



NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

Nuclear Medicine Seminars

TÜRKİYE NÜKLEER TIP DERNEĞİ
Turkish Society of Nuclear Medicine

Temmuz 2017 Cilt: 3 Sayı: 2 www.nukleertipseminerleri.org

 **galenos**
yayınevi

Bölüm Editörü: Recep Bekiş
Sentinel Lenf Bezi Biyopsisi: Güncel Yaklaşımlar

NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

Nuclear Medicine Seminars



İmtiyaz Sahibi / Association Owner

Zehra Özcan

Editör / Editor

Zeynep Burak

Editör Yardımcısı / Associate Editor

Tevfik Fikret Çermik

Editöryal Kurul / Editorial Board

Elvan Sayit Bilgi

Murat Fani Bozkurt

Gamze Çapa Kaya

Gülün Uçmak

Doğangün Yüksel

TÜRKİYE NÜKLEER TIP DERNEĞİ
Turkish Society of Nuclear Medicine

Nükleer Tıp Seminerleri Dergisi, Türkiye Nükleer Tıp Derneği'nin resmi yayın organıdır.
The Nuclear Medicine Seminars is an official journal of the Turkish Nuclear Medicine Society.



Yayıncı/Publisher
Erkan Mor

Yayın Yönetmeni/Publication Director
Nesrin Çolak

Web Koordinatörleri/Web Coordinators
Eren Arsel
Soner Yıldırım
Turgay Akpınar

Grafik Departmanı/Graphics Department
Ayda Alaca
Çiğdem Birinci

Proje Koordinatörleri/Project Coordinators
Ebru Boz
Eda Kolkısa
Hatice Balta
Lütfiye Ayhan İrtem
Melis Kuru
Zeynep Altındağ

Mali İşler Koordinatörü/Finance Coordinator
Sevinç Çakmak

Yayınevi İletişim/Publisher Contact

Adres/Address: Molla Gürani Mah. Kaçamak Sk. No: 21/1
34093 İstanbul, Türkiye

Telefon/Phone: +90 (212) 621 99 25 **Faks/Fax:** +90 (212) 621 99 27

E-posta/E-mail: info@galenos.com.tr/yayin@galenos.com.tr

Web: www.galenos.com.tr

E-ISSN: 2149-6447

Dört ayda bir yayımlanan süreli yayındır.
The international scientific journal is published every four months.



NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

Nuclear Medicine Seminars

Amaç Kapsam

Nükleer Tıp Seminerleri Dergisi, Türkiye Nükleer Tıp Derneği'nin sürekli tıp eğitimi faaliyetleri kapsamında elektronik-dergi olarak yayınlanan, bilimsel içerikli resmi yayın organıdır. Derginin yayın dili Türkçedir. Mart, Temmuz, Kasım aylarında yılda 3 sayı olacak şekilde yayınlanmaktadır.

Nükleer Tıp Seminerleri dergisinin yayın hedefi uluslararası medikal yayıncılık standartları ve etik ilkelere uygun olarak nükleer tıp alanında görev yapan hekimlere, fizikçilere, radyofarmasistlere ve diğer sağlık profesyonellerine yönelik hakemli eğitim materyallerinin oluşturulmasıdır. Kanıta dayalı tıp literatürüne yansımış güncel bilgileri içeren Derleme, İlginç Olgular, Atlas ve Uygulama Kılavuzları gibi eğitim amaçlı yazılar ve görsel materyaller derginin içeriğini oluşturmaktadır.

Derginin yayın politikası Nükleer Tıp Seminerleri Dergisi yönergesi kapsamında Türkiye Nükleer Tıp Derneği Yönetim Kurulu tarafından atanan bir Editör ve bir Editör yardımcısından oluşan Editörler Kurulu tarafından uluslararası tıbbi yayıncılık standartları ve etik prensiplere bağlı kalınarak belirlenir ve denetlenir. Editörler Kurulu her sayı için Nükleer Tıp çalışmaları konularından bir veya iki ana başlık belirler ve içerik planlaması ve koordinasyonu için bir konuk Editör atanır. Editörler Kurulu, konuk Editör ile birlikte alt başlıkları ve yazarları planlar. Yazıların basım öncesi denetimi ve içerik düzenlemeleri konuk Editör ve Editörler Kurulu tarafından yapılır. Konuk Editörlerin görev ve sorumlulukları (www.nukleertipseminerleri.org) internet adresinde yayınlanan Nükleer Tıp Seminerleri Dergisi yönergesi ile belirlenmiştir. Çalışma gruplarının başkan ve çekirdek üyeleri Dergi Danışmanlar Kurulu'nu oluşturmaktadır. Uygulama kılavuzları için konuk Editör atanmaz.

Reklam vermek isteyen kuruluşlar Türkiye Nükleer Tıp Derneği'ne başvurmalıdır.

Dergi <http://nukleertipseminerleri.org> web sayfasında Nükleer Tıp Derneği üyelerinin ücretsiz erişimine açıktır. Nükleer Tıp Derneği'ne üye olmayanlar ise arzu ettikleri yayınları Türkiye Nükleer Tıp Derneği Yönetim Kurulu'nun belirlediği bir ücret karşılığında indirebilirler.

NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

Nuclear Medicine Seminars



About

The Nuclear Medicine Seminars is a legal scientific publication, which is published as an electronic journal in context of continuing medical education activities of the Turkish Nuclear Medicine Society. The official language is Turkish, and it is being published three times a year, in March, July, November.

The aim for publishing the Nuclear Medicine Seminars is providing peer-reviewed educational materials in conjunction with the international medical publishing standards and ethical issues, to physicians, physicists, radiopharmacists, and other health professionals working in the field of nuclear medicine. The contents of the journal are educational and visual materials, such as Reviews that incorporates the updated information based on evidence-based medicine, Interesting Cases, Atlas and Application Guidelines.

The publication policy of the journal is determined and audited by the Editorial Board that appointed by the Board of Directors of Turkish Nuclear Medicine Society, and which includes an Editor and an Assistant Editor, according to Nuclear Medicine Seminars directives and international medical publishing standards and ethical principles. The Editorial Board determines one to two main headings from the working area of Nuclear Medicine for each issue, and appoints a guest Editor for content planning and coordination. The Editorial Board plans the sub-headings and the authors, together with the guest Editor. The reviews and content revisions are conducted by the guest Editor and the Editorial Board prior to publication. The missions and the responsibilities of the guest Editors were determined by the directives of Nuclear Medicine Seminars that issued in (www.nukleertipseminerleri.org) internet address. The Advisory Board of the journal includes the president and the core members of study groups. A guest Editor is not appointed for the application Guidelines.

The institutions willing to advertise should make an application to the Turkish Nuclear Medicine Society.

The journal is open for free-access to the members of Turkish Nuclear Medicine Society at the web page <http://nukleertipseminerleri.org>. The non-members can download the preferred content by paying a fee that determined by the Board of Directors of Turkish Nuclear Medicine Society.



NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

Nuclear Medicine Seminars

Yazarlara Bilgi

Nükleer Tıp Seminerleri Dergisinde sadece Editörler Kurulu ve Konuk Editör tarafından belirlenen ve davet edilen yazılar yayınlanır. Bu sistem dışında dergiye gönderilen yazılar değerlendirilmeye alınmaz.

YAZILARIN FORMATI

"Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publications (<http://www.icmje.org>)" kurallarına göre düzenlenmelidir. Yazarlar, yayın haklarının devredildiğini belirten onay belgesini (Yazarlık, Yayın Hakkı Devri, Maddi Yardım ve Teşekkür-Kabul İzin Formu) uygun biçimde doldurarak Dergi Editörüne göndermelidir. Bu formlara dergi web adresinden (www.nukleertipseminerleri.org) ulaşılabilir. Bu belgenin tüm yazarlar tarafından imzalanarak dergiye gönderilmesi ile birlikte yazarlar, gönderdikleri çalışmanın başka bir dergiye yayınlanmadığı ve/veya yayınlanmak üzere incelemede olmadığı konusunda garanti vermiş, bilimsel katkı ve sorumluluklarını beyan etmiş sayılırlar. Dergide yayınlanan yazılar için herhangi bir ücret ya da karşılık ödenmez.

Yazarlar Derleme, İlgili Olgular, Atlas ve Uygulama Kılavuzları gibi yazıları derginin online yazı kabul sistemi üzerinden gönderirler (www.nukleertipseminerleri.org). Yazılarının telif hakkını Nükleer Tıp Seminerleri'ne bıraktıklarını bildiren onay formunu doldurmaları gereklidir. Ayrıca yayında adı olan tüm yazarlar bilimsel katkı ve sorumluluklarını ve çıkar çatışması olmadığını bildiren toplu imza ile yayına katılmırlar.

Editörler Kurulu yayın koşullarına uymayan yazıları; düzeltmek üzere yazarına geri gönderme, biçimce düzenleme veya reddetme yetkisine sahiptir. Gönderilen yazılar, editör, editör yardımcısı konuk editörün incelemesinden geçip, gerek görüldüğü takdirde, istenen değişiklikler yazarlarca yapıldıktan sonra yayımlanır. Makaleler yayınlanmadan önce intihal programı olan iThenticate ile taranmaktadır.

Nükleer Tıp Seminerleri'nin isim hakkı ve yayınlanan içeriklerin telif hakları yazarların yazılı izinleriyle Türkiye Nükleer Tıp Derneği'ne, yazıların bilimsel ve etik sorumlulukları yazarlara aittir. Yazılar, tablolar, görseller ve diğer tüm içeriklerin kullanımı ve tıpkı basımları için Türkiye Nükleer Tıp Derneği'ne müracaat edilmelidir.

YAZIM KURALLARI

Kısaltmalar

Makalelerde kullanılan kısaltmalar uluslararası kabul görmüş şekilleriyle kullanılmalı, ilk kullanıldıkları yerde açık olarak yazılmalı ve parantez içinde kısaltılmış şekli gösterilmelidir. Örneğin, ilk geçtiği yerde, Pozitron Emisyon Tomografi (PET); biçiminde verilmelidir. İlaç adları kullanımında ilaçların jenerik adları Türkçe okunuşlarıyla yazılır. Ölçüm birimleri metrik sisteme uygun olarak verilmeli; örneğin, "mg" olarak yazılmalıdır. Nokta kullanılmamalı; ek alırsa (!) ile ayrılmalıdır. Laboratuvar ölçümleri Uluslararası Sistem (US; Système International: SI) birimleri ile bildirilmelidir.

YAZIM DİLİ

Derginin yayın dili Türkçe olup, Türkçe yazılarda Türk Dil Kurumu'nun Türkçe sözlüğü veya www.tdk.gov.tr adresi esas alınmalıdır. Makalelerin ve özetlerin, dergiye gönderilmeden önce gerek duyulduğunda, gramer kuralları yönünden profesyoneller gözden geçirilmesi sağlanmalıdır. Ayrıca gönderilmiş olan makalelerdeki yazım ve dilbilgisi hataları düzeltilmektedir. Makalelerin yazım vedil bilgisi kurallarına uygunluğu yazarların sorumluluğundadır.

DERGİYE GÖNDERİLECEK MAKALE TÜRLERİ VE ÖZELLİKLERİ

Nükleer Tıp Seminerleri (International Committee for Medical Journal Editors: ICMJE) hazırlanan ve yeniden düzenlenmiş 5. Baskısı 1997 yılında (International Committee of Medical Journal Editors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. New England Journal of Medicine, 1997; 336:309-315); kısaca "Vancouver stili" diye anılan kurallara göre düzenlenmiş yazıları yayınlar.

Makale, PC uyumlu bilgisayarlarda Microsoft Word programı ile yazılmalıdır. Makaleler sayfanın her bir kenarından 2 cm kenar boşluğu bırakılarak ve çift satır aralıklı "arial, calibri veya times new roman" yazı formatlarından biri ile yazılmalıdır. Aksi belirtilmedikçe gönderilen yazılarla ilgili tüm yazışmalar birinci isim yazarla yapılacaktır.

Derleme

Derlemeler en fazla üç yazar tarafından yazılmış olmalıdır. Türkçe başlık, Türkçe özet ve Türkçe anahtar kelimeler, İngilizce başlık, İngilizce özet, İngilizce anahtar kelimeler içermelidir. Derleme türü makalelerde özet tek paragraf olacak şekilde hazırlanmalı ve 400 kelime ile sınırlı olmalıdır. Şu alt başlıklar bulunacak şekilde bulunmalıdır; Tam metin dosyası en fazla 4000 kelime olmalı, kaynak sayısı ise 70 adedi geçmemelidir.

Giriş: Derlemenin anahtarlarını içermeli ve konuyla ilgili daha önceki çalışmalardan bahsedilmelidir.

Derleme metni: Metin başlıklar ve konularla ilgili paragraflar içerir. Her bir başlık en az bir hükme ulaşmalıdır.

Sonuç: Derlemenin konusuyla ilgili çıkarımları içeren kısa bir paragraf hazırlanmalıdır. Uygunsa, sonraki araştırmalarla ilgili önerilerde bulunulur.

İlgili Olgular

Tanı, ayırıcı tanı, klinik değerlendirme tedaviye etki açısından özellik ve bilimsel önem taşıyan, bir ya da birden çok olgunun özelliklerini sunan ve tartışan yazılardır.

Olgu sunumları; Türkçe ve İngilizce başlık, Türkçe ve İngilizce özetler, Türkçe ve İngilizce anahtar kelimeler (en fazla 3 kelime), Ana metin, (Giriş, Olgu Sunumu ve Tartışma bölümlerini içermelidir.), Kaynaklar, Tablo/Şekil/resim bölümlerini içerir.

Ana metin alt başlıkları yazı içeriğinin gerektirdiği biçimde düzenlenir. Olgu sunumlarının Giriş ve Tartışma kısımları kısa ve öz olmalı, özet kısmı tek paragraf

olacak şekilde en fazla 150 kelime olacak şekilde hazırlanmalıdır. Bölümlendirilmiş özet hazırlanmasına gerek yoktur. Olgu sunumlarının ana metin bölümü (başlık sayfası, kaynaklar, tablo/şekil/resim hariç) 1000 kelimeyi kaynak sayısı 10'ı geçmemelidir.

Atlas

Tanı, ayırıcı tanı, klinik değerlendirme ve tedaviye etki açısından özellik ve önem taşıyan belirli bir konuya, lezyona veya antiteye odaklanmış güncel ve bilimsel önem taşıyan yazılardır.

Atlas sunumları; Türkçe ve İngilizce başlık, Türkçe ve İngilizce özetler, Türkçe ve İngilizce anahtar kelimeler (en fazla 3 kelime), Ana metin, (Giriş, Olgu Sunumları ve Tartışma bölümlerini içermelidir.), Kaynaklar, Tablo/şekil/resim bölümlerini içerir.

Ana metin alt başlıkları yazı içeriğinin gerektirdiği biçimde düzenlenir.

Atlasların Giriş ve Tartışma kısımları kısa ve öz olmalı, özet kısmı tek paragraf olacak şekilde en fazla 150 kelime olacak şekilde hazırlanmalıdır. Atlasların ana metin bölümü (başlık sayfası, kaynaklar, tablo/şekil/resim hariç) 2000 kelimeyi kaynak sayısı 20'ı geçmemelidir.

Uygulama Kılavuzu

Türkiye Nükleer Tıp Derneği çalışma grupları tarafından Nükleer Tıp görüntüleme ve tedavileri konusunda hekimlere ve sağlıkçılara yol göstermek, metodolojiyi tanımlamak, bu uygulamaların doğru ve standart bir şekilde gerçekleştirilmesini sağlamak amacıyla hazırlanır.

Çalışma grubunun her üyesi kılavuzun yazarlarından biridir. Çalışma grubunun başkanı tarafından kılavuz metninin oluşturulmasında görev verilen üyelerinin isimleri başa yazılır, diğer üyeler yazar listesine alfabetik sıra ile yer alırlar.

Kılavuzlar "SNM/EANM Guideline for Guideline Development 6", Delbec K, Chiti A, Christian P, et al. JNM 2012;40:1-7" de tanımlanan formata göre hazırlanır. Türkçe ve İngilizce W, Türkçe ve İngilizce özetler, Türkçe ve İngilizce anahtar kelimeler (en fazla 3 kelime) tanımlanmalıdır. Ana metin; giriş, amaç, tanımlar, endikasyonlar, hasta hazırlığı, radyofarmasötik, uygulama, radyasyon güvenliği, kaynaklar, Tablo/şekil/resim bölümlerini içerir.

Kaynaklar

Kaynaklar ana metindeki geçiş sırasına göre numaraları ve metinde, tablolarda, tablo ya da şekil dipnotlarında parantez içinde gösterilir. Her kaynak, tüm yazar adları eklenerek sıralanabilir. Kaynak sayfa numaraları açık olarak yazılmalıdır. Kaynakların yazımında, aşağıdaki örnekler dikkate alınır. Burada örneği verilmemiş kaynakların yazım kuralları için "Ortak kurallar"a başvurulur. Dergi adları Index Medicus'taki biçime göre kısaltılır; burada bulunamayan bir dergi ise, kısaltılmadan yazılır. Dergi listesi A.B.D. Ulusal Tıp Kütüphanesi (USA-NLM; National Library of Medicine) web sitesinden (<http://www.nlm.nih.gov>) elde edilebilir.

Kaynakların ağırlıklı olarak son yıllarda yayımlanmış olanlardan seçilmesi önerilir.

Kaynakların doğruluğundan yazar(lar) sorumludur.

Dergi: Yazar A, Yazar B, Yazar C. Makalenin başlığı. Dergi adının kısaltılması 2011;4:25-27.

Kitap: Yazar A, Yazar B, Yazar C. Bölüm başlığı. In: Kitabın adı. Kaçınç baskı olduğu.

Editörler Editör A, Editör B, Editör C. Yayınlanma yeri: Yayınevi; 2011. sayfa. 25-27.

Kaynak yazımı için örnekler:

Dergi Yazıları:

Dergi: Soukup V, Dušková J, Pešl M, et al. The prognostic value of t1 bladder cancer substaging: a single institution retrospective study. Urol Int 2014;92:150-156.

Yazar kurum ise: The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing: Safety and performance guidelines. Med J Aust 1996;164:282-284.

Ek sayı: Goodman WK, McDougle JC, Price LH. Pharmacotherapy of obsessive compulsive disorder. J Clin Psychiatry 1992;53(Suppl 14):29-37.

Kitaplar

Kitap yazar(lar) kişi ise: Jacobson E. The Self and the Object World. 2nd Edition. New York: International Universities Press; 1964.

Kitap yazar kurum ise: Institute of Medicine (US). Looking at the Future of the Medicaid Program. Washington: The Institute; 1992.

Kitap bölümü: Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. Laragh JH, Brenner BM, editörler. Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management içinde. 2. Baskı. New York: Raven Press; 1995; s. 465-478.

Çeviri kitap: Amerikan Psikiyatri Birliği. Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı. 4. Baskı. Köroğlu E, çev. editörü. Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 1995.

Şekil, Tablo ve Grafikler

Şekil ve tablo seçiminde dikkatli karar verilmelidir. Derleme ve orijinal araştırmalar için en fazla 4 adet, olgu sunumları için 2 adet şekil/tablo kabul edilecektir. Tüm resimler// "Şekil" olarak adlandırılmalı ve metin içinde numaralandırılmış olarak belirtilmelidir. Şekiller tanımlayıcı bir başlık ve açıklama içermelidir. Ana metinde bulunmayan ve şekillerde kullanılan tüm kısaltmalar, şekil açıklamalarında tanımlanmalıdır. Özelliği olan bir yazıda dörtlük daha fazla şekil/tablo olması gerekiyorsa bu durumda yazar, Editörler Kuruluna bunu bildirmelidir. Bütün tablo ve şekillere metin içinde atıf yapılmalıdır.

Her bir tablo ayrı sayfaya basılarak, metin içinde geçtiği sıraya göre numaralandırılır. Her tablonun bir başlığı bulunur ve gerektiğinde (örneğin, tabloda geçen kısaltmalar) tablo altına açıklamaları yazılır. Her bir tablo ana metne başvurma gereği doğurmayacak biçimde anlaşılır olmalıdır.

Daha önce yayımlanmış bir şekil veya tablo kullanılmak istenirse, yazarlardan çizimlerin temin edilmesi ve kaynağın tüm detaylarının bildirilmesi gereklidir. Şekil üretimi için yayınevi izni araştırması yapılacaktır. Şekil ve çizimlerin ilgili izinlerinin alınmasından yazarlar sorumludur.

NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ



Intructions to Authors

Nuclear Medicine Seminars

Only the manuscripts that determined and invited by the Editorial Board and the Guest Editor are published in Nuclear Medicine Seminars. The other manuscripts that sent to the journal out of this concept are not taken into consideration.

The format of the manuscripts should be constructed according to "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publications (<http://www.icmje.org>)" regulations. The authors should also complete a consent form properly for delivering the publication rights (Authorship, Delivery of Publication Rights, Financial Aid, and Acknowledgements-Consent Permission Form), and send the form to the journal Editor. These forms can be reached from the journal's web address (www.nukleertipseminerleri.org). By signing this document, all authors guarantee that the manuscript has not been published previously and/or under assessment for publishing in a journal, and declare their scientific contribution and responsibility on the manuscript. No fee or provision is paid for the manuscripts that published in the journal. The authors send the Reviews, Interesting Cases, Atlas and Application Guidelines by the online submission system of the journal (www.nukleertipseminerleri.org). They should also complete the approval form, which states that they delivered the copyrights to the Nuclear Medicine Seminars. Also, all authors must participate to the manuscript by signing for their scientific contribution and responsibilities, and they do not have conflict of interest on the manuscript.

The Editorial Board has right to organize, send back to the author, arrange the format, or refuse the manuscript in cases when the manuscript do not comply with the publication requirements. The manuscripts are published after the reviews of the Editor, Assistant Editor, and Guest Editor, and after completion of the necessary revisions, if there is any, by the authors. The manuscripts are being evaluated prior to publication by the plagiarism detection software, iThenticate.

The royalty of the Nuclear Medicine Seminars, and the copyrights of the published content that delivered by the written permissions of the authors, are belonged to Turkish Nuclear Medicine Society, and the scientific and ethical responsibilities of the manuscripts are belonged to the authors. An appeal to the Turkish Nuclear Medicine Society is necessary for using and copying of the manuscripts, tables, visual materials, and all remaining content.

RULES FOR WRITING

Abbreviations

The abbreviations that used in the manuscripts should be used according to their internationally accepted styles, should be written in unabbreviated forms and should be written as abbreviated in parenthesis at the first place in manuscript. For example, Positron Emission Tomography (PET) should be used in the first mention. If the drug names are used, the generic names should be written in Turkish pronunciation. The measurement units should be in metric scales, e.g. "mg". A period should not be used, and the attachments should be separated by (). The laboratory values should be reported by International System (Système International: SI) units.

LANGUAGE

The publication language of the articles is Turkish, and Turkish manuscripts should be based on the Turkish Dictionary or the www.tdk.gov.tr/web page of the Turkish Language Society. If necessary, the manuscripts and the abstracts should be reviewed professionally for grammatical rules prior to submitting to the journal. Also, the typos and grammatical errors in the submitted manuscripts are being corrected. The appropriateness of the manuscripts to writing and grammatical rules are in responsibility of the authors.

ARTICLE TYPES AND PROPERTIES

Nuclear Medicine Seminars publishes the manuscripts that prepared in conjunction with the rules of International Committee for Medical Journal Editors: ICMJE, 5th edition, which was published in 1997 (International Committee of Medical Journal Editors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. New England Journal of Medicine, 1997; 336:309-315), and which is called shortly as "Vancouver Style". The articles should be written in PC based computers with Microsoft Word software. There should be 2 cm of space in both sides of the page, double line-spacing, and the font should be "Arial, Calibri, or Times New Roman". All of the correspondence for the articles should be made to the first author, unless otherwise stated.

Reviews

The reviews should be prepared by a maximum of three authors. It should contain Turkish title, Turkish abstract, Turkish keywords, English title, English abstract, and English keywords. The abstract should be one paragraph in reviews, and should not exceed 400 words. It should consist the following sub-headings:

The full-text should be maximum 4000 words, and the number of the references should be maximum 70.

Introduction: It should contain the mainframe of the review, and it should mention the previous work on the subject.

Review body: Text should include headings and paragraphs related to the subject. Each heading should reach to a conclusion.

Conclusion: A brief paragraph should be prepared to include the outcomes about the subject of the review. If appropriate, it should make recommendations for the future studies.

Interesting Cases

These are the manuscripts that present and discuss the properties of one or more cases, which have scientific importance for diagnosis, differential diagnosis, clinical evaluation, and treatment.

Case reports: These include Turkish and English titles, Turkish and English abstracts, Turkish and English keywords (maximum 3 words), Main text (which contains Introduction, Case Report, and Discussion), References, and Tables/figures/images.

Sub-headings of the main text should be arranged according to the content of the manuscript.

The Introduction and Discussion sections of the case reports should be brief, and the abstract should be one paragraph with a maximum of 150 words. It is not necessary to prepare structured abstract. The main text of the case reports (excluding title page, references, tables/figures/images) should not exceed 1000 words, and number of the references should not exceed 10.

Atlas

These are the texts that focused on a specific issue, lesion, or entity, which has recent or scientific importance for diagnosis, differential diagnosis, clinical evaluation, and treatment.

Atlas presentations: These include Turkish and English titles, Turkish and English abstracts, Turkish and English keywords (maximum 3 words), Main text (which contains Introduction, Case Report, and Discussion), References, and Tables/figures/images.

Sub-headings of the main text should be arranged according to the content of the manuscript.

The Introduction and Discussion sections of the atlases should be brief, and the abstract should be one paragraph with a maximum of 150 words. The main text of the case reports (excluding title page, references, tables/figures/images) should not exceed 2000 words, and number of the references should not exceed 20.

Application Guideline

These are prepared by the workgroups of Turkish Nuclear Medicine Society for the physicians and health professionals for guidance, defining the methodologies, and providing accurate and standardized applications about the imaging and treatment options of Nuclear Medicine.

Each member of the workgroup is also an author of the guideline. The names of the members, who were recruited for the preparation of the guideline, are presented in first order, and the names of the remaining members are presented in alphabetical order afterwards.

The guidelines are prepared according to the format that described in "SNM/EANM Guideline for Guideline Development 6", Delbec D, Chiti A, Christian P, et al. JNMT 2012;40:1-7. They include Turkish and English titles, Turkish and English abstracts, Turkish and English keywords (maximum 3 words). Main text should contain Introduction, Aim, Definitions, Indications, Patient Preparation, Radiopharmaceuticals, Application, Radiation Safety, References, and Tables/figures/images.

References

References are numbered according to the order in the text, and presented in parenthesis in the text, tables, and footnotes of tables and images. Each reference may be ordered by mentioning all of the author names. The page numbers in references should be mentioned clearly. The following samples should be taken into consideration for the references. The "Common Rules" are applied for the references without samples. The names of the journals should be abbreviated according to Index Medicus; and unabbreviated names should be used for the journals which are not listed. The list of the journals can be obtained from the webpage (<http://www.nlm.nih.gov>) of the National Library of Medicine of USA.

It is recommended to choose the references from the publications in recent years.

The accuracy of the reference(s) is in the responsibility of the authors.

Journal: Author A, Author B, Author C. Title. Abbreviated Name of the Journal 2011;4:25-27.

Book: Author A, Author B, Author C. Chapter Title. In: Name of the Book. Edition Number. Editors Editor A, Editor B, Editor C. Place of Publication: Publisher; 2011. Pages. 25-27.

Samples for references

Journal Articles

Journal: Soukup V, Dušková J, Pešl M, et al. The prognostic value of t1 bladder cancer substaging: a single institution retrospective study. Urol Int 2014;92:150-156.

Institution as the Author: The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing: Safety and performance guidelines. Med J Aust 1996;164:282-284.

Supplement: Goodman WK, McDougle JC, Price LH. Pharmacotherapy of obsessive compulsive disorder. J Clin Psychiatry 1992;53(Suppl 14):29-37.

Books

Person as the Author(s): Jacobson E. The Self and the Object World. 2nd Edition. New York: International Universities Press; 1964.

Institution as the Author: Institute of Medicine (US). Looking at the Future of the Medicaid Program. Washington: The Institute; 1992.

Book Chapter: Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management içinde. 2. Baskı. New York: Raven Press; 1995; s. 465-478.

Translation: Amerikan Psikiyatri Birliği. Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı. 4. Baskı. Köroğlu E, çev. editörü. Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 1995.

Figure, Table, and Illustrations

Figures and tables should be selected carefully. A maximum of 4 figures/tables should be allowed for reviews and original articles, and 2 figures/tables should be allowed for case-reports. All images should be named as "Figure" and should be cited numerically in the text. Figures should have a descriptive title and explanation. All abbreviations which are not in the main text, and only in the figures, should be defined in the figure explanations. If more than 4 figures/tables are needed in a specified manuscript, authors should inform Editorial Board about it. All tables and figures should be cited in the text.

Each table should be printed on separate pages, and numbered according to the order in the text. Each table should have a title and footnotes, if necessary (e.g. abbreviations in the tables). Each table should be exploratory enough that there should be no need to check the text.

If a previously published figure or table is going to be used, all illustrations and all details of the references should be provided by the authors. Publisher permission will be sought for the production of the figures. The required permissions for the figures and illustrations are in responsibility of the authors.



NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

Nuclear Medicine Seminars

Editörden/Editorial

Değerli Meslektaşlarım,

Kanser hastalığında her geçen gün yeni tanı ve tedavi yöntemleri geliştirilmektedir. Sentinel lenf nodu biyopsisi yöntemi de son yıllarda olgunlaşan ve özellikle meme ve deri kanserlerinde artık rutin olarak kullanılan yeni bir yöntemdir. Ayrıca baş-boyun, gastrointestinal, jinekolojik ve tiroid kanserlerinde olgunlaşma sürecinde olup gelecek için umut vaat etmektedir. Sentinel lenf nodu kanser hücrelerinin direne olacağı ilk lenf nodu olarak tanımlanmaktadır. Bu lenf nodunun durumu hastalığın evresini ve yapılacak cerrahi ve/veya medikal tedavileri değiştirmektedir.

Dergimizin bu sayısını sentinel nodu biyopsisine ayırdık. Bu sayıda sentinel lenf noduna kapsamlı bir bakış yapacağız. İlk bölümde sentinel lenf nodunun tanımı, tarihsel gelişimle sentinel lenf nodu teknikleri ve farklı uygulamalar ele alındı. Daha sonraki bölümlerde patolojinin sentinel lenf noduna bakış açısı incelendi. İlerleyen bölümlerde meme kanseri, malign melanom, baş-boyun kanserleri, gastrointestinal sistem kanserleri, jinekolojik maligniteler ve tiroid kanserlerinde sentinel lenf nodu uygulamaları nükleer tıp ve cerrahi bakış açısı ile ele alındı. Son bölümde ise sentinel lenf nodu uygulamalarında hasta ve personel radyasyon maruziyeti hakkında bilgi verildi.

Çok faydalı olacağını düşündüğüm, birçok malign süreçte incelediğimiz sentinel lenf nodu biyopsisi konulu, bu sayının oluşmasında katkıda bulunan ve deneyimlerini paylaşan tüm yazar arkadaşlarıma çok teşekkür ederim.

Saygılarımla

Prof. Dr. Recep Bekiş

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İzmir

NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

Nuclear Medicine Seminars



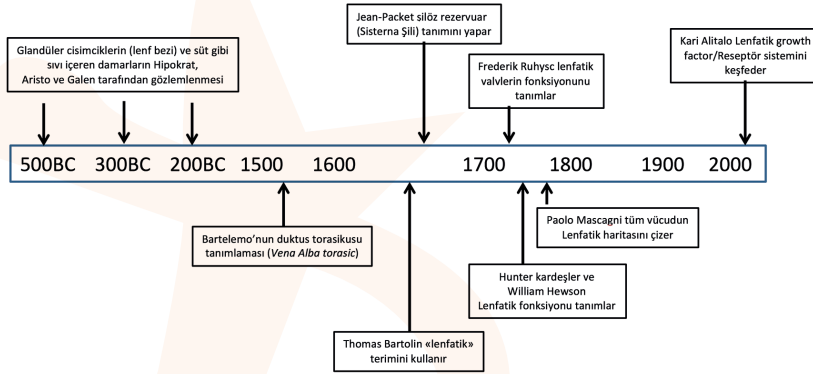
Editörden/Editorial

Değerli Meslektaşlarım,

Nükleer Tıp Seminerleri Dergisi'nin bu sayısında ana konu "Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi" olarak belirlenmiştir.

Lenfatik sistem interstisyel sıvının ve yağların emiliminde, vücudun savunmasında, özellikle kanser hastalığının tedavi ve takip sürecinde çok önemli yer tutan ancak tıp literatürüne baktığımızda, bağlantılı olduğu kardiyovasküler yapıların gölgesinde kalmış bir sistemdir.

Tarihte lenfatik sistemin keşfi oldukça uzun ve ilginç bir sürece dayanmaktadır (1). Bu sürecin başlangıcı Aristo'ya uzanmakta (MÖ 500), moleküler özellikleri, lenfanjiyogenez ile ilgili son çalışmalar ise MS 2000'li yıllarda sürdürülmektedir (Şekil 1).



Lenf damarlarında dolaşan sıvı berrak olduğundan "lenf (lymph)" kelimesi Eski Yunan mitolojisinde suları temizleyen "Nemf" isimli periler ve daha sonra, Roma döneminde berrak kaynak suyu anlamına gelen "Lympha" kelimesinden türemiştir. Lenfatik sistemin özelliklerinin bilinmesi, bağışıklık sistemi ile ilgili sorunların, kanser, ödem gibi patolojilerin tedavi seçeneklerinin tanımlanmasına, uygun cerrahi prosedürlerin geliştirilmesine yol açmıştır.

Yirminci yüzyılın ikinci yarısında kanser cerrahisinde Sentinel Lenf Nodu (SLN) Biyopsisi kavramı gündeme gelmiştir. Primer tümörü drene eden ilk lenf bezi olarak tanımlanan SLN'yi cerrahi öncesinde veya intraoperatif olarak belirlemek amacıyla birçok yöntem kullanılmaktadır. Bu yöntemlerden biri de radyokolloid kullanılarak SLN/SLN'lerin gösterilmesidir. Meme kanseri ve malign melanomda yaygın olarak başvurulan yöntemin diğer tümör tiplerinde de kullanımı araştırılmaktadır. Nükleer Tıp Seminerleri Dergisi'nin Dr. Recep Bekiş'in konuk editör ve yazar olarak katkıda bulunduğu yeni sayısında SLN belirleme yöntemlerindeki son gelişmeler, cerrah gözü ile SLN biyopsisinin yeri, patolojik değerlendirme kriterleri, henüz araştırma aşamasında olan uygulama alanları yer almaktadır. Yoğun mesailerinden zaman ayırarak değerli bilgilerinizi bizlerle paylaşan yazarlarımıza çok teşekkür ediyor ilgi ile okuyacağınız bir sayı olacağını ümit ediyorum. Geri bildirimleriniz ve önerileriniz bize her zaman yol gösterecektir.

Saygılarımla

Dr. Zeynep Burak

Editör

Kaynak

1. Natale G, Boci G, Ribatti D. Scholars and scientists in the history of lymphatic system. J Anatomy 2017;231:417-429.



Sentinel Lenf Bezi Biyopsisi: Güncel Yaklaşımlar

Sentinel Lymph Node Biopsy: Actual Approaches

Murat Tuncel, Bilge Volkan Salancı, Murat Fani Bozkurt

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Sentinel lenf bezi biyopsi erken evre tümörlerde lenf bezi evrelemede klinik rutine girmiştir. Yöntemin tümörün lokalizasyonuna göre farklı uygulama teknikleri ve limitasyonları bulunmaktadır. Son yıllarda gelişen hibrit görüntüleme radyofarmasötikleri, tek foton emisyon tomografisi/bilgisayar tomografisi ve intraoperatif görüntüleme cihazları bu limitasyonları azaltarak sentinel lenf bezi biyopsisi başarısını belirgin olarak arttırmıştır. Yöntemin, yapılacak randomize çalışmalarla farklı klinik senaryolarda test edilerek kılavuzlarda kabulünün artması beklenmektedir.

Anahtar Kelimeler: Gama prob, SPECT/BT, nanokolloid, sentinel lenf bezi biyopsisi

Abstract

Sentinel lymph node biopsy has entered the clinical routine in the nodal status assessment of early-stage cancers. The method has different application techniques and limitations according to the localization of the primary tumor. Recently, the developed hybrid imaging radiopharmaceuticals, single-photon emission computed tomography/computed tomography, and intraoperative imaging devices have significantly increased sentinel lymph node biopsy success by reducing these limitations. Randomized studies will further increase the acceptance of this technique in different clinical scenarios.

Keywords: Gamma probe, SPECT/CT, nanocolloid, sentinel lymph node biopsy

Giriş

Kanser yayılımında en önemli yollardan biri lenfatik yayılımdır. On yedinci yüzyılda lenfatik sistemin tanımlanması ve ardından kanserdeki rolünün saptanmaya başlaması ile bu konuda çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bu araştırmaların sonucunda bugün kanserin yerleştiği bölgeye bağlı olarak önce bölgesel lenf bezlerine ilerlediği ve klinik tanıdan çok daha önce bu bölgesel lenf bezlerinde mikrometastazların gerçekleştiği bilinmektedir. Bu bilgi özellikle meme kanseri ve malign melanom gibi kanserlerde sentinel lenf bezi (SLB) kavramının doğmasını sağlamıştır (1). İlk SLB tanımı Cabanas tarafından penil kanserde

yapılmıştır (2). Lenfosintigrafinin SLB saptanmasında kullanılması Chiappa ve ark.'nın 1966'da testiküler kanserlerde yaptığı çalışma ile başlamıştır (3). Morton ve ark.'nın 194 malign melanom hastasında lenfosintigrafi kullanılarak lenfatik yayılımın araştırdığı çalışma SLB'nin örnekleme önünü açmış olup, günümüzde SLB sintigrafisi rutin uygulama kılavuzlarında yerini almıştır (4). Meme kanserlerinde de Christensen ve ark. ile başlayan çalışmalar koruyucu meme cerrahisi uygulamalarının yaygınlaşmasına ve hastaların daha az cerrahi komplikasyon ile tedavi edilmelerine olanak vermiştir (5). Son yıllarda gelişen görüntüleme ve intraoperatif deteksiyon teknolojileri sayesinde SLB biyopsisinin (SLBB) başarısı ve kullanım sıklığı

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Murat Tuncel, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 312 305 13 36 **E-posta:** murat.tuncel@hacettepe.edu.tr **ORCID ID:** orcid.org/0000-0003-2352-3587

©Telif Hakkı 2017 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

artmaktadır. Teknikteki ilerlemeler sayesinde giderek artarak yapılan çalışmalar bu yöntemin her geçen gün daha çok klinik kılavuza girmesine imkan vermiştir.

Sentinel Lenf Bezi Biyopsisi

Endikasyonları

SLBB lenf bezine metastaz yapma eğilimi olan pek çok tümör tipinde endikedir. Bu yöntemin en sık kullanıldığı kanser tipi meme kanseri olmuştur. Günümüzde meme kanserinde T1, T2 tümörde ve duktal karsinoma *in situ* kanserlerde endikasyonu konusunda uzlaşma sağlanmıştır. T2'den büyük tümörler, multisentrik veya multifokal tümörlerde ve kemoterapi sonrası uygulamalarda ise yapılmasını savunan yayınlar olmakla birlikte tartışma devam etmektedir (6). SLB'nin sıklıkla kullanıldığı bir diğer tümörde malign melanomdur. Lokalize invaziv melanomalarda Breslow kalınlığı >1 mm veya Breslow kalınlığı <1 mm olan ancak ülserasyon, yüksek mitotik indeks gibi yüksek risk varlığında yapılabilir. Yapılan çalışmalarda sağkalım üzerine katkısı ise en çok 1,2-3,5 mm olan hastalarda bulunmuştur (7). Bu önemli iki tümör dışında baş-boyun kanserlerinde ve jinekolojik tümörlerde de erken evre hastalarda SLB rutin klavuzlara girmiştir (8,9). Uluslararası kabul gören Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN) kılavuzuna göre evre 1 ve 2 malign melanomlu hastalarda SLBB önerilmektedir. Tümör boyutu 0,76 mm'den küçük olan hastalarda ise SLBB genel olarak önerilmemekle birlikte sadece ülserasyon, yüksek mitotik indeks ve lenfovasküler invazyon varlığında yapılabilir olarak değerlendirilmiştir (10). Meme kanserinde ise NCCN klavuzu SLBB'yi klinik olarak NO, evre 1, 2A, 2B ve 3A hastalarda önermektedir. Serviks kanserinde evre 1, tümör boyutu 4 cm'ye kadar olan hastalarda SLBB yapılabilir olarak belirtilmiştir. Yine kılavuzda <2 cm hastalarda SLBB'nin daha etkin olduğu vurgulanmıştır (11). Baş boyun skuamöz hücreli kanserli hastalarda ise klinik olarak NO, T1 ve T2 tümörlerde SLBB önerilmektedir (12). Bahsettiğimiz pek çok kanser tipinde olduğu gibi vulvar ve penil karsinom gibi pek çok tümörde erken evre hastalarda SLBB kullanılmaktadır.

Sentinel Lenf Bezi Biyopsisi Dikkat Edilmesi Gerekenler ve Uyarılar

Genel sağlık durumu bozuk veya uyumsuz hastalarda veya hastalığın bilinen sistematik yayılımı saptanan hastalarda SLBB kontrendikedir. Görüntüleme yöntemleri ile metastaz şüphesi olan lenf bezi varlığında hastanın öncelikle iğne biyopsi ile değerlendirilmesi gerekir.

Bilinen lenf bezi metastazı olan hastalarda ise metastatik hücrelerin radyofarmasötüğün lenf bezindeki fizyolojik tutulumunu azaltabilmesi ve yanlış negatif sonuçlara yol açabilmesi nedeniyle, SLBB uygun değildir (13).

Hastanın aldığı doz çok düşük olduğu için SLBB hamilelerde kontrendike değildir. Hastanın ameliyat olması gerekli ise ve SLBB endike ise işlem yapılabilir. Meme kanserli hastada 18,5 MBq radyofarmasötik enjeksiyonu sonrası meme kanserli bir hastanın aldığı ortalama efektif doz 0,048 mSv olarak hesaplanmış ve fetal absorbe edilen doz 0,013 mSv olarak bulunmuştur (14). Bu değer malformasyonlar için kritik değer olan 50 mSv'nin belirgin olarak altındadır.

Emziren hastalar ise tetkik yapıldıktan 24 saat sonra emzirmeye devam edebilmektedir (15). SLBB'nin uygulandığı tümörler çocuklarda nadir olmakla birlikte gerekli doz ayarlaması yapılarak, SLBB güvenle yapılabilmektedir.

Cerrahi ekibin aldığı doza bakıldığında ise operasyon başına cerrahi ekibin aldığı doz <1 µSv, primer cerrahın aldığı doz ise <2 µSv olarak bulunmuştur. Enjeksiyon ile cerrahi arasındaki zaman arttıkça ekibin aldığı doz da azalmaktadır (16,17). Yıllık toplumun alabileceği doz limiti 1 mSv düşünülüğünde bu radyasyon dozunun önemsenmeyecek seviyelerde olduğu söylenebilir.

Sentinel Lenf Bezi İşaretleme Tekniği

a. Radyofarmasötikler

Radyofarmasötikler lenfatik kanallar aracılığıyla enjeksiyon bölgesinden drene olurlar. SLB'ye makrofajlar tarafından fagosit edilirlir ve partikül boyutuna bağlı olarak lenf bezinde birikirler. İdeal radyofarmasötüğün SLB'ye uygun bir hızla gitmesi ve detekte edilecek kadar burada birikmesi gerekmektedir. SLBB için çok sayıda Tc-99m işaretli radyofarmasötikler kullanılmıştır (Tablo 1). Bu radyofarmasötiklerin kinetiği değişken olup çoğunlukla partikül boyutuna dayanır. Küçük partiküller hızla drene olurken, büyük partiküller enjeksiyon yerinde daha uzun süre kalırlar ve SLB'ye gidişleri yavaştır. Küçük partiküllerin ise hızlı kinetiğe sahip oldukları için ikinci ve üçüncü eşelon (sıra) lenf bezlerine gitme oranı daha fazladır. İdeal radyofarmasötik hem hızlı lenfatik drenaja hem de lenf bezinde yeterli oranda tutulma özelliğine sahip olmalıdır. SLBB için tanımlanan ideal partikül boyutu 100-200 nm arasında değişmektedir. Ancak yapılan çalışmalarda partikül boyutunun uygun enjeksiyon, görüntüleme ve operasyon protokollerinde klinik sonuçları etkilemediği belirtilmiştir (18).

