

İNCELEME YAZILARI

**MEME KANSERİNDE SENTİNEL LENF
BİYOPSİSİ**

SENTINEL LYMPH NODE BIOPSY IN BREAST CANCER

**Mehmet Ali KOÇDOR
Ömer HARMANCIOĞLU**

SUMMARY

Axillary nodal status remains the most important prognostic indicator in patients with breast cancer. Axillary dissection (AD) has been the standard procedure for determining the nodal stage in breast cancer. However, the patient who undergo axillary dissection has become a controversial topic in breast cancer therapy especially in node-negative patients. Sentinel lymph node biopsy (SLNB) has emerged as an alternative to AD. The sentinel lymph node (SLN) is the first lymph node to receive lymphatic drainage from the tumor. It can be detected by injection of vital blue dye or radioactive material around the peritumoral or subcutaneous regions. If the SLN does not contain tumor cells, probably rest of the other nodes in axilla are negative for tumoral involvement. Current data suggest that, using of the combination of the two techniques, vital blue dye and gamma detection yields the most accurate result in SLN detection for patients with breast cancer. Success and false (negative) rates are changes between 65-98 % and 0-5 % respectively, in many different clinics. As a conclusion, SLN biopsy may be an alternative method to AD in clinically node-negative patients. However, axillary dissection still provide the best local control and has still been the gold standard in node-positive patients.

(Key Words: Sentinel node biopsy, Axillary dissection)

Genel Cerrahi Anabilim Dalı (Prof.Dr.Ö Harmancıoğlu,
Yard.Doç.Dr.M A Koçdor)
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi 35340 Inciraltı-İZMİR

Yazışma: Yard.Doç.Dr.M A Koçdor

ÖZET:

Meme karsinli hastalarda koltukaltında metastazın varlığı en önemli prognoz göstergesidir. Koltukaltı diseksiyonu (KD) bu olgularda evrelemede halen uygulanmakta olan standart bir işlemdir. Ancak KD uygulanan olgular, oldukça yüksek komplikasyon oranına sahiptir. Son yıllarda, özellikle lenf metastazı bulunmayan olgularda KD'nun rolü tartışmalı bir konu haline gelmiştir. Sentinel lenf biyopsisi klasik KD karşısında bir seçenek olarak ortaya çıkmıştır. Sentinel lenf düğümü (SLD), tümör çevresindeki lenf akımının ulaştığı ilk lenf düğümüdür. Bu düğüm tümör çevresine veya deri altına enjekte edilen boya ya da radyoaktif madde yardımı ile saptanabilir. SLD tümör içermediğinde diğer lenf düğümleri de olasılıkla salimdir. Yapılan çalışmalar, meme kanserlilerde vital boya ile gama sayıcılar birleştirildiğinde, SLD'nün daha doğru oranda endikasyon kilinik olarak lenf düğümü ele gelmeyen olgulardır. Yapılan çalışmalar da, başarı ve yanlış olumsuzluk oranları sırasıyla %65-98 ve %0-5 arasında bildirilmektedir. Buna karşın, koltukaltı diseksiyonu, lenf düğümü metastazı bulunan olgularda halen yerel kontrolü en iyi sağlayan ve altın standart olan bir yöntemdir.

(Anahtar Sözcükler: Koltukaltı Diseksiyonu, Bekçi Lenf Düğümü)

Bölgesel lenf bezi tutulumu, onkologlar için daima çok önemli bir ölçüt olmuştur. Lenfatik metastaz varlığının bilinmesi, tümörün evresini belirlemenin yanında, pekçok karsinom türünde tedaviyi planlamak bakımından zorunludur. Histopatolojik olarak ortak yapıdaki tümörler, farklı ikilenme zamanlarına sahip olsalar bile aynı ya da benzer yollarla lenfatik yayılım göstermekte, belirli lenf bezi grupları öncelikli metastaz şansına sahip olmaktadır. bu nedenle onkolojik cerrahide tümörün salim sınırlarla çıkarılmasından sonra, tanı ve sağaltım amaçlı lenf diseksiyonları uygulanmaktadır. Metastaz varlığında bu işlem yararlıdır, ancak bölgesel lenf düğümlerinde yayılımın olmadığı olgularda, gereksiz ve morbiditeyi arttırıcı girişimlerdir.

