

**Meme Kanserinde İntraoperatif Gama Prob ile Sentinel Lenf Nodu
Örnekleme: KEAH Deneyimimiz****Sentinel Lymph Node Mapping with Intraoperative Gamma Probe in Breast
Cancer**

Saliha Karagöz Eren¹, Hümeysra Gençer², Güler Silov Yılmaz², Ayşe Esra Arslan²,
Seyhan Karaçavuş², Ömer Topuz¹, Tamer Ertan¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi
Kliniği, Kayseri, TÜRKİYE

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nükleer Tıp
Kliniği, Kayseri, TÜRKİYE

Yazışma Adresi: Dr. Saliha Karagöz Eren, Kayseri Eğitim Araştırma Hastanesi
Genel Cerrahi Kliniği, 9. Blok 2. Kat. Sanayi Mah. Atatürk Bulvarı Hastane Cad.
No:78 38010 Kocasinan/KAYSERİ Tel: 03523368884 Fax: 03523368857

E-mail: salihakaragozeren@hotmail.com

Geliş tarihi: 17/08/2017

Kabul tarihi: 22/08/2017

Özet

Amaç: Bu çalışmada, klinik olarak aksilla negatif meme kanseri için intraoperatif gama prob uygulaması ile SLNB yapılan hastaların sonuçlarının literatür eşliğinde değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Metod: Kayseri Eğitim Araştırma Hastanesinde, Aralık 2016 – Ağustos 2017 tarihleri arasında meme kanseri nedeniyle cerrahi tedavi uygulanan, klinik olarak aksillası negatif olan, intraoperatif gama prob yöntemi ile sentinel lenf nodu örnekleme

yapılan 17 olgu çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalara Tc-99m nanocolloid kullanılarak gama prob ile sentinel lenf nodu (SLN) biyopsisi yapıldı.

Bulgular: Tüm hasta serisinde ortalama 2 (1-4) SLN bulundu. Toplam dokuz hastaya ALND yapıldı. Ortalama çıkarılan ALN sayısı 12 (5-20) idi. ALND yapılan iki hastada yalnızca SLN'lerde metastaz saptandı. SLN saptanma oranı % 100, tanısal doğruluk oranı % 94 olarak belirlendi.

Sonuç: Aksiller diseksiyon kararı vermede gama prob ile SLN örnekleme, lenf nodlarının lokalizasyonlarını ve insizyon yerini saptamada ve metastatik durumlarını belirlemede güvenilir, etkili bir yöntemdir.

Anahtar Kelimeler: Sentinel lenf nodu, gama prob, meme kanseri.

Abstract

Objective: In this study, we aimed to evaluate the results of SLNB with intraoperative gamma probe for clinically axilla negative breast cancer patients in the light of literature.

Method: Seventeen patients who underwent surgical treatment for breast cancer with clinically axillary negative patients between December 2016 and August 2017 in Kayseri Educational Research Hospital were included in the study. Sentinel lymph node sampling and intraoperative gamma probe method were used. Sentinel lymph node (SLN) biopsy was performed with gamma probe using Tc-99m nanocolloid in all patients.

Findings: There was an average of 2 (1-4) SLN in the whole patient series. A total of nine patients were ALND. The mean number of excised ALN was 12 (5-20). Metastases were detected only in SLN in two ALND patients. The sensitivity of SLN was 100% and the diagnostic accuracy was 94%.

Conclusion: SLN sampling with gamma probe without axillary dissection is a reliable and effective method for locating lymph nodes, determining the location of the incision and determining the metastatic status.

Keywords: Sentinel lymph node, gamma probe, breast cancer.

Giriş

Meme kanseri, dünyada ikinci sıklıkla, kadınlarda ise en sık rastlanan kanser türüdür. 2012 verilerine göre yaklaşık 1.67 milyon yeni tanı alan olgu bulunmaktadır. Sağlık Bakanlığı Kanser Dairesinin 2014 verilerine göre, Türkiye'de de meme kanseri, kadın kanserlerinde % 24.9'luk bir oran ile ilk sırada yer almaktadır. Kadın cinsiyette kansere bağlı ölümlerde az gelişmiş toplumlarda ilk sırada yer alırken, gelişmiş toplumlarda da akciğer kanserinden sonra ikinci sıradadır (1,2).

Günümüzde meme kanseri tarama programları ve bireylerin daha bilinçlenmesi ile meme kanseri tanısı daha erken evrelerde konmaya başlanmış ve tedavide geçmişte uygulanan radikal cerrahi işlemlerin yerini daha az invazif yöntemler almıştır. Aksiller lenf nodu diseksiyonu (ALND), morbiditesi yüksek bir işlem olmakla birlikte, lenf nodunun histopatolojik durumu prognozun belirlenmesinde en önemli bağımsız risk faktörüdür (3).

