

İnvazif Meme Kanserli Olgularda Sentinel Lenf Nodu Biopsisi

SENTINEL LYMPH NODE BIOPSY IN PATIENTS WITH INVASIVE BREAST CARCINOMA

Dr. Günay GÜRLEYİK*, Dr. Emin GÜRLEYİK***,
Dr. Dilek KÜÇÜKERCAN**, Dr. Selçuk ÜNALMIŞER*

Haydarpaşa Numune Hastanesi (*) Genel Cerrahi Kliniği, (**) Patolojik Anatomi Laboratuvarı,
İSTANBUL, (***) Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi ABD, DÜZCE

ÖZET

Amaç: İnvazif meme kanserli olgularda sentinel lenf nodu (SLN) biopsisinin aksilla histopatolojik durumunu yansıtırma oranını araştırmak.

Durum değerlendirilmesi: Tarama yöntemleri sayesinde artan erken meme kanseri tanısına paralel negatif aksilla oranı da artmaktadır. Belirli bir komplikasyon riskini taşıyan aksilla lenf dokusu disseksiyonu, patolojik negatif aksilla bulguları olan olgularda sorgulanmaktadır. Bu nedenle SLN biopsisi üzerindeki çalışmalar, aksilla disseksiyonundan kaçınmak amacıyla, yoğunlaşmıştır.

Yöntem: Klinik olarak aksillası negatif olan invazif meme kanserli 22 olguya SLN biopsisi yapıldı. Lenfatik işaretleme için mavi boya (%1.5 izosulfan mavisi) kullanıldı. Ameliyat sonrası primer tümör, SLN, aksilla lenf dokusu rutin histopatolojik yöntemler ile incelendi.

Çıkarımlar: Patolojik tümör çapına göre 5 olgu (%23) T₁, 10 olgu (%45) T₂, 7 olgu (%32) T₃ idi. Lenfatik işaretleme %82 (18/22) oranında başarılıydı. SLN biopsisinin başarılı olduğu 18 olgunun %50'sinde metastaz saptandı. Bir olguda (1/9; %11) yalnız SLN'unda mikrometastaz bulundu. SLN negatif rapor edilen bir olguda (1/9; %11) aksillada nonsentinel nodlarda metastaz bulundu (yanlış negatiflik 1/9; %11). SLN biopsisi, olguların %94'ünde (17/18) aksilla histopatolojik durumu hakkında doğru bilgi verdi.

Sonuçlar: İnvazif meme kanserli olgularda mavi boya ile lenfatik işaretleme ve SLN biopsisi, etkinliği yüksek kolay bir yöntemdir. SLN biopsisi yüksek doğruluk oranında aksilla histopatolojik durumu hakkında bilgi vermektedir. Artan deneyimle birlikte SLN biopsisinde sıfıra yaklaşan yanlış negatiflik sağlandıkça gereksiz aksilla disseksiyonundan kaçınılabilecektir.

Anahtar kelimeler: Meme, kanser, sentinel lenf nodu, biopsi, aksilla, mavi boya

SUMMARY

The aim of this study is to investigate the accuracy of sentinel lymph node (SLN) biopsy for defining axillary histopathological status. Pathologically negative axilla rate is increased parallel to increasing diagnosis of early breast carcinoma due to screening methods. The dissection of axillary lymphatic tissue carrying a significant risk of complication is questioned as an unnecessary procedure in breast cancer patients with pathologically negative axilla. The recent studies have been focused on SLN biopsy in order to avoid complete axillary dissection. SLN biopsy was carried out on 22 invasive breast cancer cases with clinically negative axilla. Blue dye (isosulfan blue 1.5%) was used for lymphatic mapping. Primary tumour, SLNs and axillary lymphatic tissue were examined with routine histopathological methods. According to pathologic size of primary tumour, five cases (23%) were T₁, 10 (45%) T₂, and 7 (32%) T₃. SLNs were successfully identified in 82% (18/22) of patients. SLNs were metastatic in the half of cases. SLN was the only side of metastasis in one (11%) patient. Results were false negative in 11%. SLN biopsy accurately reflected pathological status of the axilla in 94% (17/18) of patients. Lymphatic mapping with blue dye and SLN biopsy is an easy method with high accuracy in patients with invasive breast cancer.

Unnecessary axillary dissection can be avoided if false negativity is minimised with increasing experience.

