



ARAŞTIRMA / RESEARCH

Cilt kanserlerinde lenfosintigrafi ve cerrahi gama prob ile sentinel lenf nodu biyopsisinin minimal invaziv cerrahi yaklaşımındaki rolü

Role of lymphoscintigraphy and gamma probe guided intraoperative sentinel lymph node biopsy on minimally invasive surgical procedure in skin cancers

İsa Burak Güney¹ , Kadir Alper Küçüker¹ 

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Adana, Turkey

Cukurova Medical Journal 2019;44(2):378-387

Abstract

Purpose: In this study, we aimed to determine the role of lymphoscintigraphy in patient management of sentinel lymph node (SLN) biopsy.

Materials and Methods: 25 skin cancer patients (16 malignant melanoma, 9 epidermoid carcinoma) were included in the study. Tc-99m Nanocolloid intradermal injection was applied to all patients on the day of operation. The projections of the sentinel lymph nodes on the skin were marked during preoperative lymphoscintigraphy. Patients were taken into operation after the marking. The lymph nodes with projections on the skin were detected by intraoperative gamma probe and excised. After removing all the sentinel nodes for histopathological examination, care was taken to reduce the residual radioactivity count in the bed, where sentinel lymph nodes were removed, to less than 10% of the activity of the most active activity of the resected node.

Results: A total of 86 SLNs and 54 non-SLNs were surgically removed and all nodes were sent to the Department of Pathology for histopathological examination. Four patients had metastases in sentinel lymph nodes. These patients were reoperated under elective conditions for extensive surgery.

Conclusion: Lymphatic mapping method with lymphoscintigraphy and intraoperative gamma probe have a high specificity and sensitivity ratio and minimize the morbidity. This method was thought to be a routine procedure in malignant skin tumors because of its determination of micrometastases, eliminating possible metastasis pathways, staging and guiding adjuvant therapy.

Key words: Biopsy, sentinel lymph node, malignant melanoma, lymphoscintigraphy

Öz

Amaç: Bu çalışmada, lenfosintigrafi ile sentinel lenf nodu (SLN) biyopsisinin hasta yönetimindeki rolünü saptamayı amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza 25 cilt kanserli hasta (16 malign melanom, 9 epidermoid karsinom) dahil edildi. Operasyon günü tüm hastalara Tc-99m Nanokoloid intradermal enjeksiyon ile uygulandı. Preoperatif lenfosintigrafi sırasında sentinel lenf nodlarının derideki izdüşümleri işaretlendi. İşaretleme sonrası hastalar operasyona alındı. Cilt üzerinde izdüşümleri işaretlenmiş lenf nodları intraoperatif gama prob ile tespit edilip eksize edildi. Tüm sentinel nodlar histopatolojik inceleme için çıkartıldıktan sonra sentinel lenf nodlarının çıkartıldığı yataktaki rezidüel radyoaktivite sayımının rezeke edilen en yüksek aktiviteli nodun aktivitesinin %10'unun altına düşmesine dikkat edildi.

Bulgular: Toplam 86 adet SLN, 54 adet non-SLN cerrahi olarak çıkartılıp, tüm nodlar histopatolojik inceleme için Patoloji Bölümüne gönderildi. Dört hastada sentinel lenf nodlarında metastaz tespit edildi. Bu hastalar geniş cerrahi için elektif şartlarda tekrar operasyona alındı.

Sonuç: Lenfosintigrafi ve intraoperatif gama prob ile lenfatik haritalama yöntemi yüksek bir spesifisite ve sensitivite oranına sahip olup morbiditeyi minimize etmektedir. Bu yöntemin, mikrometastazları saptaması, olası metastaz yollarını ortadan kaldırması, evreleme ve adjuvan tedaviye yol göstermesi nedeniyle malign deri tümörlerinde rutin olarak uygulanması gereken bir yöntem olduğu düşünüldü.

Anahtar kelimeler: Sentinel lenf nodu biyopsisi, melanom, lenfosintigrafi

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. İsa Burak Güney, Çukurova Üniversitesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Adana, Turkey. E-mail: isaburak@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 01.04.2018 Kabul tarihi/Accepted: 06.10.2018 Çevrimiçi yayın/Published online: 24.02.2019

GİRİŞ

Malign kutanöz melanoma Amerika'da en sık görülen kanserler içinde beşinci sırada yer almakta olup her yıl yeni tanı alan kanser vakalarının yaklaşık %5'ini

oluşturmaktadır. Lokalize hastalıkta 5 yıllık sağkalım %98.5, bölgesel lenf nodlarının tutulduğu hastalıkta %62.5, uzak metastaz yapmış hastalıkta %19.9'dur¹. Melanoma için majör risk faktörleri arasında; ilerlemiş yaş, fazla sayıda ben, aile hikayesi, immünsüpresyon ve güneş maruziyeti yer alır² (Tablo 1).