Sentinel lenf nodu (SLN) örnekleme meme kanserinde aksiller lenf nodlarının durumu hakkında bilgi veren standart bir yaklaşımdır ve gereksiz aksiller diseksiyon oranını oldukça azaltmaktadır (4,5). SLN kavramı ilk olarak 1977 yılında, penil kanserlerin tedavisinde Cabanas tarafından literatüre sunulmuştur (6). Tümörün lenfatik drenajını toplayan ilk noddur ve teorik olarak metastaz, ilk olarak sentinel lenf nodu ve/veya nodlarına, daha sonra non-sentinel lenf nodlarına (NSLN) yayılmaktadır (6). Tümörün evresinden bağımsız olarak aksillaya metastaz oranının % 50-60 oranında olduğu gözönünde bulundurulduğunda, % 40-50 civarında aksilla metastazı olmayan hasta grubu ortaya çıkmaktadır. Bu gruba yapılacak olan gereksiz cerrahi müdahaleler, beraberinde seroma, hematoma, kolda lenfödem, brakial sinir zedelenmeleri vb. komplikasyonlara yol açmaktadır (7,8). Metastatik lenf nodlarını belirlemede kullanılan yöntemlerin (fizik muayene, ultrasonografi, magnetik rezonans görüntüleme vb) sensitivitesi SLN'lerin histopatolojik örnekleme ile karşılaştırıldığında düşük kalmaktadır (9). Mavi boya ile örnekleme ve Gama prob yöntemi, SLN örnekleme (SLNB) için kullanılan güncel yöntemlerdir. Her iki tekniğin avantaj ve dezavantajları mevcuttur. Tek başına mavi boya kullanımı, gama prob ile karşılaştırıldığında SLN saptama oranları daha düşüktür (10,11).

Bu çalışmada, klinik olarak aksilla negatif meme kanseri için intraoperatif gama prob uygulaması ile SLNB yapılan hastaların sonuçlarının literatür eşliğinde değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod

Hasta grubu: Kayseri Eğitim Araştırma Hastanesinde, Aralık 2016 – Ağustos 2017 tarihleri arasında meme kanseri nedeniyle cerrahi tedavi uygulanan, klinik olarak aksillası negatif olan, intraoperatif gama prob yöntemi ile sentinel lenf nodu örnekleme yapılan 17 olgu çalışmaya dahil edildi. Hastaların hiçbirinde fizik muayene bulgularında ya da radyolojik görüntülemelerde patolojik görünümlü lenf nodu saptanmadı.

Sentinel lenf nodu biyopsisi: Tüm hastalara operasyondan 2-4 saat önce, 1ml volümde yaklaşık 37 MBq Tc-99m nanocolloid (Senti-Scint; Medi-Radiopharma) periareolar bölgeye intradermal olarak dört kadrandan enjekte edildi. Enjeksiyon yerlerine birkaç dakika boyunca masaj uygulandı. Hemen takiben düşük enerjili-yüksek rezolüsyonlu dedektör takılı çift başlı gama kamera (GE, Healthcare) ile anterior, oblik ve lateral görüntüler elde edildi. 140 keV pik, % 20 pencere ve 256X256 matrikste, herbir projeksiyonda 5dk süresince sayımlar toplandı. Lenf nodu lokalizasyonlarını tespit etmek ve cerrahi insizyon yerine kılavuzluk etmek üzere, küçük bir miktarda Tc-99m kaynağı yardımıyla görüntülerde fokal aktivite akümüasyonları gözlenen (Şekil 1) yerlere uyan alanlarda cilt üstünden işaretlemeler yapıldı.

Cerrahi operasyon esnasında gama prob steril endoskopik kılıf ile kaplanarak, diseksiyon alanında sentinel lenf nodu olduğu düşünülen, en yüksek aktivite sayımı alınan en fazla dört lenf nodu eksize edilerek, frozen inceleme için patolojiye gönderildi.



Şekil 1. Periareolar bölgeye 4 ayrı odaktan yapılan intradermal enjeksiyon alanları, lenfatik akım yolu ve sentinel lenf noduna ait aktivite tutulumları

Bulgular

Hastaların ortalama yaşı 57 ± 18 (35-81) idi. Ortalama tümör çapı $2,6\pm 1,5$ cm (1- 5) olarak tespit edildi. Yedi hastaya meme koruyucu cerrahi (MKC), dördüne mastektomi, dördüne modifiye radikal mastektomi (MRM), bir hastaya deri koruyucu mastektomi (DKM) ve silikon implantla rekonstrüksiyon uygulandı. Bilateral meme kanseri olan iki hastanın her ikisinde de yalnızca tek tarafa SLNB yapıldı. Diğer memedeki tümör için, daha önceden yapılan radyolojik görüntülemelerinde metastatik görünümlü lenf nodu saptanması nedeniyle ALND uygulandı.