Key words: Breast, carcinoma, sentinel lymph node, biopsy, axilla, blue dye

Meme kanseri cerrahi tedavisinin ayrılmaz bir parçası ipsilateral aksilla lenf dokusunun disseksiyonu ve histopatolojik incelemesidir. Aksilla lenf nodlarının durumu prognozu, belirleme ve adjuvan tedavilerin planlanmasında önemli bir gösterge olarak kabul edilmektedir. Ancak aksiller lenfadenektominin primer tedavi ve sağkalıma doğrudan anlamlı bir katkısı olmadığı bilinmekte ve aksiller disseksiyon belirli bir komplikasyon riski taşımaktadır (1,2,3). Ayrıca gelişen tarama metodları sayesinde artan erken meme kanseri tanısına paralel patolojik negatif aksilla oranı yükselmekte ve aksilla disseksiyonunun gereksiz yapıldığı düşüncesi yaygınlaşmaktadır. Bütün faktörler göz önüne alındığında aksillanın histopatolojik durumunu tam olarak gösterebilecek daha az invazif metodlar üzerinde çalışmalar yoğunlaşmıştır. Bugün için bu amaçla üzerinde en çok çalışılan metod sentinel lenf nodu (SLN) biyopsisidir. Yazımızda invazif meme kanserli hastalarımızda SLN biopsisi ile ilgili ilk deneyimlerimizin aktarılması amaçlanmıştır.

OLGULAR VE YÖNTEM

1999 yılı içinde cerrahi tedavi uyguladığımız aksillası klinik negatif olan meme kanserli 22 olguya lenfatik işaretleme ve SLN biopsisi yapıldı. İnce iğne aspirasyon sitolojisi veya eksizyonel biopsi ile histopatolojik tanı konulan invazif meme kanserli olgular cerrahi tedavi amacıyla ameliyat masasına alındı ve genel anestezi uygulandı. Gerekli lokal ameliyat hazırlığını takiben %1.5'lik izosulfan mavisi (Patent blue violet, isosulfan blue purified dye, Sigma, USA) lenfatik işaretleme amacıyla kullanıldı. 21 olguda tümör kitlesine komşu meme dokusuna dört kadranda toplam 5 ml mavi boya enjekte edildi. Daha önce eksizyonel biopsi yapılmış bir olguda boya enjeksiyonu biopsi kavitesi duvarlarına yapıldı. 5-10 dakikalık bir bekleme süresinden sonra planlanan ameliyata uygun bir kesi ile aksillaya girildi. Makroskopik olarak mavi boya tutan doku tesbit edildi ve çıkarılarak histopatolojik incelemeye gönderildi. Daha sonra mastektomi veya geniş lokal eksizyona ek olarak level I ve II

aksilla disseksiyonu ile cerrahi girişim tamamlandı. Histopatolojik inceleme parafin blok kesitleri ve Hematoksilen-Eosin boyama metodu ile gerçekleştirildi. Primer tümör, sentinel nod ve tüm aksillanın histopatolojik inceleme sonuçları belirlendi.

SONUÇLAR

Meme kanseri 12 (%55) olguda sağ memede, 9 (%41) olguda üst dış kadranda yerleşti (Tablo 1). Primer tümör çapına göre 5 olgu (%23) T₁, 10 olgu (%45) T₂, 7 olgu (%32) T₃ idi. 22 olgudan 18'inde (%82) mavi boya tutan SLN doğru olarak saptandı. SLN saptanamayan bir olguda mavi boya enjeksiyonu biopsi kavitesi duvarlarına yapılmıştı. 2 olguda mavi boyanan yağ dokusu SLN olarak yanlış belirlendi. SLN işaretlemesi ile ortalama 1.44 (1-3), aksilla disseksiyonu ile ortalama 16.5 (9-29) lenf nodu çıkarıldı. SLN biopsisinin başarılı olduğu 18 hastanın %50'sinde mikroskopik tümör metastazı saptandı. Bunlardan bir (1/9; %11) tanesinde aksillada yalnızca SLN'unda mikrometastaz saptandı. SLN negatif olan olguların bir tanesinde (%11) nonsentinel nodlarda karsinom metastazı bulundu. 17 (%94) olguda SLN biopsisi aksilla histopatolojik durumu hakkında doğru bilgi verdi (Tablo 1).

