

İNCELEME YAZILARI

MEME KANSERİNDE BEKÇİ DÜĞÜM BİYOPSİSİ: Yabancı Literatürün Gözden Geçirilmesi

SENTINEL LYMPH-NODE BIOPSY IN BREAST CANCER:
a review of the literature

Dilaver DEMİREL

SUMMARY

Sentinel lymph node (SLN) has been described as the first lymph node to which the tumor drains. The basis of SLN biopsy depends on the idea that, "the first lymph node to which the tumor drains is the first metastatic site". This procedure, which was originally performed for malignant melanoma, and later on trained for other tumors, had the potential to find the area of application mostly on breast cancer. The purpose of SLN biopsy is essentially to save the patient from the potential morbidity of the unnecessary axillary dissection and to save money. However, there are still striking difficulties, which can not be ignored in the process to make SLN biopsy as an alternative technique to axillary dissection. In this review article, SLN biopsy in breast cancer was analysed in the following headlines: how to find SLN ?, false negativity, diagnostic value of SLN biopsy, is primary tumor size important for SLN metastasis ?, SLN biopsy should be performed on which cases?, location of SLN, pathologic procedure, occult metastasis and their clinical significance, meaning of immunohistochemistry: is positive staining by cytokeratins diagnostic for malignancy, is the size of SLN metastasis important with respect to the presence of additional axillary lymph node involvement?, diagnostic value of additional techniques, intraoperative diagnosis: is it necessary?, on which technique?

(Key Words: Breast neoplasm, Lymphatic metastasis)

ÖZET

Bekçi (Sentinel) lenf düğümü, primer tümörü direne eden ilk lenf düğümü olarak tanımlanmıştır. Bekçi lenf düğümü (BLD) biyopsinin temeli "tümörün direne olduğu ilk lenf düğümü, ilk metastaz bölgesidir" düşüncesine dayanır. İlk olarak malin melanom için uygulanan, ancak daha sonra diğer tümörler içinde denenilen bu yöntem, en yaygın uygulama alanını meme kanserlerinde bulmuştur. BLD biyopsisi ile, esas olarak, hastayı gereksiz kol-

Patoloji Laboratuvarı (Doç.Dr.D Demirel, Lab.Şefi,
Uluslararası Sitoloji Akademisi Üyesi)
GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi İSTANBUL

Yazışma :Doç.Dr. D Demirel
Bahariye Cd. Sakızgölü Sk. 31/4 Kadıköy
81320 İSTANBUL

tukaltı diseksiyonun yolaçtığı sorunlardan korumak ve tedavi giderlerini azaltmak amaçlanmaktadır. Bununla beraber, BLD biyopsisinin, koltukaltı diseksiyonuna alternatif bir yöntem haline gelebilmesinin yolunda halen gözardı edilmeyecek kadar önemli engellerin varlığı da dikkati çekmektedir. Bu inceleme yazısında, meme kanserinde BLD biyopsisi: BLD nasıl saptanabilir? yalancı salimlik (negativite), BLD biyopsisinin tanı değeri, primer tümör çapı BLD metastazı için önemli midir?, BLD biyopsisi hangi olgularda yapılmalıdır?, BLD yerleşimi, patolojik yöntem, gizli metasizler ve klinik önemi, imünohistokimyanın rolü: sitokeratinler ile boyanmanın tutulumu gösterme değeri nedir?, BLD metastazının çapı diğer koltukaltı lenf düğümlerinin tutulumu açısından önemli midir?, ek tekniklerin tanı değeri girişim sırasında tanı: gerekli midir? hangi yöntemle? başlıkları altında incelenmiştir.

(Anahtar Sözcükler: Lenfatik metastaz, Meme neoplazmaları)

Bölgesel lenf düğümü tutulumu, meme kanserli hastalarda en önemli prognostik belirteçlerden biridir. Bekçi (Sentinel) lenf düğümü, primer tümörü direne eden ilk lenf düğümüdür (1). Bekçi lenf düğümü (BLD) biyopsisi, meme kanserli hastaların çoğunda koltukaltı diseksiyonuna alternatif bir evreleme yöntemi olarak, standart bir operasyon olma potansiyeline sahiptir. BLD biyopsisinin temeli, "tümörün direne olduğu ilk lenf nodu, ilk metastaz bölgesidir" düşüncesine dayanır. Bu nedenle, bekçi lenf düğümlerinin tutulup tutulmaması, lenf düğümü gruplarının durumunu yansıtır. BLD tutulmuşsa daha ileri cerrahi veya radyoterapi uygulanabilir. BLD tutulmamışsa bu gruptaki diğer lenf düğümlerinin de salim olması beklenir. Böylece, BLD salimse koltukaltı diseksiyonu gerekmez ve hasta diseksiyonun sorunlarından korunmuş olur, üstelik maliyette düşer. Malin melanoma, meme, penis, ve vulva kanserlerinde BLD belirlenmesinde yüksek duyarlılık, özgüllük ve doğruluk gösterilmiştir (1-4). Merkel hücreli tümörlerde de BLD biyopsisinin başarılı olduğu bildirilmiştir (5). Bu yöntem, gastrointestinal sistem kanserlerinde de denenmiş, ancak yararı gözlenmemiştir (6,7).