Halen meme kanserinde en önemli prognoz ölçütü koltukaltı lenf bezi tutulumu ve bunların sayısıdır (1-3). Koltukaltında metastaz varlığında 5 yıllık sağ kalım %40'lara düşmektedir (2). Meme kanseri için klasik koltukaltı diseksiyonundaki temel amaç, evreleme yapmak ve ek tedaviyi belirlemektir. Bu işlem, sınırlı hasta grubunda yarar sağlamak ve sağ kalıma katkıda bulunmaktadır. Öte yandan koltukaltı metastazının bulunduğu olgularda, en iyi yerel kontrol yine KD ile sağlanmaktadır (4). Ancak metastaz olmayan olgularda KD gereksiz yere uygulanmakta; seroma, kol

ödemi, omuz fonksiyon bozukluğu ve bra-kiyalji gibi pekçok komplikasyona neden olmaktadır.

Tümörün evresini belirlemede 1 ve 2nci basamaklardaki (Level) koltukaltı diseksiyonu bugün için altın standarttır (4). Sağlıklı bir evreleme yapabilmek için en az 10 lenf nodülünün çıkarılması önerilmektedir (5). Çünkü, bunun altındaki rakamlarda yanlış olumsuzluk oranı artmaktadır. Standart KD dışındaki uygulamalar yanlış olumsuz sonuçları nedeniyle dünyada yaygın kabul görmemiştir. Yalnızca 1. basamak diseksiyon ya da örnekleme (Sampling) uygulayan merkezler halen bulunmaktadır. Genel kanı, bu iki yöntemin koltukaltı lenf metastazını saptamada yetersiz olduğudur. Cerrahi sırasında 1 ve 2nci basamak arasındaki sınır tam çizilemediğinden, yalnızca 1nci basamak diseksiyon yapmak istenirken, genellikle yetersiz olan 1nci seviye diseksiyon uygulanmaktadır. Örnekleme ise klasik koltukaltı diseksiyonu ile karşılaştırıldığında %25'e varan oranda yanılmaya yol açmaktadır (6).

Sentinel lenf biyopsisi, yeni ve hızla yaygınlaşan bir uygulamadır. Yakın gelecekte klasik koltukaltı diseksiyonunun yerini alabilecek, özellikle düğüm ele gelmeyen olgularda gereksiz KD'nu ve buna bağlı komplikasyonları önleyebilecek bir yaklaşım gibi görünmektedir. Bugün için

sentinel lenf diseksiyonu, malin melanomda standart bir uygulama durumundadır (7). Ancak, meme kanserinde böyle bir yaklaşım için henüz erkendir. Halen meme kanseri ile uğraşan klinikler, yöntemi deneme ve öğrenme aşamasındadır.

Koltukaltı Diseksiyonundaki Yanılmalar

Klasik koltukaltı diseksiyon tümörün evresini belirlemede her zaman başarılı olmamaktadır. Bunun çeşitli nedenleri vardır: "Caster oil" ile yapılan anatomik çalışmalarda koltukaltında saptanan toplam lenf bezi sayısı ortalama 32 civarındadır. Oysa elle yapılan diseksiyonla bu düğümlerden ortalama 20'si çıkarılabilmektedir (7). Koltukaltı diseksiyonunda her 3 basamak birlikte çıkarılan lenf bezi sayısı ortalama 23 civarındadır (8). O halde cerrahi diseksiyonla koltukaltındaki lenf düğümlerinin tümünü çıkarmak olası değildir. Bir başka neden bazı olgularda yalnızca 3.basamak lenf düğümlerindeki tutulum olmasıdır. Yapılan klinik çalışmalarda 1.basamak ve 2. basamak düzeyinde lenf bezi tutulumu olmadan, yalnızca 3.basamak düzeyinde metastaz olasılığı çeşitli yazarlar tarafından %1-5 (2.5) arasında bildirilmektedir (9,10).

Bir başka neden ise mamarya interna lenfatiklerinde (MİL) metastaz olasılığıdır. Veronesi ve ark (11) yaptığı ileri dönük rastgele çalışmada 342 olgunun 70'inde MİL metastaz saptanmıştır (%20.5). Daha ilginç bir nokta da, bu olguların yaklaşık %10'unda koltukaltı lenf tutulumunun olmamasıdır. Başka bir çalışmada iç kadran yerleşimli tümörlerde MİL metastaz oranı %24, dış kadran yerleşimli tümörlerde %17 civarında bulunmuştur (12). Bunların bir bölümünde koltukaltı lenf metastazı bulunmamaktadır. Bu çalışmalardan görüldüğü üzere, klasik KD ile metastaz yok kabul edilen olguların bir bölümünde, aslında MİL metastazı bulunmakta ve tümör yanlış evrelenmektedir.