Tablo 1. Kutanöz melanoma TNM sınıflaması⁵¹

T Sınıflaması	Kalınlık	Ülserasyon Durumu
Tx	Tümör değerlendirilemiyor	
T0	Primer tümör yok	
Tis	İnsitü tümör	
T1	< = 1.0 mm	a: <0.8 mm ülserasyonsuz b: <0.8 mm ülserasyonlu veya 0.8 mm-1.0 mm ülserasyonlu ya da ülserasyonsuz
T2	1.01 - 2.0 mm	a: ülserasyonsuz b: ülserasyonlu
T3	2.01 -4.0 mm	a: ülserasyonsuz b: ülserasyonlu
T4	> 4.0 mm	a: ülserasyonsuz b: ülserasyonlu
N Sınıflaması	Metastatik Nod Sayısı	Nodal Metastatik Kütle
Nx	Lenf nodu değerlendirilemiyor	
N0	Rejyonel lenf nodu yok	
N1	1 nod	a: mikrometastaz b: makrometastaz c: metastatik nodlar olmadan in-transit metastaz / satellit nod
N2	2-3 nod	a: mikrometastaz b: en az biri makrometastaz c: metastatik nodlar olmadan in-transit metastaz / satellit nod
N3	4 veya daha fazla	a: mikrometastaz b: en az biri makrometastaz c: metastatik nodlar olmadan in-transit metastaz / satellit nod
M Sınıflaması	Anatomik bölge	LDH değerleri
M0	Uzak metastaz yok	
M1a(0) M1a(1)	Deri, kas da dahil olmak üzere yumuşak doku ve/veya uzak nodal metastaz	Yükselmemiş Yükselmiş
M1b(0) M1b(1)	Akciğer metastazı ve/veya M1a bölgeleri	Yükselmemiş Yükselmiş
M1c(0) M1c(1)	Santral sinir sistemi dışı uzak metastaz ve/veya M1a veya M1b hastalık	Yükselmemiş Yükselmiş
M1d(0) M1d(1)	Santral sinir sistemine metastaz +/- M1a, M1b, M1c hastalık	Yükselmemiş Yükselmiş

Malign melanoma için prognostik faktörler, bölgesel lenf nodlarının durumu, Breslow kalınlığı, ülserasyon, mitoz hızı, yaş, primer tümörün lokalizasyon ve cinsiyettir³⁻⁸. Bunlar içinde lenf nodunun mikroskopik ya da makroskopik olması en önemli prognostik faktördür. Tümörün ilk drene olduğu lenf nodunun, yani sentinel lenf nodunun (SLN) histopatolojik olarak değerlendirilebilmesinin mantığı, melanomun lenfatik yayılımının önceden

belirlenebilmesi temeline dayandırılmaktadır⁹. Lenfosintigrafi, incelenmesi gereken lenf nodlarını tespit etmemizi sağlamaktadır¹⁰.

Bölgesel lenf nodlarının kutanöz melanomanın yayılımındaki önemi 20. yüzyılın başlarında anlaşılmasına rağmen bu nodların tespitinde radyoaktif olarak işaretlenmiş kolloidlerin kullanıma girmesi 1990'lı yıllarda gerçekleşmiştir¹¹⁻¹⁴.

Cabanas'ın¹⁰ penil kanserli hastalarda, Bennet ve Lago'nun¹⁵ kutanöz melanomların drene olduğu majör lenfatik yatağı tespit etmede bu tekniği kullanmaları radyokolloidlerin kullanıma girmesinin temelini oluşturmuştur. Kanser lenfatik sistem boyunca yayılması birbirini takip eden bir dizi olaylar sonucunda gerçekleşir¹⁶. İlk olarak neoplastik hücreler bazal laminadan konnektif doku boşluğuna penetre olurlar. Daha sonra neoplastik hücreler lenfatik endotelial bariyere ulaşır ve lenfatik akım boyunca lenf nodlarına taşınırlar. Lenf nodlarına ulaşan neoplastik hücreler sinüzoidlerde proliferasyon başlarlar ve genellikle subkapsüler mesafede hapsolülürler. Proliferasyona devam edip lenf nodunu tahrip ederler. Nadir olarak da burdan çevre dokuya penetre olabilirler. Son olarak da ikinci noda yayılım gerçekleşir.

Neoplastik hücreler tümörün erken evrelerinde bile metastatik ilk lenf nodundan lenfatik akım yoluyla lenfaik zincirin herhangi bir noktasına taşınabilirler. Herhangi bir evrede tümör hücreleri tümör yatağındaki venöz kapillerleri penetre edip ductus thoracicus yoluyla lenfatik akımı takip ederek veya metastatik lenf nodundaki lenfovöz anastomozlar yoluyla sistemik dolaşıma geçebilirler. Lenfatik ve venöz sistem olarak embriyolojik kökene sahiptir. Neoplastik hücreler lenfatik veya kan damarlarını direkt invaze edebilir, kan damarlarından lenfatik kanallara veya tersi olarak venolenfatik bileşkelere lenf nodlarının veya diğer dokuların interstisyel aralığına geçebilir^{10,17}.

Lenfosintigrafı ve intraoperatif gama prob uygulamaları sırasında sentinel lenf nodunun her zaman en yüksek radyoaktiviteye sahip nod olması gerekmektedir. Eğer sadece en sıcak nodlar dikkate alınsaydı nodal metastazların yaklaşık %13'ü atlanmış olurdu. Servikal nodlara metastaz yapan lezyonlarda bu oranın daha da yüksek olduğu düşünülmektedir. Bu metastazlar tüm radyoaktif nodların immünohistokimyasal yöntemlerle incelenmesiyle ortaya çıkarılabilir¹⁸. Sentinel lenf nodlarının oldukça yüksek pozitif ve negatif prediktif değerlere sahip olması prosedürün tümör evrelemesinin vazgeçilmez bir parçası olarak kabul edilmesini sağlamıştır.

Sentinel lenf nodunun değerlendirilmesi; lenfatik disseksiyon ve onun lenfödem gibi komplikasyonlarından korunulması gereken lenfatik metastazı olmayan hastaları, komple lenfadenektomi ve adjuvan kemoterapi gibi ek tedavilerden fayda

görecektir lenfatik metastazı olan hastalardan ayırmamızı sağlar¹⁹.

Epidermoid karsinom cilt kanserleri arasında sıklık açısından ikinci sırada yer alır. Kutanöz epidermoid karsinomların büyük bir bölümünde metastaz bölgesel lenf nodlarına ve parotis bezine olmaktadır. Uzak metastaz nadirdir²⁶⁻³⁰. Metastaz insidansı düşük olduğu için klinik olarak lenf nodları negatif olan hastalarda lenfadenektomi önerilmemektedir. Metastaz açısından orta ve yüksek riskli hastalarda lenf nodları değerlendirilerek metastaz olup olmadığı ortaya konulmalıdır. Teorik olarak bu metastazların tedavi edilebilmesi için lokal ve bölgesel nodlardaki bu odakların temizlenmesi gerekir. Ne yazık ki başlangıçta tüm metastazlar klinik olarak belirgin değildir.