Partikül boyutu aynı zamanda cerrahi zamanını da belirler. Küçük partikül boyutunda SLB deteksiyonu hızlı olup, kısa zamanda hasta cerrahiye alınabilmektedir. Büyük partiküllerde ise ertesi gün bile deteksiyon yapılabilmektedir.

Radyoaktif madde seçimi ülkelerin erişebildiği radyoaktif maddeye de bağlıdır. Amerika Birleşik Devletleri'nde Tc-99m sülfür kolloid sıklıkla kullanılmaktadır. Bu radyofarmasötüğün partikül boyutu hazırlanış tarzına göre 15-5000 nm arasında değişmektedir (ortalama 305-340 nm). İki yüz nm'den büyük partiküller yavaş hareket ederler ve çoğunlukla enjeksiyon bölgesinde kalırlar. Bu nedenle çoğu merkez Tc-99m sülfür kolloidi 0,22- μ m filtre yardımıyla partikül boyutlarını, 100-220 nm yaparak kullanmaktadır. Bu tür orta büyüklükteki (50-200 nm) partiküller sintigrafik olarak ilk 1-2. saatte görülmeyebilirler, 4-6. saatte, hatta ertesi gün görüntüleme gerekebilir. Tc-99m-antimon trisülfid (ortalama boyut: 5-30 nm) Avustralya ve Kanada'da kullanılmakta iken, Avrupa ve Türkiye'de Tc-99m-nanokolloidal albumin (Nanocoll®; human serum albumin nanokolloid, 5-80 nm; Nanocis®; rhenium sülfid nanokolloid, 50-200 nm) kullanılmaktadır (6). Bu küçük-orta boyuttaki partiküller daha hızlı hareket ederek 1-2 saatte görüntü alma imkanı verirler. Yapılan çalışmada, malign melanomlu bir hastada intradermal enjeksiyon sonrası Tc-99m-nanokolloidal albuminin SLB'ye transit zamanı 10 dk. olarak bulunmuş ve 4 saat sonunda radyoaktif maddenin %2,1 \pm 0,8'inin SLB'de biriktiği saptanmıştır. Lenf bezinden radyoaktif maddenin temizlenişi ise 7,5 saat olarak bulunmuştur (19).

Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi onaylı diğer bir radyofarmasötik ise Tc-99m-Tilmanocept'tir. (Lymphoseek®). Bu radyofarmasötik CD206 reseptörünün

Tablo 1. Sentinel lenf bezi biyopsisinde kullanılan Tc-99m bazlı radyoaktif bileşikler

Ajan	Maksimum partikül boyutu (nm)	Partikül boyut aralığı (nm)
Sülfür kolloid (ABD) (filtreli)	350-5000	100-220
Nanokolloidal albumin (Nanocoll®)	100	5-80
Antimon trisülfid (Lymph-Flo®)	80	3-30
Kalay kolloid	800	30-250
Sülfid nanokolloid (Lymphoscint®)	80	10-50
Renyum sülfid nanokolloid (Nanocis®)	500	50-200
Tilmanocept (Lymphoseek®)	Yaklaşık 7	Yaklaşık 7

hedefleyen bir mannozil dietilen triamin penta-asetat dekstrandır. Bu molekülün boyutu 7 nanometredir. Ancak bu radyofarmasötik için SLB'de birikme boyuta bağımlı değildir. Tilmanocept lenf bezlerindeki makrofaj ve dendritik hücreleri de içeren retikülo-endotelial dokudaki mannoz reseptörlerine bağlanır. Bu radyofarmasötüğün avantajı enjeksiyon bölgesinde hızlı temizlenişi ve ikinci eşelon lenf bezinde az tutulumudur (20).

SLBB'de radyofarmasötiklere yardımcı olarak görsel bilgi veren mavi boya cerrahlar tarafından sıklıkla kullanılmaktadır. Son yıllarda hem gama prob ile saptanabilecek hem de görsel bilgi veren hibrit radyoaktif ajanlar kullanılmaktadır. Bu hibrit ajanlardan en çok kullanılanı hibrit indosiyenin yeşili-Tc-99m nanokolloid olup gama prob deteksiyonu yanında kızılötesi ışına yakın floresans görüntüleme sayesinde cerraha görüntü bilgisi sağlamaktadır. Floresans görüntüleme işaretli lenf bezini göstererek çıkarılmasını sağlar. Ancak optimal görüntüleme için lenf bezine 2 cm'den yakın olunması gerekmektedir. Bu nedenle üzerinde fazla yumuşak doku olan sentinel lenf bezlerinin bulunduğu bölgenin gama prob yardımı ile bulunarak uygun şekilde disseke edilmesi gerekmektedir. Yapılan çalışmalarda hibrit radyofarmasötikler tek başına Tc-99m-nanokolloide üstün olarak bulunmuştur. Bu teknik mavi boya ihtiyacını ortadan kaldırmış ve özellikle enjeksiyon bölgesine yakın lenf nodlarını saptamada gama proba göre çok daha başarılı olarak bulunmuştur (21,22). Hibrit bileşiklerin önümüzdeki yıllarda daha yaygın olarak kullanılması beklenmektedir.

b. Enjektelerde Edilen Aktivite ve Hacim

Enjektelerde edilen aktivite miktarı lenfosintigrafi ve operasyon arasında geçmesi öngörülen zamana bağlıdır. Her merkezin çekim protokolüne (1 veya 2 gün protokolü) göre aktivite miktarı 5-150 MBq arasında değişir. Aynı günde yapılan cerrahi için total verilmesi gereken aktivite miktarı 5-30 MBq arasında değişir ertesi gün operasyon yapılacaksa doz 150 MBq'e kadar arttırılabilir (23).

Enjeksiyon için ince tüberkülin enjektörleri kullanılır. Bu enjektörlerde radyoaktif maddeyi tamamen vermek için ölü alanı düşük enjektörler önerilir. Bu bulunamazsa maddenin ardında hava olması sağlanarak optimal enjeksiyon sağlanabilir. Tüberkülin enjektörlerle 25-27G iğne ucu kullanılır. Enjektelerde edilecek radyoaktif maddenin hacmi dokudaki direnci azaltmak için 0,1-0,2 mL arasında olması gerekmektedir.

c. Enjeksiyon Tekniği

SLBB'de tümörün tipi ve lokalizasyonuna göre enjeksiyon tekniği değişebilmektedir. Ancak hepsinde

temel olarak steril ortamın sağlanması ve enjeksiyon bölgesinin dezenfekte edilmesi gerekir. Ağrı hissini azaltmak için deride lokal anestezi kremler ve özellikle baş boyun kanserlerinde mukozal yüzeyler için sprey şeklinde Lidokain preparatları kullanılabilir.

Deride malign melanom olan hastada enjeksiyon primer tümör veya eksizyon bölgesinin etrafına 0,1-1 cm uzaklıkta olacak şekilde dört kadrandan yapılır. Dört kadrandan yapılması özellikle zengin lenfatığı ve farklı drenaj paternleri olması nedeniyle baş boyun ve gövde lezyonlarında önemlidir. Ekstremitelerde ise 4 kadran enjeksiyonun yapılmadığı hastalarda lezyonun medial ve lateraline enjeksiyon yeterli olabilmektedir. Enjeksiyon 0,1-0,2 mL olacak şekilde intradermal olarak yapılır. Enjekte edilecek aktivite yukarıda belirtildiği gibi planlanan operasyon zamanına göre ayarlanır (24).

Meme kanserinde optimal enjeksiyon yöntemi hep tartışmalı olmuştur. Genel olarak kullanılan enjeksiyon teknikleri; peritümöral, subdermal, periareolar, intradermal ve subareolar enjeksiyonlar olarak sayılabilir. Tüm bu teknikler aksiller lenf bezi saptamada yeterli olarak bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda enjeksiyon metodunun aksiller SLB saptamada fark yaratmadığı bulunmuştur (25). Yüzeysel enjeksiyonların yapılması daha kolaydır. Yüzeysel bir anestezi sonrası subdermal, periareolar, intradermal veya subareolar enjeksiyon rahatlıkla yapılabilir. Ağrı genellikle peritümöral enjeksiyonda daha azdır. Peritümöral enjeksiyon tümör palpe edilebilir değilse çok iyi bir şekilde meme görüntülemelerin incelenmesini ve ultrasonografi eşliğinde enjeksiyonu gerektirebilir. Bu uygulamada tümör üst dış kadranda ise enjeksiyon bölgesinin aktivitesi aksiller lenf bezi saptamada sorun çıkartabilir. Derin peritümöral enjeksiyonun avantajı daha fazla enjeksiyon hacimi verebilme ve aksilla dışı lenf bezi saptama şansının daha yüksek olmasıdır. Yapılan çalışmalar yüzeysel ve derin enjeksiyon tekniğinin de uygun olduğunu hatta beraber kullanıldığında SLB saptama şansının artırılıp yanlış negatif oranların düşürülebileceğini belirtilmektedir (26).

Baş boyun tümörleri için de 0,1-0,2 mL'deki radyoaktif madde, tümörün veya skar dokusunun 0,1-0,5 cm uzaklığından yine tümörün lokalizasyonuna göre 2-4 kadrandan yapılır. Yumuşak dokusu fazla olan lezyonlara (yumuşak damak gibi) 4 ayrı submukozal enjeksiyon önerilir. Dil gibi kas içeren dokularda ve tümörün derin dokulara ilerleme şüphesi varsa enjeksiyon lezyonun derinliğine göre gerekirse ameliyathane koşullarında cerrahiye yapacak doktorun gözetiminde yapılır. Enjeksiyon sonrası ağızda radyoaktif made birimini engellemek için ağız içi temizlik yapılır (27).

Jinekolojik kanserlerde ise enjeksiyon tekniği tümörün bulunduğu bölgeye göre değişir. Serviks kanserlerinde enjeksiyonlar peritümöral veya periorifisyel olarak 4 kadrana 20-22G spinal iğne kullanılarak yapılır. Hastaya daha önce konizasyon yapılmışsa perisakatrisiyel enjeksiyon yapılır. Küçük tümörlerde submukozal enjeksiyon önerilmektedir. Büyük tümörlerde ise enjeksiyonun tümörün nekrotik kistik bölgelerine gelmemesine dikkat edilir. Endometrial kanserlerde 3 farklı enjeksiyon yaklaşımı vardır; servikal, histeroskopi eşliğinde endometrial-peritümöral ve miyometrial/subserosal. Bahsedilen enjeksiyonlardan en kolay servikal enjeksiyondur. Enjeksiyon genellikle periorifisyel olarak 4 kadrana yapılır. Rapor edilen SLB saptama oranları diğer yöntemler içinde en yüksek olup %70-87 arasında değişmektedir (28). Histeroskopi eşliğinde peritümöral endometrial enjeksiyon ise ameliyat başlangıcında yapılır. Bu yöntemin dezavantajı sintigrafik görüntüleme yapılamamasıdır. Yapılan çalışmalarda bu yöntemle SLB saptama oranları %40-65 arasında bulunmuştur (29,30). Son olarak korpus uteri de miyometriyal ve subserosal enjeksiyon ise en az üç lokalizasyona yapılır. Bu yöntemin deteksiyon başarısı ise %45-92 olarak bulunmuştur (8,30,31). Vulvar kanserlerde ise lezyonun yüzeysel olması enjeksiyonu kolaylaştırır. Anestetik krem veya lidokain sprey sonrası peritümöral 4 kadrandan intradermal/intramukozal enjeksiyon yeterlidir.

SLBB'nin Limitasyonları Dikkat Edilmesi Gerekenler

a. SLB Gösterilememesi

SLB saptanamamasının çalışmanın yapıldığı lokalizasyona ve tümöre göre farklı sebepleri olabilir. Meme kanserli hastaların %1-2'sinde ikinci bir enjeksiyon, mavi boya kullanımı gibi tüm teknik çabalara rağmen SLB gösterilemeyebilir. Hastanın yaşlı olması, obez olması, aynı memede daha önce eksizyon veya telle işaretleme yapılmış olması, üst dış kadran dışında bir yerde tümör olması, SLB saptanmasını güçleştiren sebeplerdendir. Hastanın lenf bezi tümör ile infiltre ise yine SLB gösterilemeyebilir. Bu nedenle preoperatif ultrasonografi ile lenf nodlarının değerlendirilmesi önemlidir. Malign melanomlu hastalarda ise geniş eksizyon yapılmışsa tetkiğin doğruluğu ve başarısı düşer (7). Ameliyat öncesi yapılan lenfosintigrafide SLB görülmediyse intraoperatif olarak bulma şansı azalmaktadır (6,32).

Teknik olarak da enjeksiyon yerine çok yakın lenf bezleri saçılım nedeniyle saptanamayabilir. Benzer şekilde uygun olmayan, düşük miktardaki radyoaktif

madde enjeksiyonları gibi teknik nedenler işlemin başarısını düşürmektedir.

b. Yanlış Pozitif Değerlendirme

SLBB sırasında dinamik sintigrafik görüntüler elde edilmezse ikinci eşalon lenf bezleri, SLB olarak değerlendirilebilir. Lenfanjioma, lenfatik damarlarda genişleme ve göllenmeler SLB olarak değerlendirilebilir. Dinamik sintigrafik takipte bu damarlardaki aktivitenin zaman içerisinde kaybolduğunu, sadece gerçek SLB'de odaksal radyoaktif madde retansiyonunun olduğunun teyit edilmesi gerekir (33).

Deri katlantıları ve radyoaktif madde tutulumu olabilecek diğer dokular yanlış pozitif sonuçlara yol açabilir. Enjeksiyon sonrası oluşacak kontaminasyonlar da SLB görüntüsünü taklit edebilir (34). Son yıllarda gelişen görüntüleme metodlarıyla bu görüntü tuzaklarını aşmak daha kolay hale gelmiştir.

Sentinel Lenf Bezi Biyopsisinde Kullanılan Cihazlar

a. Gama Problar

SLB saptama amacı ile kullanılan cerrahi problar iki grupta toplanabilir:

- **Sintilasyon dedektörleri:** Sintilasyon dedektörleri arasında en sık kullanılan talyum ile zenginleştirilmiş sodyum iyodür [NaI (TI)] kristalidir. Diğer kristaller arasında sezenyum iyodür [CsI(TI)], lutesyum ortosilikat kristalleri ve bizmut germanat kristalleri sayılabilir. Sintilasyon dedektörlerinin genel özelliği kullanılan radyonüklidlerden gelen fotonların sintilasyon kristali atomlarını uyararak görünür ışığın üretilmesi ve bunun da foton çoğaltıcı tüpler aracılığı ile dijital sinyallere dönüştürülmesidir. Sintilasyon dedektörlerinin duyarlılığı yüksektir ve orta - yüksek enerjili fotonların dedekte edilmesine olanak verir. Ancak enerji çözünürlüğü sınırlıdır ve saçılma düzeltilmesi yetersizdir.

- **Yarı-iletken dedektörler:** Kadmiyum tellürid (CdTe) ve kadmiyum çinko telürid (CdZnTe) kristalleridir. Yarı iletken dedektörlerde radyonüklidden gelen fotonlar kristalde iyonizasyona neden olur ve serbest elektronların oluşmasını sağlar. Serbest elektronlar da elektrik akımı oluşturarak dijital sinyale dönüşüme olanak verir. Yarı-iletken kristallerin en önemli özelliği enerji çözünürlüğünün yüksek olmasıdır.

Gama problemlerin genel özellikleri duyarlılık (etkinlik), uzaysal çözünürlük, (radyal ve lateral) enerji çözünürlüğü ve sinyal-gürültü oranıdır. Uzaysal çözünürlük için iki

farklı parametre vardır. Radyal uzaysal çözünürlük ölçüm konusunun genişliğini tanımlar. Ne kadar dar olursa zemin aktivitenin azalarak hedef sayımların saptanması kolaylaşır. Lateral uzaysal çözünürlük ile birbirine yakın iki odağı ayırabilme becerisidir.

Enerji çözünürlüğü ise farklı radyonüklidlerden gelen farklı enerjideki sayımları ayırabilme becerisidir. Özellikle eş zamanlı iki radyonüklid enjekte edilirse her iki radyonüklid için de hedef - saçılım ayırımı yapılabilmesi beklenir (35).

Gama problemlerin doğru sinyal lokalizasyonu sağlayabilmesi için arka ve lateral zihlması yapılır. Böylece hedefin daha doğru belirlenmesi ve hedef/zemin oranının yükseltilmesi sağlanır (35,36). Teknolojik gelişmeler ile iki-üç boyutlu saptama sağlayan problar da geliştirilmiştir. Bu cihazlar sistematik bir tarama sonrasında hedef sinyallerin yerleşimini belirleyip hasta üzerine projekte eder. Sinyallerin görselleştirilmesi de cerraha ihtiyaç duyduğu lokalizasyon görüntüsünü sağlar (37).

Gama problemlerdeki teknolojik ilerlemeler sonucunda robot-asiste laparoskopik cihazlar da geliştirilmiştir. Bu cihazlarda cerrah, steril alan dışındaki bir robot kontrol konsolunda oturarak laparoskopik cerrahiye kontrol eder ve laparoskopik olarak bir trokar aracılığı ile hasta içine girebilen bir prob ile SLB lokalize edilebilir (38).

Güncel uygulamada intraoperatif gama prob uygulaması çoğunlukla mavi boya ile beraber uygulanır. SLB'nin %13'ü sadece gama proba, %1'i sadece mavi boya ve %86'sı ise her iki yöntemle saptanabilmiştir (39). Rutin uygulamada gama prob yardımı ile en fazla sayımlar alınan lenf bezleri eksize edilir. Yapılan çalışmalarda zemin aktivitenin 3 katı üstünde olan tüm lenf bezlerinin çıkartılması veya en yüksek lenf bezinin verdiği eks-vivo sayımın %10 üstündeki tüm lenf bezlerinin çıkarılması gibi kurallar kullanılmıştır. Ortalama 2-3 SLB çıkarılması optimal sonuç için yeterli olarak görülmektedir (40).

b. Intraoperatif Gama Kameralar

Intraoperatif gama problemler cerrahi işlem sırasında sayım elde ederek ve bunu ses uyararı ile birleştirerek SLB lokalizasyonu sağlamaya olanak verir. Meme kanserlerinde intraoperatif prob ile SLB saptama duyarlılığı %85 düzeyindedir (41). Ancak görsel veriler ile çalışan cerrahların görsel uyarıya ihtiyaç duyması intraoperatif küçük gama kameraların geliştirilmesi ile sonuçlanmıştır (42).

Intraoperatif kullanım için geliştirilmiş küçük gama kameralarda yarı-iletken kadmiyum tellürid (CdTe) ve kadmiyum çinko tellürid (CdZnTe) kristalleri kullanılabilir (36). Yarı-iletken kristallerin düşük voltajda uzun süre kullanımı polarizasyon fenomeni nedeni ile zaman içerisinde enerji duyarlılığında azalmaya neden olmaktadır. Bu sorunu engellemek için voltajın periyodik olarak kesilmesi ile yüksek performans sağlanmaktadır (43).

Küçük gama kameralarda standart kameralarda olduğu gibi sintilasyon kristalleri de kullanılabilir. Bunlar sodyum zenginleştirilmiş sezyum iyodür [CSI(Na)], civa iyodür (HG12) gibi kristaller ile yüksek çözünürlüklü foton çoğaltıcı tüp ya da pozisyona duyarlı diodların ortak kullanımı ile oluşturulmuş sintilasyon detektörleridir (35).

c. Gama Kameralar

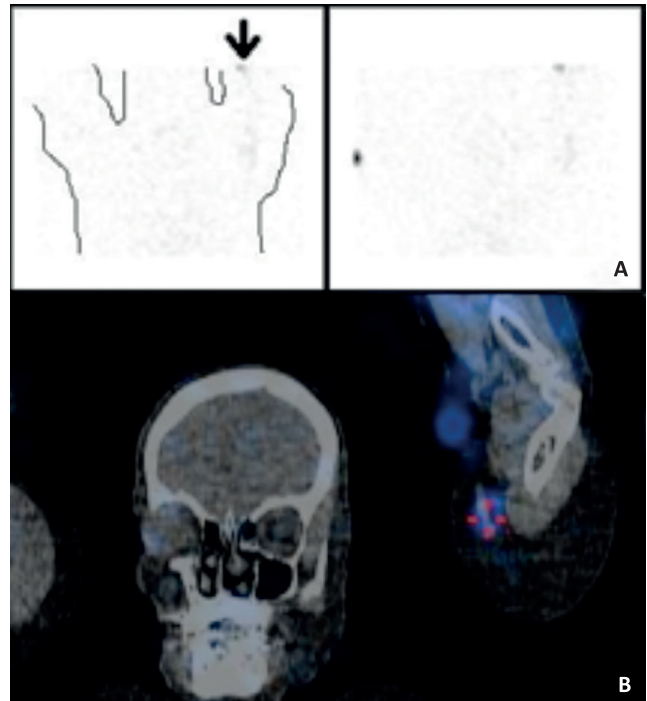
En yaygın olan gama kameralar Talyum ile zenginleştirilmiş sodyum iyodür kristallerine sahip kameralardır. Düşük enerjili genel kullanım ya da tercihan düşük enerjili yüksek çözünürlüklü kolimatörler kullanılarak görüntü alınır. Lezyonun drene olma olasılığı olan bütün lenf bezi bölgelerinin olabildiğince görüntü alanında kalmasının sağlanabilmesi için tercihan çift dedektörlü, görüntü alanı olabildiğince geniş kameralar ile çekim yapılması önerilir.

Dinamik Görüntüler

SLB görüntüleme kanser odağının çevresine yapılan enjeksiyonun hemen sonrasında alınan dinamik görüntüleme ile başlar. Dinamik görüntüler lezyon çevresindeki lenfatik kanalların görülmesine ve sentinel lenf nodlarının lokalizasyonunun saptanmasına olanak verir. Enjeksiyonun hemen sonrasında 128x128 matrikste 30-60 saniyelik görüntülerin kullanılan radyofarmasötiğe göre 10-20 dakika boyunca toplanması önerilir (7,44).

Malign melanomda lezyon çevresinde lenfatik kanalların yoğunluğunun arttığı bildirilmiştir (45). Bu nedenle deride lezyon çevresine yapılan intradermal uygulamalar sonrasında lenfatik drenaj hızla gerçekleşmektedir ve SLB görüntülemeye dinamik görüntüler alınması önemli bilgi verir (34). Malign melanom hastalarında dinamik lenfosintigrafi görüntülerinin mavi boyaya oranla yaklaşık olarak %20 daha doğru haritalamaya olanak verdiği bildirilmiştir (46). Ekstremitelerde enjeksiyonlarında ekstremitelerde lenf bezlerinin drene olacağı lenf bezi istasyonları bellidir ancak in-transit lenf nodlarının (popliteal ya da

epitroklear) saptanması için dinamik görüntülerin detaylı incelenmesi gerekir (Resim 1). Baş-boyun tümörlerinde lezyonun drene olma olasılığı olan birden fazla lenf bezi bölgesi vardır ve bu nedenle SLB bölgesine erken yönelimin belirlenmesi gerçek sentinel lenf bezinin saptanabilmesi açısından önem taşır. Benzer şekilde gövde üzerindeki malign melanomlar boyun bölgesine, bilateral aksillalara ya da inguinal bölge lenf nodlarına drene olabilir. Geç görüntülerde birden fazla bölgede lenf bezleri saptanabilir. Bu durumda drene olan ilk lenf bezinin saptanabilmesi dinamik görüntüler ile mümkündür (Resim 2). Baş-boyun ya da gövde lezyonlarının %14'ünde dinamik görüntüleme cerrahi planı değiştirmiştir (47). Ayrıca alınan dinamik görüntüler gerçek SLB/bezleri ile ikinci sıra (2. eşalon) lenf bezlerinin ayırt edilmesine olanak verir, deri kontaminasyonu gibi yalancı pozitif nedenlerin çalışma başında ayırt edilmesini sağlar. Meme kanserinde tümör çevresinin ve meme bezinin lenfatiklerden fakir olması nedeni ile peritümöral enjeksiyon sonrasında dinamik faz ile hastaların ancak üçte birinde lenfatik kanalların görülebildiği

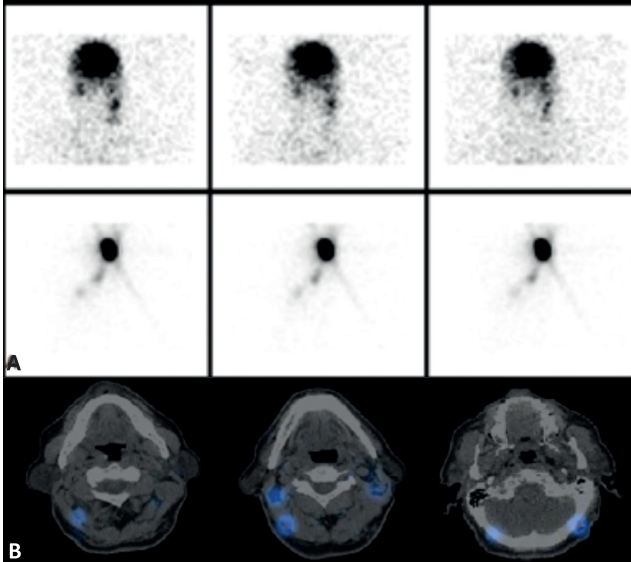


Resim 1. Sol ön kolda Brestlow kalınlığı 1,6 mm malign melanom 36 yaşında kadın hastaya cerrahi insizyon skarı çevresinden yapılan enjeksiyon sonrasında alınan dinamik görüntülerde epitroklear alanda odaksal radyoaktif madde akümülyasyonu saptandı (A). Alınan tek foton emisyon tomografisi/bilgisayar tomografisi görüntülerinde bu tutulumun damarda radyoaktif madde göllenmesi ile uyumlu olduğu görüldü (B)

bildirilmektedir. Martinez-Rodriguez ve ark. tarafından 161 meme kanseri hastasında peritümöral enjeksiyon sonrasında yapılan SLB görüntüleme çalışmasında alınan dinamik görüntülerin yaklaşık 1/3 hastada lenfatikleri gösterdiğini ve özellikle birden fazla lenf bezi saptanması durumunda dinamik görüntülerin faydalı olabileceği bildirilmiştir (48). Bu nedenle uygulama kılavuzlarında peritümöral enjeksiyon yapılması durumunda dinamik görüntüleme zorunlu değildir (49). Lezyon üzerindeki deriye intradermal enjeksiyon sonrasında bu oran %90'dan yüksektir (50,51). Meme kanseri için nükleer tıp uygulama kılavuzlarında da dinamik görüntülemenin SLB saptamada faydalı olabileceği bildirilmiştir (6).

Spot Görüntüleme

SLB görüntülemenin ikinci aşaması alınan planar spot görüntülerdir. Anterior, posterior ve lateral projeksiyonlarda, 256x256 matriste, 5 dakikalık spot görüntülerin alınması önerilir. Planar görüntüleme dinamik izlemin hemen ardından ve enjeksiyon sonrasında 1-3. saatlerde olmak üzere iki farklı zamanda yapılmalıdır. Alınan geç görüntüler, geç lokalize olabilecek lenf bezlerinin saptanması açısından önem taşır. İzlemin kolaylaştırılması ve daha önemli olarak



Resim 2. Oksipital bölge superiorunda skalp üzerinde malign melanom (Brestlow kalınlığı 2,5 mm) saptanan hastanın dinamik görüntüleri (A). (Üst satır: Anterior, alt satır: Posterior) Dinamik görüntülerde birden fazla lenf nodu bölgesinde multipl lenf nodunda radyoaktif madde tutulumu görüldü. Tek foton emisyon tomografisi/bilgisayar tomografisi görüntülerinde bilateral oksipital sentinel lenf nodu bezlerinde artmış radyoaktif madde tutulumları izlendi (B)

ameliyathane şartlarında cerrahın görüntüleme uyum sağlamasını kolaylaştırmak amacı ile görüntülerin vücut hatlarının belirlenmesini sağlayacak şekilde Kobalt-57 düzlemsel kaynak ile alınması önerilmektedir. Ancak düzlemsel kaynak kullanılarak alınan görüntülerde düşük düzeyde radyoaktivite tutan lenf nodlarının atlanabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (52). Düzlemsel kaynak yerine belirli anatomik noktaların (diz, kalça, dirsek, sternum, angulus mandibula vb.) ve lateralizasyon sağlamak amacı ile örneğin; hastanın sağının nokta kaynak ile işaretlenmesi de görüntülerin yorumlanmasını kolaylaştırır. Spot görüntülerin lezyonu drene etme olasılığı olan bütün lenf bezi bölgelerini (örneğin; sırt bölgesinde malign melanom lezyonu olması durumunda boyundan kasıklara kadar bütün gövdenin görüntüleri alınmalıdır) içerecek şekilde ve olabildiğince hastalara cerrahi pozisyon verildikten sonra alınması önerilir. Böylece deri üzerinden doğru SLB işaretlemesi yapılabilir. Bu işaretleme sırasında ilk görülen lenf bezinin ikinci ya da üçüncü eşalon lenf bezlerinin ayırt edilmesi ve deri üzerine işaretlerin bu sırada belirtecek şekilde konulması cerrahi planı değiştirebileceği için önem taşır. Planar görüntülerin değerlendirilmesinde dikkat edilmesi gereken önemli bir nokta da enjeksiyon yerinin lenfatiklere yakın olması durumudur. Enjekte edilen yüksek radyoaktif maddenin etkisi ile bazı lenf bezlerinin belirlenmesi zor olabilir. Lateral ve oblik görüntüler enjeksiyon yeri-lenf bezi ayrımının yapılmasını sağlayabilir.

SPECT ve SPECT/BT Görüntüleme

Kesitsel görüntüleme SLB sintigrafisinin duyarlılığının artırılmasını sağlar. Planar görüntüler ile karşılaştırıldığında 3 boyutlu bu görüntülerin çözünürlüğü daha yüksektir. Günümüzde tek foton emisyon tomografisi/bilgisayar tomografisi (SPECT/BT) yapan kameraların yaygınlaşması ile füzyon görüntüleme SPECT görüntülemenin yerini almıştır. Görüntülerin BT bileşeninden elde edilen atenüasyon düzeltme ile düşük düzeyde radyoaktif madde tutulumu gösteren lenf bezlerinin de saptanması, bu lenf bezlerinin enjeksiyon aktivitesinden ayırt edilmesi mümkün olabilir. Planar görüntülere ek olarak SLB derinliğinin belirlenmesinde yardımcı olur. Hibrit görüntülerden elde edilen anatomik yerleşim bilgisi cerrahın lenf bezine yaklaşım planını değiştirebilir. Kesitsel görüntülerin 360° kapsayacak şekilde 3° açılama ile alınması ve her bir basamakta en az 20-25 saniye görüntü toplanması önerilir. Görüntü işleminin de iteratif rekonstrüksiyon yöntemleri ile

yapılması önerilir (7). Görüntüler değerlendirilirken füzyon görüntüleri mutlaka gözden geçirilmeli ve bu görüntülerin cerrahi ekibe iletimi sağlanmalıdır. SPECT görüntülerinin 3 boyutlu rekonstrüksiyonu düşük intensitede lenf nodlarının saptanabilmesi ya da birden fazla lenf bezi varlığında bunların doğru lokalizasyonunun belirlenmesi açısından çok değerli olup, cerrahi öncesinde bu görüntülerin de ayrıntılı incelemesinin ihmal edilmemesi gerekir.

SPECT/BT, konvansiyonel görüntülemeye oranla yalancı pozitifliklerin büyük oranda azalmasını sağlar. Elde edilen anatomik görüntüler deri üzerindeki kontaminasyon noktalarının ayırt edilmesini sağlar, böbrek gibi radyoaktif madde konsantre eden organların ya da lenfatik göllenme alanları ile lenf nodlarının ayırt edilmesine olanak verir (53).

Gövdede yerleşik malign melanom hastalarında nadiren de olsa SLB intraabdominal ya da retroperitoneal bölgede bulunabilir. Derin yerleşimleri nedeni ile bu lenf nodlarının planar görüntüler ile lokalizasyonu zor olabilir. SPECT/BT görüntüleri hem derin yerleşimli bu lezyonların saptanmasında yardımcı olur. Hem de lezyonun tam anatomik yerleşimini belirlediği için cerrahi planın daha doğru yapılmasını sağlar (54). Gövde yerleşimli malign melanomlarda dinamik görüntüler ile birlikte alınan SPECT/BT görüntüleri SLB ya da bezlerinin drene olduğu bölgeleri ayrıntılı olarak gösterebilir. Her bir bölgedeki lenf bezi sayısını, derinliğini ve anatomik komşuluğunu gösterebilir (Resim 2). Even-Sapir ve ark.'nın çalışmalarında ekstremitelerde malign melanomlarında SPECT/BT'nin avantajı olmamakla birlikte baş-boyun ve gövde malign melanomlu hastalarda SPECT/BT görüntüleme ile daha fazla sayıda ve daha farklı alanlarda SLB saptandığı bildirilmiştir (55). Stoffels ve ark. tarafından 264 hasta üzerinde yapılmış bir çalışmada malign melanom hastalarında SPECT/BT ile SLB saptanması durumunda 4 yıllık hastaliksız sağkalım konvansiyonel görüntülemeye oranla anlamlı yüksek (SPECT/BT: %93 lenfosintigrafi: %79,2) olup, bu hastalarda lokal nüks hızı %6,8 (lenfosintigrafi: %23,8) bulunmuştur (56). SPECT/BT görüntüleri enjeksiyon yerinin lenfatik drenaj bölgesine yakın olduğu durumlarda bu yüksek radyoaktivite nedeni ile maskelenen lenf bezlerinin saptanmasına yardımcıdır. Atenüasyon düzeltme yapılmış 3D rekonstrüksiyon görüntülerinin ayrıntılı incelenmesi ile normalde yalancı negatiflik nedeni olan bu sorun ortadan kalkmaktadır (37). Lerman ve ark.'nın 157 lokalileri evre meme kanseri hastasında yaptığı bir çalışmada konvansiyonel görüntülemeye ek olarak SPECT/BT ile %15

hastada başta internal mammaryel lenf nodları olmak üzere yeni odakların saptandığını, %17 hastada 3. düzey aksiller lenf bezlerinde tutulum olduğu, %3 hastada ise intermammaryen ya da interpektoral alan gibi atipik lokalizasyonların belirlenmesini sağladığı bildirilmiştir (57). Bir başka çalışmada SPECT/BT kullanılarak %42 hastada başka bir sentinel bezin de saptandığı raporlanmıştır (58). Bu çalışmada SPECT/BT'nin özellikle internal mammaryel, interpektoral, parasternal ya da supraklaviküler lenf bezi lokalizasyonunun saptanmasını sağlamış ve böylelikle cerrahi yaklaşımı değiştirdiği vurgulanmıştır (58). İnternal mammaryel lenf bezi diseksiyonunun her merkez tarafından yapılmadığı göz önünde bulundurulduğunda SPECT/BT'nin katkısının sınırlı olacağını bildiren yayınlar da vardır. Meme kanserli hastalar üzerinde yapılmış 11 çalışmanın meta-analizinde SPECT/BT kullanıldığında SLB saptamadaki doğruluğun %63-88'den %89-97'ye yükseldiği; ancak verdiği radyasyon dozu da göz önünde bulundurularak seçilmiş olgularda uygulanmasının daha doğru olacağı bildirilmiştir (59). İnterabdominal hastalıklarda lenf bezi haritalamanın ve cerrahinin daha karmaşık olması nedeni ile SLB saptamada 3 boyutlu görüntülemenin yeri daha fazladır. Servikal kanserli hastalarda cerrahi öncesinde SPECT/BT yapılması durumunda cerrahi süresinin 25 dakika kıaldığı bildirilmiştir (60). Serviks kanseri nedeni ile SLB görüntülemesi yapılmış 8 çalışmanın meta-analizinde ortalama SLB saptama oranı konvansiyonel lenfosintigrafi için %85,3 iken SPECT/BT'de %98,6 bulunmuştur (61). Serviks kanseri olgularında SLB ile nodal evre belirlemede duyarlılık ve özgüllük %93 ve %100 olup, pozitron emisyon tomografisi/BT sonuçları ile birlikte değerlendirildiğinde duyarlılığın ve negatif öngörü değerinin yükseldiği bildirilmiştir (62).

Özet olarak konvansiyonel görüntüler ile SLB saptanmadığında, derin lenfatiklere (pelvis, mediasten ya da abdomen gibi) geçiş olduğunda ya da baş-boyun bölgesi gibi karmaşık anatomi varlığında birden fazla sayıda ve bölgede lenf bezi görüntülendiğinde SPECT/BT görüntüleme mutlaka yapılmalıdır.

Sonuç

SLBB pek çok tümörde uygulama alanı bulan lenf bezi örnekleme yöntemidir. Yöntemin yaygınlaşması erken evre hastaların gereksiz agresif cerrahilere maruz kalmasını engelleyerek doğru evrelenmesini sağlamaktadır. Son yıllarda gelişen hibrit görüntüleme radyofarmasötikleri, SPECT/BT ve intraoperatif

görüntüleme cihazları SLBB başarısını belirgin olarak arttırmıştır. Yöntemin yapılacak randomize çalışmalarla klinik kılavuzlarda kabulünün artması beklenmektedir.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Tanis PJ, Nieweg OE, Valdés Olmos RA, Th Rutgers EJ, Kroon BB. History of sentinel node and validation of the technique. *Breast Cancer Res* 2001;3:109-112.
2. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977;39:456-466.
3. Chiappa S, Uslenghi C, Bonadonna G, Marano P, Ravasi G. Combined testicular and foot lymphangiography in testicular carcinomas. *Surg Gynecol Obstet* 1966;123:10-14.
4. Morton DL, Wen DR, Wong JH, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992;127:392-399.
5. Christensen B, Blichert-Toft M, Siemssen OJ, Nielsen SL. Reliability of axillary lymph node scintiphotography in suspected carcinoma of the breast. *Br J Surg* 1980;67:667-668.
6. Giammarile F, Alazraki N, Aarsvold JN, et al. The EANM and SNMMI practice guideline for lymphoscintigraphy and sentinel node localization in breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40:1932-1947.
7. Bluemel C, Herrmann K, Giammarile F, et al. EANM practice guidelines for lymphoscintigraphy and sentinel lymph node biopsy in melanoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:1750-1766.
8. Giammarile F, Bozkurt MF, Cibula D, et al. The EANM clinical and technical guidelines for lymphoscintigraphy and sentinel node localization in gynaecological cancers. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41:1463-1477.
9. Alkureishi LW, Burak Z, Alvarez JA, et al. Joint practice guidelines for radionuclide lymphoscintigraphy for sentinel node localization in oral/oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36:1915-1936.
10. Coit DG, Thompson JA, Algazi A, et al. NCCN Guidelines Insights: Melanoma, Version 3.2016. *J Natl Compr Canc Netw* 2016;14:945-958.
11. Koh WJ, Greer BE, Abu-Rustum NR, et al. Cervical Cancer, Version 2.2015. *J Natl Compr Canc Netw* 2015;13:395-404.
12. Pfister DG, Spencer S, Brizel DM, et al. Head and Neck Cancers, Version 1.2015. *J Natl Compr Canc Netw* 2015;13:847-855.
13. Abdollahi A, Jangjoo A, Dabbagh Kakhki VR, et al. Factors affecting sentinel lymph node detection failure in breast cancer patients using intradermal injection of the tracer. *Rev Esp Med Nucl* 2010;29:73-77.
14. Pandit-Taskar N, Dauer LT, Montgomery L, St Germain J, Zanzonico PB, Divgi CR. Organ and fetal absorbed dose estimates from 99mTc-sulfur colloid lymphoscintigraphy and sentinel node localization in breast cancer patients. *J Nucl Med* 2006;47:1202-1208.
15. Buscombe J, Paganelli G, Burak ZE, et al. Sentinel node in breast cancer procedural guidelines. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34:2154-2159.
16. Klausen TL, Chakera AH, Friis E, Rank F, Hesse B, Holm S. Radiation doses to staff involved in sentinel node operations for breast cancer. *Clin Physiol Funct Imaging* 2005;25:196-202.
17. Glass EC, Basinski JE, Krasne DL, Giuliano AE. Radiation safety considerations for sentinel node techniques. *Ann Surg Oncol* 1999;6:10-11.
18. Mariani G, Moresco L, Viale G, et al. Radioguided sentinel lymph node biopsy in breast cancer surgery. *J Nucl Med* 2001;42:1198-1215.
19. Glass EC, Essner R, Morton DL. Kinetics of three lymphoscintigraphic agents in patients with cutaneous melanoma. *J Nucl Med* 1998;39:1185-1190.
20. Vera DR, Wallace AM, Hoh CK, Mattrey RF. A synthetic macromolecule for sentinel node detection: (99m)Tc-DTPA-mannosyl-dextran. *J Nucl Med* 2001;42:951-959.
21. van den Berg NS, Brouwer OR, Klop WM, et al. Concomitant radio- and fluorescence-guided sentinel lymph node biopsy in squamous cell carcinoma of the oral cavity using ICG-(99m) Tc-nanocolloid. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012;39:1128-1136.
22. van der Vorst JR, Schaafsma BE, Verbeek FP, et al. Randomized comparison of near-infrared fluorescence imaging using indocyanine green and 99(m) technetium with or without patent blue for the sentinel lymph node procedure in breast cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2012;19:4104-4111.
23. Gray RJ, Pockaj BA, Roarke MC. Injection of (99m)Tc-labeled sulfur colloid the day before operation for breast cancer sentinel lymph node mapping is as successful as injection the day of operation. *Am J Surg* 2004;188:685-689.
24. Mariani G, Erba P, Manca G, et al. Radioguided sentinel lymph node biopsy in patients with malignant cutaneous melanoma: the nuclear medicine contribution. *J Surg Oncol* 2004;85:141-151.
25. Nieweg OE, Estourgie SH, van Rijk MC, Kroon BB. Rationale for superficial injection techniques in lymphatic mapping in breast cancer patients. *J Surg Oncol* 2004;87:153-156.
26. Hindié E, Groheux D, Espie M, et al. [Sentinel node biopsy in breast cancer]. *Bull Cancer* 2009;96:713-725.
27. Shoaib T, Soutar DS, Prosser JE, et al. A suggested method for sentinel node biopsy in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 1999;21:728-733.
28. Perrone AM, Casadio P, Formelli G, et al. Cervical and hysteroscopic injection for identification of sentinel lymph node in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2008;111:62-67.