Sonucu ve en önemli neden ise seri patolojik kesitlerde koltukaltı lenf düğümlerinin yanlış olarak salim değerlendiril-

mesidir. Hemotoksilen-eosin ile boyanmış ve ışık mikroskopisi ile incelenen koltukaltı lenf örneklerinde salim kabul edilen düğümlerin, imundokukimyasal boyalar ve PCR (Polimeraz Zincir Reaksiyonu) gibi tekniklerle incelendiğinde, %30'lara varan oranlarda metastazlar olduğu gösterilmiştir (13, 14).

Sentinel Lenf Düğümü Kavramı ve Tarihçe

Sentinel lenf düğümü (SLD), bir tümörün çevresindeki lenf akımını alan ya da tümörün çevresindeki lenf akımının drene olduğu ilk lenf düğümüdür (15). Bu düğümün salim olması, büyük olasılıkla komşu diğer lenf düğümlerinin de salim olduğu anlamını taşımaktadır. SLD biyopsisinde amaç, klasik koltukaltı diseksiyonu kadar doğru tanı elde etmek ve lenf metastazı olmayan olgularda gereksiz KD'nu önlemektir. Bu kavram, ilk kez 1977'de Cabanas (16) tarafından penis karsinomunda tanımlanmıştır. Ancak uzun yıllar önemi anlaşılmamıştır. Morton ve ark. (17) 1992'de malin melanomlu olgularda "vital blue" isimli bir boya (izosülfan mavisi, Lenfozurin) kullanımı ile sentinel lenf düğümü biyopsisinin uygun ve doğruluk oranı yüksek bir uygulama olduğunu göstermişlerdir. 1993'de Alex ve Krag (18) bir hayvan modelinde, doku içine enjekte edilen radyoaktif maddenin en az mavi boya kadar iyi saptanabildiğini göstermiştir. Bu sayede günümüzde SLD salim olan malin melanomlu olgularda çoğu merkez elektif lenf diseksiyonunu terketmiştir. Bu olgularda SLD diseksiyonu, standart bir yaklaşım haline gelmiştir. 1994'te Guiliano ve ark. (19) "Vital mavi" ile ilk SLD çalışmalarını başlatmış ve olguların %65'inde SLD'nü saptamışlardır. 1996'da Albertini ve ark. (20) Meme tümürlü olgularda her iki yöntemi birleştirmenin daha duyarlı sonuçlar sonuçlar verdiğini göstermişlerdir. Birleşik yöntem (Vital boya ve gama sayıcı), bu konuda en yaygın uygulama haline gelmiştir. Ülkemizde birleşik yöntemli SLD diseksiyonu ilk olarak Ekim 1998'de 9 Eylül Meme Tümörleri Grubunca başlatılmıştır.

Yöntemin Prensipleri

Lenfatik kanallar, damar endoteli ile döşeli ancak, bazal membran içermemektedir. birbirlerine kollajen bantlarla tutunmakta ve ayrıca birbirlerine temas noktaları oluşturmaktadır. bu noktalar aynı zamanda lenf kanalları arasındaki küçük geçiş noktalarıdır (21). Doku içine vital boya, serum fizyolojik ya da radyoaktif bir partikül enjekte edildiğinde doku içi hacim artmaktadır. Bu sırada lenf kanalları arasındaki kollajen bantlar, kanalları bir arada ve sabit tutarken, hacim artışı nedeniyle lenf kanalları esnemekte; endotel aralıkları ve temas noktaları genişleyerek sıvının hızla kanal içinde akışı sağlanmaktadır.

Vital boya (Vital mavi, Lefozurin, izosulfan mavisi) içinden aktığı lenf kanallarını ve düğümlerini mavi renge boyadığı için, cerrahi sırasında tümör çevresindeki ana lenf sağlayan en uygun maddedir. Genellikle %91'lik konsantrasyonda hazırlanır. Molekül çok küçük olduğundan lenf kanalları içinde hızla ilerler. Bu nedenle insizyondan 15-30 dak. önce tümör çevresi ya da derialtı enjeksiyonu önerilmektedir (20,22). Daha uzun süre beklenildiğinde boya rengini kaybetmekte ve SLD'nün seçilmesi güçleşmektedir.