Bu çalışmanın amacı, lenfosintigrafı ve intraoperatif gama prob uygulaması ile yapılan sentinel lenf nodu biyopsinin, cilt kanserli olgularda evrelemede, prognoz belirlenmesinde ve uygun tedavi protokolünün seçimindeki etkinliğini araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Ocak 2004 – Mayıs 2005 tarihleri arasında, Çukurova Üniversitesi Balcalı Hastanesi Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Bölümüne başvuran, malign melanom ve epidermoid karsinom tanısı almış 25 hasta dahil edildi (16 malign melanom, 9 epidermoid karsinom). Hastaların ortalama yaşı 58.44 idi (Tablo 2). Hastaların tümüne daha önce tanı amaçlı insizyonel veya eksizyonel biyopsi yapılmıştı. Hastaların hiçbirinde palpable lenf nodu yoktu ve radyolojik olarak nodal metastaz saptanmamıştı. Olguların Helsinki Bildirgesi (2010) etik ilkelerine uygun olarak aydınlatılmış onamları alınmıştır.

Radyoaktivite enjeksiyonu

Operasyon günü tüm hastalara tümörün veya eksizyonel biyopsi bölgesinin dört kenarından cildin birkaç milimetre içine girecek şekilde intradermal olarak uygulandı. Radyofarmasötik mililitrede 1 mCi olarak deri kalınlığına göre 0.05-0.2 ml arasında hazırlandı. Radyoaktif ajan lezyon alanının ortalama 0.5-1 cm uzağına enjekte edildi. Daha önce opere olan hastalarda lenfatik drenaj kanalının doğru vizüalize edilebilmesi için cerrahi skarın merkezine yakın bir yere da iki enjeksiyon daha yapıldı. Geniş eksizyon yapılmışsa veya mevcut melanoma lezyonu büyük ise total olarak 4,6 veya 8 enjeksiyon uygulandı.

Tablo 2. Çalışmaya dahil olan hasta listesi.

Hasta No	Yaş	Cins	Lokalizasyon	Histopatolojik Tanı
1	47	E	Prestemal	Malign melanom
2	60	E	Sağ kruris	Malign melanom
3	61	K	Sağ ayak	Malign melanom
4	51	E	Sol temporopariyetal	Malign melanom
5	67	K	Sol alt göz kapağı	Malign melanom
6	51	E	Sol kol	Malign melanom
7	54	K	Prestemal	Malign melanom
8	60	E	Alt dudak	Epidermoid karsinom
9	75	E	Sol preauricular	Epidermoid karsinom
10	17	K	Sağ uyluk	Malign melanom
11	51	K	Sol bukkal bölge	Malign melanom
12	62	E	Sol ön kol	Malign melanom
13	43	K	Sol kalkaneal	Malign melanom
14	55	K	Sol el 2. parmak	Malign melanom
15	47	K	Sol kol	Malign melanom
16	36	K	Alt dudak	Epidermoid karsinom
17	90	K	Nazal dorsum	Epidermoid karsinom
18	78	E	Sağ bukkal bölge	Malign melanom
19	95	E	Alt dudak	Epidermoid karsinom
20	52	E	Sağ el	Epidermoid karsinom
21	67	K	Sağ kruris	Malign melanom
22	55	E	Sol kulak	Epidermoid karsinom
23	50	E	Alt dudak	Epidermoid karsinom
24	70	E	Sol nazal dorsum	Epidermoid karsinom
25	67	K	Sağ el	Malign melanom

Görüntüleme protokolü

Enjeksiyonu takiben geniş görüş açılı gama kamerada düşük enerjili yüksek rezolüsyonlu kolimatör ile Tc-99m'in 140 keV enerji pikinde %10'luk enerji aralığı kullanılarak dinamik ve statik görüntüler alındı. Dinamik görüntüler enjeksiyondan hemen sonra başlayacak şekilde 128x128 matrikste 20'şer saniyelik görüntülerle 20-30 dakika süreyle elde edildi.

Nodları üç boyutta lokalize etmek için anterior, posterior ve gerek duyulduğunda oblik 256x256 matrikste 300 saniyelik statik görüntüler alındı. Sentinel lenf nodlarının tespit edilememesi durumunda statik görüntüler tekrarlandı. Görüntülenen sentinel nodların izdüşümleri cilt üzerinde radyoaktif marker yardımıyla işaretlendi (Şekil 1-3).

İntraoperatif Gama prob uygulaması

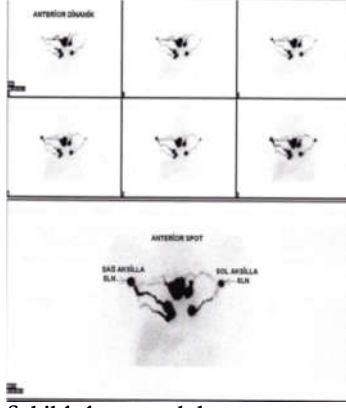
Tüm olgulara operasyon sırasında Gama prob uygulaması uygulandı. Ameliyat başlamadan önce

prob (Europrobe, Fransa) 140 Tc-99m fotopikinde, %20 pencere aralığında, 150 counts/sec/microCi sensitivitede olacak şekilde ayarlandı ve steril bir kılıf içerisinden geçirildi. Prosedüre başlamadan önce Gama prob ile eksternal sayım yapılarak lenf nodlarının lokalizasyonu tekrar konfirme edildi. Cilt üzerinde çizilmiş nokta önderliğinde yapılan küçük insizyondan içeri sokulan Gama prob ucu ile bölgede aktivite yoğunluğunun arttığı noktalar saptandı.

