

DERLEME

Erken Evre Meme Kanserlerinde Aksiller Sentinel Lenf Nodlarının Lenfosintigrafi ve İntraoperatuar Gama Prob İle Saptanması

Ali Tayyar AKPINAR

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Sentinel lenf nodu (SLN) biyopsisi cerrahi dünyasında meme kanserli hastalarda aksiller evreleme için aksiller diseksiyona alternatif minimal invaziv bir yöntem olarak hızlı ve yaygın şekilde kabul görmeye başlamıştır. SLN biyopsisi için pek çok farklı teknikler tarif edilmiş olup, bu amaçla mavi boya, radyoaktif kolloid veya ikisinin kombine kullanıldığı enjeksiyon yöntemleri mevcuttur. Radyoaktif kolloidin kullanılacağı durumlarda, başarılı bir SLN deteksiyonu için, uygulama açısından bazı teknik detayların iyi bilinmesinin yanında yalancı negatifliğe yol açan diğer faktörlerin de dikkate alınması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Sentinel lenf nodu. Gama prob. Meme kanseri.

Lymphoscintigraphic And Intraoperative Gamma Probe Detection of Sentinel Lymph Nodes in Early Stage Breast Cancer

ABSTRACT

Sentinel lymph node (SLN) biopsy has been rapidly and widely adopted by the surgical community as a minimally invasive staging procedure, and as an alternative to axillary lymph node dissection for patients with breast cancer. A variety of different techniques have been reported for SLN biopsy in breast cancer. SLN biopsy can be performed using injection of a blue dye, radioactive colloid, or both. When radioactive colloid is used, a number of technical issues as well as other reasons causing false negative results should be taken into account for a successful SLN detection.

Key Words: Sentinel lymph node. Gamma probe. Breast cancer.

Meme kanserleri kadınlarda en sık görülen malignansilerin başında gelmektedir¹. Son yıllarda meme kanseri taramaları ve toplum bireylerinin bilinçlenmesi ile meme kanserleri eskisine göre daha erken evrelerde yakalanmaya başlamıştır. Erken evre meme kanserlerinde ise daha koruyucu cerrahi tekniklerin uygulanması giderek yaygınlaşmakta ve hatta standart haline gelmektedir. Modifiye radikal mastektomi yerine meme koruyucu cerrahi uygulaması ve evreleme ve yerel tümör kontrolü amacıyla uygulanan aksiller lenf nodlarının diseksiyonu (ALND) yerine sentinel lenf nodu (SLN) örnekleme-

si cerrahlar tarafından daha sık tercih edilmekte ve hasta memnuniyetini de arttırmaktadır.

Yeni tanı konulmuş meme kanserli hastalarda prognozu belirleyen en önemli iki faktör tümörün büyüklüğü ve /veya aksiller lenf nodlarına metastaz varlığıdır²⁻⁵. SLN, tümörün lenfatik drenajını toplayan ilk lenf nodudur. Meme kanseri üzerine yapılan sistematik çalışmalar göstermiştir ki, kanser diğer aksiller lenf nodlarına yayılmadan önce bir veya birkaç SLN'na yayılır^{6,7}. Dolayısıyla eğer SLN'nda histopatolojik olarak metastatik hücre yoksa, distalindeki lenf nodlarında da metastaz bulunma olasılığı çok düşüktür. Aynı şekilde eğer SLN pozitifse (metastaz varsa), daha yüksekteki nodlarda da pozitiflik riski mevcuttur⁸. Bu nedenle T1 ve T2 meme kanserlerinde aksiller evreleme için SLN biyopsisi (SLNB) ALND yerine kullanılacak uygun bir teknik olarak kabul edilir². Bu gruptaki hastalarda yapılan ALND sonrası histopatolojik incelemelerin yaklaşık %70'inde nodlarda metastaz saptanmamaktadır⁹. Bu nedenle, SLNB uygulamasıyla hastaların

Geliş Tarihi: 06.12.2006
Kabul Tarihi: 13.12.2006

Dr. A. Tayyar AKPINAR
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nükleer Tıp AD
16069 BURSA
Tel: 0224 442 83 07
Faks: 0224 442 92 12
E-posta: atakp@uludag.edu.tr

yaklaşık 2/3'ünde gereksiz aksiller diseksiyondan kaçınılmış olacaktır. SLNB'nin başlıca avantajı, ağrı, lenfödem, hareket kısıtlılığı ve parestezi gibi ALND'na bağlı postoperatif komplikasyonların çok daha az görülmesidir¹⁰.