Tüm hasta serisinde ortalama 2 (1-4) SLN bulundu (Tablo 1). Yedi hastada SLN negatif, sekizinde frozenda metastatik, ikisinde frozenda negatif fakat parafinde

metastatik saptandı. Frozen incelemede metastatik gelen tüm olgular parafin incelemede de metastatik olarak saptandı. Frozen incelemede negatif gelip, parafin incelemede pozitif gelen iki olgunun birinde mikrometastaz saptanması, diğerinde tarama amaçlı yapılan PET/BT’de kemik metastazı saptanması nedeniyle tamamlayıcı aksiller diseksiyon yapılmadı.

Sentinel lenf nodu negatif gelen bir olguda, palpasyonla saptanan olası malignite kuşkulu lenf nodları nedeniyle ALND yapıldı. Diseksiyon materyalinde bir adet pozitif lenf nodu saptandı. Bu hasta ile birlikte toplam dokuz hastaya ALND yapıldı. ALND yapılan iki hastada yalnızca SLN’lerde metastaz saptandı (%25). SLN saptanma oranı % 100, tanısal doğruluk oranı % 94 olarak belirlendi. Ortalama çıkarılan aksiler lenf nodu (ALN) sayısı 12 (5-20) idi.

İki hasta öncesinde neoadjuvan kemoterapi (NAK) almıştı. Tümör boyutunu küçültmek amacıyla NAK alan hastaya, deri koruyucu mastektomi (DKM) ve rekonstrüksiyon yapıldı, SLNB negatif geldi. Bilateral meme kanseri olan diğer olgu ise, sağ meme lokal ileri evre olması nedeniyle daha önceden Neoadjuvan KT almıştı. Bu sebeple sağ memeye, öncesinde klinik olarak aksilla pozitifliği nedeniyle MRM yapıldı. SLNB, sol memedeki klinik olarak aksillası negatif T1 (<2 cm) tümör için yapıldı, SLNB sonucu negatif geldi.

Tablo 1: Olguların Sonuçları

		Primer Tm	Primer Tm	SLNB	Frozen	Parafin	ALND	SLNB + ALND	Operasyon
	Yaş	Tanı	Çapı(cm)	Sayısı	Sonucu	Sonucu	Sonucu	Sonucu	Türü
1	38	İnvaziv duktal ca	1.8	3	+/+/+	+/+/+	1/11	4/14	MKC
2	72	İnvaziv duktal ca	3.5	1	+	+	4/14	5/15	MKC
3	48	İnvaziv duktal ca	1.5	3	-/-/-	-/- /+(mm)	0	1(mm)/3	MKC
4	63	İnvaziv duktal ca	3+1.5 (multisentrik)	2	+/+	+/+	1/13	3/15	MRM
5	56	İnvaziv duktal ca	2	1	+	+	0/7	1/8	MKC
6	40	İnvaziv duktal ca	1	3	-	-	0	0/3	MKC
7	50	İnvaziv duktal ca	1,7	1	-	-	0	0/1	Mastektomi
8	61	İnvaziv duktal ca	2,5	2	+/+	+/+	1/13	3/15	MRM
9	35	İnvaziv duktal (medüller öz.)	5	2	-/-	-/-	0	0/2	DKM + implant
10	51	İnvaziv duktal ca	1,5	1	+	+	1/13	2/14	MKC
11	67	İnvaziv duktal ca	1	3	-/-/-	-/-/-	0	0/3	Sol MKC + ALND Sağ MKC
12	67	İnvaziv duktal ca	0,8 +0,5 (mutifokal)	2	+/+	+/+	0/14	2/16	MRM
13	81	İnvaziv duktal ca	1,8	4	-/-/-/-	-/-/-/-	0	0/4	Mastektomi
14	77	İnvaziv duktal ca	1,5	2	-/-	-/+	0	½	Mastektomi
15	52	İnvaziv duktal ca	1,6	1	+	+	2/20	3/21	MRM
16	57	İnvaziv duktal ca	2	1	-	-	1/5	1/6	MRM
17	60	İnvaziv duktal ca	1,4	1	-/-/-	-/-/-	0	0/3	Sağ MRM + Sol Mastektomi