Vital boyada olduğu gibi tümör çevresindeki dokuya çeşitli radyoaktif partiküller enjekte edilerek, bu partiküllerin bölgesel lenf kanallarına geçişi ve lenf düğümlerinde birikimi sağlanabilir. Bu birikimin aktivitesi cerrahi sırasında taşınabilir bir sayıcı yardımı ile ölçülebilir. Amaç, "Tümör çevresindeki lenf akımının ulaştığı ilk düğümü saptamak." olduğuna göre, seçeceğimiz radyoaktif maddenin ilk düğümde takılacak ya da birikecek kadar büyük partiküllü ve lenf kanalında ilerleyebilecek çapta olması gerekir. Küçük partiküller hızla SLD'ü geçerek, 2. ya da 3. basamak lenf düğümlerine ulaşmakta ve bunları SLD olarak algulamamızı sağlayabilmektedir. Ameliyat sırasında kullanılan gama sayıcıda çeşitli radyoaktif maddeler kullanılmaktadır. Bunların içinde teknyum

(Tc 99m- antimon trisülfür kolloid, Tc99m sodyum fitat) gibi moleküller bulunmaktadır. Bunların molekül çapları birbirlerinden oldukça farklıdır. Örneğin, Teknyum sülfür koloid 50-1000 nm (ort.250 nm) çapta, lenfatik içinde akımı oldukça yavaş ve tutulumu düşüktür (22). Bu maddenin tümör çevresine enjeksiyondan sonra SLD'nde birikebilmesi ortalama 24 saat sonra olmaktadır. Buna karşın Tc 99m antimon trisülfür koloid, 3-12 nm çaplıdır ve hızla SLD'ü geçmekte ve aşırı SLD örneklemelerine neden olmaktadır. Halen Tc NNb-filtre edilmiş kolloidal albumin (Nanokoloid) en ideal olanıdır. (Moleküllerin %95'i ortalama 80 nm çapta) ve halen en yaygın kullanılan radyoaktif konumundadır (22,23).

Bu iki yöntem birbirlerinden çok farklı teknikler içerdiğinden, sentinel lenf düğümünü belirlemede ayrı ayrı ya da birlikte uygulanabilir.

Endikasyonlar

Endikasyonlar konusunda henüz fikirbirliği oluşmamıştır. Ancak sentinel lenf biyopsisi için en uygun hasta grubunu koltukaltı lenf düğümü ele gelmeyen hastalar oluşturmaktadır. Temel amaç, metastaz olmayan hastaları saptamak, bu olgularda gereksiz KD'nu ve buna bağlı komplikasyonları önlemektir. Lenf düğümü ele gelen olgularda metastaz olasılığından dolayı endikasyon yoktur. Koltukaltı diseksiyonu, metastazlı olgularda hala yerini korumaktadır. Metastazlı olgularda KD en iyi yerel kontrolü sağlamaktadır. Dolayısıyla SLD'ü metastazlı olgularda koltukaltı diseksiyonu en sağlıklı yaklaşım gibi görünmektedir. SLD biyopsisinde kontrendikasyonların bilinmesi, çok daha önemlidir. Halen geçerli olan kontrendikasyonlar Tablo 1'de sunulmaktadır. Çok odaklı meme kanseri olan ve daha önce koltukaltı veya memede büyük çapta operasyon geçiren olgularda mutlak kontrendikasyon vardır. Çünkü bu hastalarda lenfatik yapı bozulmuştur. Bir

başka deyişle lenfatik akım doğal değildir. Farklı yapıları SLD olarak algulamak mümkündür. Tümörü koltukaltına çok yakın olan olgular da uygun değildir. Bu olgularda tümör çevresindeki radyoaktif yansıma, SLD'nün gama sayıcı ile saptanmasına engel olmaktadır.

Cerrahi Teknik

Biyopsi öncesinde koltukaltı lenfosintigrafi yapılması halen çok tartışılan bir konudur. Genel olarak, cerrahi öncesinde olguların yaklaşık %89-92'inde sentinel lenf düğümünün sintigrafi ile saptanabildiği bildirir çalışmalar bulunmakla birlikte son zamanlarda lenfosintigrafinin yonteme katkısının olmadığını iddia edilmektedir (24,25). Kesin olan bir nokta da, lenfosintigrafi yapılmasının SLD biyopsisi için zorunlu olmadığıdır. 9 Eylül Meme Tümörleri Grubunda (9 EMTG) lenfosintigrafi uyulanan 8 olgunun 3'ünde SLD görüntülenebilmiştir (%37.5).