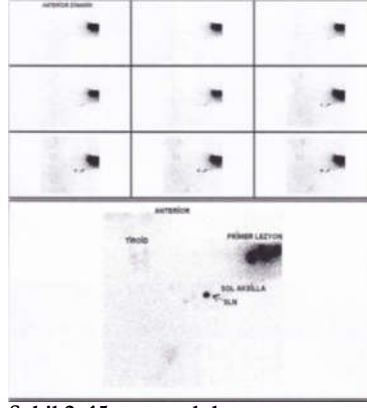
Gama prob ile aktivite sayımları toplanırken enjeksiyon alanından gelen sayımlarla karışmamasına dikkat edildi. Sentinel nodun lokalizasyonundan emin olduktan sonra in-vivo sayım alındı ve nod cerrah tarafından serbestleştirilerek çıkarıldı. Radyoaktif nodların tamamının çıkarıldığından emin olmak için prob her yöne doğru açılarak operasyon alanından tekrar sayım alındı. Lenfatik yataktaki en sıcak lenf nodunun %20'sinin üzerinde sayım alınan her lenf nodu ek sentinel lenf nodu olarak kabul edildi. Tüm sentinel nodlar histopatolojik inceleme için çıkarıldıktan sonra sentinel nodların çıkarıldığı yataktaki rezidüel aktivitenin en yüksek aktiviteli

nodun %10'unun altına düşmesine dikkat edildi. Çıkarılan nod ya da nodlar sintigrafide görülme

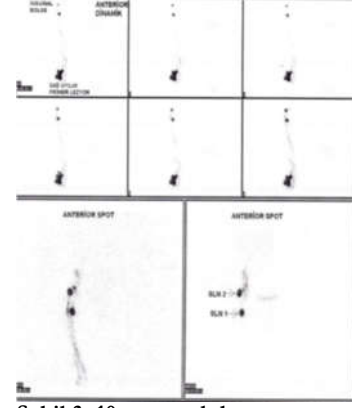
sırasına göre numaralandırılarak Patoloji departmanına gönderildi. Frozen çalışma yapılmadı.



Şekil 1. 1 numaralı hastanın lenfosintigrafi görüntüsü.



Şekil 2. 15 numaralı hastanın lenfosintigrafi görüntüsü



Şekil 3. 10 numaralı hastanın lenfosintigrafi görüntüsü

Tablo 3: Olguların SLN sayısı ve patolojik sonuçlar

Hasta No	SLN Sayısı	NON-SLN	SLN Lokalizasyonu	Metastaz
1	4 SLN	0	2 sağ aksilla, 2 sol aksilla	-
2	3 SLN	9	Sağ inguinal	-
3	2 SLN	2	Sağ inguinal	-
4	6 SLN	3	Sol servikal	+
5	4 SLN	3	3 preaurikular, 1 infraaurikular	-
6	3 SLN	0	Sol aksiller	-
7	2 SLN	0	Sol supraklavikular	-
8	3 SLN	3	Submandibular	-
9	6 SLN	1	4 sol juguler, 2 sol supraklavikuler	-
10	2 SLN	1	Sağ inguinal	-
11	5 SLN	1	Sol servikal	-
12	2 SLN	4	Sol aksiller	+
13	2 SLN	4	Sol inguinal	+
14	4 SLN	4	1 medial epitroklear, 2 kol, 1 aksilla	-
15	1 SLN	0	Sol aksilla	-
16	4 SLN	11	3 sağ servikal, 1 submandibular	-
17	7 SLN	0	Sağ servikal	-
18	3 SLN	0	Sağ servikal	-
19	7 SLN	0	4 submental, 2 servikal	-
20	2 SLN	6	Sağ aksiller	-
21	2 SLN	0	Sağ inguinal	-
22	3 SLN	0	2 servikal, 1 post aurikular	-
23	1 SLN	2	Submandibular	+

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 25 hastanın hepsinde,

lenfosintigrafi ile tespit edilip cilt üzerine izdüşümleri işaretlenmiş SLN'ları ve operasyon sırasında gama prob ile tespit edilen non-SLN'ları çıkartıldı. Toplam 86 adet SLN'u, 54 adet non-SLN'u cerrahi olarak

çıkartılıp, tüm nodlar histopatolojik inceleme için Patoloji Bölümüne gönderildi. Dört hastada SLN'larında metastaz tespit edildi. Bu hastalar geniş cerrahi için elektif şartlarda tekrar operasyona alındı. 4 ve 23 numaralı hastalara sol radikal boyun disseksiyonu, 12 numaralı hastaya sol aksiller disseksiyon, 13 numaralı hastaya sol inguinal disseksiyon uygulandı. Bu 4 hastanın hiçbirinde radikal lenf disseksiyon materyallerinde ilave lenf nodu metastazı saptanmadı (Tablo 3).

TARTIŞMA

Sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) yöntemi, malignitelerde bölgesel lenf bezlerindeki mikrometastazların saptanması için giderek artan sayıda kullanılan bir yöntem olmuştur. Morton ve ark.³⁴ 1992'de mavi boya enjeksiyonu ile lenfatik haritalama ve sentinel lenf düğümü biyopsisini melanomda uygulamışlardır. Guiliano ve ark.³⁵ ise aynı yöntemi ilk kez 1994'te meme kanserinde aksiller lenf düğümü biyopsisi için kullanmışlardır.

