 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. *Virchows Arch* 2005; 241: 319-25.
37. Şimşek Ş. European Institute of Oncology (Milano) Deneyimleri. Editörler: C Uras, F Aydoğan. Sentinel lenf nodu biyopsisi. İstanbul Medikal Yayıncılık, İstanbul 2007; 159-168.
38. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet* 1997; 349: 1864-67.
39. 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: 113-7.