Vital boyama ve gama sayıcı yöntemlerinin birleştirilmesi SLD'nün doğru olarak saptanma oranını artırmaktadır. Bu nedenle birleşik yöntem en yaygın uygulanan tekniktir. Tümör çevresindeki lenfatik yapıyı bozmamak için, biyopsi öncesi tanının ince iğne aspirasyonu ya da tru-cut biyopsi ile konması gerektiği, tümör eksizeyonunun SLD biyopsisi sırasında yapılması en sık savunulan uygulamadır. Ancak son zamanlarda preoperatif eksizeyonun SLD saptama başarısını etkilemediğini bildirenler hızla artmaktadır.

Radyoaktif enjeksiyonu ile cerrahi arasındaki süre, kullanılan radyoaktif tipine göre değişmektedir. Ayrıca bu zaman aralığının ideali konusunda henüz fikirbirliği oluşmuş değildir. Kullanılan radyoaktif nanokolloid olduğunda enjeksiyon ile cerrahi aralığının 2-24 saat (ortalama 6-8 saat) olması önerilmektedir. Deri altı enjeksiyonlar yapılmakla beraber, yaygın uygulama 10-40 MBq nanokolloidi 5-8 cc volümde tümör çevresine enjekte etmek şeklindedir (19-22). İnsizyondan 15-30 da-

kika önce yine tümör çevresine ve ya deri altına 5-6 cc vital boya enjekte edilir. Gama sayıcı ile tümör çevresindeki sayısal ve akustik değerler ölçülür. İnsizyon öncesinde gama sayacı ile koltuk altında en yüksek akustik ve sayısal değerlerin elde edildiği alan saptanır. Bu bölgeden yapılan insizyonla hem boyanan lenf kanalları aranır ve hem de aktivite gösteren düğüm gama sayıcı ile taranır. Mavi ile boyanan ve en fazla sayısal ve akustik ölçüm veren düğüm sentinel lenf düğümüdür ve sıklıkla 1. basamak düzeyinde yer alır (23-25). Yine genellikle SLD'nde ölçülen radyoaktif değer, peritümöral değer 1/10 ile 1/50'si arasında değişmektedir (25). SLD çıkarıldıktan sonra, düğüm yatağında ölçülen aktivitenin hızla düşmesi beklenir. Birden fazla SLD olabileceğinden, lenf düğümü çıkarıldıktan sonra geride kalan alanlar dikkatlice taranmalıdır.

İlk Sonuçlar

Kullanılan radyoaktif ya da vital boya ilk lenf düğümünü aşarak daha sonraki düzeyde bulunan lenf düğümünde toplanabilir. Atlama metastazları meydana gelebilir (Skip metastases). Sentinel lenf düğümü biyopsisinde bu olasılık %0-2 arasında bildirilmektedir (26). Yayınlanan geniş serilerde duyarlılık %88-100, doğruluk %93-100 arasında verilirken (Tablo 2), yöntemin standart olmasına engel tek faktör, elde edilen yanlış olumsuz sonuçlardır (26). Bu oran %1.7-12 arasında ve ortalama %6-7 civarındadır (26-27). Kuşkusuz bu değerler henüz kabul edilemeyecek kadar yüksektir. Ancak her kliniğin yanılma oranı farklıdır. Bu nedenle, meme kanseri ile uğraşan klinikler bu konudaki deneyimlerini arttırabilmek için yoğun bir çaba içerisinde. 9 Eylül Meme Tümörleri Grubu'nda Ekim 1998'de vital boya ve gama sayacı ile SLD diseksiyonu uygulamaları başlatıldı. Birleşik yöntemle SLD biyopsisi sonrası olgularda klasik koltuk altı diseksiyonu uygulandı. Çalışmaya alınan 10 olgunun 9'unda SLD saptandı (%80). SLD, 5 olguda konbine yöntemle, 2

olguda yalnızca vital boya ile ve 1 olguda da sadece gama sayıcıyla saptandı. Serimizde yanlış olumsuz sonuca rastlanmadı. Ancak olgu sayısı yorum için yetersizdir. Bu konuda yetkin klinikler, deneyim elde edilebilmek için en az 20 olguda uygulama gerektiğini bildirmektedir (20).