29. Ballester M, Dubernard G, Rouzier R, Barranger E, Darai E. Use of the sentinel node procedure to stage endometrial cancer. *Ann Surg Oncol* 2008;15:1523-1529.
30. Robova H, Charvat M, Strnad P, et al. Lymphatic mapping in endometrial cancer: comparison of hysteroscopic and subserosal injection and the distribution of sentinel lymph nodes. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19:391-394.
31. Altgassen C, Pagenstecher J, Hornung D, Diedrich K, Hornemann A. A new approach to label sentinel nodes in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2007;105:457-461.
32. Cheng G, Kurita S, Torigian DA, Alavi A. Current status of sentinel lymph-node biopsy in patients with breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38:562-575.
33. Uren RF, Howman-Giles RB, Thompson JF, Roberts J, Bernard E. Variability of cutaneous lymphatic flow rates in melanoma patients. *Melanoma Res* 1998;8:279-282.
34. Chakera AH, Hesse B, Burak Z, et al. EANM-EORTC general recommendations for sentinel node diagnostics in melanoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36:1713-1742.
35. Guided intraoperative scintigraphic tumour targeting (GOSTT) : implementing advanced hybrid molecular imaging and non-imaging probes for advanced cancer management. Vienna: International Atomic Energy Agency; 2014.
36. Heller S, Zanzonico P. Nuclear probes and intraoperative gamma cameras. *Semin Nucl Med* 2011;41:166-181.
37. Vermeeren L, Klop WM, van den Brekel MW, Balm AJ, Nieweg OE, Valdés Olmos RA. Sentinel node detection in head and neck malignancies: innovations in radioguided surgery. *J Oncol* 2009;2009:681746.
38. van Oosterom MN, Simon H, Mengus L, et al. Revolutionizing (robot-assisted) laparoscopic gamma tracing using a drop-in gamma probe technology. *Am J Nucl Med Mol Imaging* 2016;6:1-17.
39. Estourgie SH, Nieweg OE, Valdés Olmos RA, Hoefnagel CA, Kroon BB. Review and evaluation of sentinel node procedures in 250 melanoma patients with a median follow-up of 6 years. *Ann Surg Oncol* 2003;10:681-688.
40. Dutta R, Kluftringer A, MacLeod M, Kindrachuk G, Baliski C. Revisiting the "10% rule" in breast cancer sentinel lymph node biopsy: an approach to minimize the number of sentinel lymph nodes removed. *Am J Surg* 2012;203:623-627.
41. Tafra L, McMasters KM, Whitworth P, Edwards MJ. Credentialing issues with sentinel lymph node staging for breast cancer. *Am J Surg* 2000;180:268-273.
42. Ozkan E, Eroglu A. The Utility of Intraoperative Handheld Gamma Camera for Detection of Sentinel Lymph Nodes in Melanoma. *Nucl Med Mol Imaging* 2015;49:318-320.
43. Tsuchimochi M, Hayama K. Intraoperative gamma cameras for radioguided surgery: technical characteristics, performance parameters, and clinical applications. *Phys Med* 2013;29:126-138.
44. Bozkurt MF. Sentinel Lenf Nodu Görüntüleme ve Lenfatik Haritalama. *Nükleer Tıp Seminerleri* 2016;1:42-48.
45. Conway WC, Faries MB, Nicholl MB, et al. Age-related lymphatic dysfunction in melanoma patients. *Ann Surg Oncol* 2009;16:1548-1552.
46. Gennari R, Bartolomei M, Testori A, et al. Sentinel node localization in primary melanoma: preoperative dynamic lymphoscintigraphy, intraoperative gamma probe, and vital dye guidance. *Surgery* 2000;127:19-25.
47. Reintgen D, Albertini J, Berman C, et al. Accurate Nodal Staging of Malignant Melanoma. *Cancer Control* 1995;2:405-414.
48. Martinez-Rodriguez I, De Arcocha Torres M, Banzo I, et al. Evaluation of the contribution of the dynamic phase of lymphoscintigraphy to the detection of sentinel lymph node in breast cancer. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2013;57:296-300.
49. Borgstein PJ, Pijpers R, Comans EF, van Diest PJ, Boom RP, Meijer S. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: guidelines and pitfalls of lymphoscintigraphy and gamma probe detection. *J Am Coll Surg* 1998;186:275-283.
50. Lee AC, Keshtgar MR, Waddington WA, Ell PJ. The role of dynamic imaging in sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Eur J Cancer* 2002;38:784-787.
51. Doting MH, Stiekema HM, de Vries J, et al. Immediate dynamic lymphoscintigraphy delivers no additional value to lymphoscintigraphy 3 hr after tracer injection in sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients. *J Surg Oncol* 2007;95:469-475.
52. Minato M, Hirose C, Sasa M, Nishitani H, Hori A, Morimoto T. Axillary 3D CT imaging with lymphoscintigraphy is useful for sentinel node biopsy in breast cancer. *Anticancer Res* 2003;23:2935-2940.
53. Valdes Olmos RA, Rietbergen DD, Vidal-Sicart S, Manca G, Giammarile F, Mariani G. Contribution of SPECT/CT imaging to radioguided sentinel lymph node biopsy in breast cancer, melanoma, and other solid cancers: from "open and see" to "see and open". *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2014;58:127-139.
54. Uren RF, Howman-Giles R, Thompson JF. Patterns of lymphatic drainage from the skin in patients with melanoma. *J Nucl Med* 2003;44:570-582.
55. Even-Sapir E, Lerman H, Lievshitz G, et al. Lymphoscintigraphy for sentinel node mapping using a hybrid SPECT/CT system. *J Nucl Med* 2003;44:1413-1420.
56. Stoffels I, Boy C, Poppel T, et al. Association between sentinel lymph node excision with or without preoperative SPECT/CT and metastatic node detection and disease-free survival in melanoma. *JAMA* 2012;308:1007-1014.
57. Lerman H, Metser U, Lievshitz G, Sperber F, Shneebaum S, Even-Sapir E. Lymphoscintigraphic sentinel node identification in patients with breast cancer: the role of SPECT-CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006;33:329-337.
58. van der Ploeg IM, Nieweg OE, Kroon BB, et al. The yield of SPECT/CT for anatomical lymphatic mapping in patients with breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36:903-909.

59. Vercellino L, Ohnona J, Groheux D, et al. Role of SPECT/CT in sentinel lymph node detection in patients with breast cancer. *Clin Nucl Med* 2014;39:431-436.
60. Hoogendam JP, Hobbelenk MG, Veldhuis WB, Verheijen RH, van Diest PJ, Zweemer RP. Preoperative sentinel node mapping with (99m)Tc-nanocolloid SPECT-CT significantly reduces the intraoperative sentinel node retrieval time in robot assisted laparoscopic cervical cancer surgery. *Gynecol Oncol* 2013;129:389-394.
61. Hoogendam JP, Veldhuis WB, Hobbelenk MG, Verheijen RH, van den Bosch MA, Zweemer RP. 99mTc SPECT/CT Versus Planar Lymphoscintigraphy for Preoperative Sentinel Lymph Node Detection in Cervical Cancer: A Systematic Review and Metaanalysis. *J Nucl Med* 2015;56:675-680.
62. Papadia A, Gasparri ML, Genoud S, Bernd K, Mueller MD. The combination of preoperative PET/CT and sentinel lymph node biopsy in the surgical management of early-stage cervical cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2017.



Sentinel Lenf Düğümü Biyopsisinin Patolojik İncelenmesi

Pathological Examination of Sentinel Lymph Node Biopsy

Tülay Canda

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Sentinel lenf düğümü biyopsisi (SLDB), günümüzde daha çok erken evre, klinik olarak nod negatif meme kanserlerinin aksiller lenf düğümü evrelemede, birçok merkezde uygulanan doğruluk oranı yüksek, standart bir yöntemdir. SLDB'sinde metastaz yönünden güvenilir sonuçların elde edilmesi için ayrıntılı patolojik inceleme yöntemleri uygulanmaktadır. Günümüzde histopatolojik inceleme yöntemlerine ait standart protokol bulunmamaktadır.

Bu yazıda, ilgili kaynakların ışığında, ayrıca yaklaşık 20 yıllık kendi deneyimiz ile birlikte patolojik inceleme yöntemleri sunulmuştur. SLDB'sinin patolojik incelenmesi operasyon sırasında ve operasyon sonrasında olmak üzere iki aşamada yapılmaktadır. İntraoperatif incelemede sıklıkla frozen, imprint yöntemleri uygulanmaktadır. Postoperatif incelemede mikrometastazların, izole hücre metastazlarının saptanması için ayrıntılı kesitlerden aralıklı kesit ve immünohistokimya uygulanmaktadır. SLDB'nin patoloji laboratuvarına ulaştığı andan, sonuç rapor edilinceye dek her aşaması, bu konuda deneyimli patoloji uzmanının sorumluluğundadır. Patoloji raporu net, açık, anlaşılır olmalı, metastazların patolojik evrelemesi doğru olarak yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Sentinel lenf düğümü biyopsisi, operasyon sırasında inceleme, operasyon sonrası inceleme, frozen, imprint, immünohistokimya, mikrometastaz, izole hücre metastazi, patolojik N evrelemesi

Abstract

Sentinel lymph node biopsy SLNB is a standardized method with a high accuracy rate, which is currently applied in many centers at the stage of axillary lymph node involvement of early stage, clinically node-negative breast cancers. Detailed pathological examination methods are applied to obtain reliable results in terms of metastasis in SLNB. Currently there is no standard protocol for histopathological examination methods.

In this article, pathological examination methods are presented with the light of the relevant literature and about 20 years' of our own experience. Pathological examination of the SLNB is performed during the operation and after the operation. Frequently frozen, imprint methods are applied in intraoperative examinations. For the detection of micrometastases and isolated cell metastases in postoperative examination, detailed interval sections and immunohistochemistry are applied. It is the responsibility of the experienced pathologist in every stage, from the arrival of SLNB until the outcome is reported. The pathology report should be clear, understandable, and pathologic staging of metastases should be done correctly.

Keywords: Sentinel lymph node biopsy, intraoperative examination, postoperative examination, frozen, imprint, immunohistochemistry, micrometastasis, isolated cell metastasis, pathological N stage

Giriş

Meme kanserleri kadınlarda görülme sıklığı ve kanserden ölüm nedenleri içinde ilk sıralarda yer almaktadır.

Meme kanserlerinde hastalığın evresini belirlemede aksiller lenf düğümlerinin (ALD) durumu, uygun tedavi protokollerinin seçiminde, sağkalım sürecinin belirlenmesinde en önemli prognostik faktörlerdendir (1).

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Tülay Canda, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

E-posta: tulay.canda@deu.edu.tr

©Telif Hakkı 2017 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Mamografinin tarama amaçlı kullanılmasıyla invaziv kanserler daha erken evrede tanınmaya başlamış, ALD metastazları azalmış, *in situ* duktal karsinom olguları artmıştır. Bu bağlamda erken evre meme kanserlerinde, mastektomi ve aksiller diseksiyon yöntemleri sorgulanmaya başlamıştır.

Meme kanserlerinde önce meme koruyucu cerrahi, daha sonra da aksilla koruyucu cerrahi gündeme gelmiştir. Aksiller diseksiyonda doğru evreleme için en az 10 lenf düğümü çıkartılması gerekmektedir (1).

Koruyucu cerrahinin amacı organ kaybını minimal düzeye indirmek, postoperatif komplikasyon ve morbiditeyi azaltmaktır.

Aksillayı koruyucu cerrahi, sentinel lenf düğümü (SLD) "bekçi lenf düğümü" tanımlaması ile gündeme gelmiştir. Solid organ kanserlerinde, tümör hücrelerinin ilk ulaştığı lenf düğümü SLD, yapılan işlem sentinel lenf düğümü biyopsisi (SLDB) olarak tanımlanmıştır (2,3). SLD'nin yerini belirlemek için ilk kez 70'li yıllarda Cabanas, penis tümörlerinde mavi boya tekniğini kullanmış, 90'lı yıllarda Morton malign melanom olgularında, Giuliano meme kanserlerinde uygulamıştır. 1993'te Krag ve ark. peritümöral alana Tc-99m sülfürkolloid enjekte ederek SLD'yi gamma prob ile saptamışlardır (2,3,8). 1994 yılında Giuliano ve ark. meme kanserinde ilk kez intraoperatif SLDB ve lenfatik haritalamayı uygulamış, bu uygulama ALD'nin rolünü önemli ölçüde değiştiren bir potansiyel olarak tanımlanmıştır (4).

SLD'nin yerinin doğru olarak saptanmasında değişik enjeksiyon yöntemleri, radiokolloid, metilen mavisi, gamma prop uygulanmaktadır (2,5). Birçok merkezde mavi boya ve radyokolloid birlikte uygulanmakta (5,6,7) ve SLD saptanmasında başarı oranını arttırmaktadır.

SLD'nde metastaz yönünden güvenilir sonuçların elde edilmesi için ayrıntılı patolojik inceleme yöntemlerine gereksinim doğmuştur.

Yayınlanmış çalışmalarda, ALD yapılan ve yapılmayan olgularda ortalama yaşam süreci, hastaliksız sağkalım, bölgesel kontrol açısından istatistiksel fark olmadığı, SLDB'nin klinik olarak nod negatif hastalarda güvenli ve efektif olduğu, aksiller diseksiyona gerek olmadığı belirtilmektedir (8,9).

Günümüzde SLDB erken evre, klinik olarak nod negatif meme kanserlerinin ALD evrelemede, birçok merkezde uygulanan doğruluk oranı yüksek, yanlış negatiflik oranı düşük olan idel evreleme yöntemi, altın standart olarak yerini almıştır (3,10,11,12,13,14).

SLDB'si uygulama alanına, neoadjuvan kemoterapi (neoad.KT) sonrası lokal ileri evre meme kanserleri,

duktal karsinoma *in situ* (DKİS) ve erkek meme kanserleri eklenmiştir.

Lokal ileri evre, klinik olarak ALD pozitif meme kanserlerinde neoad.KT sonrası, ALD'de %30-70 patolojik tam yanıt görüldüğü ve bu hastalara SLDB'si yapılabileceği gündeme gelmiştir (15). Yapılan çalışmalarda, neoad.KT sonrası, klinik olarak nod negatif hastalarda SLDB'nin saptanma başarısı %89-93,5 arasında değişmektedir (16,17,18,19,20). Yanlış negatiflik %11,1-20,8 olarak bulunmuştur (16,17,18,19,20).

DKİS olgularında, invaziv odak olma olasılığı nedeniyle SLDB'si yapılması ilgi görmüş (21), tru-cut (cor) biyopside, invaziv kanser riski yüksek olanlar ya da mastektomi düşünülen olgulara SLDB'si önerilmiştir (22,23). Erkeklerde meme kanseri çok az görülmekte ve meme kanserlerinin yaklaşık %1'ini oluşturmaktadır. Erkeklerde görülen meme kanserlerinde de SLDB'si yapılmaktadır, bu konu ile ilgili veriler kuşkusuz kadınlardaki meme kanserleri verileri kadar fazla değildir. Yayınlanmış çalışmalarda, erkek meme kanserinde SLD'yi saptama başarısı %97 olarak bildirilmiş (24) ve erkeklerde erken evre meme kanserlerinde SLDB'nin kadın meme kanserlerindeki gibi güvenle uygulanabileceği belirtilmiştir (25).

ALD'lerinin, SLD'nin durumunun belirlenmesinde klinik, görüntüleme yöntemleri olmakla birlikte altın standart histopatolojik incelemedir (1). Bu nedenle SLDB'sinin patolojik değerlendirmesi oldukça önemlidir.

Sentinel Lenf Dügümünün Patolojik Değerlendirilmesi

SLDB'nin günlük uygulama alanında yerini alması ile patolojlar, doğru ve güvenilir tanı için SLDB'yi incelemelerini daha ayrıntılı olarak yapmaya başlamış ve metastazları saptama yöntemlerini geliştirmişlerdir. Yine de bazı merkezlerde SLDB'si incelemelerinin sentinel dışı lenf düğümleri (NSLD) gibi yapıldığı bildirilmektedir (1). Günümüzde SLD'nin patolojik incelenmesinde optimal, standart yöntem bulunmamaktadır (3,26). İki yüz kırk patoloji laboratuvarının katıldığı "European Working Group for Breast Screening Pathology" çalışma grubunda inceleme yöntemleri araştırılmış, oldukça farklı yöntemler olduğu görülmüş, fikir birliği, protokol oluşamamıştır (5). SLDB'si patoloji laboratuvarına ulaştığı andan, rapor sonuçlanıncaya dek her aşamasında özellik gerektirir ve patoloğun sorumluluğundadır. SLDB'nin patolojik incelenmesi; ilgili kaynaklar, kendi deneyimlerimiz [Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesinde (DEÜTF)] ışığında ele alınmıştır. DEÜTF'de SLDB uygulamasına

Ekim 1998 yılında başlanmıştır ve o tarihten bu yana rutin olarak uygulanmaktadır.

SLDB'nin patolojik incelenmesi/değerlendirilmesi operasyon sırasında (intraoperatif) ve operasyon sonrasında (postoperatif) olmak üzere 2 aşamada yapılmaktadır.

SLDB'sinin Operasyon Sırasında Değerlendirilmesi

SLDB'nin intraoperatif değerlendirilmesinde optimal yöntem ile ilgili fikir birliği, protokol bulunmamaktadır (27).

İntraoperatif Tanıda Uygulanan Yöntemler

1. Makroskopik inceleme,
2. Sitolojik değerlendirme - imprint, kazıma, kombine (imprint+kazıma),
3. Frozen kesit,
4. Hızlı immünohistokimyasal (İHK) yöntem,
5. Moleküler yöntemler,

Birçok merkezde ve DEÜTF Patoloji Anabilim Dalı'nda hızlı İHK ve moleküler yöntemler dışındaki incelemeler rutin olarak uygulanmaktadır.

Makroskopik inceleme: Radyonüklit içeren kolloid kullanılmışsa (çoğu merkezde kullanılmaktadır), palpasyon ile incelemede radyasyon güvenliği için endişe edilmemesi, bunun önemli bir risk oluşturmayacağı belirtilmektedir, ancak yine de incelemenin bu aşamasının gebe kadınlar tarafından yapılmaması önerilmektedir (1). Bazen SLD ile birlikte, SLD'lerine bitişik olan palpabl NSLD'de gönderilmektedir.

Lenf düğümlerinin çevresinde yağ dokusu bulunur (Resim 1, 2). Çevresindeki yağ dokusundan ayrılır, lenf düğümlerinin sayısı, boyutları (3 boyutlu) (28) ölçülür (Resim 2), biri birine karıştırılmadan kodlanır ve her biri ayrı ayrı incelenerek işleme alınır. Mavi boya kullanılmış ise, birden çok lenf düğümlerinden mavi boyalı olanı SLD olup özellikle belirlenmeye çalışılır, mavi boya grimsi antrakotik görünümlü lenf düğümünden ayırmasına yardımcı olur (1).

Lenf düğümleri, birçok merkezde uygulandığı gibi, 3-4 mm ve daha kalın ise, her biri keskin bistürü ile hilusdan geçen, uzun eksene paralel kesi ile ortadan ikiye bölünür, kesit yüzlerinde solid, gri-beyaz alanlar aranır, bu alanlar metastazı belirleme açısından önem gösterir. Makrometastaz hemen tanınır, çok küçük boyutlu metastazlar açısından özellikle de subkapsüler alan dikkatlice incelenmelidir. Hilusdaki yağlı değişiklikler tanımlanır. Hilusdan geçen ilk kesitlerde makroskopik

görünür metastaz yok ise 3-4 mm'den kalın olan lenf düğümleri olabildiğince ince 2 mm'yi (2000 µm) geçmeyen aralar ile yine uzun eksene paralel dilimlenir, dikkatlice incelenir (3,4,11,28,29,30,31,32,33). Çoğunlukla hilusda yağlı değişiklikler geniş yer kaplar, frozen kesit için de sorun yaratacağından bu alan kortikal grimsi alandan kesilerek ayrılır (Resim 3).

Sitolojik Değerlendirme

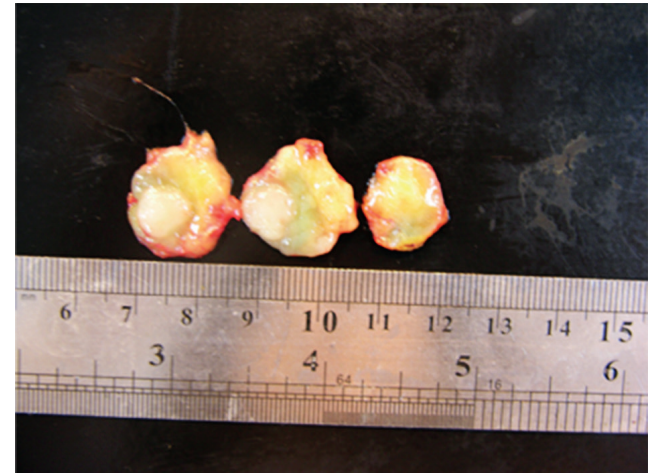
İmprint dokundurma, basma: İmprint (dokundurma, basma), dokunun kesit yüzünün lam (preparat) üzerine dokundurulması ile hücrelerin elde edilmesi işlemidir.

Dilimlenen lenf düğümünün kesit yüzünden imprint yapılır (11,34,35).

Hilusdan geçen ilk kesitte metastaz kuşkusu varsa, bu



Resim 1. İnteroperatif tanı için gönderilen, yağ dokusu ile çevrili sentinel lenf düğümü



Resim 2. Sentinel lenf düğümünün dilimlenmiş kesit yüzleri. Yağ dokusu içinde 8 mm çaplı lenf düğümü bulunmaktadır

kesit yüzü lamın ayrı ayrı 2 alanına birer kez dokundurular, hücrelerin lama düşmesi sağlanır, hızlıca boyanarak mikroskopta incelenir, tümör hücreleri görülünce (Resim 4) sonuç bildirilir, intraoperatif işlem burada sonlandırılır. Tüm bu aşama yaklaşık 3-4 dakikalık sürede tamamlanır.

Hilusdan geçen ilk kesitte makroskopik metastaz görünümü yok ise, dilimlenen lenf düğümünün her bir kesit yüzünden imprint yapılmalıdır, bu da metastaz görülme oranını arttırır (1). Bu olgularda subkapsüler bölgenin lama dokundurulmasına özen gösterilmelidir. Subkapsüler bölgedeki tümör hücreleri preparata daha fazla düşerler (34).

İmprint sitolojide yanlış pozitiflik hemen hemen yok denecek kadar azdır, eldiven ve bistürü ucundan kontaminasyon engellenmelidir (14). Kontaminasyonu önlemek için her zaman kullanılmamış eldiven ve bistürü ucu ile çalışılmalıdır.

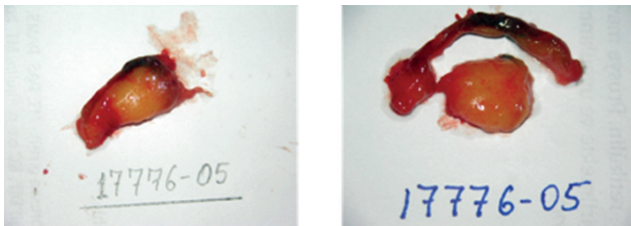
İmprint sitolojide, bazen aktif endotel hücreleri, foliküllerin germinal merkezindeki hücreler, epiteloid histiositler kuşku hücre, atipik hücre olarak yorumlanmalarına neden olur, bu durum frozenda da yaşanır (1).

İmprint sitolojide, invaziv lobüler karsinomda hücrelerin küçük, tek tek yayılım özelliği, bazen de lenfoid hücrelere benzerliği nedeni ile yanlış negatif tanı verilebilir (3,14).

Bölümümüzde (DEÜTF, Patoloji Anabilim Dalı) imprint sitoloji rutin olarak uygulanmaktadır.

Kazıma: Kazıma, makroskopik inceleme için kesit yapılan lenf düğümü yüzeyinin bistürü ucu ile kazınip elde edilen materyalin lam üzerine yayılmasıdır. İmprint yöntemine göre daha sensitiftir(36). Makrometastazlarda tanı değeri oldukça yüksektir, mikrometastazlarda ise yalancı negatiflik görülebilir (37,38).

Klinik uygulama deneyimimizde mikrometastaz varsa kazıma sırasında bu alan frozen kesit ve kalıcı kesitlerde kaybolabilmektedir. Bu nedenle bölümümüzde kazıma yöntemi uygulanmamaktadır.



Resim 3. Hilusda geniş yağ dokusu bulunan sentinel lenf düğümü (A). Frozen kesit için hilusdaki yağ dokusu ayrılır (B), kortikal alandaki dokudan frozen kesit yapılır

Kombine yöntem (imprint+kazıma): Patoloğun tercihine bağlı olarak bazı merkezlerde her iki yöntem birlikte uygulanmaktadır.

Sitolojik materyalin boyanması: İmprint, kazıma yöntemi ile hazırlanan preparatlar hematoksilin & eozin (H&E), Papanicolaou, Diff-Quik, May-Grünwald Giemsa ile boyanabilir (11,14).

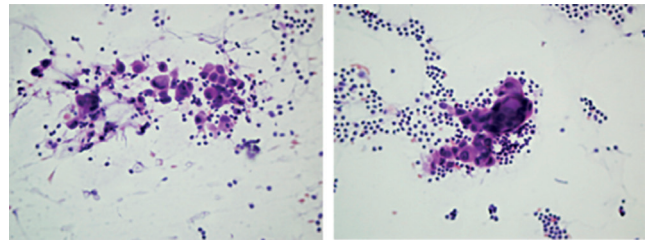
Boya seçimi patoloğun tercihine, alışık olduğu boyaya göre yapılır. Boyama süreleri arasında belirgin bir zaman farkı bulunmamaktadır. Bölümümüzde H&E boyası uygulanmaktadır.

Sitolojik yöntemin yararları: Uygulaması kolay, ucuz, cihaz gerektirmeyen, doku kaybına neden olmayan, frozen ve kalıcı kesiti (parafin kesit) engellemeyen, intraoperatif en hızlı sonuç veren bir yöntemdir. Meme patolojisinde ve sitolojide deneyimli patoloji uzmanı tarafından yapıldığında oldukça güvenilirdir.

Frozen (dondurulmuş, donuk) kesit: Makroskopik incelemede ve imprintte belirgin metastaz saptanmış ise frozen kesit yapılmaz. Metastaz saptanmamış ise frozen kesit yapılmalıdır. Bölümümüzde intraoperatif tanıda imprint yanısıra özellikle makrometastaz yok ise frozen kesit rutin olarak uygulanmaktadır.

Lenf düğümlerinin kesit yüzünde makroskopik metastaz görünümü varsa bu alandan bir örnekleme yeterlidir. Makroskopik metastaz görünümü yok ise, lenf düğümünün büyüklüğüne göre 2-3 örnekleme yapılır. Frozen için örneklenen dokunun kesit yüzü, yüzeyde olacak şekilde diske yerleştirilir.

Lenf düğümlerinde, çoğunlukla hilusda yağlı değişiklikler geniş yer kaplar, bazen kortikal alanda çok ince birkaç mm genişlikle incelmış, hilal ay gibi parankim kalır. Yağlı değişiklikler frozen kesitte sorun yaratır, dokunun donmasını ve kesit alınmasını güçleştirir, kesit aşamasında doku kaybı çok olur. Klinik uygulamamızda kortikal grimsi alan, yağlı değişiklik alanından kesilerek ayrılır. Lenf düğümünün büyüklüğüne göre yağ dokusu dışındaki alanlar örneklenecek dondurulur. Frozenda



Resim 4. Sentinel lenf düğümünde imprint sitolojide metastaz. Lenfoid hücreler arasında çok sayıda, bir kısmı tek tek, bir kısmı küme yapmış, oldukça büyük, nükleus/sitoplazma oranı artmış tümör hücreleri (hematoksilin&eozin)

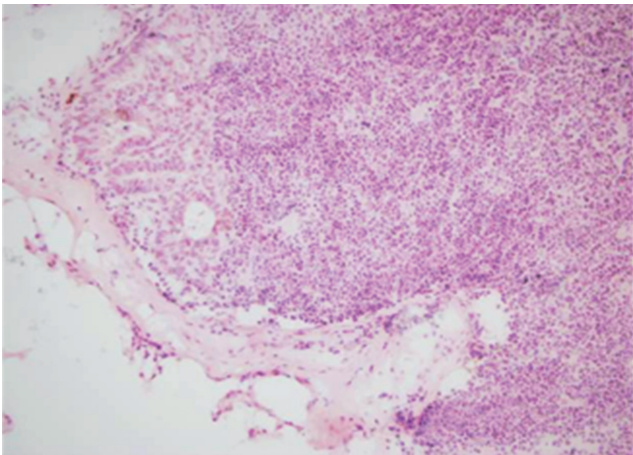
küçük ve mikrometastaz alanlarının kaybolmaması için doku fazla traşlanmamalı, mutlaka tek kullanımlık keskin bıçak kullanılmalı, olabildiğince ince, 5 mikronluk kesit alınmalı, kesit deneyimli teknisyen tarafından yapılmalıdır. Kalın frozen kesitler mikroskopik incelemeyi güçleştirir tanıda sorun yaratır, doku kaybına neden olur.

Frozen kesit, tümörün boyutu ve özelliklerinin tanınmasına olanak sağlar (1). Sitolojik incelemeye göre daha pahalı, araç-gereç yanı sıra teknik beceri, deneyim isteyen, daha zaman alıcı, dokuda donma artefaktına neden olabilen bir yöntemdir (1,14).

Frozen aşamasında ne kadar çok kesit alınırsa metastazı saptama oranı o kadar çok olur, ancak bu daha zaman alıcı, pahalı, kalıcı kesit için doku kaybına neden olan bir işlemdir (14). Birçok merkezde frozen ile birlikte sitolojik inceleme önerilmekte ve yapılmaktadır (1,5,39). Bölümümüzde imprint sitoloji ve frozen birlikte uygulanmakta, doku kaybını önlemek için doku traşlanmadan 2-3 kesit deneyimli teknisyen tarafından yapılmaktadır.

Frozen sonucunu bildirme: Metastaz var, mikrometastaz (Resim 5), yaygın metastaz (Resim 6) görüldü, metastaz görülmedi olarak bildirilir. Bazen yorumlanmasında sıkıntı olursa kuşku hücreler var, kesin tanı parafin kesite bırakıldı olarak bildirilir.

SLDB'nin intraoperatif tanı değeri: İntraoperatif tanıda SLD sonuçları uygulanan yöntemlere, deneyime göre farklılıklar göstermektedir (1). İmprint sitolojide doğruluk oranı %82-98, sensitivite %30-96, spesifite %90,8-100, yanlış negatiflik %14-70, pozitif prediktif değer %100, negatif prediktif değer %74-99 olarak bildirilmektedir (1,11,35,38,40). Otuz bir çalışmanın metaanaliz sonuçlarında imprint sitolojisinin



Resim 5. Sentinel lenf düğümünün frozen kesitinde, subkapsüler alanda mikrometastaz (hematoksilen&eoizin)

sensitivitesi genel olarak %63, makrometastazlarda %81, mikrometastazlarda %22 bulunmuştur (41).

Frozen incelemede doğruluk oranı %79-98, sensitivite %52-95, spesifite %100, yanlış negatiflik %4-45, pozitif prediktif değer %100, negatif prediktif değer %76-97 olarak belirtilmektedir (1,11,40).

Tümör boyutuna göre frozen sensitivitesi makrometastazlarda %89-94, mikrometastazlarda %27-40 bulunmuştur (10,41). Frozen sensitivitesinin invaziv duktal karsinomlarda (%62), invaziv lobüler karsinomlardan (%52) daha yüksek olduğu belirtilmektedir (42).

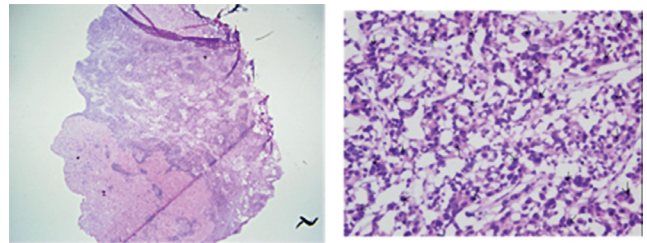
Frozen+imprint: Doğruluk oranı %79-93, sensitivite %48-77, spesifite %100, yanlış negatiflik %23-52, pozitif prediktif değer %100, negatif prediktif değer %74-92 olarak bildirilmektedir (1).

İntraoperatif tanıda patoloğun deneyimi, frozen kesitte teknisyenin becerisi doğru tanı ve yanıt süresini doğrudan etkilemektedir.

Hızlı İHK yöntem: Günlük uygulamamızda, SLDB'nin sitolojik ve frozen inceleme aşamasında invaziv lobüler karsinom, düşük dereceli invaziv duktal karsinom metastazlarında hücreler çok küçük ve tek tek yerleşim gösterdiğinde rutin boyalarla görülemediği, kalıcı kesitlerde İHK incelemede saptandığı bilinmektedir. İHK yöntemler otomatik boya makinesinde yaklaşık 4 saatlik bir sürede yapılmaktadır, bu süre intraoperatif tanı için uzun bir süredir ve günlük uygulamalarda kullanılmamaktadır.

İntraoperatif tanı aşamasında, gereken süreyi kısaltmak için çalışmalar, araştırmalar yapılmış, bazı merkezlerde hızlı İHK incelemeler uygulamada yerini bulmuştur (1,41,43).

Frozen kesite uygulanan hızlı İHK boyama yönteminde (rapid-immünohistochemical staining "R-IHC" anti-cytokeratin antibody, AE1/AE3) işlem süresinin yaklaşık 16-20 dakika olduğu belirtilmiştir (31,43). Frozen kesit ve imprintlere sitokeratin (AE1/AE3) uygulandığında, mikrometastazların saptama oranı artmıştır (1,31).



Resim 6. Sentinel lenf düğümünde frozen kesitte, küçük ve büyük büyütmelerde yaygın metastaz (hematoksilen&eoizin)

İnvaziv lobüler karsinomda imprintlere sitokeratin uygulandığında tanıya %12,9 katkı sağladığı belirtilmiştir (44). Postoperatif kesin tanı ile hızlı İHK sonuçları birlikte değerlendirilmiş, hızlı İHK sensitivitesi %95,2-85, spesifitesi %100 olarak bildirilmiş, bu yöntemin doğruluk ve maliyet açısından uygulanabilir olduğu vurgulanmıştır (41,43).

Hızlı İHK incelemede sitokeratin ile dendritik hücreler, benign epitelial inklüzyonlar boyanabilir, bu nedenle yanlış pozitif tanıya neden olabilir (1). Dendritik hücrelerin uzantıları zayıf boyanır, tümör hücrelerinin hem membranları hem de sitoplazması kuvvetli boyandığından ayırıcı tanısı daha kolay yapılır (27).

İntraoperatif tanıda moleküler yöntemler: İntraoperatif yeni bir yöntem olarak tek aşamalı nükleik asit amplifikasyonu [one-step nucleic acid amplification (OSNA) automated molecular assay based on the quantification of cytokeratin 19 mRNA (CK19)] meme kanserinin lenf düğümü evrelemede uygulanmış, yanlış negatif ve yanlış pozitif sonuçlar oldukça düşük bulunmuştur (41).

OSNA CK19, otomatize moleküler inceleme olup özel eritici solüsyonlar ile lenf düğümü homojenize edilmekte, süpernatant mRNA ekstrakte edilip otomatik olarak CK19 mRNA ölçülmektedir. Yanlış negatiflik oranı oldukça düşük (%1,7) bulunmuştur. OSNA'nın mikrometastazların saptanmasında daha sensitif bir yöntem olduğu belirtilmiştir (41). Ancak OSNA pahalı ve zaman alıcı bir yöntemdir. Bugün için araştırmalar dışında günlük uygulamada yerini bulmamıştır.

SLDB'nin Operasyon Sonrasında Değerlendirilmesi

SLDB'nin kesin tanısı ve rapor edilmesi, intraoperatif tanıdan sonra dokuların kalıcı kesit (parafin kesit) işlemi sonrasında yapılır.

Metastaz Saptanan Lenf Dügümlerinin İşleme Alınması

Metastatik lenf düğümlerinin her birinden bir örnekleme yapılması ve histopatolojik incelenmesi gereklidir (Resim 7). Örnekleme, kapsül çevresi ile birlikte, perinodal yağ dokusunu içerecek şekilde yapılmalıdır. Histopatolojik incelemede ekstranodal yayılımın olup olmaması önemli bir prognostik faktördür.

Metastaz Saptanmayan Lenf Dügümlerinin İşleme Alınması

Çoğu patolog, Amerikan Patologlar Koleji (CAP) kılavuzuna göre, uzun eksene paralel 2 mm kalınlığa kadar dilimlenmiş sentinel lenf düğümünün tümünü işleme almaktadır (4).

SLD ile birlikte NSLD (Sentinel Olmayan Lenf Dügümü) gönderilmiş ise bazı merkezlerde tümü, bazı merkezlerde bir kesit yüzü işleme alınmaktadır. Bölümümüzde sentinel ve NSLD'nin tümü işleme alınmaktadır.

Parafin işlem için dokunun kesit yüzü ters çevrilerek kasete yerleştirilir, rutin doku işleminden (%10 formalin, alkol serileri, ksilol, parafin) geçirildikten sonra bloklanır.

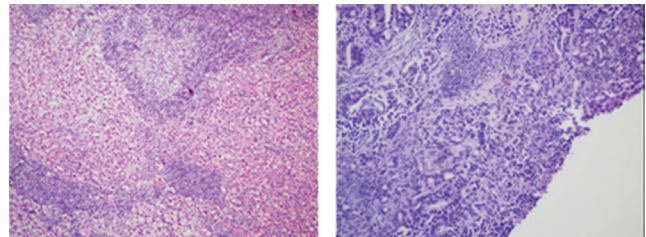
Parafin bloklardan histopatolojik inceleme için kesit hazırlanması ve mikrometastazların saptanması için ileri işlemler: Rutin işlem sonrası parafine gömülerek bloklanan dokulardan mikrotom ile 5 µm (0,005 mm) kalınlıkta kesit alınır, H&E ile boyanır. İntraoperatif tanıda metastaz saptanan lenf düğümlerinden 1 H&E boyalı kesit yapılması yeterli görülmektedir (30).

CAP, her bloktan tek bir H&E boyalı kesitin yeterli olduğunu, multipl düzeyde kesitler ve İHK gerekmediğini belirtse de (4) birçok kurumda bu uygulanmamakta, çalışmaların çoğunda mikrometastazların saptanması için ayrıntılı incelemenin gerekli olduğu ve birçok merkezde değişik yöntemlerin uygulandığı bildirilmektedir (1,11).

Ayrıntılı İnceleme Yöntemleri

1. Seri kesit (ardışık kesit),
2. Aralıklı kesit,
3. İHK,
4. Moleküler yöntemler.

Seri kesit (ardışık kesit): Seri kesit, parafin bloktaki dokudan biri biri ardına yapılan kesitlerdir. Parafine gömülü 2 mm kalınlıktaki bir dokunun tümünün seri kesitleri için yaklaşık 400 kesit yapılması ve bunun incelenmesi gerekir, bu hem laboratuvar hem de incelemeyi yapan patolog için zaman alıcıdır, ekonomik



Resim 7. Sentinel lenf düğümünde intraoperatif yaygın metastaz saptanan olguların kalıcı kesiti (hematoksilin&eoazin)

ve gerçekçi değildir, rutin uygulamada yer bulmamıştır (30,45).

Aralıklı kesit: Aralıklı kesitler, parafin bloklara farklı kalınlıktaki düzeylerde kesit yapılarak bunların arasından ince kesit (4-5 µm) alınması ile yapılan işlemdir. Birçok kurumda olduğu gibi kendi kurumumuzda da seri kesit yerine aralıklı kesitler yapılmaktadır.

Bu uygulamada kesit aralıklarının kalınlığı, alınan ince kesit sayısı merkezlere göre çok değişiklik göstermektedir ve ortak protokol bulunmamaktadır.

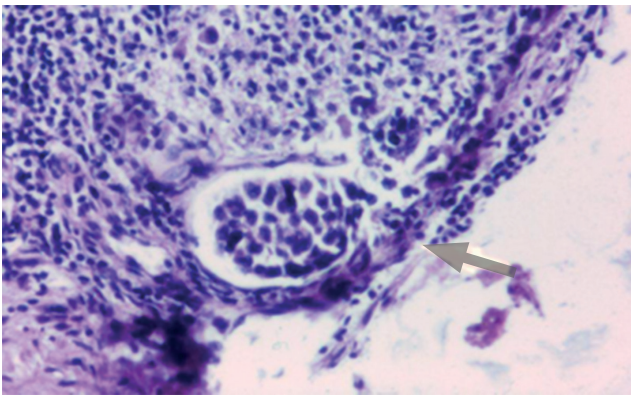
Kesit aralıkları merkezlere göre 10, 50, 100, 150, 200, 250, 500 µm arasında değişmektedir (3,5,11,28,33).

Kesit aralıklarının 200 µm'ü geçmemesi önerilmektedir (46). Kendi kurumumuzda 25 µm aralıklar ile 9 ince kesit alınıp, dokunun büyüklüğüne göre lamlara yerleştirilmektedir. Çoğunlukla her bir lama 3 kesit yerleştirilebilmekte, böylece 9 kesit için 3 lam, daha büyük dokularda 4 lam kullanılmaktadır, bu da daha ekonomik olmaktadır. Kesitler rutin olarak H&E ile boyanmaktadır, dikkatli incelemede küçük metastazlar saptanabilmektedir (Resim 8).

İHK: Dikkatli incelemede H&E boyamada, 1,0 mm'lik metastazların kolayca saptanacağı, ancak daha küçük olanların özellikle 0,2 mm-0,1 mm (200 µm-100 µm) arasındaki metastazların gözden kaçabileceği belirtilmektedir (30), bu nedenle İHK yöntemler uygulanmaktadır.

İHK yöntemde epitel belirleyicileri, sıklıkla da sitokeratinler (SK) (pansitokeratin "AE1/AE3", sitokeratin 7 ve CAM5.2) kullanılmaktadır. En sık kullanılan pansitokeratin "AE1/AE3" dür (3,5,33).

AE1/AE3 kullanılmasının CAM 5,2 den daha uygun olduğu belirtilmektedir (45).

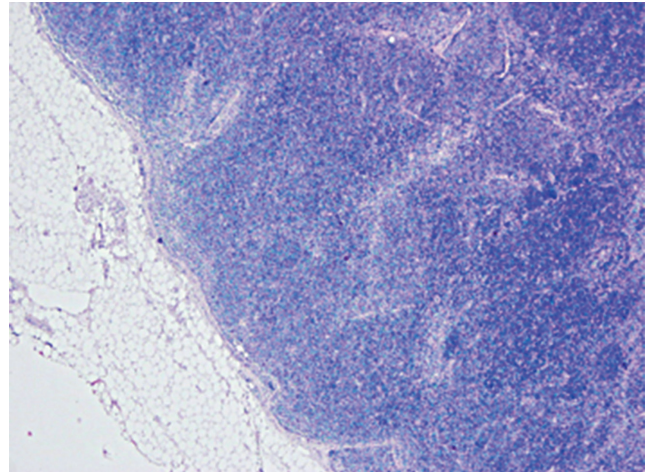


Resim 8. Sentinel lenf düğümünün kalıcı, aralıklı kesitinde, subkapsüler lenfatik içinde küme yapmış, lenf düğümünün parankimi içinde tek tek ve birkaç hücrelik kümeler yapmış mikrometastaz (hematoksilin&eoazin)

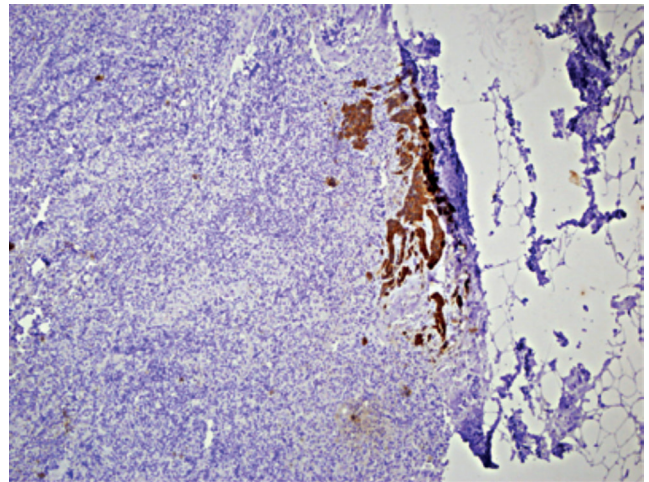
İHK çoğunlukla 1 düzeydeki kesite, bazı laboratuvarlarda birden çok 2-3 ayrı düzeydeki kesite uygulanmaktadır (4,5,11). Bölümümüzde pansitokeratin "AE1/AE3" kullanılmakta, ilk kesitten sonraki kesite tek düzeyde uygulanmaktadır, metastaz yönünden negatif (Resim 9) ve pozitif hücreleri çok net bir biçimde göstermektedir (Resim 10, 11).

İnvaziv lobüler karsinomda, tümör hücreleri tek tek, ya da birkaç hücrelik gruplar halinde metastaz yaptıklarında, bunların H&E boyalı preparatlarda saptanması zordur, İHK tümör hücrelerinin ayırt edilmesinde yardımcı olur (Resim 12), parafin kesitlerde metastaz görülmeyen olgularda, SLN'nin doğru bir şekilde incelenmesi için rutin olarak birçok merkezde uygulanmaktadır (5,11,32,44).