Lenfosintigrafide elde edilen dinamik ve statik görüntüler, lenfatik drenajı ve sentinel lenf nodlarının sayısını belirlemek için, beklenen lenfatik havuz dışındaki sentinel lenf nodlarını görüntülemek için ve sentinel lenf nodlarını non-sentinel lenf nodlarından ayırt etmek için gereklidir.³⁹

Sentinel lenf nodu biyopsisi T1a grubunda olan ince melanomlarda (ülserasyonsuz <0.8 mm'den ince lezyonlar) önerilmemekte olup orta düzey Breslow kalınlığına sahip melanomlarda (T2 veya T3; 1.0 mm < to 4.0 mm) ise rutin olarak önerilmektedir. T1b grubunda da (0.8 mm-1.0 mm Breslow kalınlığına sahip veya <0.8 mm ülserasyon içeren lezyonlar) sentinel lenf nodu metastazı pozitifliği T1a grubuna göre artış göstermektedir. Bu grupta hastanın risk durumuna göre SLNB değerlendirmeye alınabilir.²³ Kalın melanomlarda (T4; 4.0 mm <) SLNB evrelemeye olabilecek katkısı ve hastalık kontrolü açısından göz önünde tutulmalıdır.²⁰

Breslow kalınlığı 0.76 mm'den az olanlarda bölgesel lenf nodlarının tutulum oranı %5'ten az olmakta, 4 mm'den kalın olanların ise uzak metastaz riski çok yüksek olmaktadır.⁴² 4mm'den daha kalın lezyonu olan hastalar arasında sentinel lenf nodu negatif olanlar için 5 yıllık sağkalım oranı %61 iken pozitif olanlarda bu oran sadece %30'dur.¹⁰ Klinik evre I melanomlu hastaların %80'den fazlası bölgesel lenf nodlarında tutulum göstermezken, yapılan

retrospektif çalışmalarda orta kalınlık (1.5-4 mm) gösteren melanomlarda gizli lenf metastaz insidansının %45-57 arasında değiştiği bildirilmektedir.⁴² Bu nedenle, orta kalınlıkta melanomu olan ve klinik palpable lenf nodu bulunmayan hastalarda, doğru tedavinin planlanmasında sentinel lenf nodu biyopsisi uygulaması hastaya yaklaşımı kolaylaştırır.²² Ayrıca melanomun histolojik tipi de metastaz açısından risk oluşturabilir. Bir çalışmada nodüler melanomda pozitif metastatik sentinel lenf nodu oranı nodüler olmayanlara göre 40 kat fazla bulunmuştur.²⁴

Sentinel lenf nodu biyopsisi sonrası karşılaşılan diğer önemli konu ise lenf nodu disseksiyonunun (LND) hangi grup hastaya yarar sağlayacağıdır. Önceki dönemlerde, metastaz olup olmadığına bakılmaksızın bölgesel lenf nodları koruyucu olarak çıkartılmaktaydı (elektif lenf nodu disseksiyonu). Daha sonra ise sadece pozitif biyopsi sonucu varlığında LND uygulanmaya başlandı.²⁰ Ancak güncel çalışmalar bunu biraz daha esneterek hastanın risk durumu göz önüne alınarak sadece hasta takibinin yeterli olabileceğini söylemektedir. Buna göre Luitert ve arkadaşlarının²¹ yaptığı çok merkezli, randomize faz 3 çalışmasına göre SLN biyopsi sonucunda 1 mm ve altı mikrometastaz saptanan hastalarda aksillar LND yapmanın, yalnızca hasta takibine göre ortalama yaşam süresi, metastazsız sağkalım süresi ve rekürrensiz sağkalım süresine etkisi bulunmamaktadır. Bir diğer çok merkezli, randomize faz 3 çalışmasına göre Faries ve arkadaşları²⁵, herhangi bir girişim yapılmayan gözlem grubu ile LND yapılan hasta grubunu karşılaştırdıklarında, LND'nun özellikle nonsentinel lenf nodlarından gelişen nüksleri azalttığı için hastalıksız sağkalımı bir miktar arttırdığı ancak melanom-spesifik sağkalım açısından gözlem grubu ile farkının olmadığını göstermişlerdir. Sonuç olarak, özellikle ince ve orta kalınlıklı melanomlarda hastanın klinik ve patolojik risk faktörleri göz önüne alınarak takip kararı verilebilir.²⁰ Öte yandan lenf disseksiyonu yapılmayan hastalar, lenfödem, seroma ve postoperatif yara yeri enfeksiyonu gibi istenmeyen birtakım olumsuz etkilerden korunmuş olurlar.^{21,34}

Baş-boyun veya gövdede yerleşimli malign melanomlarda farklı ve beklenmeyen bölgelere lenf drenajı olabileceğinden ameliyat öncesi lenfosintigrafı ile lenfatik haritalama özellikle gerekmektedir. Berman ve ark.⁴³ bu beklenmeyen drenaj oranının, başta lokalize lezyonlarda %64, boyunda lokalize lezyonlarda %73 olduğunu belirtmiş ve lenfatik

drenajın belirlenmesinin cerrahi uygulamayı %33 hastada değiştirdiğini söylemişlerdir.

Lenfosintigrafiyle ayrıca in-transit lenf nodlarının da lokalizasyonu yapılabilir. In-transit lenf nodu, primer lezyon ile lenfatik havuz arasında lokalize, metastatik tümöral büyümeyi gösteren, lenfosintigrafide 'hot-spot' olarak izlenen alanlardır⁴².

Sentinel lenf nodu biyopsi çalışmalarındaki yanlış negatif sonuç oranını belirlemek için araştırmacılar sentinel lenf nodunu çıkardıktan sonra tamamlayıcı lenfadenektomi uygulayıp tüm lenf nodlarında dikkatli bir şekilde histopatolojik inceleme yapmışlar ve vakaların %2'sinden daha azında sentinel lenf nodu negatif bulunurken diğer nodlarda metastaz saptanmıştır^{36-38,40}. Sentinel lenf nodu negatif olan hastalarda uzun dönem rekürrense dayanan bazı diğer çalışmalar ise bu oranın daha yüksek olabileceğini, %4'ten %27'ye kadar çıkabileceğini belirtmektedir^{10,44}. Ancak bu çalışmaların bir çoğunda ya frozen örnekleme kullanılmış ya nodun tamamından kesitler alınmamış ya da kesitler immünohistolojik olarak incelenememiştir. Bizim çalışmamızda frozen örnekleme yapılmamıştır. Nodun tamamından kesitler alınmış ve şüpheli durumlarda kesitler immünohistolojik olarak da incelenmiştir.