Sentinel lenf düğümü biyopsisinden beklentiler oldukça fazladır. Standart koltuk altı diseksiyonu yapılan olguların H/E ile boyanmış parafin kesitlerinde metastaz bulunmayan lenf düğümleri sitokeratin ile imundokukimyasal boya ile incelendiğinde ya da RT-PCR (Reverse-Transcriptase- Polimerase Chain Reaction) Yapıldığında olumsuz sayılan olguların %30'unda metastaz varlığı bildirilmiştir (13-14). İmundokukimyasal inceleme SLD biyopsisinin değişmez bir parçasıdır. SLD'nde hem bu yöntem uygulamakta ve hem de daha fazla doku kesiti alınmaktadır. Bu açıdan bakıldığında SLD biyopsisi en az koltukaltı diseksiyonu kadar doğru tanı vermektedir. Özellikle küçük tümörlerde gereksiz koltukaltı diseksiyonu ve buna bağlı komplikasyonlar bu yöntemle önenebilir.

Bu işlemler yerel anestezi altında yapılabilirdiğinden hastane maliyeti düşürülebilir ve genel anesteziye bağlı komplikasyonlardan da kaçınılmış olur.

Sonuç olarak Sentinel lenf düğümü biyopsisi; tümörü küçük ve klinik olarak koltukaltı metastazının bulunduğu olgularda ise koltukaltı diseksiyonu, yerel kontrolü en iyi sağlayan yöntem olduğundan yerini halen korumaktadır.

TABLO 1 : Sentinental Lenf Biyopsisi Kontrendikasyonları

Gerçek Kontrendikasyonlar	
- Ele gelen koltukaltı lenf düğümü varlığı	
- Çok odaklı meme kanseri	
- Koltukaltında cerrahi girişim öyküsü	
Görece kontrendikasyonlar	
- Gebelik	
- Koltukaltına çok yakın yerleşimli meme kanseri	
- Sterotaksiyle saptanamayan tümörler	

TABLO 2 : Literatürdeki Santral Lenf Düğümü Çalışmaları

Yazar	Olgu Sayısı	SLD varlığı (%)	TEKNİK	Duyarlılık (%)	Doğruluk (%)	Yanlış Olumsuz (%)
Guiliano	174	66	Peritümöral mavi boya	88	96	11.9
Alex	70	71	Peritümöral radyokoloid	100	100	0
Albertini	62	92	Peritümöral mavi boya + Radyokoloid	100	100	0
Guiliano	107	90	Peritümöral mavi boya	100	100	0
Borgstein	25	100	Intradermal mavi boya + Peritümöral radyokoloid	100	100	0
Barnwell	42	90	Peritümöral mavi boya Radyokoloid	100	100	0
Veronesi	163	98	Subdermal radyokoloid	95	98	4.7
Guenther	145	71	Peritümöral mavi boya	90	97	9.7
Borgstein	104	104	Peritümöral radyokoloid	98	98	1.7
Crossin	50	84	Peritümöral radyokoloid	88	98	12.5
Krag	443	91	Peritümöral radyokoloid	89	96	11.4
O'Hea	60	93	Mavi boya+ radyokoloid	93	95	5
Reintgen	174	92	Mavi boya+ radyokoloid	97	99	2.6