Sitokeratinler ile tümör hücreleri dışında boyanan



Resim 9. Sentinel lenf düğümünde metastaz yönünden negatif immünohistokimyasal (pansitokeratin "AE1/AE3")

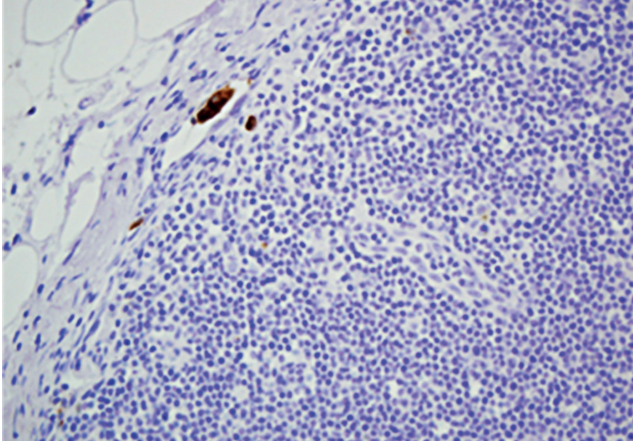


Resim 10. Sentinel lenf düğümünde metastaz yönünden pozitif immünohistokimyasal (pansitokeratin "AE1/AE3")

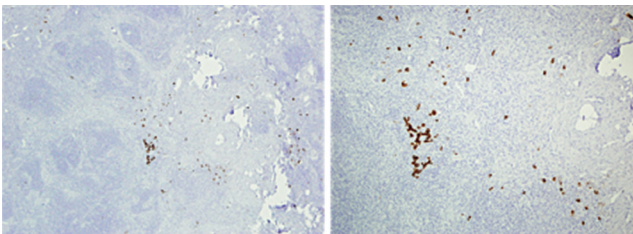
birçok hücreli yapı bulunabilir (5,32,45). Bunlar içinde dendritik retikulum hücreleri, plazma hücreleri, histiositler, benign inklüzyonlar, dışarıdan taşınan bulaş epitel hücreleri, ektojik meme dokusu, skleroze adenozis, megakaryositler, mezotelial hücre inklüzyonları sayılabilir.

Klinik deneyimimizde, SK ile boyanan ve en sık görülenleri dendritik hücrelerin uzantıları, plazma hücreleri ve histiositlerin sitoplazmasıdır (Resim 13). Dendritik hücrelerin uzantılı olması, plazma hücreleri ve histiositlerin ise sitoplazmasının boyanması kolayca ayırdedilmelerini sağlar. Tümör hücrelerinin membranı oldukça kuvvetli boyanmaktadır (Resim 14), bu özellikleri ayırıcı tanıda yardımcı olur. Ancak benign epitelial inklüzyonlar ve ektojik dokuların hücre membranları da kuvvetli boyanır, bu nedenle morfolojik özelliklere dikkat edilmelidir.

Moleküler yöntemler: SLD'de, İHK yöntem ile bazı mikrometastazların saptanamadığı ve bu metastazların daha hassas bir yöntem olan moleküler yöntemlerle



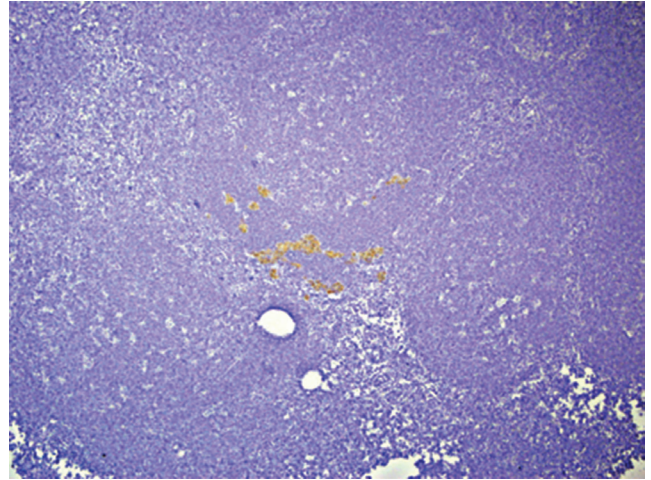
Resim 11. Sentinel lenf düğümü kapsülündeki lenfatik damar içinde tümör metastazı, immünohistokimyasal pozitif (pansitokeratin "AE1/AE3")



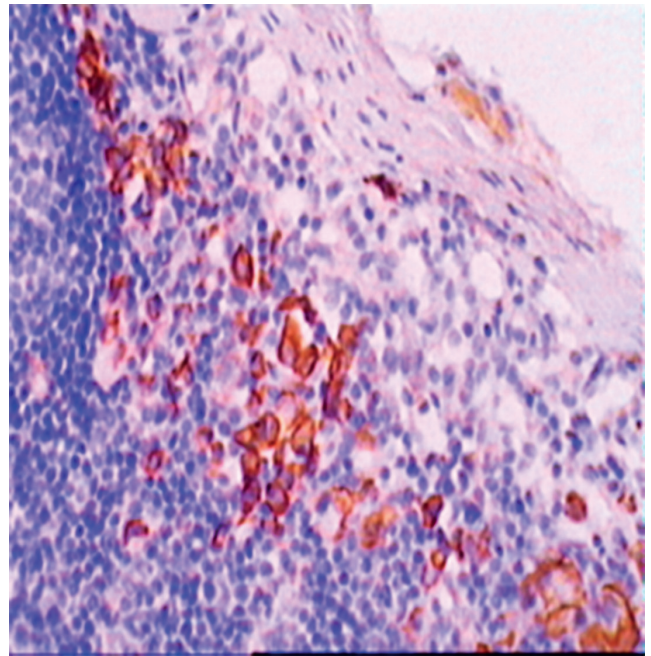
Resim 12. İnvaziv lobüler karsinomda, tek tek, ya da birkaç hücreli gruplar halinde metastaz yapmış tümör hücrelerinin küçük ve büyük büyültmede görünümü (immünohistokimyasal, pansitokeratin "AE1/AE3")

belirlenmesi için araştırmalar yapılmıştır. Bu yöntemler içinde, kantitatif ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (TT-PCR), kantitatif CK19 için TT-PCR, MUC-1, mamoglobulin için TT-PCR bulunmaktadır (5,32).

Mikrometastazların saptanmasında real-time TT-PCR yönteminin bazı çalışmalarda sensitiviteyi arttırdığı (1,47), bazı çalışmalarda ise arttırmadığı bildirilmektedir (5).



Resim 13. Sentinel lenf düğümündeki makrofajların sitoplazması immünohistokimyasal incelemede zayıf boyanmıştır, metastatik hücre yoktur (pansitokeratin "AE1/AE3")



Resim 14. Sentinel lenf düğümünde metastatik tümör hücrelerinin membranı immünohistokimyasal incelemede kuvvetli boyanmıştır (pansitokeratin "AE1/AE3")

Moleküler yöntemler pahalı ve zaman alıcıdır, birçok merkezde rutin uygulamada kullanılmamaktadır.

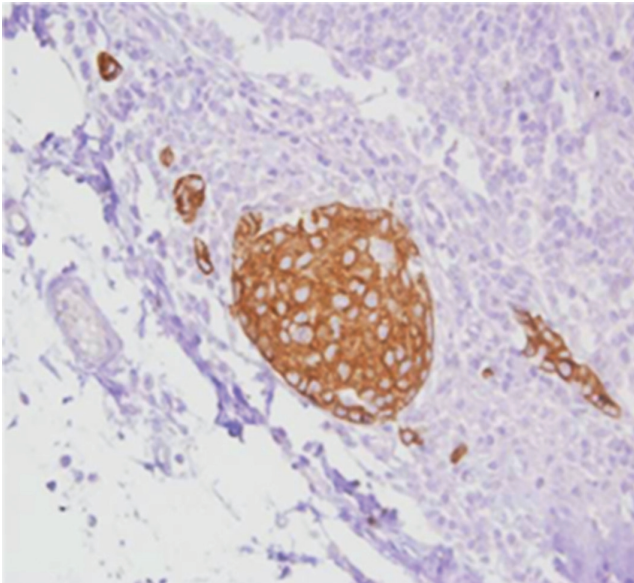
Ayrıntılı incelemenin tanı değeri: Ayrıntılı incelemelerden sıklıkla aralıklı kesitler, İHK birlikte yapılmaktadır. Aralıklı kesit ve İHK uygulandığında %6,4-29 oranında mikrometastazlar saptanabilmektedir (4,29).

İHK'nın bir çok Avrupa ülkesinde ve ABD'de uygulandığı ve İHK uygulanmayanlara göre yanlış negatifliği azalttığı bildirilmektedir (32).

Bölümümüzde mikrometastazların saptanması için aralıklı kesit ve İHK birlikte uygulanmaktadır. Rutin incelememizin sonuçlarına yönelik yapılan incelememizde, intraoperatif metastaz saptanmayan toplam 421 SLD'de ayrıntılı incelemede 14 SLD'de (%3) mikrometastaz ve/veya izole tümör hücreleri saptandı. On dört lenf düğümünün 1'inde (%0,3) yalnız aralıklı seri kesitler ile, 10'unda (%2) yalnız İHK ile 3'ünde (%0,7) ise her iki yöntemde bulundu (48).

TNM Evrelemede, SLD'nin Patolojik pN0-pN1mi Evrelemesi

Amerikan Kanser Ortak Komitesi (AJCC) tarafından 2003 ve 2006'dan önce "izole tümör hücreleri" ve "mikrometastaz" terimleri açıkça tanımlanmamıştır. Bazı araştırmalarda bunlar "okült metastaz" olarak isimlendirilmiştir (4). Okült metastaz, rutin H&E incelemede saptanmayan, derin kesitlerde H&E ya da İHK



Resim 15. Sentinel lenf düğümünde mikrometastaz (immünohistokimyasal, pansitokeratin "AE1/AE3")

incelemede saptanan metastazlar olarak adlandırılmıştır (32). Friedman ve ark. okült metastazı sinuslardaki tümör embolisi için de kullanmışlardır (32).

SLD'nin rapor edildiği ilk 1997'deki AJCC, Kanser Evreleme Kılavuzu'nun 5. basımdan bu yana, 2003'deki 6. basım ve 2010'daki 7. basımda, SLD'nin raporlanmasıyla ilgili değişiklikler yapılmıştır (4). Temel değişiklikler, metastazların boyutu, sayısı, yerleşimi ve yöntemi ile ilgilidir (4).

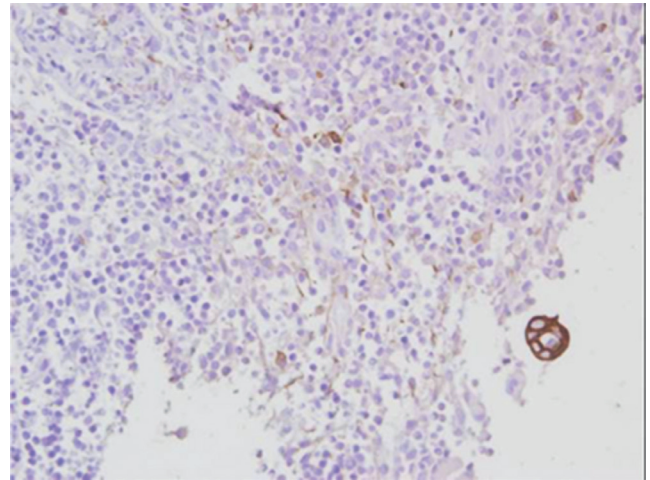
AJCC 6. baskısında metastazlar mikrometre ile ölçülerek, makrometastaz, mikrometastaz, izole tümör hücresi (İTH) kavramları içinde tanımlanmıştır (4).

AJCC Kanser Evreleme Kılavuzu'nun 7. baskısında metastatik hücrelerin sayısı ile ilgili eklemeye yapılmış, 200'den az hücre varsa İTH, 200'den fazla hücre varsa mikrometastaz olarak tanımlanmıştır (4). Patologlar için mikrometre ile boyut ölçmekten çok 200 hücre sayısı daha kolaylık sağlamaktadır.

Makrometastaz, 2 mm'den büyük bir veya daha fazla tümör odağını içermektedir (4). H&E boyalı kesitlerde kolayca tanınırlar (Resim 7).

Mikrometastaz, çapı 0,2 mm'den büyük/200'den çok hücre, üst sınırı 2 mm'yi aşmayan tümör odağını tanımlamaktadır (Resim 15) (4,32).

İTH, tek ya da tek tek dağınık hücreler ya da en büyük boyutu 0,2 mm ye kadar olan (0,2 mm dahil)/200'den az hücreler olarak tanımlanmıştır (4). İTH, rutin histolojik incelemede ya da İHK yöntemde saptanabilir (Resim 16) (49). İzole tümör hücrelerinin bugün için prognostik öneminin sınırlı olduğu, nod negatif hastalık kategorisinde düşünülebileceği belirtilmektedir (32).



Resim 16. Sentinel lenf düğümünde izole tümör hücresi metastazı (immünohistokimyasal, pansitokeratin "AE1/AE3")

Lenf düğümleri, neoad.KT sonrası patolojik olarak ypN, olarak belirtilmiştir (49). Bu olgularda kemoterapiye yanıt olarak fibröz doku gelişir, tümör hücreleri bunlar arasında yer alır (Resim 17). TNM evreleme sisteminin sınıflandırılmasında ALD diseksiyonu yapılmadığında, sadece SLD eksize edildiğinde SLD (sn) ek gösterimi kullanılmıştır (Tablo 1) (4).

SLD'nin pN0-pN1mi Evrelemede ve Raporlandırılmasındaki Güçlükler ve Öneriler

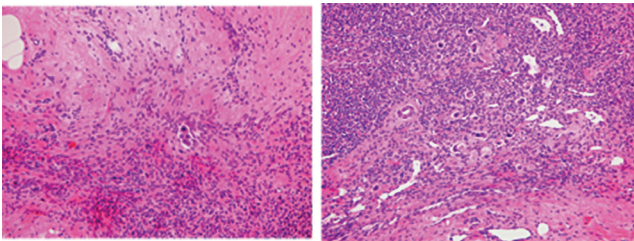
SLNB'nin pN0-pN1mi evrelemede güçlükler vardır. Çoğu patologlar arasında konsensüs sağlanamamış, bireysel kararlara bağlı olan başlıca durumlar aşağıda belirtilmiştir (4):

Metastatik tümör hücreleri parankim içinde 0,2 mm'den daha küçük (<200 hücre) boyutlu olduğunda mikrometastaz mı (pN1mi), izole hücre metastazı mı pN0 (i +)?

Metastaz alanı devamlılık göstermeyen hücrelerden oluşmuş ise, bu alan >2 mm, ancak en büyük metastatik karsinom <0,2 mm ise evreleme pN1mi (mikrometastaz), ya da makrometastaz mı? (4).

Tablo 1. Sentinel lenf düğümünün pN0-pN1mi. sınıflandırması (4,32,49,50)

pN0: Histolojik olarak metastaz yok (izole tümör hücreleri için ek inceleme yapılmamış)
pN0 (i-): Histolojik olarak metastaz yok, immünohistokimyasal negatif
pN0 (i+): Histolojik olarak metastaz yok, immünohistokimyasal pozitif izole tümör hücreleri (tek hücre ya da hücre kümeleri) 0,2 mm'den küçük/200 hücreden az
pN0 (mol-): Histolojik olarak metastaz yok, negatif moleküler bulgular [ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu, (TT-PCR)]
pN0 (mol+): Histolojik olarak metastaz yok, pozitif moleküler bulgular (TT-PCR)
pN1mi mikrometastaz, 0,2 mm'den büyük/200 hücreden çok, ancak 2,0 mm'den daha büyük olmayan metastazlar



Resim 17. Neoadjuvan kemoterapi sonrası sentinel lenf düğümü. Fibröz doku artmıştır, bunlar arasında dağınık olarak yerleşmiş tümör hücreleri görülmektedir (hematoksilen&eoziin)

Çok sayıda devamlılık göstermeyen metastatik odaklar olduğunda, alanın tamamı mikrometastaz olarak mı sınıflandırılacak? Devamlılık gösteren alanda hücre sayısı <200 hücre ise, bu olgu mikrometastaz (pN1 mi) mı, ya da İTH [pN0 (i +)] mi? (4).

Lenf düğümünde metastaz olmadan aksiller yağ dokusu ya da fibröz dokuda tümör hücreleri görüldüğünde değerlendirme nasıl olmalıdır? Lenf düğümü pozitif olarak mı kabul edilecek, ya da aksiller bölge meme dokusunda bir tümör mü sayılacak? (4).

Tümör hücreleri lenf düğümünün parankiminde ya da lenf düğümünün subkapsüler bölümünde bulunmadığında, sadece perikapsüler lenfo vasküler alanda (LVİ) olduğunda bu lenf düğümü metastazı mı? (4).

Metastatik odakların çoğu lenf nodu kapsülü dışında olup lenf nodu parankiminde tek bir İTH'si görüldüğü durumlarda, İTH'nin ekstrakapsüler invazyonu mu? ya da toplam hücre sayısına dayalı olarak mikrometastaz mı? Ekstrakapsüler yayılım, metastazın maksimum boyutuna dahil edilmeli midir? (4).

İnvaziv lobüler karsinom metastazlarında hücreler ayrı ayrı olduğunda N sınıflaması nasıl olmalıdır? Hücreler sayılıp 200'den az ise İTH, >200 ise mikrometastaz (pN1mi) mi? Lenf düğümünde diffüz yayılım olduğunda makrometastaz olarak değerlendirmek için hücre sayısı ne olmalıdır? (4).

Neoadjuvant KT'den sonra, küçük metastaz odaklarının etrafında stromal desmoplazi veya stromal proliferasyon varsa, N evrelemesi nasıl yapılmalıdır? Bu alan ypN0 (i +) veya ypN1 mi?

Patologlar arasında bireysel farklı kararlara neden olabilen durumlarda CAP'nin (College of American Pathologists, 2016) önerileri (51):

* SLD'de birden çok tümör odağı olduğunda, biri birine bitişik olan odakların en büyük boyutu ölçülür (51).

* Aksiller yağ dokusu içinde tümör hücreleri, rezidüel lenf düğümü olmaksızın görüldüğünde bu lenf düğümü metastazı olarak sınıflandırılır (51).

* İnvaziv lobüler karsinom gibi bazı invaziv karsinomlarda tümör hücreleri tek tek dağılır ve koheziv küme yapmazlar. Bu durumda bir enine kesitteki tümör hücreleri sayılır, 200 hücre sınırının dikkate alınıp karar verilmesi önerilir (51).

* Perikapsüler/ekstranodal/ekstrakapsüler tümör invazyonu: Tümör, lenf düğümü kapsülünün bitişiğindeki yağ dokusuna invaze olabilir. Bu durumda metastazın boyutu, ekstrakapsüler tümör hücreleri ve desmoplazik doku yanıtı ile birlikte ölçülür (51). Tümör aksiller yağ

dokuya invazyon yapmadığında, yalnız bu alandaki lenfatikler içinde görülürse (LVi), bu ekstrakapsüler invazyon olarak kabul edilmemelidir (51).

* Metastatik karsinom bir lenf düğümünün tamamen yerini alabilir, yağ dokusu içindeki bu tümör odağı pozitif lenf düğümü olarak sayılabilir (51).

* Aksiller bölgedeki karsinom odağını meme dokusu çevreliyorsa ve/veya DKİS varsa, daha çok aksiller meme dokusunda gelişen bir karsinom olma olasılığı daha yüksektir ve bu lenf düğümü metastazı olarak sayılmamalıdır (51).

* Mikrometastazlar, N sınıflandırmasında pN1mi'dir? En az 1 makrometastaz varsa, mikrometastazlı lenf düğümleri N sınıflandırması için toplam düğüm sayısına dahil edilir (51).

Neoad.KT sonrası lenf düğümleri: Tedaviden sonra lenf düğümü metastazlarında gelişen yanıt önemli bir prognostik faktördür. Fibröz doku içinde, küçük tümör hücre birikimleri görülür, bu durum raporda belirtilmelidir. Neoad.KT'den sonra kalan küçük rezidüel metastatik odaklar, büyük olasılıkla gerçek İTH değil, tedavi öncesi makrometastaz kalıntısıdır ve bu nedenle pN1 olarak sınıflandırılmalıdır (Resim 17) (51).

SLD pozitif olgularda, NSLD durumunun, metastazların öngörülmesi: Erken evre invaziv meme kanseri hastalarının %40-70'inde SLD de tek metastaz saptanmakta ve bu nedenle gereksiz aksiller diseksiyonu önleyip morbiditeyi azaltmak için aksiller NSLD durumunu, tutulumunu öngören faktörlerin belirlenmesine yönelik çalışmalar yapılmaktadır (52).

SLD'de metastazın boyutu, memedeki tümör boyutu, non-SLD'de metastazı belirlemede majör prediktif faktördür (1). Memedeki tümör boyutu <2 cm, SLD'de sinus içinde ya da mikrometastaz olan olgularda NSLD tutulumu beklenmemektedir (1).

Metastatik tümör boyutu SLD'de 2 mm ya da daha fazla boyutta ise NSLD'de metastaz riskinin yüksek (%60), SLD'de tümör boyutu 0,2-2 mm ise NSLD'de metastaz riskinin düşük (%3) olduğu belirtilmektedir (45).

SLD'de metastaz görülen olguların ALD diseksiyonunda, İTH metastazlarında %9-15, mikrometastaz olanlarda %15-35'inde ALND metastaz saptanmıştır (4).

Meme kanseri ve pozitif SLD olan hastalarda, primer tümör boyutu, peritümöral lenfovasküler invazyon yanısıra SLD'deki metastazın boyutu, metastazların anatomik yerleşimi (subkapsüler, parankimal ya da ikisi birlikte), metastatik SLD sayısı, perikapsüler invazyon, çıkarılan SLD'nin sayısının, NSLD tutulumu açısından önemli bulgular içinde yer aldığı belirtilmektedir (52).

Ancak bu faktörlerin hiçbiri tek başına ALD diseksiyonu için karar verici değildir (52).

NSLD durumunu belirlemek için birçok skorlama yöntemleri, nomogramlar (The Memorial Sloan Kettering Cancer Center, MSKCC, 2003; Tenon Hospital, 2005; Cambridge University 2008; Stanford University,2008; Federation of Breast Disease Associations of Turkey MHDF, 2010) bulunmakta, bazı merkezlerde rutin uygulamalarda yerini almaktadır (13,32,33,45,52). Bunlar da NSLD'nin durumunu %100 doğrulukla belirlememektedir (33).

SLDB'nin raporlanması: Konsensus sağlanmış kılavuzlar, çoğu ülkede de ulusal düzeyde kabul edilmiş protokoller bulunmamaktadır (5). Küçük metastatik odakların rapor edilmesinde kurumlar arasında farklılıklar vardır, çoğunlukla metastaz alanının milimetrik ölçümü verilmektedir (5).

SLD raporlanmasında; yapılan çalışmalar, ileriye yönelik yapılacak çalışmalara yol göstermesi açısından raporda bulunması gereken uygulanabilir özellikler, bölümümüzün rutin uygulamaları da dikkate alınarak verilmiştir.

SLDB patoloji raporunda bulunması gerekenler;

- Sentinel lenf düğümlerinin sayısı, boyutları (en büyüğü-en küçüğü),
- Metastatik lenf düğümlerinin sayısı, boyutları (en büyüğü-en küçüğü),
- Makrometastazlarda metastazın boyutu,
- Mikrometastazlar ve izole tümör hücrelerinde boyut/hücre sayısı (200 hücre sınır sayısı dikkate alınarak),
- Perikapsüler invazyon olup olmadığı (var/yok),
- Perikapsüler invazyon yağ dokusu içinde yaygın ise boyutu,
- Metastazın hangi inceleme aşamasında saptandığı (imprint, frozen, standart kesit, aralıklı kesit, İHK),
- NSLD'de gönderilmiş ise sayısı, boyutu, metastaz olup olmadığı, metastaz varsa boyutu ve perikapsüler, invazyon olup olmadığı.

Sonuç

SLD biyopsisi, meme kanserlerinde aksilla koruyucu cerrahide yerini almış, ülkemizde de uygulanması yaklaşık 20 yıl önce başlamış, giderek bir çok merkezde rutin uygulama alanında yerini bulmuş bir yöntemdir. SLDB'nin patolojik açıdan sağlıklı, güvenilir olması, SLDB'si laboratuvara ulaştığı andan, sonucun bildirilmesine kadar her aşamada bu konuda deneyimi

olan patoloji uzmanının sorumluluğundadır. SLDB'nin patolojik incelenmesinde özetle yapılması gerekli görünen işlemler:

Lenf düğümlerinin toplam sayısı, SLD ve NSLD sayısı ayrı ayrı belirtilmelidir,

Her bir lenf düğümü ayrı ayrı kodlanarak incelenmelidir, Lenf düğümlerinde makroskopik metastaz yok ise, uzun eksene paralel 2 mm'den ince dilimlenmelidir.

İntraoperatif tanıda makrometastazlarda imprint sitoloji en hızlı yöntemdir,

İntraoperatif tanıda imprint sitolojide metastaz saptanmaz ise doku fazla traşlanmadan deneyimli teknisyen tarafından frozen kesit yapılmalıdır,

İntraoperatif tanıda ve kalıcı ilk kesitte SLDB'si negatif ise, aralıklı kesit, İHK yapılmalıdır,

Neoad.KT sonrası SLD'leri negatif ise, İHK yapılmalıdır, Makrometastazlarda, ektranodal invazyonu düşündüren herhangi bir alanı içerecek tek kesit yeterlidir,

Tüm makrometastazlar histolojik olarak incelenmelidir.

Finansal Destek: Yazar tarafından finansal destek alınmadığı bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Cserni G. Axillary staging of breast cancer and the sentinel node. *J Clin Pathol* 2000;53:733-741.
- Bekiş R, Koçdor MA, Taşçı C, et al. Detection of Sentinel Lymph Node in Breast Carcinoma Using A Combined Injection Technique. *Turk J Nucl Med* 2007;1-6.
- Tsuda H. Histological examination of sentinel lymph nodes: significance of macrometastasis, micrometastasis, and isolated tumor cells. *Breast Cancer* 2015;22:221-229.
- Apple SK. Sentinel Lymph Node in Breast Cancer: Review Article from a Pathologist's Point of View. *J Pathol Transl Med* 2016;50:83-95.
- Cserni G, Amendoeira I, Apostolikas N, et al. Discrepancies in current practice of pathological evaluation of sentinel lymph nodes in breast cancer. Results of a questionnaire based survey by the European Working Group for Breast Screening Pathology. *J Clin Pathol* 2004;57:695-701.
- Tamiolakis D, Papadopoulos N, Venizelos J, et al. Intraoperative touch imprint cytological analysis of sentinel lymph nodes for the presence of metastases in breast cancer. *Onkologie* 2006;29:372-375.
- Argon AM, Duygun U, Acar E, et al. The use of periareolar intradermal Tc-99m tin colloid and peritumoral intraparenchymal isosulfan blue dye injections for determination of the sentinel lymph node. *Clin Nucl Med* 2006;31:795-800.
- 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.
- Lyman GH, Temin S, Edge SB et al. Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2014;32:1365-1383.
- Yamada A, Takabe K. Should we examine sentinel lymph nodes during the operation? *Gland Surg* 2012;1:161-163.
- Arlicot C, Louarn AL, Arbion F, et al. Evaluation of the two intraoperative examination methods for sentinel lymph node assessment: a multicentric and retrospective study on more than 2,000 nodes. *Anticancer Res* 2013;33:1045-1052.
- Chowdhury D, Drehuta I, Bhattacharya S. Surgical Staging of the Axilla: Is It on Its Way Out? A Retrospective Study and Review of the Literature. *Clin Breast Cancer* 2017; S1526-8209.
- Derici S, Sevinc A, Harmancioglu O, et al. Validation of three breast cancer nomograms and a new formula for predicting non-sentinel lymph node status. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012;13:6181-6185.
- Motomura K, Nagumo S, Komoike Y, Koyama H, Inaji H. Intraoperative imprint cytology for the diagnosis of sentinel node metastases in breast cancer. *Breast Cancer* 2007;14:350-353.
- Yu Y, Cui N, Li HY, Wu YM, Xu L, Fang M, Sheng Y. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: retrospective comparative evaluation of clinically axillary lymph node positive and negative patients, including those with axillary lymph node metastases confirmed by fine needle aspiration. *BMC Cancer* 2016;16:808.
- Kinoshita T, Takasugi M, Iwamoto E, Akashi-Tanaka S, Fukutomi T, Terui S. Sentinel lymph node biopsy examination for breast cancer patients with clinically negative axillary lymph nodes after neoadjuvant chemotherapy. *Am J Surg* 2006;191:225-229.
- Ozmen V, Unal ES, Muslumanoglu ME, et al. Axillary sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Surg Oncol* 2010;36:23-29.
- Alvarado R, Yi M, Le-Petross H, et al. The role for sentinel lymph node dissection after neoadjuvant chemotherapy in patients who present with node-positive breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2012;19:3177-3184.
- Fu JF, Chen HL, Yang J, Yi CH, Zheng S. Feasibility and accuracy of sentinel lymph node biopsy in clinically node-positive breast cancer after neoadjuvant chemotherapy: a meta-analysis. *PLoS One* 2014;9: e105316.
- Enokido K, Watanabe C, Nakamura S, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy After Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With an Initial Diagnosis of Cytology-Proven Lymph Node-Positive Breast Cancer. *Clin Breast Cancer* 2016;16:299-304.

21. Ansari B, Ogston SA, Purdie CA, Adamson DJ, Brown DC, Thompson AM. Meta-analysis of sentinel node biopsy in ductal carcinoma in situ of the breast. *Br J Surg* 2008;95:547-554.
22. Sun X, Li H, Liu YB, et al. Sentinel lymph node biopsy in patients with breast ductal carcinoma in situ: Chinese experiences. *Oncol Lett* 2015;10:1932–1938.
23. van Roozendaal LM, Goorts B, Klinkert M, et al. Sentinel lymph node biopsy can be omitted in DCIS patients treated with breast conserving therapy. *Breast Cancer Res Treat* 2016;156:517-525.
24. Flynn LW, Park J, Patil SM, Cody HS, Port ER. Sentinel lymph node biopsy is successful and accurate in male breast carcinoma. *J Am Coll Surg* 2008;206:616-621.
25. Cimmino VM, Degnim AC, Sabel MS, Diehl KM, Newman LA, Chang AE. Efficacy of sentinel lymph node biopsy in male breast cancer. *J Surg Oncol* 2004;86:74-77.
26. Treseler P. Pathologic examination of the sentinel lymph node: what is the best method? *Breast J* 2006;12(5 Suppl 2):S143-S151.
27. Krishnamurthy S, Meric-Bernstam F, Lucci A, et al. A prospective study comparing touch imprint cytology, frozen section analysis, and rapid cytokeratin immunostain for intraoperative evaluation of axillary sentinel lymph nodes in breast cancer. *Cancer* 2009;115:1555-1562.
28. Madsen EV, van Dalen J, van Gorp J, van Oort PM, van Dalen T. Frozen section analysis of sentinel lymph nodes in patients with breast cancer does not impair the probability to detect lymph node metastases. *Virchows Arch* 2012;460:69-76.
29. Turner RR, Ollila DW, Krasne DL, Giuliano AE. Histopathologic validation of the sentinel lymph node hypothesis for breast carcinoma. *Ann Surg* 1997;226:271-276.
30. Weaver DL. Pathology evaluation of sentinel lymph nodes in breast cancer: protocol recommendations and rationale. *Mod Pathol* 2010;23(Suppl 2):S26-S32.
31. Choi YJ, Yun HR, Yoo KE, et al. Intraoperative examination of sentinel lymph nodes by ultrarapid immunohistochemistry in breast cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2006;36:489-493.
32. Sahin AA, Guray M, Hunt KK. Identification and biologic significance of micrometastases in axillary lymph nodes in patients with invasive breast cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133:869-878.
33. Yeniay L, Carti E, Karaca C, et al. A new and simple predictive formula for non-sentinel lymph node metastasis in breast cancer patients with positive sentinel lymph nodes, and validation of 3 different nomograms in Turkish breast cancer patients. *Breast Care (Basel)* 2012;7:397-402.
34. Rubio IT, Korourian S, Cowan C, Krag DN, Colvert M, Klimberg VS. Use of touch preps for intraoperative diagnosis of sentinel lymph node metastases in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1998;5:689-694.
35. Shiver SA, Creager AJ, Geisinger K, Perrier ND, Shen P, Levine EA. Intraoperative analysis of sentinel lymph nodes by imprint cytology for cancer of the breast. *Am J Surg* 2002;184:424-427.
36. Silverberg SG. Intraoperative assessment of sentinel nodes in breast cancer. *Histopathology* 2000;36:185-186.
37. Teal CB, Tabbara S, Kelly TA. Evaluation of intraoperative scrape cytology for sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer. *Breast J* 2007;13:155-157.
38. Tamiolakis D, Papadopoulos N, Venizelos J, et al. Intraoperative touch imprint cytological analysis of sentinel lymph nodes for the presence of metastases in breast cancer. *Onkologie* 2006;29:372-375.
39. Safai A, Razeghi A, Monabati A, Azarpira N, Talei A. Comparing touch imprint cytology, frozen section analysis, and cytokeratin immunostaining for intraoperative evaluation of axillary sentinel lymph nodes in breast cancer. *Indian J Pathol Microbiol* 2012;55:183-186.
40. Vohra LM, Gulzar R, Saleem O. Intra Operative Frozen Examination of Sentinel Lymph Node in Breast Cancer. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2015;27:40-44.
41. Cserni G. Intraoperative analysis of sentinel lymph nodes in breast cancer by one-step nucleic acid amplification. *J Clin Pathol* 2012;65:193-199.
42. Chan SW, LaVigne KA, Port ER, et al. Does the benefit of sentinel node frozen section vary between patients with invasive duct, invasive lobular, and favorable histologic subtypes of breast cancer? *Ann Surg* 2008;247:143-149.
43. Terata K, Saito H, Nanjo H, et al. Novel rapid-immunohistochemistry using an alternating current electric field for intraoperative diagnosis of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Sci Rep* 2017;7:2810.
44. Weinberg ES, Dickson D, White L, et al. Cytokeratin staining for intraoperative evaluation of sentinel lymph nodes in patients with invasive lobular carcinoma. *Am J Surg* 2004;188:419-422.
45. Roychowdhury M. Breast cancer, Sentinel lymph nodes. *Pathology Outlines* 20 October 2016.
46. Madsen EV, van Dalen J, van Gorp J, Borel Rinkes IH, van Dalen T. Strategies for optimizing pathologic staging of sentinel lymph nodes in breast cancer patients. *Virchows Arch* 2008; 453;453:17-24.
47. Gillanders WE, Mikhitarian K, Hebert R, et al. Molecular detection of micrometastatic breast cancer in histopathology-negative axillary lymph nodes correlates with traditional predictors of prognosis: an interim analysis of a prospective multi-institutional cohort study. *Ann Surg* 2004;239:828-837.
48. Güray Durak M, Canda T, Sevinç A, Koçdor M, Saydam S, Ellidokuz H, Harmancıoğlu İ, Bekiş R, "Sentinel ve nonsentinel aksiller lenf düğümünde aralıklı kesit ve immunhistokimyasal boyama ile mikrometastaz ve/veya izole tümör hücreleri saptanmasının önemi.", "Türk Patoloji Dergisi, 26/158/2010", 20. Ulusal Patoloji Kongresi, ESKİŞEHİR, Eylül 2010, Poster sunu.

49. Lester SC. College of American Pathologists (CAP). Based on AJCC/UICC TNM, 7th edition, 2013. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Invasive Carcinoma of the Breast Protocol applies to all invasive carcinomas of the breast, including ductal carcinoma in situ (DCIS) with microinvasion.
50. Pories SE. Tumor node metastasis (TNM) staging classification for breast cancer. FACS, Official reprint from UpToDate, 2010
51. Lester SC et al. CAP (College of American Pathologists) Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Invasive Carcinoma of the Breast Protocol applies to all invasive carcinomas of the breast, including microinvasive carcinoma with or without ductal carcinoma in situ (DCIS). Based on AJCC/UICC TNM, 7th edition Protocol web posting date: January 2016.
52. Durak MG, Akansu B, Akin MM, et al. Factors predicting non-sentinel lymph node involvement in sentinel node positive breast carcinoma. Turk Patoloji Derg 2011;27:189-195.



Meme Kanserinde Bekçi Lenf Dügümü Görüntülemesi ve Biyopsisi

Sentinel Lymph Node Imaging and Biopsy in Breast Cancer

Emine Acar¹, Ali Sevinç², Recep Bekiş¹

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Meme kanseri cerrahisi yapılacak hastalarda koltuk altı lenf düğümünün histolojik durumu önemlidir. Bekçi lenf düğümü biyopsisi adjuvan tedaviye rehberlik etmek için evreleme bilgilerini verir ve potansiyel aksiller hastalığın bölgesel kontrolünü sağlar. Klinik olarak lenf düğümü negatif, erken evre meme kanseri hastalarında lenfatik haritalama ve bekçi lenf düğümü biyopsisi standart olarak uygulanır. Bekçi lenf düğümü tümörün lenfatik drenajının ilk gittiği lenf düğümüdür. Bekçi lenf düğümü biyopsisi minimal invaziv, hızlı, güvenli ve morbiditeyi azaltan yöntemdir. Bu derlemenin amacı; meme kanserinde bekçi lenf düğümü görüntülemesi ve biyopsisinin araştırılmasıdır.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, bekçi lenf düğümü görüntülemesi, bekçi lenf düğümü biyopsisi

Abstract

The histological status of axillary lymph nodes is an important prognostic factor in patients receiving surgery for breast cancer. Sentinel lymph node biopsy provides staging information to guide adjuvant therapy and potentially local control of axillary disease. The lymphatic mapping technique and sentinel lymph node biopsy is the reference standard for staging the axilla in clinically lymph node negative early breast cancer patients. Sentinel lymph node is the first lymph node of the tumor's lymphatic drainage. Sentinel lymph node biopsy is a minimal invasive procedure which is fast, safe and it reduces the morbidity of axillary surgery. The purpose of this review to investigate the sentinel lymph node imaging and biopsy in breast cancer.

Keywords: Breast cancer, sentinel lymph node imaging, sentinel lymph node biopsy

Giriş

Kadınlarda en sık görülen solid kanser meme kanseridir ve kanserden ölüm nedenleri arasında ikinci sıradadır. Erken tespit ve etkin tedavi ile meme kanserinde hastalığa bağlı ölüm oranı azalmaktadır. Meme kanserinde koltuk altı lenf düğümlerinin durumu en önemli prognostik faktörlerden biridir. Klinik olarak koltuk altı lenf düğümü metastazı olmayan erken evre hastalarda bekçi lenf düğümü biyopsisi (BLDB) rutin uygulamadır (1).

Bekçi lenf düğümü (BLD) prensibi; 1977'de Cabanas'ın solid malignitelerdeki tümör hücrelerinin

lenfatik kanalları izleyerek lenf düğümlerine metastaz yaptığını bildirmesine dayanır. Bu çalışma ile tümörden köken alan hücrelerin gittiği ilk lenf düğümü BLD olarak adlandırılmıştır (2). Daha sonra Morton ve ark.'nın melanomada bekçi lenf düğümü tespitinde izosülfan mavi boya kullanmasının ardından meme kanserinde de bu yöntemin kullanılabileceği düşünülerek bekçi lenf düğümü haritalaması yaygınlaşmaya başlamıştır (3). Sonrasında haritalama için mavi boyalar, radyonüklid maddeler ya da her ikisi birden kullanılmaya başlanmıştır. Bu teknikle birlikte gereksiz koltuk altı lenf düğümü diseksiyonundan (KLDD) ve komplikasyonlarından kaçınılmaktadır.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Recep Bekiş, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

E-posta: recep.bekis@deu.edu.tr ORCID ID: orcid.org/0000-0002-8313-8974

©Telif Hakkı 2017 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Meme Kanserinde Cerrahi ve Hasta Seçimi

Meme kanseri tanısı alan kadınların yaklaşık %36'sına mastektomi ve KLDD yapılır. KLDD sırasındaki komplikasyonlar; seroma, lenfödem, parestezi, enfeksiyon, interkostal ve brakial sinir hasarına bağlı ağrı olarak sıralanabilir (4). BLDB, koltuk altı lenf düğümü diseksiyonu ile karşılaştırıldığında daha az komplikasyon oranı ve daha az hastanede kalış süresine neden olurken, yaşam kalitesinde de artış sağlar.

Preoperatif aksiller değerlendirme: Koltuk altı lenf düğümlerinin preoperatif değerlendirilmesi sonucunda klinik pozitif koltuk altı lenf düğümü olan hastalara KLDD yapılır ve klinik negatif koltuk altı lenf düğümü olan hastalara BLDB yapılır.

Palpabl lenf düğümü: Palpabl, büyümüş, sert lenf düğümü olan ve preoperatif biyopsi olmak istemeyen hastalara KLDD yapılır. Preoperatif biyopsi isteyen hastalara ise ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) veya tru-cut biyopsisi yapılarak lenf düğümü değerlendirilir. Biyopsi tanılı nodal tutulumu olan hastalara KLDD yapılır (5,6,7,8). Preoperatif biyopsinin metastatik hastalığı doğrulamadığı durumlarda BLD ile birlikte palpabl lenf düğümünün de çıkarılması yapılması gereken bir işlemdir.

Görüntülemeye anormal lenf düğümü: Klinik muayene suboptimal ise (obez hastalar) aksiller görüntülemeye faydalanabilir. Invaziv meme kanserinde aksiller ultrasonografi nonpalpabl lenf düğümlerinin tespit edilmesinde etkili bir metottur. Ancak ultrason değerlendirmenin etkinliğinin radyoloğun tecrübesine de bağlı olduğu unutulmamalıdır (9). Görüntülemeye anormal lenf düğümü saptanan hastalara İİAB veya tru-cut biyopsi yapılmalı ve eğer pozitif gelirse KLDD yapılmalıdır (10).

Mastektomi planlanan duktal karsinoma *in situ* (DCIS)'lu hastalar: Mastektomi spesmeninde invaziv kanser çıkma riski göz önüne alınarak mastektomi ile birlikte BLDB yapılmalıdır (11).

BLDB kontrendikasyonları: Klinik pozitif lenf düğümü varlığı ve enflamatuvar meme kanseri (T4d) BLDB için mutlak kontrendikasyonlardır ve bunlara KLDD yapılmalıdır. Lokal ileri meme kanserleri BLDB için relatif kontrendikasyondur. Büyük tümörlerde (T3) klinik ve radyolojik olarak aksillanın negatif olduğu biliniyorsa BLDB yapılabilir (12,13). Deri ve göğüs duvarı tutulumu olan tümörlerde ise (T4a-c) tıkalı ve/veya anormal subdermal lenfatikler nedeni ile yanlış negatif sonuç elde etme ihtimali yüksek olduğu için KLDD yapılmalıdır (14,15). Lokal ileri meme kanseri nedeni ile neoadjuvan kemoterapi alan hastalarda tedavi sonrasında BLDB açısından tekrar değerlendirme yapılmalıdır.

Multisentrik hastalık: Multisentrisite BLDB için bir kontrendikasyon değildir (16). Memenin lenfatik

drenajı ile ilgili yapılan çalışmalarda memenin tüm kadranlarının lenfatik drenajının aynı lenf düğümlerine olduğu gösterilmiştir (17,18). Multisentrik tümörü olan hastalarda subareolar ve intradermal (peritümöralden ziyade) olarak yapılan radyokolloid ve mavi boya enjeksiyonlarının BLD'yi doğru olarak gösterdiği bildirilmiştir (17,19,20,21). Bununla beraber multisentrik hastalarda BLD pozitifliğine unisentrik hastalara göre daha fazla rastlanmıştır.

Benign hastalıklar sebebi ile meme ve aksiller bölgeye girişimler: İki çalışmada; önceden meme biyopsisi yapılan hastalarda BLDB'nin güvenilir şekilde yapılabileceği gösterilmiştir (22,23). Bununla birlikte küçültme mamoplasti veya meme büyütme ameliyatı geçiren hastalarda bu durum net değildir. Büyük bir meme veya aksiller cerrahi geçiren hastalarda lenfatik drenaj kesilebilir veya yön değiştirebilir, ve bu da BLDB'nin yalancı negatiflik oranını artırır. Bu durumdaki hastalarda BLDB öncesinde lenfosintigrafi yapılarak lenfatik yolların değerlendirilmesi yapılmalıdır. BLD saptanırsa BLDB güvenle uygulanabilir (24,25).