SLNB günümüzde ya mavi boya (izosulfan mavisi, metilen mavisi), ya radyonüklid yöntemle veya bu iki yöntemin birlikte uygulanması ile gerçekleştirilmektedir¹¹. Yalnızca mavi boya kullanılması halinde SLN saptama başarısı (%74–87) yalnızca radyoizotop yöntemi kullanıldığında elde edilen başarıdan (%87–100) daha düşük olup, iki teknik birlikte kullanıldığında başarı oranı (%94–100) daha da artmaktadır^{9, 12-14}. Ancak, SLNB tekniğinin başarısında deneyimin önemli rol oynadığı çok iyi bilinmektedir. Kabul edilebilir başarı oranlarına ulaşabilmek için cerrah, Nükleer Tıp uzmanı ve sitopatologdan oluşan ekibin belli bir öğrenim/deneyim süreci (learning curve) geçirmeleri gerekir^{15,16}. Bu dönem içerisinde yanlış negatiflik oranları yüksektir¹⁶.

Lenfosintigrafi ve İntraoperatuar Gama Prob Uygulaması

Radyonüklid yöntemle SLN saptama tekniği, Tc-99m ile işaretli kolloid yapıdaki farmasötüğün enjeksiyonunu takiben SLN'nun gama kamera ile görüntülenmesi ve intraoperatuar olarak gama prob ile deteksiyonu prensibine dayanır. Başarılı bir SLN uygulaması için bazı faktörlerin göz önünde bulundurulması gerekir. Bunların başında kullanılan radyofarmasötik cinsi, volümü, aktivitesi ve enjeksiyon tekniği gelmektedir.

Kullanılacak radyofarmasötik içerisindeki kolloid maddenin çapı son derece önemlidir. Eğer kolloid çapı antimon trisülfidde olduğu gibi çok küçük olursa (3–30 nm) hem lenfatik sistem yanında kapiller sisteme de geçiş olabilir ve hem de sentinel nod içinden geçip giderek sekonder nodların görüntülenmesine yol açabilir⁹. Partikül çapı büyük olan kolloidlerin ise enjeksiyon bölgesinden lenfatikler yoluyla migrasyonu ve dolayısıyla SLN'nun görüntülenebilme oranı düşebilir. Tc-99m Sülfür kolloid büyük çaplı kolloidlere bir örnektir (15–5000 nm). Bu nedenle, ABD'de bu amaçla rutin kullanımı öncesinde filtre edilerek kullanılır. Hangi kolloid preparatının SLN örneklemeinde kullanılacağı daha çok ülkelerin sağlık kuruluşlarının (FDA, Sağlık Bakanlığı gibi) izinlerine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Avrupa'da ve ülkemizde SLN görüntüleme ve deteksiyonu için Tc-99m nanokoloid (4–100 nm, partiküllerin %95'i 80 nm'den küçük) kullanılır. Genel kabul gören görüşe göre, partiküllerinin büyük kısmının 100–200 nm aralığında olan kolloid radyofarmasötikler hızlı ve etkin lenfatik drenaj ve SLN içinde tatminkar miktarda retansiyon sağlar^{9,17}. Geniş serilerini değerlendiren bir İtalyan grup, büyük

partiküllü filtre edilmemiş Tc-99m sülfür kolloid kullanımının, yalnızca 1–2 SLN saptanması ve lenfatik kanallarda retansiyon olmaması gibi nedenlerle en uygun yöntem olduğunu belirtmektedir⁹. Radyofarmasötüğün az sayıda SLN'nda tutulması ve ikincil ve üçüncül nodlarda tutulmaması, yanlış örneklemeleden kaynaklanabilecek hataları ve gereksiz yere fazla sayıda örnek çıkarılması ve sitopatolojik tetkikinin doğuracağı iş yükü artışını engelleyebilir.

Taze hazırlanan radyofarmasötik aseptik şartlar altında memeye enjekte edilir. Enjeksiyon tekniği lenfatik kanalların görünebilirliğini ve SLN'nun saptanabilirliğini doğrudan etkiler. Başlıca 7 uygulama yolu (periareolar, subareolar, peritümöral, subtümöral, intratümöral, intradermal ve subdermal) mevcut olup, teknik ayrıntılar etrafıca değerlendirilmiştir^{18,19}. İntratümöral ve peritümöral enjeksiyon teknikleri sonrasında aksiller lenf nodları yanında internal mammary nodları da tespit edilebileceğinden, örnekleme yapılacaksa ya da radyoterapi planlamasında dikkate alınacaksa bu enjeksiyon yolu tercih edilir. Ancak, gerek intratümöral ve gerekse peritümöral enjeksiyon tekniği diğer yollardan uygulamalara göre daha fazla tecrübe gerektirir. Subdermal ve areolar enjeksiyonlarda ise sadece aksiller SLN'ları görüntülenebilir, görüntüleme süresi daha kısadır ve lenfatik drenaj gama kamerada dinamik olarak çoğunlukla yakalanabilir^{9,19}. Deneyimsiz uygulayıcılar için bu enjeksiyon yolları daha uygun olabilir.