TARTIŞMA

Meme kanserli olgularda aksilla disseksiyonunun sınırlı bölgesel kontrol dışında tedaviye anlamlı katkısı olmamasına karşın, lenf dokusu histopatolojik durumu prognoz belirleme ve adjuvan tedavi planı için iyi bir göstergedir. Bu disseksiyon bazı olgularda belirli bir postoperatif komplikasyon riskini beraberinde getirmektedir (2,3). Aksilla disseksiyonunun komplikasyonları düşük oranda görülmelerine karşın işlem önemle sorgulanmaktadır. Çünkü günümüzde tarama yöntemleri sayesinde hızla artan sayıda erken tümör tanısı konmakta ve buna paralel negatif aksilla oranı da yükselmektedir. Bu gerçekler artan sayıda olguda aksilla disseksiyonunun gereksiz yapıldığını düşündürmektedir. Ancak prognoz ve adjuvan

TABLO 1: PRİMER TÜMÖRÜN LOKALİZASYONU VE SENTİNEL LENF NODU (SLN) BİOPSİ SONUÇLARI

Olgu sayısı	22		
Lokalizasyon	Üst dış kadran	9 (41)*	Üst iç kadran 3 (13.5)
	Alt dış kadran	3 (13.5)	Alt iç kadran 2 (9)
	Sentral	5 (23)	
SLN Biopsisi	Başarılı işaretleme	18 (82)	
			Metastatik SLN 9 (50)
			Yalnız SLN metastatik 1 (11)
			SLN ve nonsentinel nodlar metastatik 8 (89)
			Doğru sonuç 9 (100)
			Negatif SLN 9 (50)
			Metas.nonsen. nodlar 1 (11)
			Doğru sonuç 8 (89)
	Toplam doğru sonuç	17 (94)	

*Parantez içindeki sayılar (%) yüzdelerdir.

tedavi planı göstergesi olabilecek başka bir metod kabul edilinceye kadar aksilla disseksiyonu önemini koruyacaktır. Günümüzde SLN biopsisi üzerindeki çalışmalar bu amaca yönelik olarak sürdürülmektedir. SLN, kanserli doku lenfatiklerinin ilk drene olduğu düşünülen lenf nodu yada nodlardır. Buna göre, çalışmaların temeli malign tümör hücrelerinin ilk olarak bu lenf nodlarını tutacağı, daha sonra diğer nodlara yayılım olacağı hipotezine dayanmaktadır. Araştırmalar sonunda bu hipotez doğrulanırsa, yalnız SLN biopsi ile aksilla patolojik durumu gösterilecek ve SLN negatif olgularda aksilla disseksiyonundan kaçınılabilecektir.

Meme kanserli olgularımızın ameliyatında SLN'ünü mavi boya ile doğru olarak işaretleme oranımız önceki çalışma sonuçlarıyla karşılaştırıldığında kabul edilebilir düzeydedir. Değişik araştırmalarda SLN'unun mavi boya ile doğru saptanma oranları %65-94 arasında bildirilmektedir (4,5,6,7). Başlangıçta %65'lerde olan oranın, olgu sayısına paralel deneyim arttıkça %90'lara yükseldiği vurgulanmaktadır (4,5,8,9). Bass ve ark (8) bir cerrahın %90±5 başarısı için 23 olgu, %95±2 için 53 olgu deneyimi gerektiğini bildirmektedirler. İki olgumuzda olduğu gibi yanlış olarak yağ dokusunun eksizyonu çalışmaların ilk olgularında görülmektedir (1). Başarısız işaretlemede etkili önemli bir faktörde, bir olgumuzdaki

gibi, eksizyon kavitesi duvarlarına enjeksiyon yapılmasıdır. Eksizyonel biopsi ile tanı konulan olgularda SLN işaretlemesi daha güç olmaktadır (10,11). Mavi boya enjeksiyon yerinin de lenfatik işaretleme başarı oranını yükseltebileceği bildirilmektedir. Bir çalışmada intraparenkimal yerine subareolar enjeksiyon yapılması SLN belirleme oranını %98'e çıkarmıştır (12). Ayrıca mavi boya yöntemi dışında radyoizotop kullanılarak yapılan lenfosintigrafi ve taşınabilir gamma prob ile radyoaktivite ölçümü sonucunda SLN'unun doğru saptanma oranı yükselmiştir. Yalnız radyoizotop kullanımı ile oran %90'a çıkarken, kombine yöntem ile %95'e yükselmiştir (8,10,11,13).