Meme kanseri nüksü ve önceden yapılmış aksiller işlemler: Geçirilmiş aksiller cerrahi sonrası BLDB hakkında çok çalışma yoktur. Bununla beraber yayınlanan çalışmalarda BLDB veya KLDD sonrası başarılı şekilde yapılan BLDB hakkında bilgiler vardır (26,27,28,29,30).

Erkek meme kanseri: BLDB ile yayınlanmış çalışmaların büyük çoğunluğu kadın meme kanserleri ile ilgilidir. Ancak; erkek meme kanserleri ile ilgili yayınlanmış az sayıda çalışmada BLD saptama oranı %100 ve yalancı negatiflik oranı da %0 olarak bildirilmiştir (31). Erkek meme kanserlerinde de kadınlardakine benzer prensiplerle BLDB güvenli şekilde uygulanabilir.

Hamilelik: Hamile kadınlarda BLDB'den mavi boyanın fetüs üzerindeki potansiyel teratojenik etkisi (32,33) ve radyokolloidin güvenilirliği konusundaki çalışmaların yetersizliği nedeni ile kaçınmak en iyisidir. Eğer hamilelik esnasında aksiller cerrahi yapılması gerekiyor ise BLD için teratojenik olmayan dozda sadece radyokolloid madde kullanılarak yapılabileceğini bildiren sınırlı sayıda çalışma vardır (16).

BLDB sonrası tedavi: ACOSOG Z-0011 ve IBCSG 23-01 çalışmaları BLDB pozitifliği sonrasında aksillaya yaklaşımda bazı değişikliklere neden olmuştur.

ACOSOG Z-0011 Kriterleri

KLDD yapılmayacak hastalar:

- Klinik ve radyolojik olarak patolojik lenf düğümü olmayan,

- T1 veya T2 tümör,
- BLDB de 3'den az metastatik lenf düğümü varlığı,
- Tüm memeye ışınlama yapılması.

KLDD yapılacak hastalar:

- BLDB de 3 ve daha fazla lenf düğümü pozitifliği,
- Tüm memeye ışınlama yapılmasını istemeyen hastalar.

ACOSOG Z-0011 çalışmasında hastaların hepsi tüm meme ışınlanması ile tedavi edilmiştir. Ancak bu çalışma erken sonlandırılması, protokol ile uyumsuzluk ve yüksek oranda (%20) hastanın takipte kaybolması nedeni ile eleştirilmektedir. Ayrıca bu çalışmada hastalar BLD'de izole tümör hücreleri, mikrometastaz ve makrometastaz açısından da ayrı şekilde incelenmemiştir. Hastaların çoğu T1 tümör (%70) ve hormon reseptör pozitif (%85) hastalardan oluşmaktadır ve bu durum sağkalımın artmasına neden olmuş olabilir.

IBCSG 23-01 çalışması: Bu çalışmada 5 cm'den küçük tümörü olan ve BLD pozitif hastalar KLDD yapılan ve yapılmayan olmak üzere iki grupta incelenmiştir (34). Her iki grup arasında 5 yıllık hastaliksız sağkalım arasında farklılık bulunmamıştır.

ACOSOG Z-0011 ve IBCSG 23-01 çalışmalarında bir veya iki metastatik BLD olan hastalarda KLDD'den güvenle kaçınılabileceği gösterilmiştir. Bu iki çalışma sebebi ile Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (ASCO), BLD pozitif olgulardaki KLDD yapılması (2005) önerisini üçten daha az BLD pozitifliği olan olgularda KLDD yapılmayabilir (2014) şeklinde değiştirmiştir (35).

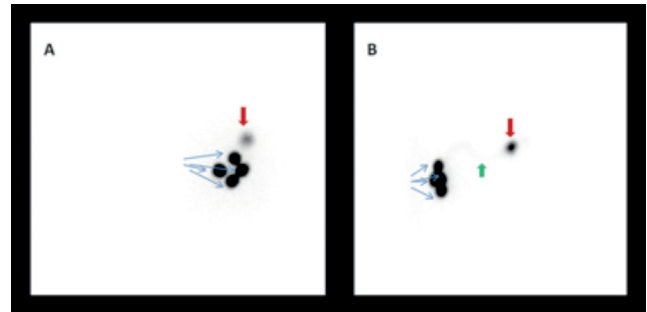
Son Uluslararası Kapsamlı Kanser Ağı Kılavuzu BLDB negatifse koltuk altı lenf düğümü diseksiyonu önermemektedir (36). Lenf düğümlerinde izlenen <2 mm tümör alanları mikrometastaz olarak tanımlanırken >2 mm tümör alanları makrometastaz olarak tanımlanmaktadır.

Bekçi Lenf Dügümü Görüntüleme

BLD görüntülemesinde kolloidal radyonüklid maddeler kullanılır. Enjeksiyon sayısı merkezden merkeze değişmekle birlikte 4 enjeksiyon optimal görüntüleme sağlar. Kolloid radyonüklid maddelerin yaklaşık 150-200 µCi, insülin enjektöründe 0,5-1,5 cc serum fizyolojikle dilüe edilmiş şekilde kullanılmaları önerilir. Radyonüklid madde enjeksiyonu peritümöral, perikaviter, intratümöral, subdermal, periareolar, subareolar, intradermal yapılabilir. Enjeksiyon sonrası gama kamerada 140 keV enerji pikinde, %15-20 pencere aralığında, düşük enerjili yüksek rezolüsyonlu

kolimatörde dinamik, anterior ve lateral görüntüler alınarak BLD'nin yeri görüntülenir (Şekil 1). Gerekli görüldüğü takdirde Tc-99m ile ya da uzun yarı ömürlü kaynaklarla vücut konturlama yapılabilir. Tek foton emisyon tomografisi (SPECT) görüntüleme yapılacaksa 20-25 saniye/görüntü, 3 derece açılı, 128x128 matris uygulanabilir. SPECT sonrası iteratif rekonstrüksiyon kullanılması uygundur. Görüntülerin ardından BLD'nin olası yerine gama prob ile deri üzerine işaretleme yapılır. Operasyon sırasında gama prob kullanılarak BLD'nin yeri tam olarak tespit edilip çıkartılır. Peritümöral enjeksiyonlar koltuk altında olmayan lenf düğümlerini daha yüksek oranda gösterirken, intradermal ve periareolar enjeksiyonlar koltuk altı lenf düğümlerini diğer tetkiklere göre daha iyi gösterir (37). Enjeksiyon tekniklerin karşılaştırıldığı 59 hastalık bir çalışmada; 16 hastaya peritümöral veya perikaviter, 8 hastaya intratümöral, 35 hastaya ise kombine enjeksiyon (peritümöral veya perikaviter + intradermal) yapılmıştır. Peritümöral veya perikaviter enjeksiyon ile BLD saptama başarısı %75, intratümöral enjeksiyon ile %75, kombine enjeksiyon ile ise %91 olarak bulunmuştur. İstatistiksel olarak enjeksiyon teknikleri arasında anlamlı bir fark bulunmazken kombine yöntemin diğer iki yöntem göre daha fazla BLD'yi saptadığı bildirilmiştir (37).

Diğer çok kullanılan BLD görüntüleme ajanı da mavi boyadır. Enjeksiyondan sonra lokal proteinlere özellikle albumine bağlı olarak taşınmaktadır. BLD'ye taşınırken lenfatik kanallar da boyanır. Genellikle %1'lik çözeltileri kullanılır. Operasyon odasında hasta uyuduktan sonra uygulanır. Cerrah 3-5 mL mavi boyayı tümör çevresine veya subareolar bölgeye intraparankimal olarak uygular (Resim 1, 2). Boyanın tümör içerisine (lenfatikler tümör



Şekil 1. Sol memede kitle izlenen 33 yaşındaki kadın hastada sol periareoalar alana 4 adet 200 mikroCruie Tc-99m nanokolloid intradermal enjeksiyonu (mavi oklar) sonrası erken statik görüntülerde anterior (A) ve sol lateral (B) görüntülerde sol koltuk altı ile uyumlu alanda bir adet bekçi lenf düğümüne ait aktivite tutulumu (kırmızı ok) izlenmektedir. Ayrıca sol lateral görüntüde (B) lenfatik kanal da izlenmektedir (yeşil ok)

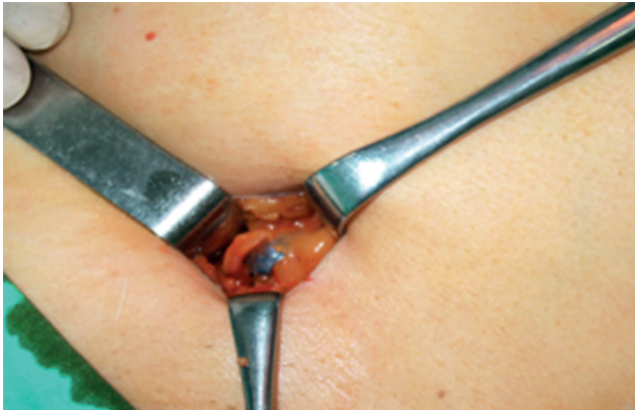
tarafından tıkanmıştır), biyopsi sonrası oluşan seroma kavitesine (seroma içerisinde lenfatik kanal yoktur) enjekte edilmemesi önemlidir. Bu hatalar tekniğin başarısız olmasına sebep olur. Boyanın lenfatikler içerisinde yayılması için 5 dakika meme masajı yapılır.

Mavi boya ve radyoizotop görüntüleme ile yapılan bir çalışmada BLD tespiti açısından iki çalışma arasında bir fark izlenmemiştir (38). Ancak mavi boya yapılan hastalarda izlenen komplikasyonlar radyoizotop görüntülemeye izlenmediği için radyoizotop görüntüleme daha tercih edilir bir yöntemdir. Mavi boya ve radyoizotop görüntüleme ile sadece radyoizotop görüntülemenin karşılaştırıldığı bir çalışmada ise; iki yöntemin birlikte kullanılmasının sadece radyoizotop görüntülemeye göre istatistiksel olarak daha fazla BLD tespit ettiği bildirilmiştir (39).

Mavi boya komplikasyonları; alerjik reaksiyonlar, anafilaksi, deride kızarıklık, ürtiker, deride geçici veya kalıcı iz, deri ve yağ nekrozu, pulse oksimetrede düşük oksijen basıncı ölçümü, hipotansiyon olarak sıralanabilir. Alerjik reaksiyonların görülme sıklığı %0,5-2,7 arasında değişmektedir (40). Derinde yerleşmiş bekçi lenf düğümlerini mavi boya ile görüntülemek veya bu lenf düğümünü tespit edip çıkarmak zor olabilmekte,



Resim 1. Mavi boya cerrahiden 10 dakika önce 3-5 mL mavi boya tümör çevresine veya subareolar bölgeye uygulanır



Resim 2. Mavi boya sonrası bekçi lenf düğümünün görünümü

deneyim gerektirebilmektedir. Ayrıca mavi boyanın lenfatik kanallardan hızlı geçişi nedeniyle cerrahın hızlı çalışması gerekir, hızlı geçiş nedeniyle çıkarılan BLD dışı lenf düğümlerinin sayısı artabilir, koltuk altı dışındaki bekçi lenf düğümleri saptanmayabilir (1).

BLD %94 oranında seviye 1 düzeyindedir. Klavipektoral fasyanın hemen altındaki lateral torasik ven ve 3. intercostal sinirin lateral dalı sentinel lenf noduna ulaşmayı kolaylaştırır. Fasya açıldıktan sonra meme kuyruğuna doğru uzanan lateral torasik ven bulunur ve sinirin veni çaprazladığı yerde BLD'yi çoğunlukla bulmak mümkündür. Bu diseksiyon sırasında mavi boya kullanılmışsa titiz bir hemostaz sağlanarak mavi boya ile boyanmış lenfatikler izlenerek BLD'ye ulaşılabilir. Radyokolloid kullanıldığında ise gamma dedektör ile tekrar BLD derinliği ve yerleşim yeri kontrol edilmelidir. BLD her iki yöntemde de birden fazla olabilir. Mavi boya tutmuş veya radyoaktivitesi yüksek lenf düğümleri (genellikle 2-3 tanedir) eksize edilmelidir. BLD eksize edildikten sonra mavi boya yönteminde aksilla palpe edilerek patolojik lenf düğümlerinin olup olmadığı araştırılmalıdır. Radyokolloid yönteminde ise çıkarılan lenf düğümündeki radyoaktivite doğrulanmalı ve mutlaka rezidüel radyoaktivite kontrol edilerek başka lokalizasyonlarda da radyoaktivite var olup olmadığı araştırılmalı ve BLD'nin tam olarak çıkarıldığından emin olunmalıdır (Resim 3). Eğer yüksek radyoaktivite saptanıyorsa buna neden olan diğer lenf düğümleri de eksize edilmelidir.

Sekiz bin elli dokuz hastayı içeren BLDB ile yapılan 69 çalışmanın derlemesinde BLD'nin %95 hastada %7,3'lük yalancı negatiflik oranı ile tespit edildiği bildirilmiştir (41,42). Mavi boya ve radyokolloidin birlikte kullanılmasının tek başına boya kullanılan tekniğe göre BLD'nin saptanmasında daha düşük yalancı negatiflik oranı ile birlikte daha yüksek başarı sağladığı gösterilmiştir.



Resim 3. Çıkarılan lenf düğümündeki radyoaktivitenin dedektör ile doğrulanması

Bin dört yüz hastayı içeren bizim serimizde ise BLD %98 hastada %5'lik yalancı negatiflik oranı ile tespit edildi. Mavi boya 128 olguda, radyokolloid 1089 olguda, kombine teknik ise 183 olguda uygulandı. Mavi boya kullanımı sonucunda oluşabilecek komplikasyonlardan kaçınmak için kliniğimizde BLDB'yi sadece radyokolloid madde kullanarak gerçekleştirmekteyiz.

Çalışmalarda BLDB'de yalancı negatiflik oranı %5-10 arasında bildirilmiştir. Bu orandaki değişiklikler prosedürü gerçekleştiren cerrahın tecrübesine bağlıdır (43,44). Başlangıçta yalancı negatiflik nedeni ile aksiller nüksün artacağı düşünülürken NSABP B-32 çalışmasında sentinel lenf nodu biyopsisi sonrası aksiller nüks %0,7 olarak bulunurken KLDD sonrası nüks %0,4 olarak bulunmuştur (45). Benzer sonuçlar Veronesi'nin çalışmasında da bildirilmiştir (46). Çalışmalardaki düşük nüks oranları adjuvan kemoterapi veya radyoterapinin rezidüel hastalığı yok etmesine bağlı olarak oluşmuş olabilir. NSABP-04 çalışmasında ise adjuvan tedavi almayan hastalarda nüks oranı %20 olarak bildirilmiştir (47).

Genellikle radyonüklid görüntüleme ile gama kamerada planar görüntü alınır, ancak BLD'ler bazen beklenmedik ya da her zamankinden farklı alanlarda ortaya çıkabilir. Bazen de yapılan enjeksiyonla iz düşümlerinin aynı olması nedeniyle BLD'nin planar görüntülerle tespiti zorlaşabilir. Bu gibi seçilmiş durumlarda SPECT ya da SPECT/BT ile alınmış görüntüler anatomik lokalizasyon konusunda cerraha yol gösterici olabilir (48).

Erken Evre Tümörlerde Bekçi Lenf Dügümü Pozitif Hasta Grubu

BLD/dügümleri metastatik geldiğinde önerilen yaklaşım koltuk altı lenf düğümlerinin diseksiyonudur. Ancak erken evre tümörlerde son zamanda literatürde bu konu tartışmalıdır.

T1, T2 tümörü olan 2 veya daha az BLD'sinde mikro veya makrometastaz izlenen hastalarda koltuk altı lenf düğümleri diseksiyonu yapmamayı, 2'den fazla lenf düğümünde metastaz varsa koltuk altı lenf düğümü diseksiyonu yapmayı öneren çalışmalar mevcuttur. İki veya daha az BLD'sinde metastaz izlenen hastaların %61,6'sında koltuk altı lenf düğümlerinde (non-sentinel lenf düğümleri) metastaz olmadığı, hastaların aşırı tedavi edildiği ve koltuk altı lenf düğümleri diseksiyonu komplikasyonlarına maruz kaldığı bildirilmiştir (49).

T1 ve T2 tümörü ve BLD metastazı olan, 130,575 hastanın 26,870'ine sadece BLDB (%27'si mikrometastaz,

%73'ü makro metastaz), 103,705'ine ise KLDD (%12'si mikrometastaz, %88'i makrometastaz) yapılan, BLDB ve KLDD'yi karşılaştıran bir meta-analizde hastaların ortalama yaşam süresinde ve hastalığın bölgesel yineleme olasılığında anlamlı bir farklılık izlenmemiştir. Ancak KLDD yapılan hastalarda daha fazla enfeksiyon, seroma ve lenfödem izlenmiştir (4). Bu çalışma sonuçlarına göre erken evre hastalıkta BLDB pozitif bile olsa KLDD yapmamak bir seçim olabilir, çünkü hastaların yaşam süresi ve bölgesel yineleme olasılığını değiştirmeyip morbiditesini arttırmaktadır.

Neoadjuvan Kemoterapi Sonrası BLD Görüntüleme

Lokal ileri hastalıkta neoadjuvan kemoterapi ya da hormonoterapinin sağkalıma belirgin katkısı vardır. Ayrıca lokal ileri hastalıkta koltuk altı lenf düğümü durumu en önemli prognostik faktördür. Bu nedenle koltuk altı lenf düğümü metastazı varlığı veya yokluğunu bilmek çok önemlidir. Klinik olarak NO hastalıkta neoadjuvan kemoterapi sonrası BLDB yalancı negatifliği artış göstermektedir ve bu oran %0-20 arasında değişmektedir (50). Neoadjuvan kemoterapi sonrası diğer olumsuz durum ise lenfatik kanalların fibrozisine bağlı BLD'nin görüntülenme olasılığının %84-93'lere kadar düşmesidir. Literatürde bazı çalışmalarda lokal ileri hastalıkta neoadjuvan tedavi öncesi BLD haritalaması yapılması ile BLD görüntüleme olasılığının %99-100'lere çıkartılabileceği ve ardından biyopsi veya diseksiyon yapılabileceği önerilmektedir (51). Bu durum tedavi sonrası oluşabilecek lenf düğümünün hiç görüntülenmemesini veya yalancı pozitifliği ortadan kaldırabilir.

BLD metastazı biyopsi ile doğrulanmış T1-T4 tümörü olan 195 hastada yapılan bir çalışmada, neoadjuvan kemoterapi sonrası lenf düğümlerinin 1/3'ünün histopatolojik olarak tedaviye tam yanıt verdiği tespit edilmiştir (52).

Neoadjuvan kemoterapi sonrasında mavi boya ve radyoizotop görüntüleme ile sadece radyoizotop görüntüleme karşılaştırıldığında BLD tespitinde kombine tetkik ve sadece radyoizotop görüntüleme arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir (37). Bu hasta grubunda mavi boya ek katkı sağlamamaktadır.

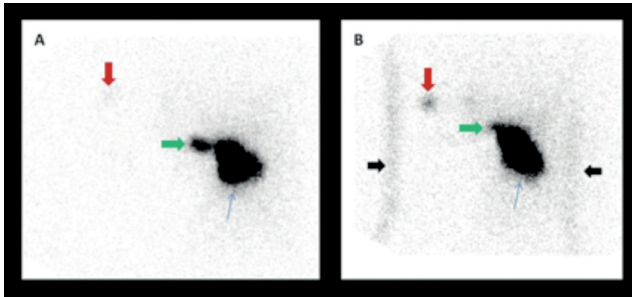
Geçirilmiş Cerrahi/Radyoterapi Sonrası veya Yineleyen Hastalıkta BLD Görüntüleme

Meme lezyonlarına yapılan BLD görüntülemeye bekçi lenf düğümlerinin çok büyük oranda aynı taraftaki koltuk

altında görüntülediğini biliyoruz. Ancak daha önce meme kanseri nedeniyle opere edilmiş ya da tedavi almış hastalarda yeni, normal olmayan ya da alternatif lenfatik akım gelişebilir (karşı koltuk altı, internal mammarian, periklavikular) (53). Bu nedenle bu hastalara yapılacak olan BLD örnekleme büyük önem taşımaktadır. Karşı koltuk altı lenf düğümü metastazı hiç tedavi almamış hastada uzak metastaz olarak sayılırken, opere olmuş ya da tedavi almış hastada lenfatik akımın değişmesi nedeniyle lokal hastalık olarak değerlendirilmelidir.

Moosdorff ve ark.'nın yaptığı sistemik derlemede tanı anında meme kanserinin karşı koltuk altı drenajı %0-2 oranında izlenirken, geçirilmiş cerrahi veya radyoterapi öyküsü sonrası %14,7 karşı koltuk altı drenajı izlenmektedir. Karşı koltuk altı drenajı gelişen hastalarda yaşam süresi aynı taraf koltuk altı metastazına göre daha kısa olarak izlenmektedir (54).

Elli sekiz yaşında lumpektomi, koltuk altı lenf düğümleri diseksiyonu, ardından kemoradyoterapi ve hormonoterapi uygulanan kadın hastada aynı memede yeni lezyon gelişmesi ardından yapılan BLD görüntülemesinde lenfatik akımın yönünün değiştiği ve internal mammarian ve karşı taraf koltuk altı lenf düğümünün görüntülediği bildirilmiştir (55). Sol meme kitlesi nedeniyle opere edilmiş, sol koltuk altı lenf düğümü diseksiyonu uygulanmış ve kemoterapi almış 78 yaşında kadın hastada lokal nüks izlenmesi ardından



Resim 4. Sol meme kitlesi nedeniyle opere olmuş, sol koltuk altı lenf düğümü diseksiyonu yapılmış ve ardından kemoterapi almış hastada lokal nüks gelişmesi üzerine peritümöral alana yapılan 4 adet Tc-99m nanokolloidın intradermal enjeksiyonu (mavi oklar) sonrasında 20. dakikada alınan anterior statik görüntülerde (A) internal mammarian lenf düğümü izlenirken (yeşil ok), sağ koltuk altı alanında bekçi lenf düğümü ile ilgili olabilecek şüpheli aktivite tutulumu (kırmızı ok) izlendi. Bunun üzerine 60. dakikada alınan anterior statik görüntülerde (B) sağ koltuk altında tanımlanan bekçi lenf düğümü alanındaki aktivite tutulumunun (kırmızı ok) arttığı dikkati çekiyor. Siyah oklar ise vücut konturunu göstermektedir. Bu hastada operasyona ve operasyon sonrası tedaviye sekonder lenfatik akımın yön değiştirdiği karşı koltuk altı lenf düğümlerine gittiği izlenmektedir. Patolojik inceleme sonucunda bu lenf düğümünde metastaz saptanmadığı bildirilmiştir

bölümümüzde yapılan BLD görüntülemesinde lenfatik akımın değişmesi nedeniyle internal mammarian ve sağ koltuk altı bekçi lenf düğümleri tespit edilmiştir (Resim 4). Literatürdeki bir meta-analizde yineleyen meme kanseri hastalarında %25,7 oranında normal olmayan lenfatik akımın (aynı taraf koltuk altı dışında) geliştiği bildirilmiştir. Bu hastaların %10,4'ünde BLD metastatik olarak izlenmektedir (56).

Internal Mammarian Lenf Dügümü

Literatürde radyonüklid BLD görüntülemesi yapılan hastaların %4,6'sında internal mammarian lenf düğümünün görüntülediği bildirilmiştir (40). Lenfosintigrafi ile tespit edilen internal mammarian lenf düğümlerine yönelik olarak diseksiyon yapılması ile ilgili bir görüş birliği yoktur (57). Pek çok çalışmada internal mammarian lenf düğümlerinin çıkarılmasının sağ kalım avantajı yarattığı gösterilememiştir (58,59). Bu nedenle internal mammarian lenf düğümlerinin rutin olarak çıkarılmasının gerekliliği yoktur. Operasyon öncesi radyoizotop görüntüleme ile BLD görüntülemesi yapılan 581 hastanın 95'inde (%16,4) internal mammarian lenf düğümü görüntülenmiş, bu hastaların 51'inde internal mammarian zincir eksplore edilmiş ancak 35'inde BLD çıkarılabilmmiştir. Bu 35 hastanın 3 tanesinde BLD metastazı histopatolojik olarak tespit edilirken 4 hastada pnömotoraks izlenmiştir (60). Komplikasyon riskinin yüksek olması nedeniyle tespit edilen internal mammarian lenf düğümlerinin cerrahi olarak çıkarılmamasının daha uygun olduğu düşünülmektedir.

Intramammarian Lenf Dügümleri

Meme kanserli hastaların %1-28'inde mevcuttur. Birçok seride intramammarian lenf düğümü metastazı ile aksiler lenf düğümü metastazı arasında bağlantı olduğu gösterilmiştir (61,62). Eğer intramammarian lenf düğümünde metastaz saptanırsa bu hastalar pozitif aksiler lenf gibi evrenir ve tedavi alır.

Non-sentinel lenf düğümü metastazı öngörüsü

Tarihsel olarak BLDB'de metastaz olan hastalara KLDD yapılırdı (57). Bununla beraber BLD pozitif olan hastaların %60'ında aksillada başka lenf düğümü metastazı olmadığı ve bunların KLDD'den fayda görmeyeceği saptandı (41,43,44,57). Böylece BLD pozitif hastalarda gereksiz KLDD'yi ortadan kaldıracak, non sentinel lenf düğümü metastazı olasılığını saptamak

için geliştirilmiş, formülasyonlar ve skorlama sistemleri olan nomogramlar geliştirilmeye başlandı (63,64). Bu nomogramların çoğu metastaz saptanan BLD sayısı ve boyutu, ektranodal invazyon, primer tümör boyutu ve lenfovasküler invazyon varlığı, BLD'deki metastazın boyutu gibi veriler üzerinden oluşturuldu (64). Bununla beraber henüz klinik kullanım için uygun olarak kabul edilen nomogram bulunmamıştır.

Radyoizotop görüntüleme ve/veya mavi boya ile BLD metastazı saptanan T1-T4 tümörü olan 119 hastada yapılan çalışmada; hastaların %54,6'sında non-sentinel lenf düğümünde metastaz tespit edilmiştir. Yapılan tek yönlü analizde, metastatik tümör alanının total BLD alanına oranı ($p < 0,001$), çıkarılan toplam bekçi lenf düğümlerinin sayısı ($p = 0,041$) ve metastatik tümörün mikroanatomik yerleşimi ($p = 0,002$) non-sentinel lenf düğümü tutulumu ile anlamlı ilişki gösterdiği saptanmıştır. Çok değişkenli analizde ise, metastatik tümör alanının toplam BLD alanına oranı ($p < 0,001$) ile çıkarılan toplam bekçi lenf düğümlerinin sayısının ($p = 0,033$) non-sentinel lenf düğümü tutulumu ile anlamlı ilişkisinin devam ettiği bildirilmiştir. BLD'deki metastatik tümör alanı boyutu, ekstrakapsüler invazyon varlığı da non-sentinel lenf düğümü metastazını öngörebilir (65).

Tc-99m sülfür kolloid ile yapılan başka bir çalışmada tek yönlü analizde tümör büyüklüğü, histolojik grade, lenfovasküler invazyon, multifokalite, pozitif BLD sayısı ve negatif BLD sayısı ile non-sentinel lenf düğümü tutulumu arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir. Çok yönlü analizde aynı bulguların non-sentinel lenf düğümü ile anlamlı ilişkisinin devam ettiği saptanmıştır (66).

Bekçi Lenf Dügümü Görüntülemesinde Diğer Ajanlar

Mavi boya deride kızarıklık, kalıcı iz, deri ve yağ nekrozu, anafilaksiye neden olması sebebiyle, BLD'yi görmek amaçlı başka yöntem arayışları doğmuştur.

On dört hasta üzerinde yapılan bir çalışmada kandan alınan olog hemosiderinin periareolar enjeksiyonu ile operasyon sırasında %100 BLD görüntülenmiştir. Hastaların hiçbirinde yan etki ve alerjik reaksiyon gelişmediği bildirilmiştir (67).

Başka bir çalışmada Tc-99m ile bağlanmış demir oksid manyetik nano-partiküllerinin deney hayvanında ayakta intradermal enjeksiyonu sonrasında tavşanların %69'unda popliteal lenf düğümlerinin hem görsel olarak siyaha boyanarak izlenebildiği, hem gama kamera ile görüntülenebildiği, hem de gama prob ile saptanabildiği bildirilmiştir (68). Bu çalışmanın ardından literatürde

demir oksid ile BLD görüntülemeye insan üzerinde yapılmış birçok çalışma yayınlanmıştır.

Süperparamanyetik demir oksid enjeksiyonu ardından manyetometre ölçümü ile BLD tespitinin yapıldığı bir çalışmada süperparamanyetik demir oksidin standart tekniklerden aşağı kalır yanının olmadığı saptanmıştır (69).

Yapılan son çalışmalarda kontrastlı koltuk altı ultrasonu ile koltuk altı lenf düğümlerinin benign/malign ayrımının yüksek doğrulukla yapılabileceği bildirilmiştir. Bu konuda yapılan bir meta-analizde duyarlılık %80, özgüllük %94 olarak saptanmıştır. Kısıtlılıkları fazla olmasına rağmen kontrastlı ultrason; ucuz, kolay ulaşılabilir ve kolay rapor edilebilir olması nedeniyle koltuk altı görüntülemesinde kullanılabilir bir tekniktir (70).

Wu ve ark.'nın çalışmasında karbon nanopartiküllerinin periareolar alana intradermal enjeksiyonu ile yapılan görüntülemeye operasyon sırasında BLD saptanması %100, doğruluğu %96,4; yalancı negatifliği ise %11,1 olarak bildirilmiştir (71).

Bunların dışında Tc-99m Tilmanocept lenf düğümünde bol bulunan makrofaj ve dendritlerin CD206 mannoz reseptörlerine selektif bağlanması nedeniyle son zamanlarda yaygın kullanılan ajanlardandır. Tilmanoceptin Tc-99m bağlanmasını sağlayan DTPA kısmı, dekstran iskeleti ve mannoz reseptörüne bağlanan mannoz kısmı bulunmaktadır. Yaklaşık 7 nm büyüklüğünde küçük partiküller olması nedeniyle enjeksiyon alanından hızlıca temizlenirler (72,73). Tc-99m Tilmanocept ile Tc-99m sülfür kolloid enjeksiyon sırasındaki hastalara hissettirdiği ağrının karşılaştırıldığı bir çalışmada hastaların Tilmanocept ile daha az ağrı hissettiği bildirilmiştir (74). Tc-99m Tilmanocept ve mavi boya ile Tc-99m sülfür kolloid ve mavi boyanın kullanılarak karşılaştırıldığı iki ayrı grupta hastada Tc-99m Tilmanocept ile istatistiksel olarak anlamlı daha az sayıda BLD tespit edilip, daha az lenf düğümü rezeke edilirken rezeke edilen bekçi lenf düğümlerindeki metastatik hastalık sıklığı benzer olarak saptanmıştır (75).

Frozenda Yalancı Negatiflik

Operasyon sırasında BLD'nin tespit edilip, çıkarılıp frozena gönderilmesinin ardından gelecek sonuca göre hastaya KLDD yapıp yapılmayacağı belli olur. Frozen her zaman kesin sonuç vermez, bazı zamanlarda preparatların parafinde sabitlenmesinin ardından boyamalar yapılarak tanı konabilir. Frozenda görülen yalancı negatiflik oranı literatürde %5,5-43 olarak bildirilmiştir. İki bin iki yüz iki hastada yapılan geriye dönük bir çalışmada %13,5 hastada frozena yalancı negatiflik bildirilmiştir. Bu

hastaların %25,8'inde izole tümör hücreleri, %55,1'inde mikrometastaz, %17'sinde ise makrometastaz tespit edilmiştir (76). Makrometastaz izlenen hasta grubunda hastanın KLDD için tekrar opere olması gerekmektedir.

Sonuç

- Meme kanserli hastalarda aksiller lenf düğümünün durumu en önemli prognostik faktördür. Preoperatif dönemde uygun bir aksiler değerlendirme yapılarak tedavi seçenekleri kararlaştırılmalıdır.

- Klinik nod-pozitif hastalarda KLDD standart girişimdir.

- Klinik nod-negatif erken evre meme kanserli hastalarda aksiller değerlendirme BLDB ile yapılmalıdır.

- Meme koruyucu cerrahi yapılan DCIS hastalarında BLDB önerilmez.

- Mastektomi yapılacak DCIS hastalarına, spesimende invaziv odak çıkması ihtimali nedeni ile BLDB önerilir.

- Enflamatuvar meme kanserinde BLDB kesin kontrendikasyondur.

- Büyük tümörü olan hastalar, neoadjuvan kemoterapi sonrası, hamileler ve daha önceden memeye veya aksillaya girişim yapılan hastalarda BLDB uygulaması halen tartışmalıdır.

- Nüks meme kanseri olan veya aksillaya girişim yapılan (BLDB veya KLDD) hastalarda BLDB işlemi öncesi lenfosintigrafi yapılmalıdır.

- BLDB sonrası KLDD yapma kararı hastanın "Z-0011" kriterlerine uygunluğuna göre verilmelidir (klinik nod-negatif, erken evre, ekstranodal invazyonu olmadan bir veya iki BLD'de tutulum, MKC sonrası tüm memeye ışınlama).

- Klinik nod-negatif ve BLDB negatif veya izole tümör hücreleri görülen hastalara KLDD yapılması önerilmez.

- Üç veya daha fazla lenf düğümü pozitif olan hastalara KLDD önerilir.

- Sonuç olarak bekçi lenf düğümü görüntülemesi erken evre meme cerrahisinde başarılı sonuçları olan, komplikasyon oranı düşük, vazgeçilmez bir yöntemdir.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Bekiş R. Meme Kanseri. In: Polack PDB, editor. Onkolojide PET/BT. İzmir: O'Tıp Kitabevi; 2016. p. 239-283.

2. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977;39:456-466.
3. Morton DL, Wen DR, Wong JH, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992;127:392-399.
4. Li CZ, Zhang P, Li RW, et al. Axillary lymph node dissection versus sentinel lymph node biopsy alone for early breast cancer with sentinel node metastasis: A meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2015;41:958-966.
5. Hinson JL, Mc Grath P, Moore A, et al. The critical role of axillary ultrasound and aspiration biopsy in the management of breast cancer patients with clinically negative axilla. *Ann Surg Oncol* 2008;15:250.
6. Koelliker SL, Chung MA, Mainiero MB, et al. Axillary lymph nodes: US-guided fine-needle aspiration for initial staging of breast cancer-correlation with primary tumor size. *Radiology* 2008;246:281.
7. Britton PD, Goud A, Godward S, et al. Use of ultrasound-guided axillary node core biopsy in staging of early breast cancer. *Eur Radiol* 2009;19:561.
8. Mills P, Sever A, Weeks J, et al. Axillary ultrasound assessment in primary breast cancer: an audit of 653 cases. *Breast J* 2010;16:460.
9. van Welly BJ, de Wilt JH, Francissen C, et al. Meta-analysis of ultrasound-guided biopsy of suspicious lymph nodes in selection of patients with extensive axillary tumor burden in breast cancer. *Br J Surg* 2015;102:159.
10. Verheuel NC, van den Hoven I, Ooms HW, et al. The role of ultrasound-guided lymph node biopsy in axillary staging of invasive breast cancer in the post-ACOSOG Z trail era. *Ann Surg Oncol* 2015;22:409.
11. Virnig BA, Tuttle TM, Shamlivan T, et al. Ductal carcinoma in situ of the breast: a systematic review of incidence, treatment, and outcomes. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:170.
12. Chung MH, YE W, Giuliano AE. Role of sentinel lymph node dissection in the management of large (> or =5 cm) invasive breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2001;8:688.
13. Wong SL, Chao C, Edwards MJ, et al. Accuracy of sentinel lymph node biopsy for patients with T2 and T3 breast cancers. *Am Surg* 2001;67:522.
14. Hidar S, Bibi M, Gharbi O, et al. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in inflammatory breast cancer. *Int J Surg* 2009;7:272.
15. Singletary SE: Surgical management of inflammatory breast cancer. *Semin Oncol* 2008;35:72.
16. Lyman GH, Temin S, Edge SB, et al. Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2014;32:1365.
17. Klimberg VS, Rubio IT, Henry R, et al. Subareolar versus peritumoral injection for location of the sentinel lymph node. *Ann Surg* 1999;229:860.
18. Borgstein PJ, Meijer S, Pijpers RJ, et al. Functional lymphatic anatomy for sentinel node biopsy in breast cancer: echoes from the past and the periareolar blue method. *Ann Surg* 2000;232:81.

19. Schrenk P, Wayand W. Sentinel-node biopsy in axillary lymph-node staging for patients with multisentric breast cancer. *Lancet* 2001;357:122.
20. Kern KA. Concordance and validation study of sentinel lymph node biopsy for breast cancer using subareolar injection of blue dye and technetium 99m sulphur colloid. *J Am Coll Surg* 2002;195:467.
21. Knauer M, Konstantiniuk P, Haid A, et al. Multicentric breast cancer: a new indication for sentinel node biopsy- a multi-institutional validation study. *J Clin Oncol* 2006;24:3374.
22. Celebioğlu F, Frisell J, Danielsson R, et al. Sentinel node biopsy in non-palpabl breast cancer and in patients with a previous diagnostic excision. *Eur J Surg Oncol* 2007;33:276.
23. Heuts EM, van der Ent FW, Kengen RA, et al. Results of sentinel node biopsy not affected by previous excisional biopsy. *Eur J Surg Oncol* 2006;32:278.
24. Maaskant-Braat AJ, Roumen RM, Voogd AC, et al. Sentinel Node and Recurrent Breast Cancer (SNARB): results of a nationwide registration study. *Ann Surg Oncol* 2013;20:620.
25. Vugts G, Maaskant-Braat AJ, Voogd AC, et al. Repeat sentinel node biopsy should be considered in patients with locally recurrent breast cancer. *Breast cancer Res Treat* 2015;153:549.
26. Intra M, Trifiro G, Viale G, et al. Second biopsy of axillary sentinel lymph node for reappearing breast cancer after previous sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2005; 12:895.
27. Taback B, Nguyen P, Hansen N, et al. Sentinel lymph node biopsy for local recurrence of breast cancer after breast-conserving therapy. *Ann surg Oncol* 2006;13:1099.
28. Newman EA, Cimmino VM, Sabel MS, et al. Lymphatic maping and sentinel lymph node biopsy for patients with local recurrence after breast-conservation therapy. *Ann Surg Oncol* 2006;13:52.
29. Maaskant-Braat AJ, Voogd AC, Roumen RM, et al. Repeat sentinel node biopsy in patients with locally recurrent breast cancer: a systematic review and meta-analysis of the literatue. *Breast Cancer Res Treat* 2013;138:13.
30. Ahmed M, Baker R, Rubio IT. Meta-analyses of aberrant lymphatic drainage in recurrent breast cancer. *Br J Surg* 2016;103:1579.
31. Boughey JC, Bedrosian I, Meric-Bernstam F, et al. Comparative analysis of sentinel lymph node operation in male and female breast cancer patients. *J Am Coll Surg* 2006;203:475.
32. Cragan JD. Teratogen update:methylen blue. *Teratology* 1999;60:42.
33. Khera SY, Kiluk JV, Hasson DM, et al. Pregnancy-associated breast cancer patients can safely undergo lymphatic mapping. *Breast J* 2008;14:250.
34. Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013;14:297.
35. Lyman GH, Temin S, Edge SB, et al. Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical paractice guideline update. *J Clin Oncol* 2014;32:1365.
36. Gradishar WJ, Anderson BO, Balassanian R, et al. NCCN Guidelines Insights: Breast Cancer, Version 1.2017. *J Natl Compr Canc Netw* 2017;15:433-451.
37. Bekiş R, Koçtor MA, Canda T, et al. Detection of sentinel lymph node in breast carcinoma using a combined injection technique. *Turk J Nucl Med* 2007;16:1-6.
38. O'Reilly EA, Prichard RS, Al Azawi D, et al. The Value of Isosulfan Blue Dye in Addition to Isotope Scanning in the Identification of the Sentinel Lymph Node in Breast Cancer Patients With a Positive Lymphoscintigraphy: A Randomized Controlled Trial (ISRCTN98849733). *Ann Surg* 2015;262:243-248.
39. He PS, Li F, Li GH, et al. The combination of blue dye and radioisotope versus radioisotope alone during sentinel lymph node biopsy for breast cancer: a systematic review. *BMC Cancer* 2016;16:107.
40. Garbay JR, Skalli-Chrisostome D, Leymarie N, et al. The Role of Blue Dye in Sentinel Node Detection for Breast Cancer: A Retrospective Study of 203 Patients. *Breast Care (Basel)* 2016;11:128-132.
41. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, et al. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol* 1993;2:335.
42. Co M, Kwong A. Preoperative Sentinel Node Mapping in Sentinel Node Biopsy in Early Breast Cancers - Is It Cost-Effective? *Clin Breast Cancer* 2017;17:134-138.
43. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, et al. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994;220:391.
44. Albertini JJ, Lyman GH, Cox C, et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *JAMA* 1996;276:1818.
45. Ban EJ, Lee JS, Koo JS, et al. How many sentinel lymph nodes are enough for accurate axillary staging in t1-2 breast cancer? *J Breast Cancer* 2011;14:296.
46. Giuliano AE, Morrow M, Duggal S, et al. Should ACOSOG Z0011 change practice with respect to axillary lymph node dissection for a positive sentinel lymph node biopsy in breast cancer? *Clin Exp Metastasis* 2012;29:687.
47. Fisher B, Jeong JH, Anderson S, et al. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med* 2002;347:567.
48. Tomiguchi M, Yamamoto-Ibusuki M, Yamamoto Y, et al. Prediction of sentinel lymph node status using single-photon emission computed tomography (SPECT)/computed tomography (CT) imaging of breast cancer. *Surg Today* 2016;46:214-223.
49. Marrazzo A, Damiano G, Taormina P, et al. Does Conservative Surgery for Breast Carcinoma Still Require Axillary Lymph

- Node Evaluation? A Retrospective Analysis of 1156 Consecutive Women With Early Breast Cancer. *Clin Breast Cancer* 2017;17:53-57.
50. Andreis D, Bonardi S, Allevi G, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with T2 to T4, N0 and N1 breast cancer. *Breast* 2016;29:55-61.
 51. Garcia-Tejedor A, Falo C, Quetglas C, et al. Feasibility, accuracy and prognosis of sentinel lymph node biopsy before neoadjuvant therapy in breast cancer. A prospective study. *Int J Surg* 2017;39:141-147.
 52. Zetterlund LH, Frisell J, Zouzou A, et al. Swedish prospective multicenter trial evaluating sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant systemic therapy in clinically node-positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2017;163:103-110.
 53. Albert A, Huyghe I, Stroobants S, et al. Three Different Locations of a Sentinel Node Highlight the Importance of Performing a Sentinel Node Biopsy in Breast Cancer Recurrence. *Breast Cancer (Auckl)* 2016;10:1-3.
 54. Moosdorff M, Vugts G, Maaskant-Braat AJ, et al. Contralateral lymph node recurrence in breast cancer: Regional event rather than distant metastatic disease. A systematic review of the literature. *Eur J Surg Oncol* 2015;41:1128-1136.
 55. Koyyalamudi RT, Rossleigh MA. Lymphoscintigraphic SPECT/CT-Contralateral Axillary Sentinel Lymph Node Drainage in Breast Cancer. *Clin Nucl Med* 2017;42:121-122.
 56. Ahmed M, Baker R, Rubio IT. Meta-analysis of aberrant lymphatic drainage in recurrent breast cancer. *Br J Surg* 2016;103:1579-1588.
 57. 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.
 58. Veronesi U, Marubini E, Mariani L, et al. The dissection of internal mammary nodes does not improve the survival of breast cancer patients. 30-year results of a randomised trial. *Eur J Cancer* 1999;35:1320.
 59. Cody HS, Urban JA. Internal mammary node status: a major prognostic factor in axillary node-negative breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1995;2:32.
 60. Tan C, Caragata R, Bennett I. Is Sentinel Node Biopsy of the Internal Mammary Lymph Nodes Relevant in the Management of Breast Cancer? *Breast J* 2017.
 61. Inta M, Garcia-Etienne CA, Renne G, et al. When sentinel lymph node is intramammary. *Ann Surg Oncol* 2008;15:1304.
 62. Pugliese MS, Stempel MM, Cody HS, et al. Surgical management of the axilla: do intramammary nodes matter? *Am J Surg* 2009;198:532.
 63. Giuliano AE, Haigh PI, Brennan MB, et al. Prospective observational study of sentinel lymphadenectomy without further axillary dissection in patients with sentinel node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:2553.
 64. Mittendorf EA, Hunt KK, Boughey JC, et al. Incorporation of sentinel lymph node metastasis size into a nomogram predicting nonsentinel lymph node involvement in breast cancer patients with a positive sentinel lymph node. *Ann Surg* 2012;255:109.
 65. Durak MG, Akansu B, Akin MM, et al. Factors predicting non-sentinel lymph node involvement in sentinel node positive breast carcinoma. *Turk Patoloji Derg* 2011;27:189-195.
 66. Bi X, Wang Y, Li M, et al. Validation of the Memorial Sloan Kettering Cancer Center nomogram for predicting non-sentinel lymph node metastasis in sentinel lymph node-positive breast-cancer patients. *Onco Targets Ther* 2015;8:487-493.
 67. Vasques PH, Alves MM, Aquino RG, et al. Comparison between hemosiderin and Technetium-99 in sentinel lymph node biopsy in human breast cancer. *Acta Cir Bras* 2015;30:785-790.
 68. Bekiş R, Medine İ, Dağdeviren K, et al. A new agent for sentinel lymph node detection: preliminary results. *J Radioanal Nucl Chem* 2011;290:277-282.
 69. Zada A, Peek MC, Ahmed M, et al. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy in breast cancer using the magnetic technique. *Br J Surg* 2016;103:1409-1419.
 70. Zhang YX, Wang XM, Kang S, et al. Contrast-enhanced ultrasonography in qualitative diagnosis of sentinel lymph node metastasis in breast cancer: A meta-analysis. *J Cancer Res Ther* 2015;11:697-703.
 71. Wu X, Lin Q, Chen G, et al. Sentinel Lymph Node Detection Using Carbon Nanoparticles in Patients with Early Breast Cancer. *PLoS One* 2015;10.
 72. Surasi DS, O'Malley J, Bhambhani P. 99m-Tc-Tilmanocept: A novel molecular agent for lymphatic mapping and sentinel lymph node localization. *J Nucl Med Technol* 2015;43:87-91.
 73. Azad AK, Rajaram MVS, Metz WL, et al. γ -Tilmanocept, a new radiopharmaceutical tracer for cancer sentinel lymph nodes, binds to the mannose receptor (CD206). *The Journal of Immunology*, 2015;195:2019-2029.
 74. Unkart JT, Baker JL, Hosseini A, et al. Comparison of post-injection site pain between technetium sulfur colloid and technetium tilmanocept in breast cancer patients undergoing sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2015;22:559-565.
 75. Baker JL, Pu M, Tokin CA, et al. Comparison of Tc-99m tilmanocept and filtered Tc-99m sulfur colloid for identification of SLNs in breast cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2015;22:40-45.
 76. Wong J, Yong WS, Thike AA, et al. False negative rate for intraoperative sentinel lymph node frozen section in patients with breast cancer: a retrospective analysis of patients in a single Asian institution. *J Clin Pathol* 2015;68:536-540.