BLD Nasıl Saptanabilir?

Bekçi düğümlerin saptanmasında en iyi yöntem konusunda bir fikir birliği yoktur. İki ana yöntem; mavi boya ve radyoaktif işaretli meteryaldir (sülfür kolloid) (8,9). Her iki yöntemde de boya ve radyoaktif işaretli meteryal, tümör çevresine, tümör

parankimi içine veya tümörü örten derinin altına enjekte edilir. Boya yönteminde, bekçi düğümün yeri önceden bilinmez. Bekçi düğüme ulaşabilmek için mavi boyalı lenfatikler koltuk altındaki dokular içinde aranır. Cerrahi işlem zamanı doğru tayin edilmelidir. Çünkü, boya bekçi düğümü geçebilir ve gerçek düğüm atlanabilir. Bu yöntem, genellikle güvenlidir olmakla birlikte, ender olarak anafilaktik şok gelişebileceği bildirilmiştir (10).

Radyoaktif işaretli materyal; lenfosintigrafi, intraoperatif gama probu veya herikisi ile izlenebilir. Lenfosintigrafi ile belirlenebilir. Bu koltukaltı dışındaki BLD'lerin (internal mamer zincir gibi) saptanması avantajına sahiptir. Bu iki yöntemin birliğinin daha iyi sonuçlar verdiği bildirilmiştir (11). Deneyimle, çoğu çalışmada bekçi düğümlerin saptandığı hasta oranının %93-99 olduğu görülmektedir (11-14). Ancak, bu oran bazı çalışmalarda %80 civarındadır (15-17). İri kolloid partikülleri kullanılarak yapılan lenfosintigrafide elde edilen görüntünün daha iyi olduğu iddia edilmektedir. (18).

Yalancı Salimlik (Negativite)

Geniş serilerde yalancı salim BLD oranı (BLD'lerin salim, koltukaltında başka düğümlere metastaz varlığı) %0-17 arasında değişmektedir (14,16,17,19). Cornell Üniversitesinden Chiu ve arkadaşları, BLD biyopsisinde yalancı temiz oranının, T1 olguların %9.5'inde, T2-T3 olguların ise %23.1'inde olduğunu bildirmişlerdir (19).

Weaver ve arkadaşları; 214 lenf düğümü

salim hastanın bekiçi olan ve olmayan lenf düğümlerinin parafin bloklarına 100-200 mikron derinliğinde ek kesitler yaparak, hemotoksilen & eozin (H&E) ve immun-dokukimyasal (İDK)sitokeratin boyamaları yapmış, BLD'ü %15.9'unda, bekiçi olmayan lenf düğümlerininse %4.2'sinde metastazlar saptamışlardır (20). Mathur ve arkadaşlarının çalışmasında ise koltukaltı diseksiyonu yapılan BLD tutulmuş 20 olgunun 8'inde ve BLD salim 57 olgunun ikisinde ilave tutulmuş lenf düğümleri saptanmıştır (21). Bu oranlarda bir yalancı salimliğin klinisyenler ve hastalar için kabul edilebilir olup olmadığı henüz belli değildir. Ancak, kabul edilebilir yalancı temiz oranının %2-3 olabileceği bildirilmektedir (17). Bununla beraber, Turner ve arkadaşları, bu tekniğin otörlerin elinde, çok sayıda kesitler ve İDK yöntemi kullanılarak gerçek yalancı temiz oranının %0.97 olduğu bildirmektedirler (22).

BLD Biyopsisinin Tanı Değeri

BLD çalışmalarında duyarlılık, özgüllük, tutulumu belirleme değeri, salimliği belirleme değeri ve doğruluk genellikle yüksek oranlarda (13, 15, 19, 21, 23). Rubio ve arkadaşlarının çalışmasında bu değerler sırasıyla %88.2, %100, %94.6 ve %96.2 olarak bulunmuştur (13). Chiu ve arkadaşlarının çalışmasında salimliği belirleme değeri T1 olgularda %97, T2-3 olgularda %82.4 bulunurken, doğruluk, T1 olgularda %98.2, T2-T3 olgularda %91.7 olarak saptanmıştır (19). O'Hea ve arkadaşlarının çalışmasında da BLD biyopsisinin T1 tümörlerde %98, T2-T3 tümörlerde ise %82 doğruluk gösterdiği bildirilmiştir (23).