Çalışmamızda SLN'lerinin metastatik bulunma oranı yüksektir. Bizim olgularımızdaki %50'lik bu oranının son dönemde yayınlanan serilerde %23-40 arasında değiştiği görülmektedir (8,10,11,12,13). Batı ülkelerinde tarama yöntemleri sayesinde erken tanı alan olgular hızla artarken, ülkemizde henüz bu seviyenin çok gerisinde kalmamız metastatik lenf nodu oranını yükselten en önemli faktördür. Nitekim yurtdışı yeni serilerde olguların ortalama %75'i T₁ seviyesinde tedavi edilirken, bizim olgularımızda T₁ oranı %23 tür. Tümör büyüklüğü arttıkça SLN'unun metastatik bulunma oranı yükselmektedir. Klimberg ve ark (10) T₁ tümörde %13.5, T₃ tümörde %100 metastatik SLN bildirmektedirler. Batı serilerinde lenfatik

metastazlı olguların %40-70'inde yalnız SLN'unda metastaz saptanırken (10,12,13,14), olgularımızda bu oranın %11 olması, meme kanserinin daha ileri evrelerde tanındığının bir başka göstergesidir.

SLN biopsisi çalışmalarında belkide en önemli bulgu yanlış negatifliktir. Bir başka deyişle SLN'unda metastaz saptanmayan olgularda nonsentinel lenf nodlarında metastaz bulunmasıdır. Serimizdeki %11'lik oran yüksektir ve bunun en önemli nedeni deneyim eksikliğidir. Olgu sayısına paralel gerek cerrahın, gerekse patoloğun deneyimi arttıkça yanlış negatiflik oranı düşmektedir. Yeni yayınlarda bu oran ortalama %2-3 (%0-11) düzeylerinde bildirilmektedir (7,8,9,13,14). Yanlış negatifliği azaltmada deneyim yanında, hassas histopatolojik inceleme ve doğru inceleme metodlarının kullanımı önem taşımaktadır. Hangi metodla yapılsa yapılsın sonuç olarak SLN biopsisinin tüm aksilla histopatolojik durumunu doğru olarak yansıması beklenen ana sonuçtur. Pozitif ve negatif patoloji sonuçları birlikte değerlendirildiğinde elde ettiğimiz %94'lük doğru sonuç oranı ilk deneyimlerimizin yansıtıldığı az sayıda olguda kabul edilebilir bir düzeydedir. Bu konudaki yeni çalışmalarda %95-100 oranında doğru sonuca ulaşıldığı bildirilmektedir (6,7,8,11,12,13,14). Tarama yöntemleriyle erken tümör tanısı alan olguların hızla artmasıyla SLN'unun ve tüm aksillanın negatif olduğu olgular çoğunluğu oluşturmaktadır. Tümörün %23 T₁ ve %45 T₂ olduğu olgularımızda SLN %50 negatif iken, ortalama %75 T₁ tümör olan batı serilerinde negatif SLN oranı %63-78 olarak bildirilmektedir (8,10,11,13,14). Araştırmalarda yanlış negatiflik (0)'a yaklaştıkça SLN biopsisinin başarısı kanıtlanacaktır. Yanlış negatifliği %5, %6.9, %10.6 bildiren yayınlar olduğu gibi (7,9,14), %0, %0.2, %0.8 gibi çok iyi sonuçlara ulaşan çalışmalar da vardır (8,11,12,13). Bu konudaki en önemli görev patoloji uzmanına düşmektedir. Buradaki ilk amaç gerçek negatif SLN'unu doğru olarak saptamaktır. Hassas rutin inceleme ile SLN'unda metastaz bulunamazsa bu sonucun immünohistokimyasal ve gerekirse PCR yöntemleriyle doğrulanması gereği vurgulanmaktadır. Çünkü rutin inceleme ile negatif olan bazı lenf nodlarının diğer yöntemlerle metastatik olduğu bulunmuştur. Giuliano ve ark (14) çalışmasında rutin tetkikte %6.9 olan yanlış negatiflik, immünohistokimyasal inceleme eklenmesiyle, %1.4'e düşmüştür. Çalışmamızın bu ilk aşamasında rutin yöntemler dışında çalışma olanağımız olmadı, bu nedenle yanlış negatif oranımızda bir sağlama yapamadık.