Malign Melanomda Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi

Sentinel Lymph Node Biopsy in Malign Melanoma

Ülkem Yararbaş¹, Murat Argon¹, Tahir Gürler², Mehmet Erdem²

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) malign melanomun evrenlenmesinde kullanılan ve güçlü prognostik bilgiler sağlayan etkin bir yöntemdir. SLNB'de birinci basamak, bir radyofarmasötik aracılığı ile lenfatik akımın görüntülenmesi yani lenfosintigrafidir. Lenfosintigrafinin yorumlanması ve raporlandırılması, intraoperatif gama prob yardımıyla SLN çıkarılması ve histopatolojik değerlendirme aşamaları ile SLNB tamamlanır. Radyofarmasötik seçimi, hazırlığı ve enjeksiyon teknikleri, gelişen görüntüleme tekniklerinin etkili kullanımı, cerrahın tecrübesi, histopatolojik değerlendirme için kullanılan yöntemler ve nükleer tıp, plastik cerrahi ve patoloji uzmanlarının iletişim ve iş birliği yöntemin başarısını belirler.

Anahtar Kelimeler: Malign melanom cerrahisi, sentinel lenf nodu biyopsisi, malign melanoma, lenfosintigrafisi

Abstract

Sentinel lymph node biopsy (SLNB) is an effective method used in the staging of malignant melanoma and provides strong prognostic information. Preoperative lymphoscintigraphy visualizing lymphatic drainage is the first step in SLNB. Lymphoscintigraphy is followed by the surgical excision of SLNs using gamma probe and histopathological evaluation. The success of the method is related to selection, preparation and injection of radiopharmaceutical, effective use of imaging techniques, experience of the surgeon, methods used in histopathological evaluation and communication between nuclear medicine, surgery, and pathology specialists.

Keywords: Malign melanoma surgery, sentinel lymph node biopsy, malignant melanoma, lymphoscintigraphy

Malign Melanomda Sentinel Lenf Nodu Biyopsisine Cerrahi Bakış Açısı

Malign melanom (MM) deri kanserleri içerisinde 3. sıklıkta görülmektedir ve tüm dünyada insidansı giderek artmakta olan, mortalite oranı en yüksek deri kanseridir. MM tüm kanserlerin %2-3'ünü oluşturmaktadır (1,2). Vücutta görülme yerleri cinsiyetlere göre farklılık göstermektedir. MM erkeklerde en sık gövdede görülür ve bunu baş ve boyun bölgesi takip eder, kadınlarda ise alt ekstremitede daha sık görülür (3). Hastalığın prognozu birçok faktöre bağlı olmakla birlikte tanı zamanındaki hastalık evresi büyük ölçüde prognozu belirlemektedir (4). Erken dönemde teşhis konulması prognozu etkileyen bir faktör olsa da, MM'li olgularda

en önemli prognostik faktör lenf nodu tutulumudur (5). Temel tedavisi cerrahi ve bunun üzerine adjuvan tedavilerdir. Cerrahi tedavinin temel prensibi; primer lezyonun temiz cerrahi sınırlarla eksize edilmesi, bölgesel lenf nodu yayılımının değerlendirilmesi ve varsa lenf nodu eksizyonu ile hastalıksız sağkalımı sağlamaktır. Bundan 30-40 yıl öncesine kadar 4-5 cm cerrahi sınırla eksizyon ve rutin olarak ilgili bölgeye lenf nodu diseksiyonu (LND) yapılmakta iken güncel yaklaşım ile 2 cm sınırla daha sınırlı eksizyon yapılmaktadır. Aynı zamanda bazı hastalarda yüzde estetik sebeplerle geniş eksizyon yapılamadığı durumlarda bu sınır 0,5 cm'ye kadar düşmektedir. Sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) sayesinde hastaların yaklaşık %80-85'inde tanı anında

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Murat Argon, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

E-posta: muratargon@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-8572-9367

©Telif Hakkı 2017 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

LND gerekmemektedir (6). Erken evre melanomlarda tümörün lenfatik metastaz durumu hem hastaya uygulanacak tedavi yaklaşımını değiştirmekte, hem de prognostik anlam taşımaktadır. SLNB sayesinde bir ya da birkaç lenf nodu örnekleme yapılarak tüm lenfatik yatağın tümör tarafından invaze edilip edilmediği kolay ve doğru bir şekilde anlaşılabilir. SLNB tanı anında klinik olarak lenf noduna gizli metastaz olan hastalarda faydalı olmakta ve aynı zamanda SLNB sonrası patolojik olarak lenf nodu negatif olan hastalarda gereksiz olarak ilgili lenf bölgesinde, brutal ve morbid olan tüm lenf bezlerinin blok diseksiyon şeklinde çıkarılmasını engellemektedir (7,8). Son yıllarda bölgesel lenf bezi diseksiyonu SLNB (+) hastalarda ve SLNB (-) hastalarda takip sırasında nodal rekürrens gelişmesi halinde yapılmaktadır. Yapılan çalışmalarda SLNB'nin yanlış negatifliği yani; biyopsi sonrası bölgesel lenf nodunda metastatik lenf nodunun gözlenme oranı %5,6 ve %21 arasında değişmektedir (7,8,9). Yanlış negatiflik oranlarının takip süresi arttıkça artması, tanı anında saptanamamış mikrometastazın yıllar içinde palpabl hastalığa dönmesiyle açıklanmaktadır.

Endikasyonlar - Kontraendikasyonlar

SLNB klinik veya histolojik olarak melanom tanısı koyulduktan sonra geniş eksizyon yapılırken uygulanmalıdır. Uluslararası kılavuzlarda, Breslow kalınlığı 1-4 mm arası olan klinik olarak lenf nodu negatif hastalarda SLNB kabul görmektedir. SLNB 1 mm altı ve 4 mm üzeri Breslow kalınlığı olan hastalarda ise tartışmalıdır (10,11). Breslow kalınlığı 1 mm'den küçük hastalarda, SLNB, ülserasyon varlığını, mitoz oranının 1/mm² den fazla olduğu vakaları, regrese melanom lezyonu (%50-%75) gözlenen olguları içeren seçilmiş hasta gruplarında önerilmektedir (11,12). Breslow kalınlığının 0,75-1 mm arasında olması halinde bazı merkezlerde rutin olarak da SLNB yapılmaktadır (12). MM'de Breslow'un 4 mm'den büyük olduğu durumlarda hastalık yönetiminde, uzak metastaz oranının, lenf nodundan bağımsız olarak yüksek oluşu nedeniyle sentinel lenf nodu örneklemesinin yeri belirsizdir (13).

Palpabl lenf nodu bulunması ve işlem esnasında kullanılacak olan radyokolloid veya mavi boya maddelerine karşı alerji öyküsü bulunması SLNB'nin kesin kontraendikasyonudur (14). Hastanın cerrahi uygulanmasına engel olacak genel durum bozukluğu, hastalığın sistemik yayılımı olması ve uyumsuz, hasta da SLNB için kontraendikasyon oluşturmaktadır. Tanı

anında satellit lezyon veya intransit metastaz gözlenen hastalarda SLNB yapılması gereksizdir. Çünkü; yapılacak SLNB prognoz veya tedaviyi değiştirmeyecektir (12).

SLNB yapılırken, insizyonlar ileride yapılabilecek olan bölgesel LND, yaşanabilecek yara yeri komplikasyonları düşünülerek planlanmalıdır. Moody ve ark.'nın SLNB komplikasyonlarını inceleyen çalışmalardan derledikleri sonuçlara göre, en yaygın komplikasyonlar, seroma (16 makale, n=386, 6750 hasta), enfeksiyon (17 makale, n=242, 7687 hasta), lenfödem (18 makale, n=135, 7770 hasta) olarak gözlenmiştir (15). Seroma oranı %0-17 enfeksiyon oranı %0,3-19 lenfödem %0-17 arası belirtilmiştir. Diğer gözlenen komplikasyonlar; sinir yaralanması (motor veya sensöriyel disfonksiyon), yara dehissansı, postoperatif ağrı, keloid, sütür granülomu, lenfatik fistül olarak sıralanmış olup, SLNB'ye sekonder ölüm gözlenmemiştir (15). McMasters ve ark. operasyonda sentinel lenf nodu çıkarıldıktan sonra lenf nodunda sayım yapılmasını ve en sıcak olan, yani en çok sayım gözlenen lenf nodu değerinin %10 değerine kadar sinyal veren tüm lenf nodlarının çıkarılmasını önermektedir (16). Manca ve ark. ise kutanöz melanomlu hastalarda yaptıkları uzun dönem takibinde bu değerinin %20 olması gerektiğini göstermişlerdir (17).

Tartışma

MM, biyolojik davranışı önceden tahmin edilemeyen bir tümördür ve primer tedavisi cerrahi olup, bunun da kuralı geniş eksizyondur. Breslow, 1970 yılında lezyonun invazyon yaptığı alan içinde tümör kalınlığını ölçerek 4 dereceli bir sınıflama yapmıştır. Çalışmalarında mikrometre ile tümörün invazyon derinliğini ölçmenin, prognozunu tek ve en kesin indikatörü olduğunu kanıtlamıştır (18). Ancak, yıllar içinde tümör kalınlığına ek olarak lenf nodu tutulumu hastalığın prognozunda temel belirteçlerden biri olmuştur. Yıllar içinde bölgesel LND, SLNB sonrası pozitifliğe göre operasyon kararına bırakılmıştır.

Morton ve ark. SLNB'de mikrometastaz tespit edilip daha sonra tamamlayıcı LND yapılan hastalardaki 5 yıllık sağ kalım oranını, SLNB yapılmayıp klinik olarak takip edilen ve daha sonra palpe edilebilir lenf nodları saptanarak gecikmiş LND yapılan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulmuştur (%72,3 vs. %52,4) (8).

SLNB sonrası mikrometastaz tespit edilen olgularda yapılan tamamlayıcı LND'nin sağkalımı artırıp artırmadığı yönünde halen çalışmalar devam etmektedir. Tamamlayıcı LND'nin SLNB'de mikrometastaz tespit

edilen tüm olgulara yapıpı yapılmaması tartışılmaktadır. Bununla ilgili büyük merkezli çalışmalar tamamlanana kadar SLNB'de mikrometastaz tespit edilen olgulara tamamlayıcı LND yapılması önerilmektedir (19).

Malign Melanomda Sentinel Lenf Nodu Biyopsisine Nükleer Tıp Bakış Açısı

Bir tümörün drene olduğu ilk lenf nodunun "SLN" olarak 1977 yılında Cabanas tarafından penis kanserli bir hastada tanımlanmasının ardından Morton ve ark. 1992 yılında yayınladıkları çalışmalarında, erken evre kutanöz melanomlarda nodal metastaz varlığının SLNB yöntemi ile başarılı şekilde araştırılabileceğini ortaya koymuşlardır. Günümüzde SLNB'nin rutin kullanıma girdiği malign hastalıklardan bir tanesi kutanöz MM'lerdir. Pek çok merkez için, meme kanserini takiben en sık SLNB uygulanan 2. malign hastalık grubunu melanomlar oluşturmaktadır (20,21).

Yöntem

Kullanılan Radyofarmasötikler

Lenfatik sistemin görüntülenmesi, bir bölgeye enjekte edilen radyoaktif işaretli bir kollodin lenfatik damarlar yoluyla drene olması ve makrofajlar tarafından fagositozu ile gerçekleşmektedir. Lenfatik görüntüleme değişik boyutlu partiküller kullanılabilir. Kullanılan partikülün boyutunun lenfatik sistemde dağılım kapasitesini etkilediği bilinmektedir (22). Boyut ile drene olma eğilimi ters orantılıdır. Partikül ne kadar büyük ise drenaj o kadar kısa mesafede sınırlı kalır ve geç olarak gerçekleşir. Nispeten küçük partiküller ile ise hızlı şekilde ve daha uzağa drene olacaktır. Bu özelliğin sentinel lenf nodu görüntülemeye etkisine bakıldığında, büyük boyutlu partiküller ile daha az sayıda, küçük boyutlu partiküller ile ise ikinci, üçüncü basamak lenf nodlarını içerebilecek şekilde daha fazla sayıda SLN'nin görüntülediği görülmektedir. Farklı partikül boyutları ile yapılan çalışmalarda alınan klinik sonuçlarda belirgin farklılıklar olmadığı bildirilmekle birlikte saptanan SLN sayısında artış, operasyon sahasının büyümesine sekonder olumsuzluklar oluşturabilirken, yöntemde karşılaşılabilecek yanlış negatiflikleri azaltabilmektedir (12,23).

Radyokolloid seçimi ülkeler, kıtalar arasında uygulama avantaj, dezavantajları dışında ulaşılabilirlik nedeniyle de farklılık göstermektedir. Ülkemizde ve Avrupa'da küçük veya orta boy kolloidler yaygın olarak

kullanılırken (nanokolloid, 5 - 80 nm; renyum sülfür nanokolloid, 50 - 200 nm), Avustralya ve Kanada'da Tc-99m antimon trisülfid ve ABD'de ise Tc-99m sülfür kolloid kullanılmaktadır (24).

SLNB için son yıllarda kullanıma giren nispeten yeni bir radyofarmasötik olan Tc-99m tilmanocept, 7 nm partikül boyutlu bir mannozil dietilen triamin pentaasetat dekstrandır. Küçük partikül boyutuna sahip olmakla birlikte tutulum mekanizması anlamında klasik radyokolloidlerden farklılık göstermektedir ve tutulum partikül boyutundan bağımsızdır. Makrofaj ve dentritik hücrelerin yüzeyinde bulunan mannoz bağlayıcı bir reseptör olan, CD206 reseptörüne bağlanır. Tc-99m tilmanocept'in enjeksiyon yerinden hızlı temizlenme ve ikinci basamak lenf nodlarında düşük tutulum avantajları ile özellikle baş ve boyun yerleşimli MM'li olgularda faydalı olabileceği öne sürülmektedir (25,26).

Radyofarmasötiğin Enjeksiyonu

Radyofarmasötiğin enjeksiyonu için cerrahiden 1 gün önce veya operasyon günü birkaç saat önce olacak şekilde iki temel protokol uygulanmaktadır. Çalışmalarda bu iki protokol arasında SLN saptanması veya yanlış negatiflik oranında anlamlı bir fark bulunmamakla birlikte, çalışılan merkezdeki ameliyathane düzeni ile uyum sağlayacak bir protokolün uygulanması da işleyiş açısından önemlidir. Ayrıca, radyofarmasötik özelliklerinden kaynaklanan lenfatik sistemde yayılım hızı, lenf nodunda kalış süresi gibi faktörleri göz önünde bulunduran bir yaklaşım benimsenmelidir (27,28). Operasyondan bir gün önce yapılan radyokolloid enjeksiyonu ameliyathane programını bozma tehlikesi taşımayan bir yöntem olmakla birlikte tuzaklar bölümünde daha ayrıntılı tartışacağımız sorunlardan, özellikle zayıf şekilde görüntülenmiş SLN'in ertesi gün gama prob ile saptanmasında zorluk, radyokolloidin non-sentinel lenf nodlarına yayılımı gibi olumsuzluklara neden olabilir.

Enjeksiyon steril koşullarda gerçekleştirilmelidir. Hasta uyumu açısından potansiyel bir sorun özellikle duyarlı yerleşimlerde yapılan enjeksiyonlar sırasında oluşacak ağrıdır. Ağrıyı azaltmak için lokal anestezi krem kullanılabilir. Kısıtlı sayıda olgu içeren bazı çalışmalarda lokal anestezi içeren kremlerin kullanımının ağrı kontrolünde anlamlı farklılık oluşturmadığını bildiren yayınlar da bulunmakla birlikte rehber niteliğindeki yayınlarda bu tür anestezi kremlerin kullanımı önerilmektedir (29). Lokal anestezi içeren kremler ile ilgili akla gelebilecek bir konu, bölgesel lenfatik akıma

etkisi olabilir. Çalışmalar bu tür bir ilaç kullanımının SLN'in görüntülenmesi üzerine olumsuz etkisi olmadığını göstermektedir (30).

Enjeksiyon için, enjekte edilecek volüm ve uygulama kolaylığı açısından tüberkülin enjektörü kullanımı tercih edilir. Enjeksiyon öncesinde kolloidin homojen dağılımı sağlamak için birkaç kez çalkalamaksızın sallanması tavsiye edilmektedir. Enjeksiyon, primer lezyon çevresine genellikle 4 kadranda ve 0,5-1 cm uzaklıkta olacak şekilde yapılır. Eğer primer lezyon eksize edilmiş ise bu durumda enjeksiyonlar skar çevresine yapılmalıdır. Kutanöz melanomlarda enjeksiyonun intradermal olarak yapılması drenajın gerçeği yansıtmaması açısından önemlidir. Bu noktada, yöntem meme tümörlerinde yapılan SLN çalışmalarından farklılık göstermektedir. Memedeki lenfatik drenajın görüntülenmesinde intradermal ya da subdermal enjeksiyonlar drenaj paterninin özelliği nedeniyle klinik sonuçta anlamlı farklılık oluşturmazken kutanöz melanomlarda dermiste bir kabarcık oluşturacak bir enjeksiyon yapılması önemlidir. Enjekte edilecek volüm 0,1-0,5 mCi aktivite içeren 0,1-0,2 mL düzeyinde olmalıdır. Volüm bu miktarların üzerinde olacak olursa oluşacak basınç nedeniyle dışarı sızma ya da fıskırma riski artar, ayrıca lenfatik drenaj üzerine de olumsuz etki oluşabilir. Enjeksiyon anında radyoaktif bulaş oluşumuna karşı tedbirler alınmalıdır (27,31,32,33).

Görüntüleme

Olası drenaj bölgelerinin tamamını kapsayacak şekilde görüntüleme yapılması önemlidir. Geniş görüş açılı ve çift dedektörlü gama kameralar bu anlamda çekim sürecini kolaylaştırır.

Her bir SLN'yi birbirinden ayrı ve net görebilmek için yüksek çözünürlüklü kolimatörler önerilir. SLN'nin yerleşimini göstermeyi kolaylaştırmak amacıyla Tc-99m veya Co-57 düzlemsel kaynağı ya da bazı cihazların üzerinde bulunan Gd-153 kaynağı kullanılabilir. Bu olanakların bulunmadığı hallerde nokta kaynak ile de vücut hatları kabaca belirlenebilir (24).

Dinamik Görüntüleme

Radyonüklid yöntem ile lenfatik haritalandırmada geç statik görüntüler standart olarak alınmaktadır. Ekstremiteler yerleşimli kutanöz melanomlar söz konusu olduğunda, drenaj paterninin alternatif içermemesi nedeniyle bu yaklaşım çoklukla yeterlidir. Bununla birlikte ekstremiteler yerleşimli bir melanomda, görüntüleme protokolüne

eklenecek dinamik görüntülerin katkısı, gerçek SLN ile ikinci basamak lenf nodlarının ayırımı yapılabilmesi ve ayrıca lezyon ile bölgesel lenf nodları arasında yerleşim gösteren in-transit lenf nodlarının görüntülenmesi olarak sıralanabilir. İkinci basamak lenf nodlarının SLN olarak algılanması cerrahi girişimin süresini uzatan, zorlaştıran bir faktör olabilir. In-transit metastazlar Amerikan Kanser Ortak Komitesi tarafından primer lezyona 2 cm'den daha yakın mesafede yerleşmiş deri, deri altı metastazları olarak tanımlanmaktadır (34).

In-transit lenf nodlarının saptanabilmesinin hastalığın yönetimine katkısı, bu yerleşimde olası nüksleri azaltmaktır. Lenfatik drenaj paterninin çok çeşitlilik gösterebildiği baş boyun ve gövde yerleşimli lezyonlarda ise çok ciddi bir zaman sorun olmadığı sürece dinamik görüntüleme mutlaka yapılmalıdır.

Dinamik görüntüleme enjeksiyon sonrasındaki ilk 10-20 dakikayı kapsayacak şekilde yapılabilir. Bu süre genelde SLN'nin görüntülenmesi için yeterli olmaktadır. Bu şekilde gerçek sentinel lenf nodu ya da nodları ile ikinci basamak lenf nodlarının ayırımı ve ayrıca in-transit lenf nodlarının görüntülenmesi sağlanabilmektedir.

Erken ve Geç Statik Görüntüleme

Dinamik görüntüler sonrasında ilgili bölgelerde 5'er dakikalık statik görüntüler alınmalıdır. Eğer bu süreçte SLN görüntülenmemiş ise belli aralıklar ile statik görüntüler alınmaya devam edilmelidir. Gövde yerleşimli melanomlarda, boyun ile uyluk arasını kapsayacak tüm vücut görüntüleri ya da aksilla ve inguinal bölgeleri içeren statik görüntüler çalışmaya dahil edilmelidir. Ekstremiteler yerleşimli melanomlar için yaklaşım ise; el ve önkol lezyonlarında; dirsek, aksilla ve servikal bölgenin, kol lezyonlarında; aksilla ve servikal bölgenin, ayak ve bacak lezyonlarında; diz, inguinal bölgenin, uyluk lezyonlarında ise; inguinal bölgenin görüntülemeye dahil edilmesidir (30,31,32).

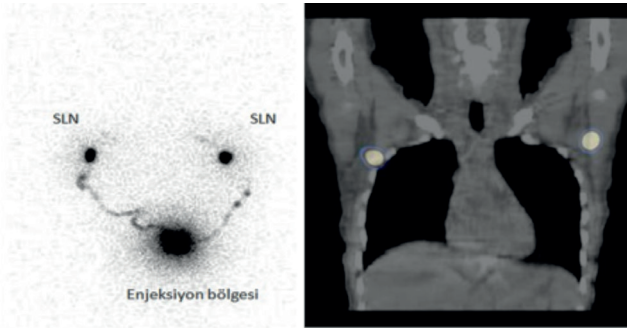
SPECT/BT'nin Görüntülemeye Katkısı

Hassas bir anatomik lokalizasyon şansı veren tek foton emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (SPECT/BT) sistemleri giderek yaygınlaşmaktadır. Transaksiyel, koronal ve sagittal kesitlerde ilgi alanının değerlendirilebildiği, planar çalışmalara göre daha iyi kontrast ve çözünürlüğe sahip SPECT/BT görüntülemenin SLN çalışmalarında katkısı, dinamik görüntüler için bahsedilenlere benzer şekilde beklenenden farklı lenfatik akımın gerçekleştirildiği baş-boyun ve gövde

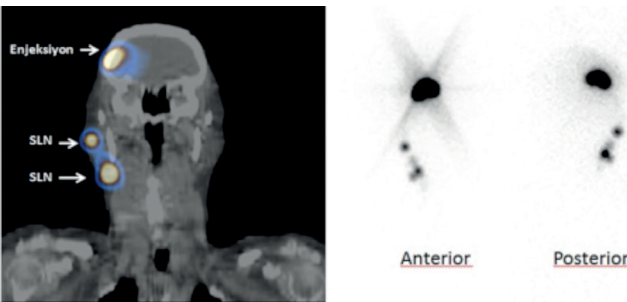
yerleşimli melanomlarda görülmektedir (Şekil 1, 2). Tahmin edilebilir lenfatik drenaj yoluna sahip ekstremitelerde yerleşimli lezyonlarda ise SPECT/BT'nin katkısı daha sınırlı olacaktır (35). SPECT/BT'nin SLN çalışmasına katkıları şu şekilde sıralanabilir;

Yanlış negatifliklerin azalması: Planar görüntüleme saptanmamış SLN'nin daha iyi uzaysal rezolüsyon ve atenüasyon düzeltme ile SPECT/BT ile görüntülenebilmesi mümkün olabilmektedir. Özellikle enjeksiyon sahasına yakın SLN'leri söz konusu olduğunda, enjeksiyon yerinden oluşan saçılım SLN'nin planar görüntülerde saptanmasını engelleyebilir. Bu durumda SPECT/BT katkısı sağlayabilir. Fazla kilolu ve obez olgularda da, SPECT/BT SLN saptanma oranlarını anlamlı şekilde artırmaktadır.

Yanlış pozitifliklerin azalması: Başta deri yüzeyindeki radyofarmasötik bulaşından kaynaklanan sıcak odaklar



Şekil 1. Dorsal bölgeden eksizye edilen lezyon ile "malign melanom nodüler tip" tanısı almış olguda tümör kalınlığı 4 mm olarak saptanmıştır. Planar lenfosintigrafide her iki aksillaya lenfatik drenaj ve tek foton emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi görüntülerinde her iki aksillada sentinel lenf nodları izlenmektedir. Her iki aksilladan çıkarılan (sağ 1/1, sol 1/2) sentinel lenf nodlarında metastatik tutuluş saptanmıştır.



Şekil 2. Sağ frontal bölgeden eksizye edilmiş ve malign melanom tanısı almış olguda, tümör kalınlığı 6 mm olarak saptanmıştır. Planar lenfosintigrafi çalışmasında sağ servikal zincirde lenfatik drenaj izlenen olgunun tek foton emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi görüntülerinde sağ preauriküler ve sağ üst juguler alanda (seviye 2) sentinel lenf nodları izlenmektedir. Çıkarılan lenf nodlarında metastaz saptanmamıştır.

.olmak üzere yanlışlıkla SLN olarak değerlendirilebilecek odakların doğru değerlendirilmesi sağlanabilir. SPECT görüntüleme parametreleri olarak 128x128x128 matris, 20-25 sn/frame, 360 derece dönme açısı ile 140±10 keV enerji penceresi tercih edilir. BT kullanım amacı atenüasyon düzeltme ve anatomik lokalizasyon amaçlı olup kontrast kullanılmadan düşük dozla gerçekleştirilir (28,36).

Görüntülerin Yorumlanması

Bir lenf nodunu SLN olarak bir tanımlamak için en güçlü gösterge, primer tümörden lenf noduna ulaşan, genellikle dinamik görüntülerde izlenebilen bir lenfatik kanalın varlığıdır. İlk görünen lenf nodu SLN olarak kabul edilir. SLN genellikle en sıcak ve enjeksiyon bölgesine en yakın nod olsa da bu durum her zaman geçerli değildir. Daha ileri bir lenf nodu alanında geç görüntülerde beliren nodların, dinamik görüntülerde daha önce saptanmış bir lenf nodundan lenf kanalı aldığı gösterilirse o lenf nodu da SLN kabul edilir (28).

Görüntülerin Değerlendirilmesinde Hata Kaynakları

MM'li olgularda yapılan SLN çalışmalarında hataya neden olabilecek tuzaklar ve bunlara yönelik önlemler şu şekilde sıralanabilir;

Yanlış pozitiflik nedenleri: Enjeksiyon sırasında derinin kontamine olması sık karşılaşılabilecek bir sorundur. Bulgunun normal bir lenf nodundan ayırt edilmesinde, bulaştan kaynaklanan odağın lenf nodunda beklenen aktiviteye göre çok daha sıcak görünümde olması bir ipucu olabilir. Değişik pozisyonlarda alınacak planar görüntüler veya SPECT, SPECT/CT'de odağın deride yüzeysel yerleşiminin fark edilmesi ayırım için genellikle yeterlidir. Böyle bir yanıltıcı görüntünün oluşumunu engellemek için enjeksiyon noktasından enjektörün geri çekilmesi esnasında bir kısım radyofarmasötüğün deri yüzeyine çıktığının gözlenmesi halinde, etrafa dağıtılmadan emici bir materyal ile alandan uzaklaştırılması hataları azaltacaktır (37,38).

Lenfanjiyomalar ve lenfatik kanal üzerindeki göllenmeler focal görünüm oluşturarak SLN'ye benzer görünüm yaratabilirler. Lenfatik akım, özellikle önceden ilgili bölgede geçirilmiş başka bir girişim olan olgularda beklenmedik görünümler oluşturabilmektedir (39).

İkinci basamak nodların yanlışlıkla SLN olarak yorumlanması yanlış pozitifliklerden bir tanesidir. Bu durum erken dinamik/statik ve geç statik görüntülerin alınması ile engellenebilir (40,41).

Yanlış negatiflik nedenleri: Yakın komşuluktaki lenf nodları sayıca doğru değerlendirilemeyebilir. Bu sorun cerrahi sırasında gamma prob ile genellikle çözülebilecek bir durumdur. Enjeksiyon yerine ait sıcak alan, yakın yerleşimli bir lenf nodunun ayrı bir odak olarak görüntülenmesini engelleyebilir. Bu durum en sık baş boyun kanserlerinde oluşmaktadır. SPECT/BT bu sorunun çözümüne yardımcı olabilir (42,43).

Herhangi bir nedenle lenfatik akımın yavaşladığı durumlarda SLN'ye ulaşan aktivitenin çok az miktarda oluşu nedeniyle SLN'nin saptanması mümkün olmayabilir. Olası sebepler; önceden geçirilmiş cerrahiler, yaralanmalar ve özellikle 50 yaş üzerinde görülebilen yaşa bağlı drenaj yavaşlığı olarak sayılabilir. Düşük düzeyli radyoaktif özellikteki lenf nodu enjeksiyon alanının kurşun ile kapatılması ile görünür hale gelebilir. Birden çok projeksiyonda görüntü alınması, SPECT, SPECT/CT gibi tomografik görüntüleme yöntemlerinin kullanılması bir kısım olguda sorunun aşılmasını sağlayabilir. Radyokolloidin ilerleyişi dinamik veya statik görüntülerde izlenmemiş ise, enjeksiyon alanına yapılacak masaj ve sıcak uygulama, geç görüntülerin alınması (24. saate kadar), radyokolloidin tekrar enjeksiyonu drenajı hızlandırabilir. Ekstremiteler yerleşimli melanomlarda yapılacak pasif egzersizler de görüntülenmeyi kolaylaştırabilir (44,45,46).

Deri işaretleme: SLN'nin izdüşümünün deriye işaretlenmesi ameliyathane ilgi alanının bulunmasını hızlandırabildiği için bazı merkezlerde uygulanmaktadır. Bu amaçla Co-57 kaynağı ya da çok küçük miktarda radyoaktivite içeren bir enjektör ucu kullanılabilir. Bu kolaylaştırma amacı dışında kalıcı boya veya tatuaj ile SLN yerleşiminin işaretlenmesinin özellikle bir sebeple eksizyonu gerçekleştirilemeyen lenf nodların takiplerinde önem kazanabileceği bildirilmektedir. İz düşümün işaretlenmesinde derinlik faktörüne yönelik bilgi verilebilmesi anterior ve lateral gibi birden çok projeksiyonda işaretlemenin yapılması ya da SPECT/BT görüntülerinin değerlendirmede kullanılması ile sağlanabilir. İşaretlemede bir diğer önemli nokta da nükleer tıpta yapılan işaretleme ile cerrahi sırasında hastaya aynı pozisyonun verilmesidir. Bir bölgede birden çok sayıda SLN varlığında, bulgu raporda mutlaka belirtilmelidir. Özellikle aberan lenfatik drenaj söz konusu olduğunda cerrah ve nükleer tıp uzmanı lenfosintigrafi üzerinde birlikte değerlendirme yapmalıdır. Görüntüler ameliyathanede basılı ya da elektronik ortamda ulaşılabilir olmalıdır. Kesin olarak ikinci basamak lenf nodu olduğu düşünülen lenf nodları işaretlenmemeli, böylece

yapılacak eksizyonun gereksiz büyümesi engellenmeli ve morbidite olasılığı artırılmamalıdır (40,47).

Sonuç

Kutanöz melanomlarda SLNB uygulaması güncel yaklaşımda standart hale gelmiştir. SLN'nin saptanmasında kullanılan radyofarmasötikler küçük farklılıklar içermekle birlikte genellikle benzer başarıya sahiptir. Standart statik görüntüleme ek olarak, dinamik ve SPECT/BT gibi görüntüleme tekniklerinin gerekli durumlarda kullanımı yanlış pozitif ve negatiflikleri azaltarak yöntemin başarısını artırmaktadır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Bodenham DC. A study of 650 observed malignant melanomas in the South-West region. *Ann R Coll Surg Engl* 1968;43:218-239.
2. Barth A, Wanek LA, Morton DL. Prognostic factors in 1,521 melanoma patients with distant metastases. *J Am Coll Surg* 1995;181:193-201.
3. French J, McGahan C, Duncan G, et al. How gender, age, and geography influence the utilization of radiation therapy in the management of malignant melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:1056-1063.
4. Dunki-Jacobs EM, Callender GG, McMasters KM. Current management of melanoma. *Curr Probl Surg* 2013;50:351-382.
5. Gershenwald JE, Thompson W, Mansfield PF, 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;17:976-983.
6. Thompson JF, Scolyer RA, Uren RF. Surgical management of primary cutaneous melanoma: excision margins and the role of sentinel lymph node examination. *Surg Oncol Clin N Am* 2006;15:301-318.
7. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* 2006;355:1307-1317.
8. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* 2014;370:599-609.
9. Wong SL, Balch CM, Hurley P, et al. Sentinel lymph node biopsy for melanoma: American Society of Clinical Oncology and Society of Surgical Oncology joint clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2012;30:2912-2918.

10. Coit DG, Andtbacka R, Anker CJ, et al. Melanoma, version 2.2013: featured updates to the NCCN guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 2013;11:395-407.
11. Wong SL, Balch CM, Hurley P, et al. Sentinel lymph node biopsy for melanoma: American Society of Clinical Oncology and Society of Surgical Oncology joint clinical practice guideline. *Ann Surg Oncol* 2012;19:3313-3324.
12. Bluemel C, Herrmann K, Giammarile F, et al. EANM practice guidelines for lymphoscintigraphy and sentinel lymph node biopsy in melanoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:1750-1766.
13. Gajdos C, Griffith KA, Wong SL, et al. Is there a benefit to sentinel lymph node biopsy in patients with T4 melanoma? *Cancer* 2009;115:5752-5760.
14. Filippakis GM, Zografos G. Contraindications of sentinel lymph node biopsy: are there any really? *World J Surg Oncol* 2007;29:5-10.
15. Moody JA, Ali RF, Carbone AC, Singh S, Hardwicke JT. Complications of sentinel lymph node biopsy for melanoma - A systematic review of the literature. *Eur J Surg Oncol* 2017;43:270-277.
16. McMasters KM, Reintgen DS, Ross MI, et al. Sentinel lymph node biopsy for melanoma: how many radioactive nodes should be removed? *Ann Surg Oncol* 2001;8:192-197.
17. Manca G, Romanini A, Pellegrino D, et al. Optimal detection of sentinel lymph node metastases by intraoperative radioactive threshold and molecular analysis in patients with melanoma. *J Nucl Med* 2008;49:1769-1775.
18. Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg* 1970;172:902-908.
19. Dzwierzynski WW. Managing malignant melanoma. *Plast Reconstr Surg* 2013;132:446e-460e.
20. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977;39:456-466.
21. Morton DL, Wen DR, Wong JH, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg*. 1992;127:392-399.
22. Wilhelm AJ, Mijnhout GS, Franssen EJ. Radiopharmaceuticals in sentinel lymph-node detection - an overview. *Eur J Nucl Med* 1999;26(4 Suppl):S36-S42.
23. Wong SL, Edwards MJ, Chao C, et al. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: impact of the number of sentinel nodes removed on the false-negative rate. *J Am Coll Surg* 2001;192:684-689.
24. Chakera AH, Hesse B, Burak Z, et al. EANM-EORTC general recommendations for sentinel node diagnostics in melanoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36:1713-1742.
25. Vera DR, Wallace AM, Hoh CK. [(99m)Tc]MAG(3)-mannosyl-dextran: a receptor-binding radiopharmaceutical for sentinel node detection. *Nucl Med Biol* 2001;28:493-498.
26. Sondak VK, King DW, Zager JS, et al. Combined analysis of phase III trials evaluating [^{99m}Tc]tilmanocept and vital blue dye for identification of sentinel lymph nodes in clinically node-negative cutaneous melanoma. *Ann Surg Oncol* 2013;20:680-688.
27. Chakera AH, Lock-Andersen J, Hesse U, et al. One-day or two-day procedure for sentinel node biopsy in melanoma? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36:928-937.
28. Bluemel C, Herrmann K, Giammarile F, et al. EANM practice guidelines for lymphoscintigraphy and sentinel lymph node biopsy in melanoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:1750-1766.
29. O'Connor JM, Helmer SD, Osland JS, Cusick TE, Tenofsky PL. Do topical anesthetics reduce periareolar injectional pain before sentinel lymph node biopsy? *Am J Surg* 2011;202:707-711.
30. Stojadinovic A, Peoples GE, Jurgens JS, et al. Standard versus pH-adjusted and lidocaine supplemented radiocolloid for patients undergoing sentinel-lymph-node mapping and biopsy for early breast cancer (PASSION-P trial): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2009;10:849-854.
31. Uren RF, Howman-Giles R, Thompson JF. Patterns of lymphatic drainage from the skin in patients with melanoma. *J Nucl Med* 2003;44:570-582.
32. Bekiş R, Aydın A, Mudun A, et al. Melanom'da bekçi lenf düğümü tespiti ve intraoperatif gama prob uygulama kılavuzu. *Turk J Nucl Med* 2003;12:186-189.
33. Mariani G, Gipponi M, Moresco L, et al. Radioguided sentinel lymph node biopsy in malignant cutaneous melanoma. *J Nucl Med* 2002;43:811-827.
34. Balch CM. Melanoma of the Skin. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. editors. *AJCC Cancer Staging Manual*. ed 7th. Springer Verlag; New York: 2010. p.325.
35. Wagner T, Buscombe J, Gnanasegaran G, Navalkisoor S. SPECT/CT in sentinel node imaging. *Nucl Med Commun* 2013;34:191-202.
36. Doepker MP, Yamamoto M, Applebaum MA, et al. Comparison of Single-Photon Emission Computed Tomography-Computed Tomography (SPECT/CT) and Conventional Planar Lymphoscintigraphy for Sentinel Node Localization in Patients with Cutaneous Malignancies. *Ann Surg Oncol* 2017;24:355-361.
37. Keidar Z, Israel O, Krausz Y. SPECT/CT in tumor imaging: technical aspects and clinical applications. *Semin Nucl Med* 2003;33:205-218.
38. Bozkurt MF. Sentinel Lenf Nodu Görüntüleme ve Lenfatik Haritalama. *Nucl Med Semin* 2016;2:42-48.
39. Yararbaş U, Argon AM, Yeniay L, Kapkac M. Problematic aspects of sentinel lymph node biopsy and its relation to previous excisional biopsy in breast cancer. *Clin Nucl Med* 2009;34:854-858.

40. Uren RF, Howman-Giles RB, Shaw HM, Thompson JF, McCarthy WH. Lymphoscintigraphy in high-risk melanoma of the trunk: predicting draining node groups, defining lymphatic channels and locating the sentinel node. *J Nucl Med* 1993;34:1435-1440.
41. Jansen L, Nieweg OE, Kapteijn AE, et al. Reliability of lymphoscintigraphy in indicating the number of sentinel nodes in melanoma patients. *Ann Surg Oncol* 2000;7:624-630.
42. Vermeeren L, Valdés Olmos RA, Klop WM, et al. SPECT/CT for sentinel lymph node mapping in head and neck melanoma. *Head Neck* 2011;33:1-6.
43. Doepker MP, Yamamoto M, Applebaum MA, et al. Comparison of Single-Photon Emission Computed Tomography-Computed Tomography (SPECT/CT) and Conventional Planar Lymphoscintigraphy for Sentinel Node Localization in Patients with Cutaneous Malignancies. *Ann Surg Oncol*. 2017;24:355-361.
44. Wagner T, Buscombe J, Gnanasegaran G, Navalkissoor S. SPECT/CT in sentinel node imaging. *Nucl Med Commun* 2013;34:191-202.
45. Conway WC, Faries MB, Nicholl MB, et al. Age-related lymphatic dysfunction in melanoma patients. *Ann Surg Oncol* 2009;16:1548-1552.
46. Bass SS, Cox CE, Salud CJ, et al. The effects of postinjection massage on the sensitivity of lymphatic mapping in breast cancer. *J Am Coll Surg* 2001;192:9-16.
47. Uren RF, Howman-Giles RB, Thompson JF. Demonstration of second-tier lymph nodes during preoperative lymphoscintigraphy for melanoma: incidence varies with primary tumor site. *Ann Surg Oncol* 1998;5:517-521.



Baş Boyun Kanserlerinde Sentinel Lenf Nodu Sintigrafisi ve Biyopsisi

Sentinel Lymph Node Scintigraphy and Biopsy in Head and Neck Cancers

Ahmet Ömer İkiz¹, Berna Değirmenci Polack²

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Baş boyun kanserlerinde prognozu belirleyen en önemli parametrelerden biri boyun metastazlarıdır. Baş boyun tümörlerinin çoğunda okült metastaz olasılığının %15-20'nin üzerinde olması nedeni ile genellikle boyunun elektif olarak tedavisi önerilmektedir. Bu yaklaşım hastaların sağkalımına olumlu etki sağlamakla birlikte, okült metastazı bulunmayan önemli sayıda hastada cerrahi ve cerrahi dışı tedavilerinin gereğinden daha agresif yapılmasına ve hastaların ilgili tedavilerin morbiditeleri ile karşılaşmalarına neden olabilmektedir. Bu makalede okült metastazları en yüksek duyarlılıkla saptama potansiyeli olan sentinel lenf nodu biyopsisinin baş boyun kanserlerindeki güncel klinik uygulamaları, sonuçları ve tedavi morbiditelerini önlemeye yönelik katkıları tartışılacaktır.