MKC: Meme koruyucu cerrahi MRM: Modifiye Radikal Mastektomi DKM: Deri koruyucu mastektomi SLNB: Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi ALND: Aksiller Lenf Nodu Diseksiyonu mm: Mikrometastaz

Tartışma

Meme kanseri için SLNB ilk olarak Giuliano ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (3). SLNB klinik olarak, aksillası negatif olan meme kanseri olgularında, aksiller durumu belirlemek için kullanılan standart bir yöntemdir. SLN örnekleme günümüzde rutin olarak, mavi boya (izosulfan mavisi, metilen mavisi), intraoperatif gama prob ya da iki yöntemin birlikte kullanılması ile gerçekleştirilmektedir. (4,12). Bu yöntemlere ek olarak indosiyenin yeşilinin tek başına veya mavi boya ile birlikte

kullanıldığı çalışmalar da mevcuttur (13,14). Literatürde sadece mavi boya kullanılarak lenf nodu saptama oranı % 65-93, lenfosintigrafi ve gamma prob kullanılarak ise % 94-98 olarak bildirilmektedir (12, 15-17).

SLN tespitinde gama prob uygulaması giderek artmaktadır. Periareolar, subdermal enjeksiyon tekniği ile daha hızlı görüntüleme ve daha yüksek oranda SLN tayini yapılabilmektedir (18). SLN saptama oranı, subdermal ve intradermal enjeksiyon tekniği uygulananlarda, peritümöral veya intratümöral enjeksiyon uygulananlardan daha yüksektir. Fakat diğer yandan internal mamarian lenf nodu tespiti de derin enjeksiyonlarda yüzeysel yapılan enjeksiyonlara göre daha yüksektir (19, 20). Yapılan çalışmalarda SLNB'nin yanlış negatiflik oranı % 5-7 olarak belirtilmiştir (21). Aksiller lenf nodlarında metastaz varlığı meme kanserinde en önemli prognostik faktördür. Metastatik lenf nodlarının sayısı arttıkça sağ kalım süresi azalmaktadır (22). Aksiller bölgede metastaz saptanmayan hastalarda uygulanan ALND'nin prognoz açısından yarar sağlamadığı ve önemli oranlarda morbiditeye yol açtığı gösterilmiştir (23). Meme kanserlerinin aksillaya metastaz oranı ve aksiller diseksiyonun komplikasyonları (lenfödem, ağrı, sinir zedelenmesi vb) gözönünde bulundurulduğunda, SLNB örnekleme sonrası cerrahi operasyonun şekline karar verilmesi tercih edilmektedir. Ayrıca gama prob ile SLNB yapılan hastalarda preoperatif olarak alınan lenfosintigrafik görüntüler ve cilt üzerine yapılan işaretlemeler, insizyon yerinin belirlenerek, minimal invaziv girişim yapılmasında cerraha kılavuzluk etmektedir.

Bizim serimizde hastaların tümünde 1-4 arası SLN saptandı, ancak bir olguda SLN negatif olduğu halde ALND materyalinde bir adet lenf nodu metastatik saptandı. Bu olguda, palpasyonla saptanan malignite kuşkulu lenf nodları nedeniyle ilk sentinel lenf nodu bulunduktan sonra rezidü aktivite ölçülmeden ALND yapılmasına karar verildi. Bırakılan ikinci SLN'nin diseksiyon materyalinde metastatik olarak saptanmış olabileceği düşünüldü. SLN prosedürünü öğrenme döneminde mavi boya ve gama prob birlikte uygulamasının daha yüksek saptama oranları olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (15,16). Bizim serimizde hastaların tümü, meme kanseri

cerrahisinde tecrübeli, daha önce rutin mavi boya ile SLNB uygulayan bir ekip tarafından opere edildi.

Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (ASCO) 2016 yılında yayınlanan SLNB için güncellenen kılavuzunda, operasyon öncesi NAK alan hastalarda SLNB yapılmasını önermektedir (24). Biri bilateral meme kanseri olan, NAK alan iki olguya SLNB yapıldı, her iki olguda da SLN'de tutulum saptanmadı.

Literatürde, SLN'de tutulum oranı % 27 ile % 45 arasında değişmektedir . Bu serilerde sadece SLN'de metastatik tutulumu olan hasta oranı % 49-66 arasında bildirilmiştir (25,26,27). Bizim çalışmamızda, frozen ve parafin kesit sonucu ile SLN de metastatik tutulum oranı % 59, tek başına SLN metastatik tutulum oranı % 25 idi.