Sentinel lenf nodunun tümör durumuna ek olarak birkaç prognostik belirteç daha geliştirilmiştir. Cochran ve ark.⁴⁵ Primer melanomanın Breslow kalınlığı ile sentinel lenf nodundaki tümör hacmini ve sentinel noddaki interdijit hücrelerin yoğunluğunu birleştirerek, non-sentinel nodların tümör açısından durumunu tahmin etmede bir belirteç olarak kullanmaktadırlar. Sentinel lenf nodunun histomorfometrik incelemeye dayanan mikroevelemesi ilgi çekici bir konudur.

Sentinel lenf nodu biyopsisi prosedüründeki heyecan verici bir perspektif de bölgesel lenf yatağındaki mikrometastazların zamanında tespit edilebilmesidir. Bu sayede mikrometastazların oluşumu ve gelişimi değerlendirilebilir. Aslında sentinel nodlar bir immün yanıtta antijen sunumunun yapıldığı ilk alanlar olabilir. Bu da mikrometastaz olmayan sentinel nodların submikroskopik hücre debrisleriyle veya çözünebilir tümör antijenleriyle aktive edilebileceği ve mikrometastazların sitokin üretimini süprese edebileceği anlamına gelmektedir¹⁰.

Metastatik kutanöz epidermoid karsinom insidansı çalışmaya ve vaka seçimine bağlı olarak değişmekle birlikte bu oranın %0.3 ile %14 arasında olduğunu

bildiren çalışmalar vardır^{41,47,48}. Thompson ve arkadaşları toplamda 36 çalışma ve 17248 hasta ile yaptıkları meta-analizde metastatik kutanöz epidermoid karsinomda rekürrens, metastaz ve hastalık-spesifik ölüm riskini arttıran nedenleri ortaya koymuşlardır. Buna göre Breslow kalınlığı, lezyon çapı, subkutan yağ dokuya invazyon, kötü differansiyasyon, perinöral invazyon, kulak, dudak ya da şakak bölgesi tutulumu ve immünsüpresyonun değişen oranlarda riski arttırdığı görülmüştür. Yalnızca Breslow kalınlığının hastalık-spesifik ölüm riski ile ilişkisi rekürrens ya da metastaz riski ile ilişkisi kadar güçlü saptanmamıştır.³² Başka bir çalışmada tümör kalınlığı <2mm'den az olan lezyonlarda hiç metastaz saptanmazken, 2.01-6.00 mm aralığındaki lezyonların %4'ünde, 6.00 mm < lezyonların %16'sında bölgesel lenf nodlarına metastaz olduğu tespit edilmiştir.³³

Yüksek riskli tümörlerde tedavi seçeneği Mohs tarafından geliştirilen mikroskopik cerrahi yöntemidir⁴⁶. Kutanöz epidermoid karsinomların büyük bir bölümünde metastaz bölgesel lenf nodlarına ve parotis bezine olmaktadır. Uzak metastaz nadirdir²⁶⁻³⁰. Teorik olarak bu metastazların tedavi edilebilmesi için bölgesel lenf nodlarındaki metastatik odakların temizlenmesi gerekmektedir. ne yazık ki tanı konulduğunda tüm metastazlar klinik olarak belirgin değildir. Örneğin, Jackson ve Ballantyne'in²⁸ parotis metastazı olan 125 epidermoid karsinomlu hastayı içeren çalışmalarında, klinik olarak negatif olan nodlarda okült metastaz insidansını %24 olarak hesaplamışlardır.

Metastatik kutanöz epidermoid karsinomlarda 5 yıllık sağkalım %26 olarak belirtilmektedir³¹. Kraus, Carew ve Harrison⁴⁶ bölgesel metastazın klinik evresinin sağkalım tahmin etmede kullanılabilecek tek belirteç olduğunu ve yüksek riskli hastalarda bölgesel lenf nodu metastazlarının erken evrede tespit edilebilmesinin hastalara kazanç sağlayacağını rapor etmişlerdir. Teorik olarak sentinel lenf nodu biyopsisi ile saptanan subklinik mikrometastazların çıkarılmasının sağkalım üzerine olumlu etkileri olacaktır. Baş-boyun bölgesinin süperfisiyal lenfatik drenajı beklenmedik paternler gösterebilir. Preoperatif lenfosintigrafi uygulanmayan hastaların yaklaşık %50'sinde elektif lenf nodu disseksiyonu yanlış bölgelere uygulanabilmektedir. Baş-boyun bölgesindeki melanomlarda lenfosintigrafi ile ortaya konan drenaj paternleri klasik anatomik öğretilere dayanarak öngörülen drenaj paternlerinden %63 oranında farklılık göstermektedir⁴⁶.

Yüksek riskli epidermoid karsinomlu hastalarda sentinel lenf nodu biyopsisinin etkinliği bilinmemektedir. Metastazlar nadir olarak ilk 3 aylık takipte bile oluşabilmekle beraber genelde ilk 2 yıl içinde gelişmektedir³¹. Prosedürün bölgesel lenf nodlarına olabilecek metastazları önceden tahmin etmedeki etkinliğini ortaya koyabilmek için yakın takip gerekmektedir. Klinik olarak negatif nodlan olan yüksek riskli epidermoid karsinomlu hastalarda sentinel lenf nodu biyopsisinin faydalı olduğu düşünülmektedir. Mikrometastazlar mevcut ise bunların ortaya çıkartılması erken müdahale imkanı sağlar ve ne kadar erken müdahale edilirse uygulanacak tedavilerden o kadar çok kazanç sağlanır.