Primer Tümör Çapı BLD Metastazı İçin Önemli Midir?

Primer tümör çapı ile BLD tutulumu arasına anlamlı bir ilişki gözlenmektedir. Mathur ve arkadaşlarının çalışmasında ortalama tümör çapı; BLD tutulmamış olgularda 1.6 cm, BLD tutulmuş olgularda ise 2.1 cm (P=0.017) olarak bulunmuştur (21).

BLD Biyopsisi Hangi Olgularda Yapılmalıdır?

BLD biyopsisinin hangi olgularda yapılması gerektiği halen tartışmalı bir konudur. Çok odaklı tümörler, daha önce ekzizyon biyopsisi yapılan hastalar ve iç kadran yerleşimli tümörlerde bu yöntemin uygulanmaması gerektiği bildirilmektedir (1, 16, 24). Ancak, bu düşüncenin aksine olan kanıtlar da gün geçtikçe artmaktadır. Memorial Sloan Kettering Kanser Merkezinden bu çalışmada, BLD biyopsisi yapılan 1389 hastadan 25'i çok odaklı invaziv meme kanserli olup, bunlarda mastektomi yapılmış ve BLD dahil en az 5 koltukaltı lenf düğümü çıkarılmıştır. 25 olgunun 15'inde (%60) BLD (+) saptanmış, bunlardan 8 (%53) olguda bekiçi olmayan lenf düğümü (BOLD) tutulumu da bulunmuştur. BLD salim olan 10 olgudan sadece birinde (%10) BOLD tutulumu saptanmıştır (bir T3 tümör). Böylece BLD biyopsisi 24/25 (%69) olguda aksiller lenf düğümü durumunu doğru olarak yansıtmıştır. Yazarlar, BLD biyopsisini çok odaklı invaziv meme kanserinde de güvenilir bir yöntem olarak değerlendirmektedirler (25). Haigh ve arkadaşları ise, herhangi bir kadrandaki tümörde, daha önce ince iğne aspirasyon biyopsi veya ekzizyonel biyopsi ile tanı konan olgular da dahil olmak üzere BLD biyopsisinin başarı ile uygulanabileceğini bildirmektedirler (26). Bir başka çalışmada da Liberman ve arkadaşları, kalın kesici iğne (trukat veya kor) biyopsisi sonrası BLD biyopsisi uyguladıkları 33 olgudan 30'unda (91) BLD biyopsisinin başarılı olduğunu bildirmişlerdir (27).

BLD Yerleşimi

BLD, genellikle 1. basamak koltukaltı lenf düğümleri arasında bulunmaktadır. Ancak, %23'e kadar varan oranda 2. basamak düğümler arasında da bekiçi düğümler saptanmıştır (1,28, 29). Üst kadran veya derin yerleşimli meme kanserlerinde, interpektoral düğümlerin de ilk yayılım bölgesi olabileceği gösterilmiş olup, bunun, bazı bekiçi lenf düğüm biyopsilerinde yalancı salim

bulguya neden olabileceği ileri sürülmektedir (30).

Patolojik Yöntem

BLD'lerin patolojik değerlendirmesi çeşitli yöntemlerle yapılabilir. En sık kullanılan yöntemler: intraoperatif baskı (imprint) sitoloji ve Donuk Kesi (Frozen Section)=(DK) yöntemidir. bu yöntemlerle tümör saptanan olgularda aynı seansta kol-tukaltı diseksiyonun tamamlanma olanağı vardır. Tümör saptanmayan olgularda ise, genellikle her düğümünden bir kesit alınır ve parafin takip sonrası H&E ile boyanır. Klasik histoloji ile salim olan olgularda ise ek teknikler uygulanır. Bunlar; 1-her düğüm 2-3 mm'lik seri kesitler ile ayrı ayrı bloklar olarak incelenir. 2-imündokukimya (kokteyl keratin AE1/AE3, epitel spesifik antijen), 3-Ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR)'dur. (31-33). Bu yöntemlerin gözle metastazları veya mikrometastazların klinik önemi de tartışmalıdır (1,34). Toronto Üniversitesinden Kahn ve arkadaşları, ortalama 8 yıl süre ile izledikleri, histolojik olarak lenf düğümü salim 415 meme kanserli hastadan 214 olguda İDK'sal yöntemli düşük molekül ağırlıklı sitokeratin boyaması yapmışlar ve 29 olguda (%14) bir veya iki lenf düğümünde tek tek veya küçük gruplar halinde sitokeratinle boyanan hücreler görmüşlerdir. Ancak, klinik izlemde, bu yöntemle belirlenen mikrometastazların biyolojik öneminin bulunmadığını gözlemişlerdir (34).