Sonuç

Meme kanserli hastalarda aksiller lenf nodu metastazının varlığı, bağımsız prognostik faktör olduğu için tedaviyi yönlendirmede önemli rol oynamaktadır. Aksiller diseksiyon kararı vermede gama prob ile SLN örnekleme, lenf nodlarının lokalizasyonlarını ve insizyon yerini saptamada ve metastatik durumlarını belirlemede güvenilir, etkili bir yöntemdir.

Kaynaklar

1. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx.
2. <http://kanser.gov.tr/daire-faaliyetleri/kanser-istatistikleri/2106-2014-yılı-türkiye-kanser-istatistikleri.html>.
3. Özbaş S, Koçak S. Meme kanserinin cerrahi tedavisinde aksiller lenf nodu diseksiyonu. Meme Sağlığı Dergisi 2006; 2: 59-63.
4. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. Ann Surg 1994; 220: 391-401.
5. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2010; 11: 927-933.
6. Cabanas RM: An approach for the treatment of penile carcinoma. Cancer 1977; 39: 456-466.
7. Kayıran O, De La Cruz C, Tane K, Soran A. Lymphedema: From diagnosis to treatment. Turk J Surg. 2017; 33: 51-57.

8. Galimberti V, Botteri E, Chifu C, et al. Can we avoid axillary dissection in the micrometastatic sentinel node in breast cancer? *Breast Cancer Res Treat* 2012; 131: 819-825.
9. McIntosh SA, Purushotham AD. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in breast cancer. *Br J Surg* 1998; 85: 1347-1356.
10. Radovanovic Z, Golubovic A, Plzak A, Stojiljkovic B, Radovanovic D. Blue dye versus combined blue dye-radioactive tracer technique in detection of sentinel lymph node in breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2004; 30: 913-917.
11. Noguchi M. Sentinel lymph node biopsy as an alternative to routine axillary lymph node dissection in breast cancer patients. *J Surg Oncol* 2001; 76: 144-156.
12. 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.
13. Aydoğan F, Arıkan AE, Aytaç E, ve ark. Sentinel lymph node biopsy under fluorescent indocyanin green guidance: Initial experience. *Ulus Cerrahi Derg.* 2016; 32: 50-53.
14. Ji Y, Luo N, Jiang Y, et al. Clinical utility of the additional use of blue dye for indocyanine green for sentinel node biopsy in breast cancer. *J Surg Res* 2017; 215: 88-92.
15. Ozmen V, Muslumanoglu M, Cabioglu N et al. Sentinel lymph node biopsy in patient with invasive breast cancer. Is multifocality a contraindication to sentinel lymph node biopsy. *Breast Cancer Research and Treatment* 2002; 65: 1-8.
16. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, et al. The sentinel node in breast cancer—a multicenter validation study. *N Engl J Med* 1998; 339: 941-946.
17. 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.
18. Sanlı Y, Berberoglu K, Turkmen C, et al. The Value of combined peritumoral and subdermal injection techniques for lymphoscintigraphy in detection of sentinel lymph node in breast cancer. *Clin Nucl Med* 2006; 31: 690-693.
19. Lin KM, Patel TH, Ray A, et al. Intradermal radioisotopes superior to peritumoral blue dye or radioisotope in identifying breast cancer sentinel nodes. *J Am Coll Surg* 2004; 199: 561-566.
20. Kumar R, Jana S, Heiba SI, et al. Retrospective analysis of sentinel node localization in multifocal multicentric, palpable, or non palpable breast cancer. *J Nucl Med* 2003; 44: 7-10.
21. Mansel R.E, Fallowfield L, Kissin M, et al. Randomised multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC trial. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 599-609.
22. The Ludwig Breast Cancer Study Group. Prolonged disease free survival after one course of perioperative adjuvant chemotherapy for node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 1989; 320: 491-496.

23. International (Ludwig) Breast cancer Study Group. Prognostic importance of occult axillary lymph node micrometastases from breast cancers. *Lancet* 1990; 335: 1565-1568.
24. LymanGH, Somerfield MR, Bosserman LD, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy for Patients With EarlyStage Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical PracticeGuideline Update. *J Clin Oncol* 2017; 35: 561-564.
25. Somashekhar SP, Shabber SZ, Venkatesh KU, et al. Sentinel lymphnode biopsy in early breast cancer using methylene blue dye and radioactive sulphur colloid - a single institution Indian experience. *Indian J Surg* 2008; 70: 111-119.
26. Mignotte H, Treilleux I, Faure C, et al. Axillary lymphnode dissection for positive sentinel nodes in breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol* 2002; 28: 623-626.
27. Krag DN, Weaver DL, Alex JL, et al. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol* 1993; 2: 335-339.