Enjekte edilecek doz miktarı genellikle kişisel deneyimler ve tercihlerle değişken olmakla birlikte 37 MBq (1 mCi)'lik dozun doyurucu sonuçlar için yeterli olduğu kabul edilir²⁰. Üst-dış kadrant tümörlerinde peritümöral ve yüksek doz aktivite uygulaması "shine through" olarak bilinen etkiye neden olarak SLN deteksiyonunu olumsuz etkileyebilir¹¹. Uygulanacak radyofarmasötik volümü ise daha çok uygulama yolu ile ilişkilidir. Genellikle intratümöral / peritümöral enjeksiyonlarda daha yüksek, subdermal/areolar enjeksiyonlarda daha düşük volümler tercih edilir. Yüksek volümün fizyolojik lenfatik drenajı olumsuz etkileyebileceği öne sürülmüştür¹¹.

Sintigrafik görüntüleme (lenfosintigrafi), enjeksiyondan hemen sonra dinamik olarak başlatılır ve SLN'ları görüntülenene kadar statik spot görüntülemelerle devam edilir. Görüntüleme, özellikle dermal/areolar enjeksiyon sonrası 30–120 dakika içerisinde tamamlanır. Görüntüleme sonrası SLN'larının iz düşümünün cilt üzerinde kalıcı mürekkeple nokta tarzında işaretlenmesi ameliyatta cerrah için yol gösterici olabilir. Görüntülemenin hastaya ameliyatta verilecek pozisyonun olabileceği aynı pozisyonda yapılması önemlidir. Aksi takdirde cilde konulan işaretlerin altında olması gereken sıcak lenf nodlarının, pozisyona bağlı cildin yer de-

Erken Evre Meme Kanserlerinde Aksiler Sentinel Lenf

ğiştirmesi nedeniyle saptanmasında ciddi zorluklar yaşanabilir. Görüntüleme sonrası hasta operasyona alınır. Operasyonun enjeksiyondan sonraki güne planlandığı durumlarda enjekte edilen radyofarmasötik dozunun daha yüksek tutulması, radyoaktif bozunma sonucu SLN'ndaki aktivitenin düşmesine bağlı yanlış negatifliklerin önlenmesi açısından yararlı olabilir. Bazen lenfosintigrafik olarak SLN görüntülenemeyebilir. Böyle olsa bile intraoperatuar gama proba yüksek olasılıkla sıcak (radyoaktivite saçan) SLN'ları saptanabilir^{21,22}. Lenf nodlarının hem lenfosintigrafik olarak görüntülenemediği ve hem de gama proba saptanamadığı olgularda aksiller metastaz varlığı göreceli olarak yüksek olup, böyle durumlarda ALND endike olabilir²³.

İntraoperatuar gama prob uygulaması, aksillada küçük bir cilt kesisini takiben probun bu alanda gezdirilerek sıcak noktanın bulunmaya çalışılması tarzında uygulanır. Gama prob cihazı radyoaktif fotonları algıladığında, aktivitenin şiddetine göre artan ses ve/veya sayısal değer bildirir. Prob çok hassas olduğundan kullanımı bir miktar tecrübe gerektirebilir. Özellikle öğrenme döneminde gama proba beraber mavi boya tekniğinin kombine edilmesi, prob kullanan hekim ve cerrahın işini önemli ölçüde kolaylaştırabilir. Bununla birlikte her mavi boyanan nodun sıcak olmayabileceği ve bunun tam aksi de göz önünde bulundurulmalıdır¹⁸. Preoperatuar lenfosintigrafik uygulaması, SLN ile sekonder ve tersiyer lenf nodlarının ayırma yardımcı olacaktır. Sadece gama proba veya prob-boya kombinasyonu ile bu ayırım yapılamayabilir.

Lenfosintigrafik+prob yöntemi ile SLN saptama oranları yukarıda da belirtildiği gibi çok yüksek olmakla birlikte, teknik kusurlar ve öğrenme süreci dışında da yanlış negatifliğin yüksek olduğu özel durumlar mevcuttur. Önceden meme ve/veya aksilla cerrahisi (malignite nedeniyle veya non-malign nedenlerle) geçiren hastalar, önceden eksizyonel biyopsi uygulanmış hastalar, preoperatif kemoterapi almış hastalar, yaşlı hastalar, obez hastalar, meme kanserli erkek hastalar ve inflamatuvar meme kanserli olgularda yanlış negatiflik oranları yüksektir^{9,23}. Amerikan Meme Cerrahları Derneği (The American Society of Breast Surgeons) ALND'ndan vazgeçmek için %5 ve altında yanlış negatiflik oranı ile birlikte %85'lik SLN saptama oranını önermektedir²³.