Anahtar Kelimeler: Baş boyun kanseri, sentinel lenf nodu biyopsisi, lenfosintigrafi, gama prob, boyun diseksiyonu

Abstract

Cervical lymph node metastasis is one of the most important prognostic parameter in head and neck cancers. Most head and neck tumors have occult metastases rates exceeding 15-20%, and elective treatment of the neck is generally recommended. Although this approach has a positive impact on survival, it results in execution of more aggressive surgical and non-surgical treatments in a significant number of patients without occult metastasis and patients' possible confrontation with these treatment morbidities. In this article, sentinel lymph node biopsy, which is the most sensitive method for detecting occult lymph node metastasis, will be discussed with its contemporary clinical applications, results, and contributions for avoiding treatment morbidities.

Keywords: Head and neck cancer, sentinel lymph node biopsy, lymphoscintigraphy, gamma probe, neck dissection

Giriş

Baş boyun kanserleri (BBK) Avrupa ve Amerika'da tüm kanserlerin %5-8'ini oluştururlar. Histopatolojik olarak mukoza kökenli BBK'nin %90'ı epidermoid karsinomlardan oluştuğundan bu derlemede BBK terimi baş boyun epidermoid karsinomları ile eş anlamlı olarak kullanılacaktır. BBK'de 5 yıllık sağkalım ortalaması %50-60 arasında değişmekle birlikte; tümörün yerleşimi, tedavi seçenekleri ve hastaya bağlı faktörler gibi çeşitli nedenlerle bu oranlarda geniş değişkenlik görülmektedir.

Beş yıllık sağkalım oranları erken evre glottik kanserler ve erken evre alt dudak kanserlerinde %95 oranlarında iken, ileri evre özafagus ve hipofarenks kanserlerinde %30'lara düşmektedir. Bilinen bazı eksikliklerine rağmen günümüzde halen tümör evrelemesinde en yaygın kullanılan sınıflama sistemi TNM (T-primer tümör, N-boyun lenf bezi, M-uzak metastaz) evrelemesidir. Bu sınıflamaya göre 5 yıllık genel sağkalım oranları BBK köken aldığı organda sınırlı kaldığında %80 oranında iken, boyuna metastaz yaptığında %40'a, uzak metastaz yaptığında ise %20'ye düşmektedir (1).

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Ahmet Ömer İkiz, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

E-posta: ahmet.ikiz@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-1636-9457

©Telif Hakkı 2017 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

BBK'de boyunun tedavisinin tarihçesine bakıldığında boyun lenf bezlerine metastaza ilk dikkat çeken kişi 1847 yılında Chelius'tur (2). Bilroth ve Park, dil kanserlerinde lenf bezi rezeksiyonunun önemini vurgulamış, Butlin ise dil kanserlerinde lenf bezlerinin klinik olarak tutulu olmadığı durumlarda da elektif boyun diseksiyonu (EBD) yapılmasının gerekliliği üzerinde durmuştur (1,3). Sonuç olarak boyunda klinik metastaz saptandığında primer tedavi olarak cerrahi tedavi tercih edilecekse boyun diseksiyonunun gerekliliği genel kabul gören bir durumdur. Klinik olarak boyunda metastaz bulunmayan (kNo) olgularda ise EBD ve takip olmak üzere iki farklı seçenek söz konusudur. Metastatik lenf bezlerinin değerlendirilmesinde tek başına palpasyonun yeterli olmadığı ve sadece palpasyon ile yapılan boyun değerlendirmelerinde okült metastazların %30 dolayında olduğu bilinmektedir (4). Bu nedenle güncel tedavi kılavuzlarında BBK'nde en önemli prognostik faktör olan boyunevrelendirilmesinde bilgisayarlıtomografi(BT)veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tetkiklerinden en az birinin kullanılması kesin olarak önerilmektedir (5). Kesitsel görüntüleme yöntemleri ile lenf bezi metastazlarının değerlendirilmesinde, lenf bezinin boyutu ve longitudinal boyutunun transvers boyutuna oranı en sık kullanılan kriterlerdir. Lenf bezlerinin şekli, kontrastlanma özellikleri ve konglomerasyon göstermesi ise metastaz değerlendirmesinde kullanılan ikincil kriterlerdir (6). Ancak günümüz kesitsel görüntüleme olanakları ile bile belirgin olarak büyümemiş, santral nekroz ve ekstrasüler yayılım göstermeyen metastatik lenf nodlarının, reaktif lenf nodlarından ayrılması güçlük arz etmektedir. BT ve MRG ile lenf bezlerinin değerlendirilmesinde tümörün boyutu, lenf bezinde santral nekroz olup olmaması ve kontrastlanma özellikleri gibi çeşitli parametrelere bağlı olarak yalancı negatiflik oranları %10-30 oranlarındadır (7).

Tedavi planına dahil edilmeyen boyun metastazları hastalık kontrolünü olumsuz yönde etkileyen en önemli prognostik faktör olduğundan, okült metastaz riski %15-20'nin üzerinde olan tümörlerde EBD yapılması önerilmektedir. Okült metastaz olasılığının %20-30 olması nedeni ile erken evre oral kavite kanserlerinde EBD yapılması güncel tedavi kılavuzlarında kuvvetli öneri olarak yer almaktadır (5,8). Boyun hastalığının kontrol altına alınabilmesi için erken evre glottik larenks ve erken evre alt dudak kanserleri dışında kalan BBK'sinde EBD altın standart tedavi yöntemi olmakla birlikte, bu uygulama erken evre kanserlerde hastaların %70'ine gereğinden daha geniş kapsamlı cerrahi yapılmasına neden olmaktadır. Boyun diseksiyonlarının gelişim

süreci içinde cerrahiye bağlı morbiditeleri azaltmak için normal anatomik yapıların korunduğu fonksiyonel boyun diseksiyonları ve tümörün yerleşimine göre sadece potansiyel metastaz bölgelerine odaklı selektif boyun diseksiyonları artan oranda kullanılmaya başlamıştır. Cerrahi tekniklerdeki gelişmelerle komplikasyon oranları azaltılmış olmakla birlikte, boyun diseksiyonlarının halen omuz fonksiyonları başta olmak üzere, çeşitli potansiyel morbiditeleri bulunmaktadır (9). Bu nedenle son yıllarda okült metastazların daha yüksek duyarlık oranlarında saptanarak gereksiz boyun diseksiyonlarından kaçınılması ve potansiyel morbiditelerin önlenmesine yönelik çalışmalar giderek ağırlık kazanmıştır. Bu kapsamda nükleer tıp görüntüleme yöntemlerinden pozitron emisyon tomografisi (PET) ve sentinel lenf nodu (SLN) biyopsisi tekniklerini konu alan çeşitli araştırmalar bulunmaktadır. Bu derlemede bu tetkiklerden malign melanom ve meme kanserlerinde yaygın olarak kullanılan SLN biyopsisinin (SLNB) BBK'deki güncel yeri üzerinde durulacaktır.

Baş Boyun Kanserlerinde Sentinel Lenf Bezi Biyopsisinin Gelişim Süreci

Melanomlar ve meme kanserlerinde başarı ile kullanılan SLNB son 10 yılda BBK'de de artan oranda çalışmanın ilgi konusu olmuştur. Tümör yatağından boyuna doğru olan lenf akımı, lenfatik kanallar ve komşu lenf bezleri yoluyla periferden santrale doğru bir seyir izlemektedir. Tümör yatağına verilen radyoizotop ve boyalı maddenin lenfatik akım ile taşınması tümörün metastaz yapma olasılığı olan birincil lenf bez(ler)inin tanınmasına ve SLNB yapılarak detaylı histopatolojik tetkiklerinin gerçekleştirilmesine olanak tanımaktadır (10). Teorik olarak SLNB'de metastaz saptanmadığı durumlarda SLN'yi izleyen ikincil lenfatik direnaj bölgelerinde metastaz saptanma olasılığı daha düşüktür. Böylelikle okült metastazların erken dönemde saptanması, boyun evrelemesinin doğru yapılarak gerekli olgularda tedavi kapsamına boyun lenfatiklerinin dahil edilmesi, SLNB'de metastaz saptanmayan olgularda ise boyuna yönelik gereksiz tedavilerden kaçınılması morbiditelerin önlenmesi amaçlanmaktadır. Uygulama kolaylığı nedeniyle en fazla oral kavite tümörlerinde kullanım alanı bulan SLNB'nin boyun metastazlarını saptamadaki doğruluk oranının %95 dolaylarında bulunması BBK'de bu yöneme yönelik ilginin gün geçtikçe artmasına neden olmuştur (11).

BBK'de ilk başarılı SLNB uygulaması Alex ve Krag tarafından 1996 yılında supraglottik larenks karsinomlu

bir hasta üzerinde yapılmıştır (12). Bilchik ve ark. 1998 yılında beş BBK hastasının üçünde SLNB ile lenf bezi tutulumunu doğrulukla göstermişlerdir (13). SLNB'de kullanılacak teknik de farklı tartışmalara konu olmuş ve çeşitli aşamalardan geçmiştir (14). Mavi isosulfan boyası kullanılarak yapılan ilk çalışmalarda SLN'yi tanımlayabilmek mümkün olmamıştır (15,16). SLN'nin tanıma oranlarının düşük olması çeşitli hipotezlerle açıklanmaya çalışılmıştır. İdrarın hızlı şekilde mavi renk alması boya maddesinin mukozal lenfatiklerden sistemik dolaşıma hızla geçerek SLN'nin tanınmamasına neden olduğu öne sürülmüştür. Diğer bir açıklama da enjeksiyon esnasında yaratılan doku gerginliği nedeni ile kullanılan boya maddesi veya radyoizotopun 0,5 mL miktarını geçmeyip yetersiz kalması şeklinde olmuştur. İlk çalışmalardan çıkarılan sonuç mukozayı direne eden lenfatiklerin dermal direnaji sağlayan lenfatiklerden niteliksel olarak farklı olduğu şeklinde olmuştur (17). Daha sonra boya maddesi, lenfosintigrafisi ve el probunun farklı kombinasyonları ile 62 BBK'li hasta üzerinde yapılan dört farklı çalışmada SLN saptanma oranının %90-100 arasında bulunması ve SLNB sonucu yapılan histopatolojik değerlendirmelerin doğruluk oranlarının da %97-100 arasında saptanması üzerine SLNB ümit veren bir tetkik yöntemi olarak BBK'de artan oranda çalışma yapılmasına neden olmuştur (16,18,19,20).

Ekstremitelerden farklı olarak gövde ve baş boyunun lenfatik direnaji daha fazla değişkenlik göstermektedir. BBK üzerinde SLNB ile ilgili yapılan çalışmalarda boyunda farklı bölgelerde iki veya daha fazla sayıda SLN bulunabileceği gösterilmiştir. Ayrıca boyun lenfatik sisteminin farklılığı ve bireysel değişkenlikleri nedeni ile tahmin edilebilen lenfatik bölgeler dışındaki bölgelere de lenfatik direnajın olabileceği gösterilmiştir (17). Melanomlarla ilgili yapılan bir çalışmada EBD'lerin sadece anatomik lenf direnaj bölgeleri gözetilerek yapılması durumunda %60 olasılıkla yanlış yönlendirmeye neden olabileceği saptanmış olup, bu çalışma da BBK'nde lenfosintigrafisi ve SLNB'nin önemini desteklemektedir (21).

Shoab ve ark. 1999 yılında SLNB'nin pre-operatif lenfosintigrafisi, intraoperatif mavi boya ve gama probun birlikte kullanılarak yapılmasının önemine değinmişlerdir (16). Glasgow'da 2001 yılında yapılan 1. Uluslararası Baş Boyun Mukozal Kanseri SLNB Toplantısı'nda yılda 10'un üzerinde SLNB yapılan merkezlerde sonuçların belirgin olarak daha iyi olduğu, SLN tespit edilme oranının %98, duyarlılığının da %90 oranında olduğu bildirilmiştir (22). Yapılan ikinci uluslararası baş boyun mukozal kanserleri SLNB toplantısında ise preoperatif lenfosintigrafisi ve

intraoperatif el probu kullanılarak 20 merkezde 397 baş boyun hastası üzerinde yapılan çalışma sonucunda SLN tespit edilme oranı ortalama %97 (%90-100) ve negatif öngörü değeri ortalaması da %96 (%88-100) olarak bildirilmiştir (23).

Sentinel Lenf Nodu Sintigrafisi Tekniği

BBK'de SLN saptanması iki aşamada gerçekleştirilir:

1. Sentinel lenfosintigrafisi (LSG): Operasyon öncesi dinamik ve statik görüntülemelerle SLN/nodlarının tespit edilmesi ve mümkünse deri üzerinde işaretlenmesi,
2. Operasyon sırasında gama prob yardımıyla lenf nodlarının bulunması, diseksiyonu ve histopatolojik inceleme için örneklemedir.

Oral ve orofarengeal epidermoid karsinomlu hastalarda SLN değerlendirmesinde, sintigrafik çalışma için gerekli enjeksiyon nükleer tıp hekimi eşliğinde kulak burun boğaz hekimi tarafından Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda yapılır. LSG'nin cerrahiden önceki 24 saat içinde, tercihen cerrahi planlanan günün sabahında yapılması gereklidir. LSG için en sık kullanılan radyofarmasötik ajan Tc-99m işaretli nanokolloiddir. Nanokolloidin ortalama partikül büyüklüğü 8-30 nm arasında değişir, enjeksiyondan sonra dakikalar içinde SLN makrofajları tarafından fagosite edilerek tutulur ve gün içinde cerrahiye izin verecek şekilde lenf nodunda retansiyon gösterir. Nanokolloidin rhenium sulfid kolloid (Nanocis, IBA: Ortalama partikül büyüklüğü: 25-35 nm) ve human serum kolloidi (Nanocoll, GE: Partikül büyüklüğü 8-30 nm) olarak değişik firmalar tarafından geliştirilmiş farklı formları mevcuttur. Tc-99m nanokolloidin intradermal ve subkutanöz enjeksiyonlarında ilaç etkileşimi bulunmamaktadır. Nadir olarak insan serum kolloidi kullanıldığında allerjik reaksiyonlar bildirilmiştir. Allerjik reaksiyon olasılığı çok düşük olsa da olası allerjik reaksiyon açısından gerekli önlemler alınmalıdır. Radyoaktivite miktarı cerrahi aynı gün içinde planlandysa 15 MBq (0,4 mCi), ertesi gün içinde planlandysa 120 MBq (3,2 mCi) olarak önerilmektedir (24,25,26). Bu dozlardaki amaç operasyon sırasında SLN'da en az 10 Mbq'luk (0,2 mCi) radyoaktivite ulaşmaktır. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda radyofarmasötik 0,2-0,4 mL'de 150-200 µCi'lik enjektörlerde hazırlanıp ve LSG operasyon sabahı gerçekleştirilmekte olup bu sintigrafik çalışmada gerek hastanın (etkin doz: 0,2 mSv) gerekse ekibin (<1 mSv) maruz kaldığı radyasyon doz oranları çok düşük olmaktadır.

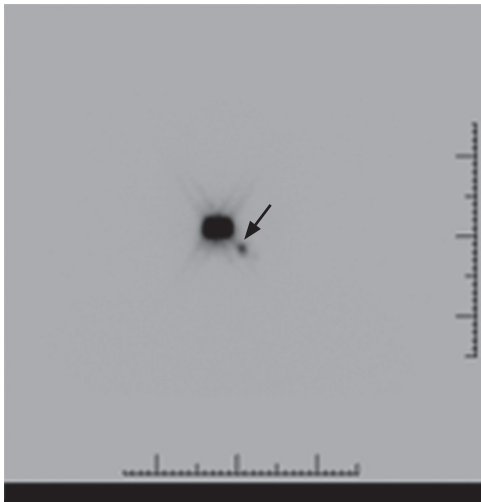
LSG öncesi özel bir hasta hazırlığına gerek bulunmamaktadır. Hastanın yapılacak tetkik ile ilgili

bilgilendirilmesi gereklidir. Tuberkülin enjektörü içinde düşük volüm içinde hazırlanmış ve tümörün büyüklüğüne göre 2 veya 4 eşit doza bölünmüş radyofarmasötik, tümör veya tümör skarı çevresine tercihan tümör veya tümör skarından 0,1-0,5 cm yakınlıkta, 2 veya 4 enjeksiyonla 3, 6, 9 ve 12 saat yönlerinde submukozal olarak enjekte edilir. Kas içinde yerleşmiş lezyonlar için (örneğin; dil lezyonları) enjeksiyon tümörün derinliğine göre ayarlanmalıdır. Enjeksiyon sonrası, hastanın ağzını su ile çalkalaması oral kavitede bulunan aktivitenin temizlenmesi açısından gereklidir. Resim 1'de Dokuz Eylül Üniversitesi'nde dudak kanserli hastaya ait LSG için yapılan enjeksiyon görülmektedir.

Görüntüleme, enjeksiyonun ardından dinamik görüntüleme şeklinde başlar. Yirmi-otuz dakikalık (her frame 20 sn), 64X64 veya 128X128 matriksde dinamik görüntüler alınır. Dinamik görüntüleme, tümörün direnaj paternini izlemek ve SLN ve nodlarını ayırt etmek açısından yararlıdır. Sintigrafik çalışmanın çift başlı



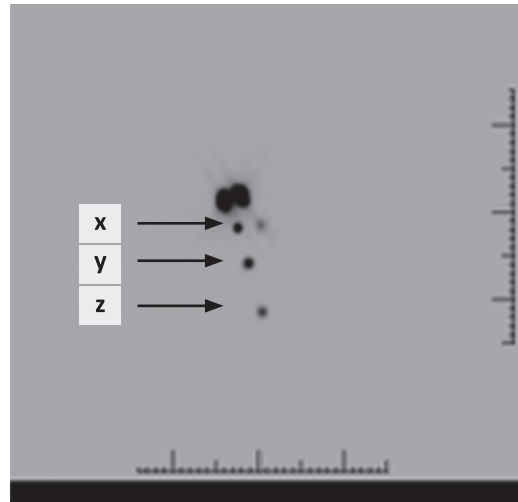
Resim 1. Dudak kanserli bir hastada peritümöral radyofarmasötik enjeksiyonu



Resim 2A. Statik görüntüleme sol servikal 2. bölgedeki sentinel lenf nodu (ok)

kameralarla yapılması ve anterior ve lateral görüntülerin elde edilmesi önerilir. Statik görüntüler (300 sn, 256X256 matrikste) sentinel nodun görüntülenmesi sağlayacak şekilde düzenli aralıklarla 2 veya 4 saate kadar elde edilebilir (Resim 2A). Statik görüntüler üzerinde cerrahi grubun lenf nodlarının lokalizasyonuna hakim olabilmesi amacıyla anatomik olarak belirleyici alanlara (çene, krikoid kırık ve sternal çentik vb.) işaretler konulması önemlidir. Resim 2B'de yapılan SLN ve işaretlemeye ait görüntüler izlenmektedir. Tek foton emisyon tomografisi (SPECT)/BT olan merkezlerde bu görüntüleme tekniğinin kullanılması sentinel nod veya nodlarının lokalizasyonun belirlenmesindeki doğruluğu artırmaktadır (27,28). SPECT görüntüleme parametreleri şu şekilde olabilir: 128X128 matriks, 180 derece anterior rotasyon, her projeksiyon için 20-25 sn olmak üzere 3°'lik açı ile veya her kamera başı için 30'ar sn'lik 60 görüntü ve 4,42 mm'lik kesit kalınlığı ile elde olunur. SPECT/BT görüntülemenin, planar görüntüleme tekniklerine göre %30-47 hastada SLN'yi göstermekte ve lokalizasyonunu doğru tespit etmekte daha yararlı olduğu bildirilmektedir. Ancak anterior, lateral ve oblik pozlarda yapılan planar görüntülemenin de SPECT görüntüleme kadar etkin olduğunu savunan araştırmacılar da bulunmaktadır (29,30).

SLN genellikle radyofarmasötüğün enjeksiyonundan sonra 15-60 dakika içinde saptanır. SLN tespit edilememesi enjeksiyon tekniğinin doğru yapıldığı ve SLN'nin enjeksiyon alanına yakınlığı ile ilgili olabilir. SLN metastatik tümör ile tam olarak dolmuşsa, radyofarmasötüğü fagosite edecek normal hücre miktarı ve buna bağlı olarak radyoaktivite tutulumu azalacağından SLN statik görüntülemeye saptanamaz.



Resim 2B. Aynı hastanın işaretli görüntüsü
x: Mandibula alt ucu, y: Krikoid çentik, z: Sternal çentik

LSG sonrası ameliyathanede gama prob ile steril koşulda SLN tespit edilir. Bunun için öncelikle transkutanöz olarak enjeksiyon alanına yakın bölgeden başlayarak deriye dik olacak şekilde tutulan gama prob ile boyun taranır. Boyun üzerine konan işaretler ve LSG görüntülerinin de lokalizasyonu yardımı ile gama probun işaret ettiği lenf nodları diseke edilir. SLN'den gelen aktivite oranı zemin aktivitenin genellikle 100-1000 katı daha fazla olmakla birlikte bazı SLN'lerinde sayımın az olabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır. Diseksiyon sonrası en yüksek sayımın alındığı lenf bezi SLN1, ikinci yükseklikte aktiviteye sahip lenf bezi SLN2 şeklinde devam edilerek isimlendirme yapılır. Bu şekilde isimlendirilen lenf bezlerinin herhangi birinde metastaz bulunabilir. Diseke edilen her lenf bezinin hastadan uzak bir şekilde (hastadan gelen radyoaktivitenin sayıma olan etkisinden arındırılması için) gama prob ile sayımının yapılması ve radyoaktivite barındıran tüm lenf bezlerinin SLN gibi işleme tabi tutulması önerilir. Lenf nodları eksize edildikten sonra boyunda sayımın 8-10 cps'i aşmaması (gama probun pozisyonu enjeksiyon alanından uzağa doğru yönlendirilmelidir) beklenir. Primer tümörün ağız tabanı ve veya dilde olduğu durumlarda, sentinel nodun yakınlığına bağlı olarak düzey 1 lenf nodları enjeksiyon alanından gelen aktivite ile maskelenebilir. LSG'de bilateral lenf drenajı görülürse her iki boyun bölgesindeki lenf bezlerinin de eksizyonu önerilir.

Larenks kanserlerinde de SLN çalışmaları yapılmakla birlikte, bu konuda yayımlanmış bir uzlaşma kılavuzu bulunmamaktadır. Flach ve ark. tarafından total larenjektomi ve EBD yapılacak klinik NO (kNO) primer ve rekürren larenks kanserli hastalarda yapılan bir çalışmada SLN saptanma oranları bildirilmiştir (31). Bu çalışmada, larenjektomi öncesi operasyon koşullarında tümör etrafına 4 alandan radyofarmasötik enjeksiyonu yapıldıktan sonra larenjektomi ve EBD yapıp diseke edilen lenf bezlerinin gama prob ile aktiveleri ölçülmüş ve SLN tespitine çalışılmıştır. Her 10 sn için 15 sayım veren ve 10 sn'de en yüksek sayım veren lenf nodunun aktivitesinden %10 daha fazla sayım veren lenf nodları SLN olarak kabul edilmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre hastalarda SLN %68,4 oranında başarılı olarak saptanmıştır. SLN saptanma oranı daha önce boyuna tedavi uygulanmamış hastalarda uygulananlara göre daha yüksek bulunmuştur (%92,3'e karşı %16,7). Araştırmacılar, uyguladıkları tekniğin boyuna tedavi uygulanmamış hastalarda %80 duyarlılık ve %87,5'lik bir negatif öngörü değerine ulaştığını ve bunun da literatürde yayınlanan benzer çalışmalarla kıyaslanabilir olduğunu bildirmişlerdir. Tanımlanan yöntemle SLN

çalışmasının güvenilir olabilmesi için operasyon sırasında SLN'nin histopatolojik değerlendirilmesinin doğru olarak yapılması gereklidir (31).

SLN'nin patolojik incelemesinde mikrometastazlar ve izole Tümör Hücreleri (İTH)'nin saptanabilmesi için seri kesit alınması, polimeraz zincir reaksiyonu gibi moleküler tekniklerin kullanılması ve sitokeratin belirteçler kullanılarak immünohistokimyasal çalışmaların yapılması yöntemin duyarlılığını artırmaktadır (23,32). Patolojik seri kesitlerin 150 µm aralıklarla yapılması ve pansitokeratin immünohistokimyasal boyaların kullanılması ile rutin boyalı preparatlara göre %20 oranında daha fazla metastatik lenf bezinin saptanabildiği belirtilmiştir (33).

Baş Boyun Kanserlerinde Sentinel Lenf Bezi Biyopsisinin Güncel Yeri

BBK'de kullanılan tanısal yöntemlerle ilgili yapılmış 73 çalışmanın incelendiği bir metaanalizde BT, MRG, PET, ultrasonografi eşliğinde ince iğne aspirasyon biyopsisi ve SLNB'nin duyarlılık oranları sırasıyla %47,0; %56,6; %48,3; %56,4 ve %84,9 olarak saptanmıştır. Çalışma sonuçlarında okült metastazların en yüksek duyarlılık ile saptandığı tanı yöntemi kombinasyonu BT veya MRG ile birlikte yapılan SLNB olarak bulunmuştur (34).

T1/T2 kNo oral kavite ve orofarenks epidermoid karsinomlu 134 hastanın dahil edildiği çok merkezli bir çalışmada 79 hastada boyun evrelemesinde SLNB kullanılmış ve elde edilen sonuçlara göre 55 hastaya boyun diseksiyonu uygulanmıştır. Bu çalışmada SLN tespit edilme oranı %93 olarak saptanmış ve SLNB 42 olgunun (%34) kNo'dan pN1 evresine evre atlamasına neden olmuştur. Ağız tabanı kanserlerinde SLN tespit edilme ve duyarlılık oranları sırası ile %86 ve %80 olarak saptanırken, diğer bölgeler için bu oranlar %97 ve %100 olarak bulunmuştur (35). Bu farklılığa neden olan temel faktörler uygun maskeleme yazılım programları ve kurşun tabakalar kullanılmasına karşın ağız tabanının lenfatik bölgelere yakınlığı sonucu SLN'nin tanınması ve eksizyonundaki zorluklar olarak belirtilmiştir (14).

Erken evre oral kavite karsinomları ile ilgili 27 araştırma ve 511 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada SLN'de metastaz saptanan hastalara yapılan boyun diseksiyonları sonucu hastaların %31'inde SLN dışındaki lenf bezlerinde de metastaz saptanmıştır (36). Bu konuda kurumumuzda Kulak Burun Boğaz ve Nükleer Tıp Anabilim Daları tarafından oral kavite kanserlerinde SLNB ve dual faz F-18 PET-BT'nin birlikte kullanımı ile yapılmış bir çalışmada F-18 florodeoksiglukoz (FDG)

PET ile geç fazda elde edilen görüntülemelerde erken fazda elde edilen görüntüleme göre FDG tutulumunun daha yoğun olduğu ve F-18 PET-BT ile elde edilen geç görüntülemelerin SLNB'de atlanabilecek metastazları saptamada ek katkı sağlayabilecek duyarlı bir yöntem olduğu bulunmuştur (37). Dokuz farklı çalışmadan elde edilen sonuçların değerlendirildiği bir çalışmada SLN'deki metastatik tutulum İTH, mikro ve makrometastaz olarak sınıflandığında SLN dışındaki lenf bezlerinde ek metastaz görülme olasılığı sırası ile %13, %20 ve %40 olarak bulunmuştur. SLN dışındaki lenf bezlerinde metastaz görülme olasılığının; birden çok SLN'de metastaz görüldüğünde tek SLN'de görülmesine göre (%29'a karşı %24), SLN'de metastaz varlığında, metastaz bulunmamasına göre (%40'a karşı %19) ve çıkarılan toplam SLN içindeki metastatik lenf bezi oranının %50'nin üzerinde olması durumunda, %50'nin altında olmasına göre (%38'e karşı %19) daha fazla olduğu bulunmuştur. Bu bulgulardan yola çıkarak SLN metastazlarının İTH, mikro ve makrometastaz olarak sınıflandırılmasının SLN dışındaki lenf bezlerinde metastazı saptamadaki önemi vurgulanmış; ancak İTH görülen hastalarda da SLN dışında metastaz saptanma olasılığının %13 dolayında olması nedeni ile SLN metastazı saptanan tüm hastalara boyun diseksiyonu yapılmasının halen gerekli olduğu belirtilmiştir (36).

Erken evre kT1-2N0 oral kavite kanserli 66 çalışma ve 3566 hastayı kapsayan bir metaanalizde SLN saptanma oranı %96,3, duyarlılığı %87, negatif öngörü değeri %94 olarak saptanmış ve grup içi analizlerde immünohistokimyal yöntemlerle yapılan değerlendirmelerde standart patolojik incelemelere göre metastazların saptanmasındaki duyarlılık oranlarında istatistiksel anlamlı artış (%88'e karşı %77) olduğu bulunmuştur (38).

Oral kavite kanserlerine göre SLNB uygulaması ile ilgili nispeten daha az çalışma bulunan larenks kanserleri açısından bakıldığında da 50 N0 olgunun boyun diseksiyonu spesmenlerinde yapılan bir çalışmada 8 olguda (%16) SLNB ile gerçek pozitif (pN+), 41 olguda (%82) gerçek negatif (pN0) sonuç elde edildiği bulunmuştur. Yalancı negatif sonuç elde edilen orofarenks kanserli bir olguda (%2) ise SLN'ye komşu lenf bezlerinden birinde lenf bezinde metastaz saptanmıştır. Sonuç olarak yalancı negatiflik oranının düşük olması nedeni ile SLNB'nin T1-2 glottik/supraglottik karsinomlar ve T3 glottik karsinomlarda güvenilir olduğu ancak tümörün kaudal ucuna yönelik yapılacak değerlendirmelerin her zaman kolay olmadığı, gama prob kılavuzluğunda en yüksek radyoaktivite içeren 2-3 lenf bezi ve çevre yumuşak

dokusunun çıkarılması ile yapılacak çok merkezli çalışmaların boyun diseksiyonlarının kapsamının daha fazla daraltılıp daraltılamayacağı yönünde bilgi verebileceği belirtilmiştir (39).

Fonksiyonel ve kozmetik sonuçlar açısından değerlendirildiğinde de SLNB hastalarının sonuçlarının EBD yapılan hastalara göre omuz fonksiyonları, morbidite, skar boyutu ve post operatif hematoma görülme olasılığı açısından istatistiksel olarak daha iyi olduğu, lenfödem açısından yapılan değerlendirmede ise her iki grup arasında istatistiksel farklılık bulunmadığı saptanmıştır (40,41). Ayrıca SLNB yapılması ile rutin histopatolojik incelemede gözden kaçabilecek metastazların saptanarak evrelemenin daha doğru yapılabileceği ve hastanın tedavi planının daha iyi belirlenerek prognoza olumlu katkı sağlanabileceği belirtilmektedir (42,43,44). Yapılan bir başka metaanalizde BBK'de SLNB ile okült metastaz saptanma oranı %31 olarak bulunmuş olup, bu oran daha önce cerrahi serilerde %33 olarak bildirilmiş okült metastaz oranı ile uyumludur (45,46). SLNB'de metastaz saptanmaması durumunda, primer tümör özellikleri açısından da ek negatif prognostik özelliklerin bulunmaması durumunda, adjuvant radyoterapi/kemoterapi tedavilerinin olası ikinci primer tümörler için kullanılabilmesi sağlanarak hastaların gereksiz yere mukozit, disfaji, odinofaji ve kserostomi gibi yan etkilere maruz kalmalarının önlenebileceği ve SLNB'nin hastaların hayat kalitelerine olumlu katkı sağlanabileceği düşünülmektedir (10,45).

Sonuç

BBK'de prognozu belirleyen en önemli faktörlerden biri lenf bezlerinde metastaz varlığıdır. kN(+) hastalarda terapötik boyun diseksiyonlarının sağaltım ve evrelemedeki yeri genel kabul görmektedir. kN0 hastaların yönetimi ise daha tartışmalı olup bu hasta grubunda da okült metastazların %15-20'nin üzerinde olması nedeni ile genellikle boyunun elektif olarak tedavi edilmesi önerilmektedir. Boyundaki non lenfatik yapıların korunması ve metastaz açısından riskli boyun bölgeleri dışındaki bölgelerin diseksiyona dahil edilmemesi ile EBD'lerinin morbiditesi geçmişe göre azaltılmış olsa da günümüzde de boyun diseksiyonlarına bağlı omuz fonksiyonlarında geçici/kalıcı bozulmalar ve kozmetik sorunlar gibi çeşitli morbiditeler görülebilmektedir. Henüz standart uygulama haline gelmiş olmasa da deneyimli merkezlerde yapılmış çeşitli çalışmalarda güvenilirliği kanıtlanmış SLNB uygulamasının okült metastaz bulunmayan BBK'li erken evre kN0 hastaların

%65-70'inin daha geniş boyun diseksiyonlarına bağlı morbiditelerden korunmalarını ve bir grup hastada da rutin patolojik inceleme esnasında atlanabilecek metastazların saptanıp hastaların gerekli adjuvant tedavilere yönlendirilmelerini sağlayabilecektir. SLNB uygulamasının, yüksek hacimli baş boyun cerrahilerinin yapıldığı preoperatif lenfosintigrafi ve intraoperatif gama-prob gibi özel teknik ekipmanlara sahip kurumlarda, giderek artan oranda günlük pratikte yer alması tedavilerin daha odaklı yapılmasını ve tedavi morbiditelerinin azaltılmasını sağlayabilecektir.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Erişen L, Yerci Ö, Yalçınkaya U, Koçer N, Albayram S, Engin K, Aran M, Öz F. Baş boyun kanserlerinde boyun yaklaşım. In: Baş Boyun Kanserleri. Birinci baskı. Editörler Erişen L, Engin K. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. sayfa 437-502.
- Shah JP. Hayes Martin lecture. The making of a specialty. Am J Surg 1998;176:398-403.
- Ferlito A, Gavilán J, Buckley JG, Shaha AR, Miodoński AJ, Rinaldo A. Functional neck dissection: Fact and fiction. Head Neck 2001;23:804-808.
- van den Brekel MW, Castelijns JA, Stel HV, Golding RP, Meyer CJ, Snow GB. Modern imaging techniques and ultrasound-guided aspiration cytology for the assessment of neck node metastases: a prospective comparative study. Eur Arch Otorhinolaryngol 1993;250:11-17.
- Paleri V, Urbano TG, Mehanna H, et al. Management of neck metastases in head and neck cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. J Laryngol Otol 2016;130:S161-S169.
- Mack MG, Rieger J, Baghi M, Bisdas S, Vogl TJ. Cervical lymph nodes. Eur J Radiol 2008;66:493-500.
- van den Brekel MW, Stel HV, Castelijns JA, et al. Cervical lymph node metastasis: assessment of radiologic criteria. Radiology 1990;177:379-384.
- Ross GL, Soutar DS, MacDonald DG, Shoaib T, Camilleri IG, Robertson AG. Improved staging of cervical metastases in clinically node-negative patients with head and neck squamous cell carcinoma. Ann Surg Oncol 2004;11:213-218.
- Birinci Y, Genc A, Ecevit MC, et al. Spinal Accessory Nerve Monitoring and Clinical Outcome Results of Nerve-Sparing Neck Dissections. Otolaryngol Head Neck Surg 2014;151:253-259.
- Sharma D, Koshy G, Grover S, Sharma B. Sentinel Lymph Node Biopsy: A new approach in the management of head and neck cancers. Sultan Qaboos Univ Med J 2017;17:e3-e10.
- Noguti J, De Moura CF, De Jesus GP, et al. Metastasis from oral cancer: an overview. Cancer Genomics Proteomics 2012;9:329-335.
- Alex JC, Krag DN. The gamma-probe-guided resection of radiolabeled primary lymph nodes. Surg Oncol Clin N Am 1996;5:33-41.
- Bilchik AJ, Giuliano A, Essner R, et al. Universal application of intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy in solid neoplasms. Cancer J Sci Am 1998;4:351-358.
- Calabrese L, Bruschini R, Ansarin M, et al. Role of sentinel lymph node biopsy in oral cancer. Acta Otorhinolaryngol Ital 2006;26:345-349.
- Pitman KT, Johnson JT, Edington H, et al. Lymphatic mapping with isosulfan blue dye in squamous cell carcinoma of the head and neck. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1998;124:790-793.
- Shoaib T, Soutar DS, Prosser JE, et al. A suggested method for sentinel node biopsy in squamous cell carcinoma of the head and neck. Head Neck 1999;21:728-733.
- Pitman KT, Johnson JT, Brown ML, Myers EN. Sentinel lymph node biopsy in head and neck squamous cell carcinoma. Laryngoscope 2002;112:2101-2113.
- Taylor RJ, Wahl RL, Sharma PK, et al. Sentinel node localization in oral cavity and oropharynx squamous cell cancer. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2001;127:970-974.
- Alex JC, Sasaki CT, Krag DN, Wenig B, Pyle PB. Sentinel lymph node radiolocalization in head and neck squamous cell carcinoma. Laryngoscope 2000;110:198-203.
- Zitsch RP, Todd DW, Renner GJ, Singh A. Intraoperative radiolymphoscintigraphy for detection of occult nodal metastasis in patients with head and neck squamous cell carcinoma. Otolaryngol Head Neck Surg 2000;122:662-666.
- Norman J, Cruse CW, Espinosa C, et al. Redefinition of cutaneous lymphatic drainage with the use of lymphoscintigraphy for malignant melanoma. Am J Surg 1991;162:432-437.
- Ross GL, Shoaib T, Soutar DS, et al. The First International Conference on Sentinel Node Biopsy in Mucosal Head and Neck Cancer and adoption of a multicenter trial protocol. Ann Surg Oncol 2002;9:406-410.
- Stoeckli SJ, Pfaltz M, Ross GL, et al. The second international conference on sentinel node biopsy in mucosal head and neck cancer. Ann Surg Oncol 2005;12:919-924.
- Alkureishi LW, Burak Z, Alvarez JA, et al. Joint practice guidelines for radionuclide lymphoscintigraphy for sentinel node localization in oral/oropharyngeal squamous cell carcinoma. Ann Surg Oncol 2009;16:3190-3210.
- Garrel R, Poissonnet G, Temam S, Dolivet G, Fakhry N, de Raucourt D. Review of sentinel node procedure in cN0 head and neck squamous cell carcinomas. Guidelines from the

- French evaluation cooperative subgroup of GETTEC. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2017;134:89-93.
26. Schilling C, Stoeckli SJ, Haerle SK, et al. Sentinel European Node Trial (SENT): 3-year results of sentinel node biopsy in oral cancer. *Eur J Cancer* 2015;51:2777-2784.
 27. Daisne JF, Installé J, Bihin B, et al. SPECT/CT lymphoscintigraphy of sentinel node(s) for superselective prophylactic irradiation of the neck in cN0 head and neck cancer patients: a prospective phase I feasibility study. *Radiat Oncol* 2014;28;9:121.
 28. Chandra P, Dhake S, Shah S, Agrawal A, Purandare N, Rangarajan V. Comparison of SPECT/CT and Planar Lymphoscintigraphy in Sentinel Node Biopsies of Oral Cavity Squamous Cell Carcinomas. *Indian J Nucl Med* 2017;32:98-102.
 29. Haerle SK, Hany TF, Strobel K, Sidler D, Stoeckli SJ. Is there an additional value of SPECT/CT over planar lymphoscintigraphy for sentinel node mapping in oral/oropharyngeal squamous cell carcinoma? *Ann Surg Oncol* 2009;16:3118-3124.
 30. Thomsen JB, Sørensen JA, Grupe P, Krogdahl A. Sentinel lymph node biopsy in oral cancer: validation of technique and clinical implications of added oblique planar lymphoscintigraphy and/or tomography. *Acta Radiol* 2005;46:569-575.
 31. Flach GB, Bloemena E, van Schie A, et al. Sentinel node identification in laryngeal cancer: Feasible in primary cancer with previously untreated neck. *Oral Oncol* 2013;49:165-168.
 32. Alkureishi LW, Ross GL, MacDonald DG, et al. Sentinel node in head and neck cancer: use of size criterion to upstage the no neck in head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2007;29:95-103.
 33. Sloan P. Head and neck sentinel lymph node biopsy: current state of the art. *Head Neck Pathol* 2009;3:231-237.
 34. Liao LJ, Hsu WL, Wang CT, Lo WC, Lai MS. Analysis of sentinel node biopsy combined with other diagnostic tools in staging cN0 head and neck cancer: A diagnostic meta-analysis. *Head Neck* 2016;38:628-634.
 35. Ross GL, Soutar DS, Gordon MacDonald D, et al. Sentinel node biopsy in head and neck cancer: preliminary results of a multicenter trial. *Ann Surg Oncol* 2004;11:690-696.
 36. Den Toom IJ, Bloemena E, van Weert S, Karagozoglu KH, Hoekstra OS, de Bree R. Additional non-sentinel lymph node metastases in early oral cancer patients with positive sentinel lymph nodes. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2017;274:961-968.
 37. Sürücü E, Polack BD, Demir Y, et al. Dual-phase F-18 FDG PET-CT in staging and lymphoscintigraphy for detection of sentinel lymph nodes in oral cavity cancers. *Clin Imaging* 2015;39:781-786.
 38. Liu M, Wang SJ, Yang X, Peng H. Diagnostic Efficacy of Sentinel Lymph Node Biopsy in Early Oral Squamous Cell Carcinoma: A Meta-Analysis of 66 Studies. *PLoS One* 2017;12:e0170322.
 39. Werner JA, Dünne AA, Ramaswamy A, et al. Sentinel node detection in N0 cancer of the pharynx and larynx. *Br J Cancer* 2002;87:711-715.
 40. Murer K, Huber GF, Haile SR, Stoeckli SJ. Comparison of morbidity between sentinel node biopsy and elective neck dissection for treatment of the n0 neck in patients with oral squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2011;33:1260-1264.
 41. Hernando J, Villarreal P, Alvarez-Marcos F, Gallego L, García-Consuegra L, Junquera L. Comparison of related complications: sentinel node biopsy versus elective neck dissection. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2014;43:1307-1312.
 42. Alkureishi LW, Ross GL, Shoaib T, et al. Sentinel node biopsy in head and neck squamous cell cancer: 5-year follow-up of a European multicenter trial. *Ann Surg Oncol* 2010;17:2459-2464.
 43. Kapoor C, Vaidya S, Wadhwan V, Malik S. Lymph node metastasis: A bearing on prognosis in squamous cell carcinoma. *Indian J Cancer* 2015;52:417-424.
 44. Greenberg JS, El Naggar AK, Mo V, Roberts D, Myers JN. Disparity in pathologic and clinical lymph node staging in oral tongue carcinoma. Implication for therapeutic decision making. *Cancer* 2003;98:508-515.
 45. Shah JP. Patterns of cervical lymph node metastasis from squamous carcinomas of the upper aerodigestive tract. *Am J Surg* 1990;160:405-409.
 46. Thompson CF, St John MA, Lawson G, Grogan T, Elashoff D, Mendelsohn AH. Diagnostic value of sentinel lymph node biopsy in head and neck cancer: a meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2013;270:2115-2122.