Gizli Metastazlar ve Klinik Önemi

Gizli (okült) metastaz için değişik tanımlar yapılmıştır. Bazı yazarlar, 1-2mm gibi belirli bir çapın altındaki metastazları mikrometastaz olarak değerlendirirken, başlangıçta atlanmış olup, orjinal kesitlerin yeniden incelenmesiyle saptanan metastazları, sadece derin kesitlerde imündokukimyasal çalışma ile gösterebilen metastazları, gizli metastaz olarak kabul eden yayınlar da vardır (1,16,20) Klasik

yöntemlerle salim gözüken hastaların %10-20'sinde seri kesitler ve imündokukimyasal yöntemle gizli metastaz gösterilebilir (16). Weaver ve arkadaşlarının çalışmasında gizli metastazlar, 1 mm'den küçük metastazlar olarak tanımlanmış olup, bekçi lenf düğümlerinin %4.09'unda bekçi olmayan lenf düğümlerinin %0.35'inde saptanmıştır. Bu çalışmada bekçi olmayan lenf düğümlerinin metastaz olma olasılığı BLD tutulan olgularda, tutulmamış olgulara oranla 13.4 kat yüksek bulunmuştur (20).

İmündokukimyanın Anlamı

Sitokeratinler ile boyanma malinite kanıtı mıdır?

BLD 'nin patolojik değerlendirmesinde aydınlatılması gereken bir başka konu da imündokukimyasal incelemenin tanısal anlamıdır. Lenf düğümlerinde sitokeratinlerle boyanmanın malinite yönünden anlamı araştırılmış, malinite öyküsü olmayan hastalardan 17 benin/aktif lenf düğümünde keratinler için imündokukimyasal boyama yapılmıştır (35). Keratin alt tiplerinden AE1/AE3, CAM 5.2 ve kokteyl keratin 7'nin kullanıldığı çalışmada; AE1/AE3 için 1/17 olguda nadir dentrik hücre boyanması belirlenirken, CAM 502 için %88 olguda ve kokteyl keratin 7 için de %81 olguda, nardiren (%1'den az) 2+'e kadar (%6-10) hücrelerde boyanma saptanmıştır. Son iki antikor subkapsüller ve medüller sinüsler ile parakorteksteki epiteloid histiositleri ve dentrik hücreleri boyamış olup, %10'un üzerinde boyanan olgu olmamıştır. Bu bilgiler ışığında 1-benin reaktif lenf düğümlerinde sitokeratinler ile hücrelerin %10'una kadar boyanma olabileceği, 2-lenf düğüm sinüslerinde ve parakortikal bölgelerde izole sitokeratinle boyanan epiteloid histiositler ve dentrit hücrelerin bulunabileceği, 3-AE1/AE3'ün neoplastik olmayan lenfoid hücrelerde boyanma olasılığın çok düşük olduğu ve 4-tek tek duran metastatik karsinoma hücreleri ile karışmayı önlemek amacıyla, BLD biyopsilerinin sitokeratin boyanmasında dikkatli olunması ve bu boyanmaların, H&E kesitler ile karşılaştırıl-

masının önemi vurgulanmıştır (35).

BLD Metastazının Çapı Ek Koltukaltı Lenf Düğümü Tutulumu Açısından Önemli midir?

BLD tutulumlu olgularda, ek koltukaltı lenf düğümü tutulumu ile bekçi lenf düğümü metastazının çapı arasında anlamlı bir ilişki olduğu bildirilmektedir (36). Viale ve arkadaşları, klinik olarak salim lenf düğümlü meme kanserli 432 hastada BLD biyopsisi uygulanmış olup, 189 (%43.7) hastada BLD metastazı saptanmışlardır. 2mm veya daha küçük çaplı BLD metastazı olan (mikrometastatik) 104 hastadan 57'sinde (54.8) ilave koltukaltı metastaz saptanmıştır. Bu çalışmada mikrometastik BLD'lü olgular ile makrometastik BLD'lü olgular arasındaki ek koltukaltı metastaz sıklığı açısından fark, primer tümörü 1 cm.den büyük olan hastalarda daha anlamlı bulunmuştur (%21.5'e karşı %91 p<0.0001) (36)