KAYNAKLAR

- 1- Fleming ID, Coopre JS, Henson DE, (eds.) *AJCC Cancer Staging Manual*. Philadelphia: Lippincott- Raven, 1997 : 171-80.
- 2- Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 1989 ; 63: 181-7.
- 3- McCready DR, Hortobagyi GN, Kau SW, Smith TL, Buzdar AU, Balch CM. The prognostic significance of lymph node metastases after preoperative chemotherapy for locally advanced breast cancer. *Arch Surg* 1989 ; 21- 5.
- 4- Hayward J, Caleffi M. The significance of local control in the primary treatment of breast cancer. *Arch Surg* 1987 ; 122 : 1244-7.
- 5- Cady B, Sears HF. Usefulness and technique of axillary dissection in primary breast cancer. *J Surg Oncol* 4 : 623-4.
- 6- Kissin MW, Thompson EM, Price AB. The inadequacy of axillary sampling in the breast cancer. *Lancet* 1982 ; 1 : 1210-2.
- 7- Reintgen DS, Changing standarts of surgical care for the melanoma. *Ann Surg Oncol* 1996 ; 3 : 327- 8.
- 8- Durkin K, Haagensen CD. An improved technique for the study of lymph nodes in surgical specimens. *Ann Surg* 1980 ; 191 (4) : 419-29.
- 9- Veronesi U, Rilke F, Luini A et al. Distribution of axillary node metastases by level of invasion: an analysis of 359 cases. *Cancer* 1987; 59 : 682- 7.
- 10- Boova RS, Bonanni R, Rosapto FE. Patterns of axillary nodal involvement in breast cancer. Predictability of level one dissection. *Ann Surg* 1982 ; 196S : 642-4.
- 11- Veronesi U, Valagussa P. Inefficacy of internal mammary nodes dissection in breast cancer surgery. *Cancer* 1981 ; 47 (1) : 170-5.
- 12- Valagussa P, Bonadonna G, Veronesi U. Patterns of relapse and survival following radical mastectomy: Analysis of 716 consecutive Patients. *Cancer* 1978 ; 41 (3) : 1170-8.
- 13- Pendas S, Guiliano R, Screiber R, et al. Upstaging breast cancer patients using cyto-keratin staining of the sentinel lymph node (Abstract 207). 2 ıth Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, Texas 1998.
- 14- Lockett Ma, Baro PL, O'brien PH, et al. Detection of breast cancer micrometastases in axillary lymph nodes using a multimarker reverse transcriptase-polimerase chain reaction panel. *J Am Coll Surg* 1998 ; 339 (1) : 9-16.
- 15- Klimberg VS, Whitworth PW, Tafra LC, Edwards Mj. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer -not yet the standard care. *N Eng J Med* 1998 ; 339(14) : 990-5.
- 16- Cabanas Rm. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977 ; 39 : 456-6
- 17- Morton DL, Wen DR, Wong JH, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992;127: 39-8.
- 18- Alex JC, krag DN. Gamma-probe guided localization of lymph nodes. *Surg Oncol* 1993; 137-43.
- 19- Guiliano AE, Kirgan DM- Guenther JM, Morton DL, Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994;220:391-8.
- 20- Albertini JJ, Lyman GH, C, et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patients with breast cancer. *JAMA* 1996;276:1818-22.
- 21- Laek LV. Electron microscopic observations on lymphatic capillaries and the structural components of the connective tissue-lymph interface *Microvasc Res* 1970;2:361-9.
- 22- Gulec SA, Moffat FL, Carroll LG, Krag DN. Gamma probe guided sentinel node biopsy in breast cancer. *Quar J Nucl Med* 1997;41 (3):251-61.
- 23- Reintgen D, Joseph E, Lyman GH. The role of selective lymphadenectomy in breast cancer. *JMCC* 1997;(3):211-9.
- 24- Pijpers R, Mmeijer S, Otto S, et al. Impact of lymphoscintigraphy on sentinel node identification with technetium- 99m-colloidal albumin in breast cancer. *J Nucl Med* 1997; 38 (3): 336-8.

25- Borgstein PJ, Pijpers R, Comans EF, et al. Sentinel Lymph node biopsy in breast cancer; Guidelines and pitfalls of lymphoscintigraphy and gamma probe detection. *J Am Coll Surg* 1998; 186(3): 275-83.

26- Krag D, Weaver D, Ashikaga T, et al. The sentinel node in breast cancer: A multicenter validation study. *N Eng J Med* 1998; 339(14): 941-6.

27- Cox CE, Pendas S, Cox JM, et al. Guidelines for sentinel node biopsy and lymphatic mapping of patients with breast cancer. *Ann Surg* 1998; 227 (5) :645-53.

EDİTÖRYEL YORUM

BEKÇİ (SENTİNEL) DÜĞÜM BİYOPSİLERİNE FARKLI BİR BAKIŞ

Ragıp KAYAR

Meme kanserinde bekçi lenf düğümü biyopsilerine ait ilk sonuçlar 1994'te yayınlandığında(1), koltukaltı lenf tutulumu olup olmadığını daha doğru belirleyebilmek ve tutulumun bulunmadığı olguları koltukaltı diseksiyonu(KD) ve onun komplikasyonlarından korumak amaçlanıyordu. Bu beklentide anahtar rolü üstlenen bekçi düğümse Virchow-Halsted teorisine dayanarak tanımlanmıştı: "Tümör lenfatikler aracılığıyla yayılır. Yayılım olasılığı tümöre en yakın lenf düğümünde (ki buna sentinel=bekçi düğüm denmektedir) en yüksektir." Oysa Fisher yayılımın lenfatiklerle sınırlı olmadığını, lenfatiklerle sistemik kan dolaşımı arasındaki zengin anastomozlar sayesinde erken sistemik yayımların olabileceğini deneysel olarak göstermişti (2). Meme kanserli hastaların koltukaltı lenf düğümlerinin incelenmesinde de lenfatik tutulumun bir sıra izlemediği ve en az % 2 civarında atlama(skip) metastazlarının varlığı ortaya konmuştu(3).