Yalnız SLN pozitif olan bir olgumuzda görüldüğü gibi aksilla lenf dokusu patolojik incelenmesinde önemli bir nokta mikrometastazların saptanmasıdır. Mikrometastazların yüksek rekürens ve mortalite riski taşıdığı ve sağkalımı olumsuz etkilediği bilinmektedir (1,15). Tüm yöntemlerin uygulanarak mikrometastazların saptanması açısından SLN biopsisi önemli bir avantaj sunmaktadır. Tüm aksilla lenf dokusunun ayrıntılı incelenmesi gerek emek, gerekse maddi açıdan güçtür. Buna karşın SLN'una odaklanmış patolojik inceleme mikrometastazların saptanma oranını yükseltme avantajına sahiptir. Çalışmalardaki patolojik pozitif aksillanın %40-70'inde yalnızca SLN'unun metastatik olması ve büyük çoğunluğunda mikrometastazların saptanması SLN'una odaklanmış hassas, çok metodlu histopatolojik incelemenin sonucudur (10,13,14).

Sonuç olarak invazif meme kanserli olgularda lenfatik işaretleme ve SLN biopsisi ile aksilla histopatolojik durumu yüksek doğruluk derecesinde yansıtılmaktadır. Patolojik incelemede negatif SLN doğru saptanması erken meme kanserli olgularda gereksiz aksilla diseksiyonundan kaçınmak için esastır. Gerek cerrah, gerek patoloğun bu konudaki deneyimleri arttıkça yanlış negatifliğin sınıra yaklaşmasıyla yöntemin başarısı kanıtlanacaktır.

KAYNAKLAR

1. Kelley MC, Giuliano AE: Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. In: Bland KI and Copeland III EM, eds. *The breast (comprehensive management of benign and malignant diseases)*. 2nd edition. Philadelphia: WB Saunders, 1998:1100-1111.
2. Velanovich V, Szymanski W: Quality of life of breast cancer patients with lymphedema. *Am J Surg* 1999;177:184-188.
3. Roses DF, Brooks AD, Harris MN, Shapiro RL, Mitnick J: Complications of level I and II axillary dissection in the treatment of carcinoma of the breast. *Ann Surg* 1999;230:194-201.
4. Hsueh EC, Turner RR, Glass EC, Brenner RJ, Brennan MB, Giuliano AE: Sentinel node biopsy in breast cancer. *J Am Coll Surg* 1999;189:207-213.
5. Hill ADK, Mann CB, Borgen PI, Cody III HS: Sentinel lymphatic mapping in breast cancer. *J Am Coll Surg* 1999;188:545-549.
6. Ratanawichitrasin A, Biscotti CV, Levy L, Crowe JP: Touch imprint cytological analysis of sentinel lymph nodes for detecting axillary metastases in patients with breast cancer. *Br J Surg* 1999;

- 86:1346-1349.
7. Flett MM, Going JJ, Stanton PD, Cooke TG: Sentinel node localization in patients with breast cancer. *Br J Surg* 1998;85:991-993.
 8. Bass SS, Cox CE, Ku NN, Berman C, Reintgen DS: The role of sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *J Am Coll Surg* 1999;189:183-194.
 9. Cody HS, Hill ADK, Tran KN, Brennan MF, Borgen PI: Credentialing for breast lymphatic mapping: How many cases are enough? *Ann Surg* 1999;229:723-728.
 10. Klimberg VS, Rubio TT, Henry R, Cowan C, Colvert M, Korourian S: Subareolar versus peritumoral injection for location of the sentinel lymph node. *Ann Surg* 1999;229:860-865.
 11. Cox CE, Pendas S, Cox JM, Joseph E, Shons AR, Yeatman T et al: Guidelines for sentinel node biopsy and lymphatic mapping of patients with breast cancer. *Ann Surg* 1998;227:645-653.
 12. Kern KA: Sentinel node mapping in breast cancer using subareolar injection of blue dye. *J Am Coll Surg* 1999;189:539-545.
 13. Albertini JJ, Lyman GH, Cox C, Yeatman T, Balducci L, Ku N et al: Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *JAMA* 1997;276:1818-1822.
 14. Giuliano AE, Kirgan MD, Guenther JM, Morton DL: Lymphatic Mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994;220:391-397.
 15. Veronesi U: The sentinel node and breast cancer. *Br J Surg* 1999;86:1-2.

YAZIŞMA ADRESİ:

Dr. Günay GÜRLEYİK

Bağdat Cad. 330/15

Erenköy 81070, İSTANBUL