SLNB uygulaması, meme cerrahı, Nükleer Tıp uzmanı ve patologdan oluşan ekibin belli bir öğrenme fazı sonrasında başarı ile uygulayabildiği, pek çok olguda aksiller diseksiyonun yerine geçebilecek yeni bir tekniktir. Günümüzde genel kabul görmüş standart bir radyonüklid SLN saptama tekniği bulunmamaktadır. Tercih edilen tekniğin eksikliklerinin ve hata kaynaklarının bilinmesi ve deneyim başarılı bir uygulama açısından son derece önemlidir.

Kaynaklar

1. Jemal A, Tiwari RC, Murray T, et al. Cancer statistics, 2004. *CA Cancer J Clin* 2004; 54:8-29.
2. Morrow M, Foster RS. Staging of breast cancer. A new rationale for internal mammary node biopsy. *Arch Surg* 1981;166:748-51.
3. Veronesi U, Cascinelli N, Greco M et al. Prognosis of breast cancer patients after mastectomy and dissection of internal mammary nodes. *Ann Surg* 1985;202: 702-7
4. Noguchi M, Ohta N, Koyasaki N, Taniya T, Miyazaki I, Mizukami Y. Reappraisal of internal mammary node metastases as a prognostic factor on patients with breast cancer. *Cancer* 1991;68:1918-25
5. Gradishar WJ. The future of breast cancer: the role of prognostic factors. *Breast Cancer Res Treat* 2005;89 Suppl 1:S17-26.
6. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 2003;349:546-53.
7. Morton DL, Thompson JF, Essner R, et al. Validation of the accuracy of intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for early-stage melanoma: A multicenter trial-Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial Group. *Ann Surg* 1999;230:453-65.
8. Jakub JW, Pendas S, Reintgen DS. Current Status of Sentinel Lymph Node Mapping and Biopsy: Facts and Controversies. *The Oncologist* 2003;8:59-68.
9. Trifiro G, Viale G, Gentilini O, Travaini LL, Paganelli G. Sentinel node detection in pre-operative axillary staging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2004) 31 (Suppl. 1): S46-S55.
10. Schwartz GF, Giuliano AE, Veronesi U (Consensus Conference Committee). Proceedings of the consensus conference on the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast. April 19-22, 2001, Philadelphia, Pennsylvania. *Cancer* 2002;94:2542-51.
11. Noguchi M. Sentinel lymph node biopsy and breast cancer. *Br J Surg* 2002;89:21-34.
12. Cox CE, Bass SS, McCann CR, et al. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer. *Annu Rev Med* 200;51:525-42.
13. Cody HS 3rd, Fey J, Akhurst T et al. Complementarity of blue dye and isotope in sentinel node localization for breast cancer: univariate and multivariate analysis of 966 procedures. *Ann Surg Oncol* 2001;8:13-9.
14. Noguchi M, Motomura K, Imoto S et al. A multicenter validation study of sentinel lymph node biopsy by the Japanese Breast Cancer Society. *Breast Cancer Res Treat* 2000;63:31-40.
15. Kim T, Giuliano AE, Lyman GH. Lymphatic Mapping and Sentinel Lymph Node Biopsy in Early-Stage Breast Carcinoma- A Metaanalysis. *Cancer* 2006;106:4-16.
16. Vijayakumara V, Boernerb PS, Janic AB, Vijayakumarb S. A critical review of variables affecting the accuracy and false-negative rate of sentinel node biopsy procedures in early breast cancer. *Nucl Med Commun* 2005;26:395-405.
17. Mariani G, Moresco L, Viale G, et al. Radioguided sentinel lymph node biopsy in breast cancer surgery. *J Nucl Med* 2001; 42:1198-215.
18. Aarsvold JN, Alazraki NP. Update on detection of sentinel lymph nodes in patients with breast cancer. *Semin Nucl Med* 2005;35:116-28.
19. Krynyckyi BR, Kim CK, Goyenechea MR, Chan PT, Zhang Z, Machac J. Clinical Breast Lymphoscintigraphy: Optimal

- Techniques for Performing Studies, Image Atlas, and analysis of Images. *RadioGraphics* 2004; 24:121–45.
20. Alex JC, Krag DN. The gamma-probe-guided resection of radiolabeled primary lymph nodes. *Surg Oncol Clin N Am* 1996; 5:33–41.
 21. Goyal A, Newcombe RG, Mansel RE. Role of routine preoperative lymphoscintigraphy in sentinel node biopsy for breast cancer. *Eur J Cancer* 2005; 41:238–43.
 22. McMasters KM, Wong SL, Tuttle TM et al. Preoperative lymphoscintigraphy for breast cancer does not improve the ability to identify axillary sentinel lymph nodes. *Ann Surg* 2000; 231:724–31.
 23. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, et al: American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:7703- 20.