Çalışmamızın bazı sınırlamaları bulunmaktadır. Hasta sayısı az olup hastaların lezyon bölgeleri heterojen dağılım göstermektedir. Ayrıca hastaların uzun dönem verilerinin yetersiz olması çalıştığımız tedavi yaklaşımlarının cevabını belirlemekteki yeteneğini sınırlamaktadır. Hasta popülasyonunun hem patolojik hem de lezyon bölgeleri açısından daha homojen olduğu, daha geniş sayıda hasta grubunun katılım sağladığı ve uzun dönem hasta takibinin sağlanmasıyla daha kalıcı ve güvenilir sonuçlara ulaşılabilir.

SLN biyopsisi, malign deri tümörlerinde mikrometastazı saptaması, olası metastaz yollarını ortadan kaldırması, evreleme ve adjuvan tedaviye yol göstermesi nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır. Ayrıca SLN elektif veya küratif lenf nodu disseksiyonlarının sebep olabileceği morbiditeyi azaltır. Sonuç olarak, lenfosintigrafi ve intraoperatif gama prob ile lenfatik haritalama yönteminin, yüksek spesifite ve sensivite oranları ve morbiditeyi minimize etmesi nedeniyle malign deri tümörlerinde rutin olarak kullanılması hasta yönetimi açısından yararlı olacaktır.

Yazar Katkıları: Çalışma konsepti/Tasarımı: IBG,KAK; Veri toplama: IBG,KAK; Veri analizi ve yorumlama: IBG,KAK; Yazı taslağı: IBG,KAK; İçeriğin eleştirile inceleme: IBG,KAK; Son onay ve sorumluluk: IBG,KAK; Teknik ve malzeme desteği: IBG,KAK; Süpervizyon: IBG,KAK; Fon sağlama (mevcut ise): yok.

Bilgilendirilmiş Onam: Katılımcılardan yazılı onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Author Contributions: Concept/Design : IBG,KAK; Data acquisition: IBG,KAK; Data analysis and interpretation: IBG,KAK; Drafting manuscript: IBG,KAK; Critical revision of manuscript: IBG,KAK; Final approval and accountability: IBG,KAK; Technical or material support: IBG,KAK; Supervision: IBG,KAK; Securing funding (if available): n/a.

Informed Consent: Written consent was obtained from the participants.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support

KAYNAKLAR

- Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Bishop K, Rosary CL et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2014/, based on November 2016 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2017.
- Rigel DS, Friedman RJ, Kopf AW. The incidence of malignant melanoma in the United States: issues as we approach the 21st century. *J Am Acad Dermatol.* 1996;34:839-47.
- Scolyer RA, Thompson JF, Stretch JR, Sharma R, McCarthy SW. Pathology of melanocytic lesions: new, controversial, and clinically important issues. *J Surg Oncol.* 2004;86:200-11.
- Scolyer RA, Murali R, McCarthy SW, Thompson JF. Pathologic examination of sentinel lymph nodes from melanoma patients. *Semin Diagn Pathol.* 2008;25:100-11.
- Gershenwald JE, Thompson W, Mansfield PF, Lee JE, Colome MI, Tsung CH et al. Multi-institutional melanoma lymphatic mapping experience: the prognostic value of sentinel lymph node status in 612 stage I or II melanoma patients. *J Clin Oncol.* 1999;17:976-83.
- Cascinelli N, Belli F, Santinami M, Fait V, Testori A, Cavaliere R et al. Sentinel lymph node biopsy in cutaneous melanoma: the WHO Melanoma Program experience. *Ann Surg Oncol.* 2000;7:469-74.
- Chan AD, Essner R, Wanek LA, Morton DL, Reintgen D. Judging the therapeutic value of lymph node dissections for melanoma. *J Am Coll Surg.* 2000;191:16-23.
- Cherpelis BS, Haddad F, Messina J, Cantor AB, Fitzmorris K, Roentgen DS et al. Sentinel lymph node micrometastasis and other histologic factors that predict outcome in patients with thicker melanomas. *J Am Acad Dermatol.* 2001;44:762-6.
- Reintgen D, Cruse CW, Wells K, Berman C, Fenske N, Glass F et al. The orderly progression of melanoma nodal metastases. *Ann Surg.* 1994;220:759-67.
- Mariani G, Gipponi M, Moresco L, Villa G, Bartolomei M, Mazzarol G et al. Radioguided sentinel lymph node biopsy in malignant cutaneous melanoma. *J Nucl Med.* 2002;43:811-7.
- Morton DL, Wen D-R, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg.* 1992;127:392-9.
- Alex JC, Krag DN. Gamma probe guided localization of lymph nodes. *Surg Oncol.* 1993;2:137-43.