Ek Tekniklerin Tanı Değeri

Rutin H&E ile saptanmayıp İmundo-kukimya (İDK) yöntemi ile saptanabilen tümörler sıklıkla invaziv lobüler karsinomlardır (37,38). İnvaziv lobüler karsinomda metastatik kümelenmeler sıklıkla tek hücrelerdir ve bunların prognostik önemi invaziv duktal karsinomdaki daha iri metastatik kümelenmelerden daha azdır (38). RT-PCR, metastatik tümörlerin saptanmasında İDK'dan daha duyarlıdır (33). Moleküler teknikler ile tümör hücrelerini saptamakta iki yöntem vardır (1,33).

1-Kromozomal yeniden düzenleme (re-aranjman) veya mutasyon gibi bir genetik defekt saptanabilir.

2-Tümör hücrelerinde olan, ancak komşu dokuda olmayan moleküler bir markır ile saptanabilir.

Böyle bir markırı elde etmek zordur. Bir markırlar paneli kullanılması gerekebilir. PCR'ın yüksek duyarlılığı nedeniyle yalancı tutulum olabilir. H&E ve İDK'sal yöntemin avantajı, morfolojik incelemedir.

Girişim Sırasında Tanı: Gerekli midir? Hangi Yöntemle?

Intraoperatif tanıda donuk kesi (DK) (frozen section) ile baskı (imprint) sitolojinin değeri bir çok çalışmada araştırılmıştır (37,39,45). Chiu ve arkadaşları, 129 olguda için DK yapmış olup, 42 olguda (%32.6) tümör saptanmışlardır. Ayrıca 7 olguda da İDK'sal boyama (sitokeratin, AE1/AE3) sonunda olumlu tanı konmuştur. 129 olgunun 58'inde tümör saptanmış, 71'inde ise olumsuz sonuç alınmıştır. Böylece DK'nin olumluluğu belirleme değeri %72.4 (42/58), olumsuz belirleme değeri %100 (71/71), doğruluğu %87 (113/129) olarak belirlenmiştir (39). Donuk kesi ile sitolojinin karşılaştırıldığı bir çalışmada ise, BLD metastazının saptanması, DK'nin duyarlılığının %91, özgüllüğünün %100 olarak bulunurken, sitolojinin duyarlılığının %63, özgüllüğünün %100 olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada imprint'lerle saptanıp DK ile saptanamayan hiçbir olgu olmadığı vurgulanmaktadır(41). Turner ve arkadaşları ise imprint sitoloji ve DK'nın ortalama doğruluğunun %93.2 olduğunu belirtmekte olup, bu iki yöntemin birlikteliğinin makrometastazların %98'ini mikrometastazların ise %28'ini doğru olarak belirlediğini iddia etmektedirler (42).

BLD biyopsi çalışmalarında, imprint sitoloji, genellikle duyarlılığı düşük, ancak özgüllüğü yüksek olan bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır. Litz ve arkadaşlarının çalışmasında meme kanserli 28 hastadan (27 duktal,1 lobüler) 47 BLD'ne imprint sitoloji yapılmış olup, 2 olguda karsinoma varlığı, 45 olguda yokluğu saptanmıştır. İmprint sitolojide gösterilen 2 olguda ve gösterilmeyen 5 olguda parafin bloklarda; kanser saptanmıştır.

BLD imprint sitolojisinin metastatik kanseri saptamak için duyarlılık %29, özgüllük %100 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada imprint sitolojide yalancı salim nedenleri; gizli mikrometastazlar (tümör hücrelerine lam ile erişilemeyebilir) ve metastatik lobüler karsinom (malin hücrelerin lenfoid

hücrelerden güvenle ayrımı mümkün olmayabilir) olarak belirlenmiştir. Yazarlar, girişim sırasında BLD imprint'lerinin metastatik karsinomu saptamakta duyarlı olmadığını vurgulamaktadırlar (37).

İntraoperatif sitolojide imprint dışındaki yöntemler ile de hücre elde edilmektedir. Bu yöntemlerden biri de kazıma yöntemidir. Bu yöntem ile ele alınan sonuçlarda da alınan sonuçlarda da sitolojinin yalancı salim oranının yüksek olduğuna değinilmektedir (43). Moes ve arkadaşları 66 meme kanserli hastada radyoaktif işaretli BLD biyopsisi ve daha sonra tam koltukaltı diseksiyon ile elde ettikleri düğümleri ortadan ikiye ayırarak kesit yüzünden lam ile kazıma yoluyla hücreler elde etmişler ve sitolojik sonucu histopatoloji ile karşılaştırmışlardır. 175 düğümün 167'sinde sitolojik tanı histopatoloji ile uyum göstermiştir (gerçek olumluluk oranı %95). Histolojik olarak tutulmuş düğüm olan 17 hastanın 6'sı sitoloji ile salim düğüm olarak sınıflanmıştır (yalancı olumsuz oranı %35) (43).