Yöntemin yalnızca koltukaltında kitle ele gelmeyen olgularda uygulanmasına karşın, çalışmalarda %66-100 arasında değişen bir oranda bekçi düğüm saptanmış olması(4) ve bu düğümlerin yalnızca %25-50sinin metastaz içermesi(1,3,5) önemlidir. İster mavi boya(Lenfazurin) ister radyoaktif işaretleyiciler ve isterse bunların birlikte kullanımı olsun bekçi düğüm varlığı ile metastaz varlığı tamamen ayrı konulardır. Bekçi düğümünde metastaz olup olmadığı ancak histopatolojik olarak anlaşılabilir ve bu da tutulumlu olgularda iki şanslı girişim demektir. Aslında yöntemin yanlış olumsuz oranı kadar hatta ondan da önemli sorunu, olguların ortalama %14'ünde bekçi düğüm varlığının gösterilemeyeşidir(6). Bu oran yöntemin gereksiz diseksiyonu önleyemeyeceği olguları temsil eder.

Bekçi düğüm konusunda bir yanıtıcı nokta da yöntemin metastazları göstermede diseksiyondan daha duyarlı olduğu ve bu duyarlılığın patolojik kesit sayısını artırmak ve RT-PCR (Ters Transkriptaz-Polimeraz Zincir Reaksiyonu) gibi yöntemlerle daha da artırılabilirdir(6). Bilindiği gibi bu iki yöntem koltukaltı diseksiyon (KD) materyeline de uygulanabilir. Yani duyarlılığı artıran bekçi düğüm yöntemin kendisi değildir.

Bekçi düğüm biyopsilerinin radyoaktif işaretlemeyle yapılmak koşuluyla koltukaltı dışındaki metastazları da göstererek daha doğru bir evreleme sağladığı iddia edilmektedir. Radyoaktif tutulumun metastazı göstermediğini bildiğimize göre bu sav da geçersizdir.

Yöntemin beklenen ilgiyi görmediği, onu ilk ortaya atan Guiliano tarafından itiraf edilmesi da şaşırtıcı sayılmamalıdır(7). Bu ilgisizlikte araştırmacıların yöntemi beklenen amaçları sağlamada şimdilik yetersiz görmelerinin payı olabilir.

Sonuç olarak bekçi düğüm biyopsilerinin başlangıç amaçına ulaşamadığını söyleyebiliriz. Bu yöntem belki koltukaltı diseksiyonunu kolaylaştırabilir, süresini kısaltabilir ve belki de daha az komplikasyonla yapılmasını sağlayabilir. Salt bu

nedenler bile yöntemi denemeye ve sonuçlarını araştırmaya değer kılmaktadır.

KAYNAKLAR

- 1- Guiliano AE, Jones RC, Brennan M, Statman R. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:2345-50
- 2- Kayar R. Meme kanserinin biyolojisine modern bakış ve koruyucu cerrahi endikasyonları. *Meme Hastal Derg* 1994;1:74
- 3- Veronesi U, paganelli G, Galimberti V et al . Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph node.. *Lancet* 1997;349:2864-7
- 4- Koçdor MA, Harmançoğlu Ö. Meme kanserinde sentinel lenf biyopsisi SSK Tepecik Hastal Derg 1999;9(1):1
- 5- Krag D, Weaver D, Ashikaga T, et al. The sentinel node in breast cancer. A multi-center validation study. *N Engl J Med* 1998;339:941-6
- 6- McMasters KM, Guiliano AE, Ross M, et al. Sentinel lymph-node biopsy for breast cancer-not yet the standart of care. *N Engl J Med* 1998;339:990-5
- 7- Guiliano AE, Kelemen PR. Sophisticated techniques detect obscure lymph node metastasis in carcinoma of the breast. *Cancer* 1998;83:391-3