13. Alex JC, Weaver DL, Fairbank JT, Rankin BS, Krag DN. Gamma-probe-guided lymph node localization in malignant melanoma. *Surg Oncol.* 1993;2:303-8.
14. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol.* 1993;2:335-40.
15. Bennett LR, Lago G. Cutaneous lymphoscintigraphy in malignant melanoma. *Semin Nucl Med.* 1983;13:61-9.
16. Carr I. Lymphatic metastasis. *Cancer Metastasis Rev.* 1983;2:307-17.
17. DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA. Molecular biology of cancer. In: Fidler U, Eds. *Principles and Practice of Oncology.* 5th ed. Philadelphia: Lippincott Raven Pres. 1997:140-2.
18. McMasters KM, Reintgen DS, Ross MI, Gershenwald JE, Edwards MJ, Sober A et al. Sentinel lymph node biopsy for melanoma: controversy despite widespread agreement. *J Clin Oncol.* 2001;19:2851-5.
19. Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, Smith TJ, Borden EC, Blum RH. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high risk resected cutaneous melanoma: The Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *J Clin Oncol.* 1996;14:7-17.
20. Wong SL, Faries MB, Kennedy EB, Agarwala SS, Akhurst TJ, Ariyan C et al. Sentinel lymph node biopsy and management of regional lymph nodes in melanoma: American Society of Clinical Oncology and Society of Surgical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *Ann Surg Oncol.* 2018;25:356-77.
21. Leiter U, Stadler R, Mauch C, Hohenberger W, Brockmeyer N, Berking C et al. Complete lymph node dissection versus no dissection in patients with sentinel lymph node biopsy positive melanoma (DeCOG-SLT): a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17:757-67.
22. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Nieweg OE, Roses DF et al. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *N Engl J Med.* 2014;370:599-609.
23. Yonick DV, Ballo RM, Kahn E, Dahiya M, Yao K, Godellas C et al. Predictors of positive sentinel lymph node in thin melanoma. *Am J Surg.* 2011;201:324-8.
24. Cadili A, Dabbs K. Predictors of sentinel lymph node metastasis in melanoma. *Can J Surg.* 2010;53:32.
25. Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, Andtbacka RH, Mozzillo N, Zager JS et al. Completion dissection or observation for sentinel-node metastasis in melanoma. *N Engl J Med.* 2017;376:2211-22.
26. Dinehart SM, Pollack SV. Metastases from squamous celi carcinoma of the skin and lip: an analysis of twenty-seven cases. *J Am Acad Dermatol.* 1989;21:241-8.
27. Tavin E, Persky M. Metastatic cutaneous squamous celi carcinoma of the head and neck region. *Laryngoscope.* 1996;106:156-8.
28. Jackson GL, Ballantyne AJ. Role of parotidectomy for skin cancer of the head and neck. *Am J Surg.* 1981;142:464-9.
29. Marvel JB, Schwartz MR, Donovan DT. Metastatic squamous celi carcinoma of the parotid: a case of an occult primary. *Head Neck.* 1990;12:174-7.
30. O'Brien CJ, Malka VB, Mijailovic M. Evaluation of 242 consecutive parotidectomies performed for benign and malignant disease. *ANZ J Surg.* 1993;63:870-7.
31. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL Jr. Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous celi carcinoma of the skin, ear, and lip: implications for treatment modality selection. *J Am Acad Dermatol.* 1992;26:976-90.
32. Thompson AK, Kelley BF, Prokop LJ, Murad MH, Baum CL. Risk factors for cutaneous squamous cell carcinoma recurrence, metastasis, and disease-specific death: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2016;152:419-28.
33. Brantsch KD, Meisner C, Schönfisch B, Trilling B, Wehner-Caroli J, Röcken M et al. Analysis of risk factors determining prognosis of cutaneous squamous-cell carcinoma: a prospective study. *Lancet Oncol.* 2008;9:713-20.
34. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg.* 1992;127:392-9.
35. Bergqvist L, Sundberg R, Ryden S, Strand SE. The "critical colloid dose" in studies of reticuloendothelial function. *J Nucl Med.* 1987;28:1424-9.
36. Kapteijn BA, Nieweg OE, Liem I, Mooi WJ, Balm AJ, Muller SH et al. Localizing the sentinel node in cutaneous melanoma: gamma probe detection versus blue dye. *Ann Surg Oncol.* 1997;4:156-160.
37. Thompson JF, McCarthy WH, Bosch CM, O'Brein CJ, Quinn MJ, Paramasvaran S et al. Sentinel lymph node status as an indicator of the presence of metastatic melanoma in regional lymph nodes. *Melanoma Res.* 1995;5:255-60.
38. Krag D, Harlow S, Weaver D, Ashikaga T. Technique of sentinel node resection in melanoma and breast cancer: probe-guided surgery and lymphatic mapping. *Eur J Surg Oncol.* 1998;24:89-93.
39. Pijpers R, Collet GJ, Meijer S, Hoekstra OS. The impact of dynamic lymphoscintigraphy and gamma probe guidance on sentinel node biopsy in melanoma. *Eur J Nucl Med.* 1995;22:1238-41.
40. Albertini JJ, Cruse CW, Rapaport D, Wells K, Ross M, Deconti R et al. Intraoperative radio-lymphoscintigraphy improves sentinel lymph node identification for patients with melanoma. *Ann Surg.* 1996;223:217-24.
41. Brown RO, Osguthorpe JD. Management of the neck in nonmelanocytic cutaneous carcinomas. *Otolaryngol Clin North Am.* 1998;31:841-56.

42. Aygen M, Mudun A, Kurul S, Çamlıca H, Büyükbabam N, Cantez S. Malign melanomda sentinel lnf nodunun saptanmasında gelişen yöntemler. *Türk Onkoloji Dergisi*. 2000;15:51-6.
43. Berman C, Norman J, Cruse CW, Reintgan DS, Clark RA. Lymphoscintigraphy in malignant melanoma. *Ann Plast Surg Oncol*. 1992;28:29-32.
44. Jacobs IA, Chevinsky AH, Magidson JG, Britto EJ, Smith TJ. Gamma-probe-directed lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy in primary melanoma: reliability of the procedure and analysis of failures after long-term follow-up. *J Surg Oncol*. 2001;77:157-64.
45. Cochran AJ. The pathologist's role in sentinel lymph node evaluation. *Semin Null Med*. 2000;30:11-7.
46. Weisberg NK, Bertagnolli MM, Becker DS. Combined sentinel lymphadenectomy and Mohs micrographic surgery for high-risk cutaneous squamous celi carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 2000;43:483-8.
47. Stratigos A, Garbe C, Lebbe C, Malvey J, Del Marmol V, Pehamberger H et.al. Diagnosis and treatment of invasive squamous cell carcinoma of the skin: European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer*. 2015;51:1989-2007.
48. Rogers HW, Weinstock MA, Feldman SR, Coldiron BM. Incidence estimate of nonmelanoma skin cancer (keratinocyte carcinomas) in the US population, 2012. *JAMA Dermatol*. 2015;151:1081-6.