İntraoperatif imprint sitoloji ile DK'nin birlikte kullanıldığı bir çalışmada, bu birlikteliğin %97 oranında doğru tanıya ulaşmayı sağladığı belirtilmekte ve belirgin metastazı olan lenf düğümlerinde imprint yeterli kabul edilirken belirgin salim görünümlü olan BLD'ünde ise DK önerilmektedir (44). Buna karşılık bazı yazarlar ise, düğüm makroskopik olarak anormal ise ve histolojik olarak metastatik karsinoma olduğu doğrulanacaksa DK uygulanması gerektiğini savunmaktadırlar (1,20). Belirgin olarak tutulmamış olgularda ise, sitoloji sonucu da tutulum olduğunda DK önerilmektedir. Çünkü, DK ile yağlı lenf düğümlerinde yeterli kesit alınamamakta ve in-

celenecek meteryalin gereksiz kaybına neden olmaktadır. İmprint sitoloji ile tutulum saptanamayan olgularda sonucun parafin takip ve rutin H&E boyamasına bırakılması, rutin yöntemlerle de tümör saptanamayan olgularda ise seri kesitler ve İmündokukimyasal çalışma yapılması önerilmektedir. Ancak, İmündokukimyasal çalışmanın BLD incelemesinin duyarlılığını arttırmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (40,44,45).

Bu arada, intraoperatif tanının gerçekten gerekli olup olmadığı da sorgulanmaktadır. Vidal ve arkadaşlarının 50 olgulu çalışmasında, metastik tümürlü 19 hastadan sadece BLD tutulumu olup, diğer koltukaltı düğümlerinde tutulum olmayan olgu sayısı 5 olarak bulunmuştur. İntraoperatif incelemede 2 yalancı salim, bir yalancı tutulum saptanmıştır. İntraoperatif CAM 502 boyaması, yalancı salimlerin sadece birinde yardımcı olmuş, iki olguda hatalı sonuç vermiştir. İntraoperatif tanı için işlem süresi bir düğüm için 19 dk, 2-3 düğüm için 23 dk olmuştur. Yazarlar, meme kanserinde BLD işleminde intraoperatif değerlendirmenin hastanın yararına olmadığını ve bu işlemin zaman kaybına neden olduğunu bildirmekte olup, DK üzerine CAM 5.2 ile sitokeratin boyamasının da anlamlı bir katkı sağlamadığını ileri sürmektedirler (45).

Sonuç olarak; BLD biyopsisinin meme kanserinin meme kanserinin standart tedavisinin bir parçası olabilmesi için daha ileri araştırmaların yapılması gerekmektedir. Bu yöntemin koltukaltı diseksiyon ile birlikte, klinik denemelerin bir parçası olarak uygulanması gelecekte salim BLD'lü hastaları aşırı veya gereksiz koltukaltı cerrahisinden emniyetli olarak koruyabilme olasılığını arttıracaktır.

KAYNAKLAR

1. Lee AHS, Ellis IO, Pinder SE, Barbera D, Elston CW. Pathological assesment of sentinel lymph-node biopsies in patient with breast cancer. *Virchows Arch* 2000 ; 436 : 97-101.
2. Yu LL, Flotte TJ, Tanebe KK et al. Detection of microscopic melanoma metastases in sentinel lymph nodes. *Cancer* 199 ; 86 : 617-27.
3. Jansen L, Koops HS, Nieving OE et al. Sentinel node biopsy for melanoma in the head and neck region. *Head Neck* 2000 ; 22 : 27-33.
4. Terada KY, Shimuzu DM, Wong JH. sentinel node dissection and ultrastaging in squamous cell cancer of the vulva. *Gynecol Oncol* 2000 ; 76 : 40-4
5. Wasserberg N, Feinmesser M, Schacter J, Fenig E, Gutman H. Sentinel node guided lymph node dissection for merkel cell carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 199 ; 25 : 444-6.
6. Joosten JJ, Strobbe LJ, Wauters CA, Pruszczynski M, Wobbes T, Ruers TJ. Intraoperative lymphatic mapping and the sentinel node concept in colorectal carcinoma. *Br J Surg* 199 ; 86 : 482-6.
7. Chin PL, Medeiros J, Schwarz RE. Use of the sentinel lymph node to determine metastases of gastrointestinal malignancies: a word of caution. *J Surg Oncol* 1999 ; 71 : 239-42.
8. Alazraki NP, Styblo T, Grant SF, Cohen C, Larsen T, Aarsvold JN. Sentinel node staging of early breast cancer using lymphoscintigraphy and the intra operative gamma-detecting probe. *Semin Nucl Med* 2000 30 : 56-64.
9. Bostick PJ, Giuliano AE. Vital dyes in sentinel node localization. *Semin Nucl Med* 2000 ; 30 : 18-24.
10. Woltsche-Kahr I, Komericki P, Karenke B et al. Anaphylactic shock following peritumoral injection of patent blue in sentinel lymph node biopsy procedure. *J Surg Oncol*. 2000 ; 26 : 313-4.
11. Molland JG, Dias MM, Gillett DJ. Sentinel node biopsy in breast cancer: result of 103 cases . *Aust NZ J Surg* 2000 ; 70 : 98-102.
12. Miner TJ, Shriver CD, Jaques DP, Maniscalco-Theberge ME, Krag DN. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: the role of previous biopsy on patient eligibility. *Am J Surg*. 1999 ; 65 : 493-8.
13. Rubio IT, Korourion S, Cowan C, krag DN, Colvert M, Klimberg VS. Sentinel lymph node biopsy for staging breast cancer. *Am JSurg* 1998 ; 176 : 532-7.
14. Zurrida S, Galimberti V, Orvieto E et al. Radioguided sentinel node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2000 ; 7 : 28-31.
15. Kollias J, Gill PG, Chatterton BE et al. Reliability of sentinel node status in predicting axillary lymph node involvement in breast cancer. *Med J Aust*. 1999 ; 171 : 461-5.
16. Morgan A, Howisey RI, Adope HC et al. Initial experience in a community hospital with sentinel lymph node mapping and biopsy for evaluation of axillary lymph node status in palpable invasive breast cancer. *J Surg Oncol*. 1999 ; 72 : 24-30.
17. Von Smiten K. Sentinel node biopsy in breast cancer. *Acta Oncol*. 1999 ; 38 : (Suppl 13) : 33-6.
18. Liu TJ, Wang SJ, Tsai SC. Lymphoscintigraphy using larger colloid particles may enhance visualisation of the sentinel node in breast cancer : a case report. *Clin Nucl Med*. 2000 ; 25 : 191-2.
19. Chiu A, DeLellis R, Swistel A, Hyjek, E, Hoda S. Axillary sentinel lymph node biopsy is more accurate in T1 than larger breast cancer. *Annual Meeting Abstract 90A, United States and Canadian Academy of Pathology, March 25-31, 2000, New Orleans, Louisiana.*
20. Weaver DL, Krag DN, Ashikaga T, Harlow Sp, O'Connell M. Pathologic analysis of sentinel and nonsentinel lymph nodes in breast carcinoma. A multicenter study. *Cancer* 2000 ; 88 : 1099-107.
21. Mathur SC, Czerniak D; Willey S, Tabbara SO. Pathologic evaluation of sentinel lymph nodes in breast carcinoma. *Annual Meeting Abstract 140, Page 27A, United States and Canadian Academy of Pathology. March 25-31, 2000, New Orleans, Louisiana.*
22. Turner RR, Ollila DW, Krasne DL, Giuliano AE. Histopathologic validation of the sentinel lymph node hypothesis for breast carcinoma. *Ann Surg*. 1997 ; 226 : 271-6.
23. O'Hea BJ, Hill AD, El-Shirbiny Am et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: initial experience at Memorial SloanKettering Cancer Center. *J Am Coll Surg*. 1998 ; 186 : 423-7.
24. Noguchi M, Tsugawa K, Miwa K. Internal mammary chain sentinel lymph node identification in breast cancer. *J Surg Oncol*. 2000 ; 73 : 75-80.
25. Kaptain S, Montgomery LL- Son T et al. Sentinel lymph node (SLN) metastases in multifocal invasive breast carcinoma (MIBC). *Annual Meeting Abstract 123, Page 24A, United States and Canadian Academy of Pathology, March 25-31, 2000. New Orleans, Louisiana.*
26. Haigh PI, Giuliano AE. Role of sentinel lymph node dissection in breast cancer. *Ann Med* 2000 ; 32 : 51-6.
27. Liberman Ly Cody HS 3rd, Hill AD et al. Sentinel lymph node biopsy after percutaneous diagnosis of non-palpable breast cancer. *Radiology*. 1999 ; 211 : 835-44.
28. Krag D, Weaver D, ashikaga T et al. The sentinel node in breast cancer. A multicenter validation study. *N Engl J Med*. 1998 ; 339 : 941-6.
29. Borgstein PJ, Pipers R, Comans Ef, van Diest PJ, Boom Rrp, Meijer S. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: Guidelines and pitfalls of lymphoscintigraphy and gamma probe detection. *J Am Coll Surg*. 1998 ; 186 : 275-83.
30. Bale A, Gardner B, Shende M, Fromowitz F. Can interpectoral nodes be sentinel nodes. *Am J Surg*. 1999 ; 178 : 360-1.
31. Meyer JS. Sentinel lymph node biopsy: Strategies for pathologic examination of the specimen. *J Surg Oncol*. 1998 ; 212 : 8.
32. Cserni G. Metastases in axillary sentinel lymph nodes in breast cancer as detected by intensive histopathological work-up. *J Clin Pathol*. 1999 ; 52 : 922-4.
33. Noguchi S, Aihara T, Nakamori S et al. The detection

of breast carcinoma micrometastases in axillary lymph nodes by means of reverse transcriptase-polymerase chain reaction. *Cancer*. 1994 ; 74 : 1595-600.

34. Kahn HJ, Hanna WM, Chapman JA, Trudeau M, Lickley L, Marks A. Biological significance of micrometastases in histologically negative axillary lymph nodes in breast cancer patients. *Annual Meeting Abstract* 122, Page 24A, United States and Canadian Academy of Pathology, March 25-31, 2000, New Orleans, Louisiana.

35. LinDen MD, Zarbo RJ. Pitfalls in the interpretation of cytokeratin stains of sentinel lymph node biopsies: immunostaining patterns of benign, reactive lymph nodes. *Annual Meeting Abstract* 130, Page 25A, United States and Canadian Academy of Pathology, March 25-31, 2000, New Orleans, Louisiana.

36. Viale G, Renne G, Pruneri G, Paganelli G, Galimberti V, Mazzarol G. The axillary lymph node status in breast carcinoma patients with micrometastatic sentinel nodes. *Annual Meeting Abstract* 181, Page 34A, United States and Canadian Academy of Pathology, March 25-31, 2000, New Orleans, Louisiana.

37. Litz C, Miller R, Ewing G, Odell D, Clifford P, Beitsch P. Intraoperative sentinel lymph node touch imprints are not sensitive in detecting metastatic carcinoma. *Annual Meeting Abstract* 1312, Page 26A, United States and Canadian Academy of Pathology, March 25-31, 2000, New Orleans, Louisiana.

38. De Mascarel I, Bonichon F, Coindre JM, Trojani M. Prognostic significance of breast cancer axillary lymph node micrometastases assessed by two special techniques: re-evaluation with longer follow-up. *Br J Cancer*. 1992 ; 66 : 523-7.

39. Chiu A, DeLellis R, Swistel A, Hyjek E, Hoda S. Frozen section examination of axillary sentinel nodes: is it predictive of status of other axillary nodes? *Annual Meeting Abstract* 89, Page 19A, United States and Canadian Academy of Pathology, March 25-31, 2000, New Orleans, Louisiana.

40. Viale G, Bosari S, Mazzarol G et al. Intraoperative examination of axillary sentinel lymph nodes in breast carcinoma patients. *Cancer*. 1999 ; 85 : 2433-8.

41. Diest PJ, Torrens H, Borgstein PJ et al. Reliability of intraoperative frozen section and imprint cytological investigation of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Virchows Arch*. 1999 ; 435 : 202.

42. Turner RR, Hansen NM, Stern SL, Guiliano AE. Intraoperative examination of the sentinel lymph node for breast carcinoma staging. *Am J Clin Pathol*. 1999 ; 112 : 627-34.

43. Moes GS, Guibard R, Weaver DL, Krag DN, Harlow SP. Intraoperative cytologic evaluation of sentinel lymph nodes in breast cancer patients. *Annual Meeting Abstract* 144, Page 28A, United States and Canadian Academy of Pathology, March 25-31, 2000, New Orleans, Louisiana.

44. Ward BS, Burak WE, Wakely PE, Hitchcock CL. Effectiveness of pathologic assessment of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Annual Meeting Abstract* 186, Page 35A, United States and Canadian Academy of Pathology, March 25-31, 2000, New Orleans, Louisiana.

45. Vidal N, Azpeitia D, Benito E et al. Frozen sections and cytokeratin stains in intraoperative evaluation of sentinel node in breast cancer. *Virchows Arch* 1999 ; 435 : 202.