Gastrointestinal Sistem Kansерlerinde Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi

Sentinel Lymph Node Biopsy for Gastrointestinal Cancers

Birkan Birben¹, Elgin Özkan², Barış Zülfikaroğlu¹, Çiğdem Soydal², Mesut Tez¹, Nuriye Özlem Küçük²

¹Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Ankara, Türkiye

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Gastrointestinal kanser (GİK) tedavisinde, lenf nodu durumunun tam olarak değerlendirilmesi hastaların klinik sonuçlarını belirleyen en önemli faktördür. GİK'de sentinel lenf nodu görüntülemesinin faydası erken evre kanserlerde metastaz insidansını ve sentinel lenf nodunun anatomik dağılımını ve fonksiyon koruyucu cerrahinin uygunluğunu belirleyebilmektedir. Sentinel lenf nodu biyopsisinin melanoma ve meme kanserinin etkin tedavisine önemli katkıları bulunmasına rağmen, birçok cerrah gastrointestinal sistemde çok yönlü lenfatik akım ve lenf nodu metastazının yaygın ve rastgele olması nedeniyle fikir ayrılığı yaşamaktadır. Yazımızda gastrointestinal kanserlere yaklaşımda sentinel lenf nodu örnekleme metodları ve klinik uygulamaları hakkında güncel bilgiler derlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Gastrointestinal kanserler, sentinel lenf nodu biyopsisi, mavi boya, gama prob

Abstract

In the treatment of gastrointestinal cancer (GIC), the exact assessment of the lymph node status is the most important factor in determining the clinical outcome of patients. The benefit of sentinel lymph node imaging in GIC is that it can determine the incidence of metastases in early stage cancers and the anatomical distribution of the sentinel lymph node and the appropriateness of the functioning surgeon. Although sentinel lymph node biopsy has significant contributions to the effective treatment of melanoma and breast cancer, many surgeons are divergent because of multifaceted lymphatic flow and lymph node metastasis in the gastrointestinal tract. In this review, we discussed the sentinel lymph node sampling methods and current information about clinical applications in gastrointestinal cancers.

Keywords: Gastrointestinal cancers, sentinel lymph node biopsy, blue-dye, gamma prob

Giriş

Gastrointestinal kanser (GİK) tedavisinde, lenf nodu durumunun tam olarak değerlendirilmesi hastaların klinik sonuçlarını belirleyen en önemli faktördür. Cerrahi onkolojide sentinel lenf nodu (SLN) prosedürünün gelişmesi GİK ameliyatında klinik uygulamaya bir pencere açmıştır (1). SLN biyopsisi nodal durumun minimal invaziv değerlendirilmesine izin verir. GİK'de SLN görüntülemesinin faydası erken evre kanserlerde metastaz insidansını ve sentinel lenf nodunun anatomik dağılımını ve fonksiyon koruyucu cerrahinin uygunluğunu

belirleyebilmektedir. SLN biyopsisinin melanoma ve meme kanserinin etkin tedavisine önemli katkıları bulunmasına rağmen, birçok cerrah gastrointestinal sistemde çok yönlü lenfatik akım ve lenf nodu metastazının yaygın ve rastgele olması nedeniyle fikir ayrılığı yaşamaktadır (2,3,4,5). Soliter metastazların retrospektif incelenmesinde özofagus kanserlerinde %50-60 ve mide kanserlerinde %20-30 skip metastazların olduğu bulunmuştur (6,7). Bu klinik gözlemlere dayanarak, Japonya'da klinik lenf nodu negatif olgularda bile 3 bölge lenf nodu diseksiyonu ile beraber özofajektomi; D2 lenf nodu diseksiyonu ile

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Elgin Özkan, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 312 595 64 45 E-posta: ozkanelgin@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-8543-0744

©Telif Hakkı 2017 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

birlikte gastrektomi ve rektal kanserde lateral lenf nodu diseksiyonu ile beraber genişletilmiş lenfadenektomi standart prosedürler olarak uygulanmıştır (8,9,10). Ancak randomize çalışmalarda bu tür agresif işlemlerde morbidite ve mortalitede önemli bir artış gösterilmiştir (11,12). Fakat Taiwan'da yapılan bir randomize kontrol çalışmada D3 diseksiyon yapılan hastalar ile D1 diseksiyon yapılan hastalar karşılaştırılmış, kısa ve uzun dönemde yaşam kalitesinde önemli bir fark saptanmamıştır (13). Yine yapılan bir çok çalışmada pilor koruyucu gastrektomi ve sınırlı lenfadenektominin klasik distal gastrektomiye göre postoperatif yaşam kalitesinin daha iyi olduğu gösterilmiştir (14,15,16,17). Bu bilgiler ışığı altında yazımızda GİK yaklaşımda SLN örnekleme metodları ve klinik uygulamaları hakkında güncel bilgiler derlenmiştir.

Sentinel Nod Saptama Teknikleri

Mavi boya ve radyokolloid metodu karşılaştırılması:

Lenf kanalından sentinel noda doğru boya göçü oldukça hızlı olduğundan mavi boya yöntemi aslında intraoperatif bir tekniktir. Efferent lenf kanalının hazırlanma süresi asgari düzeyde tutulmalıdır. Hazırlığın uzun sürmesi halinde ikinci, üçüncü ve sonraki düğümlerde mavi boyanma riski artacaktır. Travmatik bir hazırlanma aferent lenf kanalının parçalanmasına ve operatif alanın mavi boya ile yaygın kontaminasyonuna neden olabilir ve sentinel nodun tespitini zorlaştırabilir. Alternatif lenfatik drenajın bu yöntemle görüntülenmesi zordur. Bu tekniğin diğer bir dezavantajı anaflaktik reaksiyonları indüklemeye olasıdır. %1,5'ine kadar değişen derecelerde alerjik olaylar bildirilmiştir (18). Bununla birlikte radyokolloid yöntemi ile karşılaştırıldığında uygulaması daha kolay ve daha ucuzdur.

Radyofarmasötik ajanlar ile SLN biyopsisi 1993 yılında ilk kez Krag ve ark. tarafından meme kanserli olgularda tanımlanmıştır (19). Özellikle GİK'lerde radyokolloid yöntemi ile daha başarılı sonuçlar elde etmek için daha fazla deneyim gerekli gibi görünmektedir. Özofagus ve rektum gibi organlarda anatomik kör noktalar yüzünden SLN'nin gerçek zamanlı gözlemi neredeyse imkansızdır. Bu nedenlerden ötürü, üst gastrointestinal sistem üzerine çalışan araştırmacılar, radyokolloid ya da kombinasyon görüntüleme ajanlarını önermektedirler (20,21,22). Cerrahi işlemden bir süre önce (2-24 saat), tümörün etrafına radyoizotop enjekte edilir. Farklı kolloidlerin lenf nodundaki migrasyon kinetiği ve tutulumu parçacık boyutuna göre önemli derecede değişebilir (23). Ameliyat öncesinde lenfosintigrafik görüntüleme yapıldıktan

sonra intraoperatif olarak sentinel nodun saptanması gamma prop yardımı ile yapılır. Son yıllarda mavi boya ve radyokolloid yöntemini tamamlayıcı teknikler ile SLN'yi görme eğilimi artmaktadır. Morrow ve ark., bir cerrah tarafından yapılan olguların sayısını sentinel nod tespiti için en önemli öngörücü olarak tespit etmişlerdir (24).

Lenf oluşumu ve interstisyel basınç, enjekte edilen maddenin hacminden etkilenir. Bu, en azından kısmen, farklı hacimlerde enjekte edilen çalışmalarda bulunan algılama hızlarındaki değişimi açıklayabilir (25). Radyokolloid retansiyonunun kapasitesi de malign infiltrasyon derecesine göre belirlenmektedir. Yaygın tümöral infiltrasyon lenf nodunun histolojik yapısını bozarak lenfatik drenajı engelleyebilmektedir. Birkaç yazar yanlış negatif lenf nodlarının yaygın tümör infiltrasyonu gösterdiğini bildirmiştir (26).

Özofagus Kanselerinde Sentinel Lenf Nodu Görüntülemesi

Erken lenfatik metastaz özofagus kanserinin bir özelliğidir. Özofagustaki tümörler çoğunlukla ileri evrelerde tespit edildiğinden, klinik olarak belirgin nodal metastazı olmayan özofagus kanserli hasta sayısı sınırlıdır. Özofagusun lenfatik drenajı, lamina mukoza ve submukozadaki geniş ve karmaşık lenf ağıyla sağlanır. Olguların %80'inden fazlasında en az 1 SLN bölgesel lenf nodlarının ikinci veya üçüncü bölümünde bulunur. SLN'deki bu karakteristik dağılım özofagustan çıkan çok yönlü lenfatik drenaj yollarına atfedilir (27,28,29). Japonya'da torasik özofagus kanserlerinde geniş yayılımı ve öngörülemez metastatik paternleri nedeniyle üç alan radikal lenf nodu diseksiyonu ile beraber genişletilmiş transtorasik özofagektomi standart prosedür olarak uygulanmaktadır. Servikal özofagus kanserlerinde üst mediastinel lenf nodu diseksiyonu endikasyonları ve abdominal özofagus kanserlerinde alt mediastinel lenf nodu diseksiyonu endikasyonları tartışmalıdır. SLN görüntülemesi, nod durumuna bağlı olarak seçici lenfadenektomi için önemli bilgi sağlayacaktır (8,30). SLN çalışmalarının çoğunda skuamöz hücreli karsinomda SLN dağılımının rastgele (servikal, torasik ve abdominal) olduğu, ancak adenokarsinomda dağılımın nispeten periözofageal dokuda ve abdominal bölgede olduğu gösterilmiştir. Burian ve ark. gastroözofageal (GE) bileşkedeki adenokarsinomlu hastalarda SLN haritalama tekniğinin uygulanabilir ve güvenilir olduğunu göstermiştir. Takeuchi ve ark. SLN haritalama ve biyopsi tekniğinin distal özofagus ve GE bileşkedeki adenokarsinomlarda uygulanabilir ve güvenilir olduğunu

vurgulamışlardır (31). Neoadjuvan kemoradyoterapi alan hastalarla ilgili yapılan iki ayrı çalışmada Thompson ve ark. neoadjuvan tedavi uygulanan ve uygulanmayan hastalar arasında SLN belirlenmesinde ve zorluğunda herhangi bir fark bulamamışlardır ancak Uenosono ve ark. neoadjuvan kemoradyoterapi alan hastalarda SLN uygulamanın kabul edilemez olduğunu vurgulamıştır (32,33).

Klinik Uygulama

Klinik olarak belirgin lenf nodu metastazı olan olgular bu teknikten muaf tutulur. Sentinel havzayı içeren seçici ve modifiye lenfadenektomi NO özofagus kanserlerinde uygulanabilir ve klinik olarak faydalı olmalıdır. Klinik olarak T1 özofagus kanserinde bu teknik uygunken T3 ve T4 özofagus kanserlerinde lenfatik drenajın tıkanması ve yüksek yanlış negatiflik oranları nedeniyle uygulanmamaktadır. Takeuchi ve ark. tarafından yapılan T1N0 ve T2N0 özofagus kanserli 75 hastalı bir seride SLN tespit oranı %95 ve doğruluk oranı %94 olarak bulunmuştur (31,34). Kitagawa ve ark. deneyimlerine göre, cT1N0 özofagus kanserlerinde klinik olarak saptanamayan mikrometastazlar sentinel havzada sınırlı olma eğilimindedir (34). İnvaziv prosedürlerin morbiditeyi arttırması ve ameliyat sonrası yaşam kalitesini düşürmesi nedeniyle SLN durumuna bağlı klinik NO (kNO) özofagus kanserlerinde seçici lenfadenektomi makul bir cerrahi yaklaşım olarak görülmektedir (30).

Mavi boya Uygulaması

Torasik özofagustaki bölgesel lenf nodlarının antrakozis ile boyalı olması nedeniyle mavi lenf nodlarının belirlenmesinin zor olacağından boya yöntemi uygulanabilir değildir. Ayrıca boya yöntemi ile lenfatik yolun gerçek zamanlı gözlemlenmesi primer alanın cerrahi mobilizasyonu olmadan imkansızdır. Mobilizasyon primer lezyondan olan aktif lenfatik akımı tahrip eder. Bu nedenle özofagus kanserinde SLN haritalanmasında radyokolloid yöntemi tercih edilmiştir (27,35). Ancak Bhat ve ark. tarafından intraoperatif metilen boya ile yapılan 32 hastalı bir seride nodal metastazları tahmin etmede metilen mavisini kullanılan SLN tekniğinin doğruluğunun, radyokolloid uygulaması ile kıyaslanabilir olduğu ifade edilmiştir (36).

Radyokolloid Madde Uygulanması

Avrupa'da yaygın olarak kullanılan Tc-99m ile işaretli albumindir (parçacık boyutu <80 nm) (37,38). Buna karşılık, ABD'de en çok kullanılan Tc-99m işaretli sülfür kolloid olup, daha büyük parçacık boyutu ile karakterizedir (39). Japonya'da en yaygın kullanılan, parçacık boyutları diğer kolloidlerden daha büyük olan

Tc-99m kalay kolloiddir (27). Aikou ve ark. 100 nm kalay kolloidin büyük bir molekül olması ve lenfte birikiminin uzun olması nedeniyle en uygun bileşik olduğunu göstermişlerdir (22).

Ameliyattan bir gün önce, endoskopik ponksiyon iğnesiyle primer lezyon etrafındaki submukozal alan içerisine 4 kadrana 2,0 mL'lik (150MBq) radyokolloid madde enjekte edilir. Radyoaktif madde 1-2 saat içinde SLN'ye geçmektedir.

Lenfosintigrafi

Radyokolloid madde uygulamasından 3 saat sonra gamma kamera ile anterior ve posterior pozisyonlarda elde edilen preoperatif lenfosintigrafi, özofagus kanserinde primer lezyondan uzak beklenmedik bölgelerdeki sentinel lenf nodlarının saptanmasında faydalıdır (22).

Tomografi

Son zamanlarda bazı gruplar çeşitli malignitelerde SLN haritalaması için tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT) kullanımı bildirmiştir. Bu çalışmalarda SLN için SPECT'nin üç boyutlu görüntüleme ile kesin lokasyon belirlediğini ve özofageal kanserlerde bile SLN tespiti ve lokasyonunu arttırabileceği vurgulanmıştır (40). Günümüzde SPECT kameralara bilgisayarlı tomografinin (BT) eklenmesi ile SPECT/BT hibrid görüntüleme sistemleri, SLN'nin belirlenmesinde daha etkin bir şekilde kullanılır hale gelmiştir.

Pozitron emisyon tomografi/BT (PET/BT) hibrit sistemlerindeki son gelişmelere rağmen çeşitli araştırmacılar, F-18 fluorodeoksiglukoz ile yapılan PET/BT görüntülemenin, özofagus kanseri mikrometastazı gibi subklinik nodal metastaz tespitinde sınırlı duyarlılığa sahip olduğunu bildirmiştir (41,42,43,44).

İntraoperatif Sentinel Lenf Nodu Örneklenmesi

Servikal bölgede bulunan sentinel lenf düğümleri perkütan gama prob tarama ile tanımlanabilir. Bu düğümler daha az invaziv bir prosedür ile rezeke edilebilir. Abdominal sentinel lenf düğümlerinin tespiti ve örneklenmesi mümkündür. Bununla birlikte, mediastinel sentinel lenf düğümlerinin örneklenmesi karmaşık ve invazivdir. Çünkü torakal özofagus mobilizasyonu gerektirir. Ek olarak primer lezyondan saçılan radyoaktif gama ışınları gama prob ile tarama için bir engel oluşturmaktadır (34). Genel olarak intraoperatif sentinel nod örneklemesini bölgesel lenf nodu diseksiyonu ile beraber özofajektomi takip eder. Masada rezeke edilen spesimdeki rezidüel SLN gama prob ile araştırılır ve tüm SLN'ler intraoperatif patolojik izlem için gönderilir.

Lenf nodu diseksiyonundan sonra mediasten ve abdominal kavitede SLN olmadığı insizyon yerinden veya torakoskopik veya laparoskopik portlardan gama prob yardımıyla özenle teyit edilir.

Lenf Nodu Metastazının Değerlendirilmesi

İmmünohistokimyasal nodal mikrometastaz, kNO özofagus kanseri olan hastalarda önemli prognostik bir göstergedir (45,46,47). Özofagus kanserinde SLN haritalaması açıkça diğer görüntüleme tekniklerinden daha invaziv olmasına rağmen, SLN'nin hastanın sağkalımını etkileyebilecek nodal mikrometastazı göz ardı edilemez. Günümüzde, SLN biyopsisinin kNO erken özofagus kanseri hastalarında diğer görüntüleme yöntemlerine göre mikrometastazı daha doğru ve uygun maliyetli saptadığı düşünülmektedir. Dizi rapor, bölgesel lenf nodlarındaki mikrometastazların konvansiyonel hematoksilen eozin (H&E) boyama ile göz ardı edildiğini ortaya koymuştur (48,49). İki büyük deney ile özofagus kanserlerinde SLN biyopsisinin pratik uygulaması araştırılmıştır. Kato ve ark., squamoz hücreli karsinomda, 25 hastada endoskopik olarak enjekte edilen Tc-99m işaretli kolloidal rhenium sülfid kullanarak %92 tespit oranları bildirmişlerdir. İşlemin duyarlılığı %86,7'dir. İlerlemiş hastalığı olan iki hastada, SLN biyopsisi ile nodal metastaz saptanamamış ve yanlış negatif %13,3 oranında sonuçlanmıştır. Rutin H&E boyama ile negatif lenf nodlu hastaların %50'sinde, yanlış negatif hastalar da dahil olmak üzere immünohistokimyasal inceleme ile mikrometastazlar saptanmıştır (50). Dahası, H&E boyamadan ziyade immünohistokimyanın özofagus kanserli hastalarda lenf nodu metastazının saptanmasında duyarlılığı arttırdığı bildirilmiştir (33).

Mide Kanselerinde Sentinel Lenf Nodu Görüntülemesi

Lenf nodu tutulumu gastrik karsinomda önemli bir prognostik faktördür. pT1 tümörlerde %2-8 nodal metastatik hastalık saptanmıştır. Bu oran pT2 tümörlerde %50'ye kadar artmaktadır (51). Beklenmedik skip metastazlar primer lezyonun anormal drenajı ile açıklanabilir. Mide kanseri olgularında, sentinel lenf nodlarının %5-10'u ikinci kompartmanda bulunur. Alt mideden lenfatik drenaj yolları oldukça karmaşıktır. Sentinel lenf nodlarının dağılımı her hastaya özeldir ve lenfatik haritalama yapılmadan öngörülemmez (34). Japonya'da mide kanserinde erken evre hastalık insidansı büyük oranda artmış olduğu için tedavide eğilimler endoskopik mukozal veya submukozal rezeksiyon ve minimal invaziv cerrahiye kaymaktadır (4,52). Erken

evre kanserlerde SLN haritalamasının uygulanması için lenfatik sistem ile ilgili, gastrointestinal sistemden gelen komplike lenfatik akım, sık skip metastaz, mikrometastaz varlığı ve ameliyat esnasındaki frozen uygulamasının doğruluğu gibi bazı sorunlar vardır (22). 2001-2009 yılları arasında SLN uygulaması yapılan 2684 mide kanseri hastasını inceleyen 46 çalışmayı kapsayan bir meta-analizde yazarlar saptama oranını ve duyarlılığını sırasıyla %97,5 ve %87,8 olarak bildirdiler ve SLN incelemesinin, düşük duyarlılık ve çalışma heterojenitesi nedeniyle klinik olarak geçerli olmadığını ileri sürdüler. Ayrıca SLN açısından duyarlılığın ancak 4 den fazla lenf bezi toplandığında arttığını bildirdiler (53). Daha yakın zamanlarda, Japon Klinik Onkoloji Grubunun Gastrik Kanser Cerrahi Çalışma Grubu'ndan çok merkezli prospektif bir çalışma yayınlandı. Bu çalışma yanlış negatif oranların yüksek olduğunu, cerrah açısından öğrenme eğrisinin gerektiğini ve frozen incelemede tek kesit değerlendirmenin SLN metastazlarının saptanmasında yetersiz olduğunu ortaya koymuştur. Bu sınırlamaları aşmak için Japonya Cerrahi Derneği Sentinel Nod Haritalama grubu ölçekli çok merkezli prospektif bir çalışma gerçekleştirmiştir. SLN haritalamasında çok sayıda olgu (>30 olgu) yapan 12 yetenekli kurum çalışmaya dahil edilmiştir. Bu çalışmaya T1-2N0M0 ve <4 cm gastrik kanserleri olan 397 hasta dahil edilmiştir. Yanlış negatif oranı %1 olarak bulunmuştur. Bu yanlış negatif 4 hastanın 3'ünde patolojik lenf metastazı sadece lenfatik havza içerisindeydi. Bu sonuçlara göre SLN bazlı cerrahiden ziyade SLN havzayı içeren cerrahinin erken evre gastrik kanserlerde uzman kurumlar tarafından uygulanması önerilmiştir (54).

Klinik Uygulama

Klinik olarak belirgin lenf nodu metastazı olan olgular hariç tutulmalıdır, çünkü bu tekniğin amacı, klinik olarak tespit edilemeyen lenf nodu tutulumunu tanımlamaktır. Klinik olarak T3 ve T4 tümörler lenfatik drenaj yollarının tıkanıp yolu değiştirebileceği için hariç tutulmalıdır. Klinik olarak T1/T2N0M0 ve <4 cm tümörler bu teknik için uygundur (34).

Mavi Boya Uygulaması

Görünürlüğü nedeniyle çok kullanışlıdır. Basit, ucuz bir teknik olmakla birlikte intraoperatif olarak sadece SLN'yi değil lenf damarlarını da boyamaktadır (55,57). Boya uygulaması tümörün çevresine operasyon esnasında subseröz yada preoperatif endoskopik yolla submukozal yapılabilir. Literatürde iki yöntemle elde edilen sonuçlar farklı değildir (57,58). Endoskopik submukozal boya uygulaması laparoskopik SLN ile birlikte önerilir çünkü

ameliyat sırasında tümör belki palpe edilebilir (59,60). Boyanın intraoperatif subseröz uygulanması lenfatik akımı değiştirmemek için mobilizasyon öncesi yapılır (61). Enjeksiyon tümörün etrafında çevresel olarak 4 kadrandan yapılır. Boya enjeksiyonundan kısa bir süre sonra renkli lenf noduna giden lenf kanalları da görünür hale gelir. Boya uygulamasının maliyet etkinliği ve SLN'yi göstermedeki faydalarına rağmen, kalın yağ dokusu olan hastalarda yanlış negatif oranını yüksek olması nedeniyle kullanımı uygun değildir (55,60).

Mavi boyalar çıplak gözle görülebilir olduklarından indosiyenin yeşilinden (İCG) daha fazla kullanılmıştır. Ancak özellikle Japonya'da alerjik reaksiyonları nedeniyle İCG mavi boyaların yerini almıştır. İCG'nin düşük görünürlüğü nedeniyle başlangıçta sensitivitesi ve saptama oranları düşükken infrared ışık (ray) elektronik endoskopi (İREE) sistemin gelişmesiyle beraber sensitivitesi ve saptama oranları artmıştır. İREE'nin İCG ile beraber SLN belirlemede kullanılması, kalın yağlı dokularda yüksek duyarlılık ve hassasiyetle uygulanabilme imkanı vermiştir (57,60,62).

Radyokolloid Madde Uygulaması

Kitagawa ve ark.'nın deneyimlerine göre Tc-99m ile işaretli kalay kolloid 2 saatte sentinel lenf nodlarına göç eder ve 20 saatten fazla orada kalır. Ameliyattan bir gün önce, 2 mL radyokolloid madde primer tümörün submukozal tabakasına 4 kadrana endoskopik iğneyle enjekte edilir (34). Alternatif olarak Tc-99m işaretli fitat da kullanılabilir. Metodun en büyük avantajı, radyoaktivitenin yoğunluğunu objektif olarak ölçmesi ve kalın intraperitoneal yağ dokusu içinde dahi lenf nodlarının göreceli olarak daha yoğun radyoaktivite tutması ve radyoizotop maddenin nispeten uzun süre SLN içerisinde kalmasıdır, bu nedenle laparoskopik cerrahi için tercih edilir (57,60). Radyokolloid yöntemi, boya yöntemine göre daha yüksek duyarlılık ve özgülüğe sahiptir (63,64). Ancak radyokolloidler göreceli olarak daha yüksek maliyetlidir ve radyoaktivite nedeni ile özel kontrollü bölgeler gereklidir.

Mavi Boya ve Radyokolloid Yönteminin Birlikte Kullanılması

Günümüzde erken mide kanseri olan hastalarda SLN'nin saptanması için en güvenli yöntem olduğu düşünölmektedir (57,59,65). Radyokolloid madde ameliyattan bir gün önce tümör etrafına submukozal olarak 4 kadrana uygulanır ve boya, ameliyat sırasında açık cerrahide subseröz, laparoskopik cerrahide endoskopik submukozal yolla uygulanır

(63,64). Hayashi ve ark.'nın yaptığı çalışmada her iki yöntemin de yardımcı yöntemler olduğu ve her ikisinin kombinasyonunun yanlış negatiflikleri azaltması ve saptama oranlarını arttırması nedeniyle, birlikte kullanılması önerilmektedir (66). Son zamanlarda farklı bir floresans görüntöleme yöntemi geliştirilmiştir. Fotodinamik boya kullanılarak indosiyenin hareketi ve lenf nodlarında tutulumu floresans ışık dedekte eden sistemlerde görüntülenebilmektedir (67). Bu yöntemin gelecekte gastrointestinal sistem kanselerinde lenf nodu saptanmasında standart yöntem olacağı düşünölmektedir.

Tomografi

SPECT kullanılarak SLN'lerin ameliyat öncesinde görüntülenmesi ile SLN saptama oranı halen geleneksel radyokolloid ve mavi boya kombinasyon tekniğinden nispeten daha düşöktür (68).

İntraoperatif Sentinel Lenf Nodu Değerlendirilmesi

İntraoperatif değerlendirme için, gastrokolik ligaman mideden olası lenfatik akım yönlerini görselleştirmek için bölünmelidir. Mavi boya intraoperatif endoskopi kullanılarak, radyoaktif maddenin preoperatif enjeksiyonuyla aynı şekilde uygulanır. cT1N0 mide kanseri için, primer lezyon serozal taraftan daima palpe edilebilir değildir. Maddenin doğru şekilde enjekte edilmesi subserozal yaklaşımla kolay değildir. On beş dakika içinde mavi lenfatik damarlar ve nodlar tespit edilebilir. Boya metodunda, yoğun yağlı bölgelerdeki kör noktalar ve hızlı geçiş zamanı gibi kısıtlamalar olmasına rağmen, mavi boya lenfatik damarları görselleştirmek için kullanılıştır. Aynı zamanda taşınabilir bir gama prob, radyoaktif sentinel lenf nodunun yerini belirlemek için kullanılır. Lenfatik haritalama için ikinci bir yaklaşım eklenerek, tek bir ajan kullanımından ortaya çıkan teknik hatalar azaltılır. Mavi boya uygulaması görsel lenfatik damarların gerçek zamanlı gözlemine izin verirken, radyokolloid yöntemi gama prob ile tamamen çıkartılmış sentinel lenf düğümlerinin teyit edilmesini sağlar (34).

Lenf Nodu Metastazının Değerlendirilmesi

Rezeke edilen lenf nodunun tek bir bölümünün geleneksel histopatolojik incelemesi uygun değildir. Lenf nodu metastazının tanısıl doğruluğunun arttırılması için H&E ile yapılan çok seri değerlendirme önerilmiştir (54,57,69). Mikrometastazları belirlemek ve yanlış negatiflik oranlarını azaltmak için H&E'nin negatif olduğu durumlarda, duyarlılığı daha yüksek olan immünhistokimya tekniği ve revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) uygulanmıştır

(39,54,60). Mikrometastazları belirlemek için geleneksel RT-PCR yöntemi, süre gerekliliği nedeniyle cerrahi sırasında hızlı tanı için uygun değildir (60) ancak moleküler biyolojik tekniklerdeki son gelişmeler, tespit süresini 30-40 dk.'ya düşürmüştür (57). Sentinel lenf nodunda mikrometastazı olan hastalarda lenf nodu metastazı primer tümör etrafındaki bölgesel alanda sınırlı olma eğilimindedir. Bu nedenle preoperative tanı yöntemleri ve ameliyat sırasında SLN'den frozen kesit yöntemiyle immünohistokimyasal değerlendirme ile lenf nodu metastazı saptanmaz ise bazı hastalarda sentinel nod haritalama yöntemi kullanılarak lenfadenektomi daraltılabilir (21). Değerlendirme neticesinde erken evre gastrik kanserlerde pozitif sentinel lenf düğümü saptanırsa geleneksel D2 gastrektomi uygulanır, sentinel lenf düğümü negatif ise sentinel havza diseksiyonu ile beraber pilor koruyucu gastrektomi segmental rezeksiyon, wedge rezeksiyon ve sınırlı proksimal gastrektomi uygulanabilir (34).

Kolon ve Rektum Kanserlerinde Sentinel Lenf Nodu Görüntülemesi

Evre 1 ve 2 hastalar sadece cerrahi ile potansiyel olarak tedavi edilirken, nod negatif hastaların %30'una yakınında nüks hastalık gelişir ve kolon kanseri nedeniyle ölürlür. Bunun nedenleri belirsizdir, ancak cerrahi rezeksiyonun kalitesi ve patolojik incelemesine bağlı olabilir. Kolektomi sırasında yeterli lenfadenektomi doğru evrelemenin vazgeçilmez bir bileşenidir (22). Hem Amerikan Kanser Komitesi (AJCC) hem de Kansere Karşı Uluslararası Birlik, her spesimde en az oniki lenf nodunun değerlendirilmesini önermektedir (70,71). Uygun sayıda lenf nodu çıkartılsa bile anormal lenf nodu drenajı olabilir ve böylece metastaz içeren lenf nodları standart lenfadenektomi kapsamı dışında kalabilir. Bilchik ve Trocha rezeksiyon anında lenfatik haritalama yapılan kolon kanseri hastalarında yüksek oranda (%29'a kadar) anormal drenaj göstermiştir (72). Tümör negatif lenf düğümlü kolon kanseri hastalarında tekrarlama oranının %25 olması, yetersiz evreleme, kaçırılmış okült hastalığı veya anormal lenfatik drenaj yollarını göstermektedir. Tüm bu olasılıklar lenfatik haritalama ve SLN biyopsisi ile ele alınmaktadır. SLN haritalaması, sadece nodal mikrometastazları tanımlayamaz, aynı zamanda patolojik tarafından incelenecek tümörden drene olan lenf nodlarının sayısını da artırır (22). İlk uygunluk çalışmasından bu yana SLN haritalamasını kolorektal kanserler için oldukça doğru ve güçlü bir kademeli değerlendirme tekniği olarak doğrulayan çok sayıda yayın bulunmaktadır (73,74,75,76,77,78).

Klinik Uygulama

Nodal metastazların tanınması doğruluğu, yaşam beklentisi ve uygun tedavi planı için kritik önemini korumaktadır. Hastalığın barsak duvarına sınırlı olduğu hastalar için tek başına cerrahi uygulama, tedavi edici olarak kabul edilse de (AJCC evre 1 ve 2), hastalık barsak duvarının ötesine ve drene olan lenf düğümlerine yayıldığında (AJCC evre 3) hayatta kalma oranı yaklaşık %25 ile %35 oranında belirgin şekilde azalmaktadır. Cerrahi rezeksiyondan sonra adjuvan kemoterapi ilavesinin, nodal metastazlı hastaların üçte birinden fazlasında küratif olduğu gösterilmiştir (79,80). Minimal invazif ve modifiye cerrahide kolon kanserinde SLN görüntülemesi kolonun anatomik ve fonksiyonel ilişkileri nedeniyle sınırlı etkiye sahiptir. Ancak anormal lenfatik drenajın belirlenmesi planlanan rezeksiyon genişliğinin doğrulanmasında yararlıdır (34).

Mavi Boya Uygulaması

İntraoperatif subserozal boya yöntemi kolon kanserinde SLN saptanmasında popüler bir prosedürdür. Laparotomi sırasında, tümörün yeri palpasyon ile manuel olarak veya kolonoskopi sırasında polipektomi uygulanan hastalarda endoskopik boya ile görsel olarak tanımlanır. Kolonun tümörlü kısmı, yan peritoneal bağlar ve herhangi mevcut yapışıklıklar açılarak mobilize edilir. Lenf nodlarına giden mezenterik lenfatik yollardaki aksamayı önlemek için mezenterik örten peritonu kesmekten kaçınmak gerekir. Tümör izole edildikten sonra, 1-2 mL boya tümör etrafına subserozal alana çevresel olarak enjekte edilir. Boyanın mezenter yüzeyine dökülmemesine veya barsak lümenine enjekte edilmemesine özen gösterilmelidir. Boyanın intraluminal enjeksiyonu primer tümörden uzak bir yerde, emilime bağlı olarak gerçek olmayan sentinel lenf nodlarını gösterebilir. Bu durum Joosten ve ark.'nın yaptığı çalışmada görüldüğü gibi, daha yüksek yanlış negatif ve daha düşük doğruluk oranlarına neden olabilir (81). Genellikle enjeksiyondan 5-10 dakika sonra, mavi boya lenfatik yollarla yakındaki mezenterik lenf nodlarına gider ve soluktan mavi renge döner. Mavi boya lenfatik damarlar ve lenf nodları boyunca hızlıca dolaşır ve gerçek lenf nodları mavi renklerini kaybedebilir. Bu olay, düğümlerin ameliyat sırasında tanımlanmaları esnasındaki dikiş ile işaretlenmelerinin önemini ortaya koyar. Operasyon sırasında 1 veya daha fazla sentinel lenf düğümünün in-vivo belirlenmesinin gerçekleştirilememesi durumunda, ek olarak 1-2 mL boya, eks vivo enjekte edilebilir.

Radyokolloid Madde Uygulaması

Özofagus kanserlerinde olduğu gibi rektal kanserlerde de anatomik durumdan dolayı boya yöntemi ile lenfatik haritalama pratik değildir. Özofagus ve rektum gibi organlarda primer bölgenin cerrahi mobilizasyonu olmaksızın, boya kullanılarak lenfatik yolun gerçek zamanlı gözlemlenmesi zor olur. Ancak mobilizasyonun kendisi primer alan kaynaklı aktif lenfatik akımı yok eder. Bu sebeplerden dolayı rektal kanserlerde SLN haritalaması için radyokolloid yöntemi ve boya ile kombinasyon yöntemi tercih edilmiştir. Operasyondan önceki gün 20-40MBq Tc-99m işaretli nanokolloid endoskopik olarak tümörün çevresine submukozal olarak 2 ila 4 enjeksiyon şeklinde uygulanır. Enjeksiyonu takiben erken sintigrafik görüntüleme yapılarak tümörün yakınında aktivite izlendiği ve karın içerisine dağılmadığı kontrol edilir. Sentinel lenf nodlarını saptamak amacı ile ise 3. saatte geç sintigrafik görüntü elde edilir. Ertesi gün operasyon sırasında gamma prob ile sentinel nod saptanabilir. Ayrıca intraoperatif gama kamera ile sintigrafisi de yapılabilir (34,82).

İntraoperatif Sentinel Lenf Nodu Örnekleme

Bilchik ve ark. kolorektal kanserde SLN'nin belirlenmesinde en iyi teknik olarak boya ve radyokolloid madde kombinasyon yöntemini önermektedirler (74). Bu tekniğin doğru evrelemeyi arttırması ve gereksiz lenf nodu diseksiyonunun getirdiği morbiditeyi azaltması nedeniyle giderek daha popüler hale geleceğini vurgulamışlardır. Ameliyat öncesi tümörün yaklaşık yeri kolonoskopi raporuna göre kaydedilir. Laparotomi sırasında hastalığın genişliği ve primer tümörün yeri belirlenmiştir. Kolonun tümörlü bölgesi lateral peritoneal bağlar serbestleştirilerek mobilize edilir. Mezenterik lenfatik yollarda herhangi bir bozulmayı önlemek için mezenterik peritonda minimal diseksiyon yapılır (74,83). Mavi boya tümörün etrafına çevresel olarak subserozal enjekte edilir. İlk 4 boyalı lenf nodu SLN olarak belirlenir. Takiben standart onkolojik rezeksiyon drene olan lenf nodlarını ve tüm sentinel lenf nodlarını içerecek şekilde uygulanır. Orta ve alt rektal kanserleri için mavi boya rijit skopi yardımıyla submukozal enjekte edilir (23).

Lenf Nodu Metastazının Değerlendirilmesi

Lenf düğümleri, sadece H&E tekniği gibi standart patolojik tekniklerle analiz edildiğinde, hastaların %30'u, beş yıl içinde lokal ya da uzak metastazlarla başvuracaktır (84,85). Retrospektif bir Kore çalışmasına göre, immünohistokimyasal tekniğin izole tümör hücrelerini saptamada H&E'den daha etkili olduğu saptanmıştır

(86). Sentinel lenf nodunun immünohistokimyasal olarak tanımlanması H&E boyamadan daha duyarlıdır, ancak izole tümör hücrelerinin bulunmasında moleküler prosedür immünohistokimyondan daha spesifik ve daha doğrudur (87). Bölgesel lenf düğümlerinde tümör hücrelerinin moleküler bulguları nod negatif kolorektal kanserli hastalarda artmış rekürren hastalık riski ve kötü sağkalımla ilişkilidir. İmmünohistokimya ve RT-PCR gibi moleküler tarama tekniklerinin kullanılması ile rutin histopatolojik incelemede nod negatif kolorektal kanserli hastaların %25-50'sinde çeşitli çalışmalarda okkült tümör hücreleri saptanmıştır (88,89). İki büyük uluslararası prospektif çalışma mikrometastatik nodal hastalığın net bir negatif prognostik etkisini göstermiştir. Dört yıllık hastalısız sağkalım %94'ten %78'e düşmüştür (90). Liefers ve ark. RT-PCR yöntemi kullanarak, incelenen evre 2 kolorektal kanserli hastaların %54'ünde mikrometastaz tespit etmiştir ve 5 yıllık sağkalım oranları karşılaştırıldığında mikrometastazı olan grupta sağkalım %50, mikrometastazı olmayan grupta sağkalım %91 olarak anlamlı istatistiksel fark saptanmıştır (91). Bilchik ve ark. H&E, immünohistokimya ve RT-PCR teknikleri ile mikrometastaz saptanmayan grupta takip sürecinde hiçbir hastada rekürrens saptanmamıştır. Birden fazla teknikle mikrometastaz saptanan grupta rekürrens daha sıktır (92).

Anal Kanselerinde Sentinel Lenf Nodu Görüntülemesi

Anal karsinom tüm gastrointestinal tümörlerin %1-2'sini oluşturan nadir bir tümördür (93). Human papilloma virüs enfeksiyonu, cinsel yolla bulaşan hastalıklar, nakil sonrası bağışıklık sisteminin baskılanması, HIV enfeksiyonu ya da sigara ile ilişkilidir (94). Hastaların tedavi ve sağkalımı için tümörün yeri, boyutu ve nodal durumu en önemli prognostik faktörler olarak düşünülmektedir (95,96). Cerrahi ve preoperatif kemoterapi ve radyoterapiyi içeren multimodalite yaklaşımı standart tedavi olarak kabul edilmektedir (97). İnguinal lenf nodlarının patolojik durumu, tümör rekürrensi ve genel sağkalımı öngörmede bağımsız bir prognostik faktördür (98,99). İnguinal lenf nodu yönetimi kNO hastalarda değişik merkezlerde farklılık göstermektedir. Rutin inguinal lenf nodu diseksiyonu ciddi komplikasyonlara neden olabilir ve yüksek morbidite nedeniyle önerilmez (100). Hastaların herhangi bir özel tedavisi olmaksızın yakın takibi başka bir yaklaşımdır. Ancak hastaların %20'sinde takip sırasında inguinal rekürrens olabilir (100,101). İnguinal lenf nodu tutulumunun doğru tespiti için invazif olmayan bir yöntem, daha agresif tedavilerden

fayda sağlayacak hastaları belirlemek için çok değerli olabilir ve lenf tutulumu olmayan hastalarda profilaktik tedavinin getirdiği gereksiz riskleri azaltır (102,103). Anal kanal kanserinde SLN haritalaması 2001 yılından beri uygulanmaktadır (104,105). Tehranian ve ark.'nın yapmış olduğu araştırma neticesinde kombine mavi boya ve radyokolloid tekniğinin inguinal SLN saptama oranlarını arttırabileceği gösterilmiştir. Tümörün yeri, inguinal sentinel düğümlerin saptanmasıyla yüksek oranda ilişkili görülmüştür (106). Bu konuda daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır.

Özetle; GİK'lerde SLN tayini, tecrübeli ellerde ve uygun seçilmiş olgularda mortalite ve morbiditeyi azaltmak için oldukça güvenle kullanılabilir.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Morton DL, Wen DR, Wong JH, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992;127:392-399.
- Reintgen D, Cruse CW, Wells K, et al. The orderly progression of melanoma nodal metastases. *Ann Surg* 1994;220:759-767.
- Cox CE, Pendas S, Cox JM, et al. Guidelines for sentinel node biopsy and lymphatic mapping of patients with breast cancer. *Ann Surg* 1998;227:645-651.
- Maruyama K, Sasako M, Kinoshita T, Sano T, Katai H. Can sentinel node biopsy indicate rational extent of lymphadenectomy in gastric cancer surgery? Fundamental and new information on lymph-node dissection. *Langenbecks Arch Surg* 1999;384:149-157.
- Siewert JR, Sendlar A. Potential and futility of sentinel node detection for gastric cancer. *Recent Result Cancer Res* 2000;157:259-269.
- Kosaka T, Ueshige N, Sugaya J, et al. Lymphatic routes of the stomach demonstrated by gastric carcinomas with solitary lymph node metastasis. *Surg Today* 1999;29:695-700.
- Matsubara T, Ueda M, Kaisaki S, et al. Localization of initial lymph node metastasis from carcinoma of the thoracic esophagus. *Cancer* 2000;89:1869-1873.
- Akiyama H, Tsurumaru M, Udagawa H, Kajiyama Y. Radical lymph node dissection for cancer of the thoracic esophagus. *Ann Surg* 1994;220:364-372.
- Maruyama K, Guvén P, Okabayashi K, Sasako M, Kinoshita T. Lymph node metastases of gastric cancer. General pattern in 1931 patients. *Ann Surg* 1989;210:596-602.
- Mori T, Takahashi K, Yasuno M. Radical resection with autonomic nerve preservation and lymph node dissection techniques in lower rectal cancer surgery and its results: the impact of lateral lymph node dissection. *Langenbecks Arch Surg* 1998;383:409-415.
- Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, et al. Extended lymph-node dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 1999;340:908-914.
- Hulscher JB, van Sandick JW, de Boer AG, et al. Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the esophagus. *N Engl J Med* 2002;347:1662-1669.
- Wu CW, Chiou JM, Ko FS, et al. Quality of life after curative gastrectomy for gastric cancer in a randomised controlled trial. *Br J Cancer* 2008;98:54-59.
- Nakane Y, Akehira K, Inoue K, et al. Postoperative evaluation of pylorus-preserving gastrectomy for early gastric cancer. *Hepatogastroenterology* 2000;47:590-595.
- Park DJ, Lee HJ, Jung HC, Kim WH, Lee KU, Yang HK. Clinical outcome of pylorus-preserving gastrectomy in gastric cancer in comparison with conventional distal gastrectomy with Billroth I anastomosis. *World J Surg* 2008;32:1029-1036.
- Imada T, Rino Y, Takahashi M, et al. Postoperative functional evaluation of pylorus-preserving gastrectomy for early gastric cancer compared with conventional distal gastrectomy. *Surgery* 1998;123:165-170.
- Fujita J, Takahashi M, Urushihara T, et al. Assessment of postoperative quality of life following pylorus-preserving gastrectomy and Billroth-I distal gastrectomy in gastric cancer patients: results of the nationwide postgastrectomy syndrome assessment study. *Gastric Cancer* 2016;19:302-311.
- Efron P, Knudsen E, Hirshorn S, Copeland EM. Anaphylactic reaction to isosulfan blue used for sentinel node biopsy: case report and literature review. *Breast J* 2002;8:396-399.
- 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.
- McMasters KM, Wong SL, Chao C, et al. Defining the optimal surgeon experience for breast cancer sentinel lymph node biopsy: a model for implementation of new surgical techniques. *Ann Surg* 2001;234:292-299.
- Martin RC, Derossis AM, Fey J, et al. Intradermal isotope injection is superior to intramammary in sentinel node biopsy for breast cancer. *Surgery* 2001;130:432-438.
- Aikou T, Kitagawa Y, Kitajima M, et al. Sentinel lymph node mapping with GI cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2006;25:269-277.
- Pijpers R, Borgstein PJ, Meijer S, et al. Transport and retention of colloidal tracers in regional lymphoscintigraphy

- in melanoma: influence on lymphatic mapping and sentinel node biopsy. *Melanoma Res* 1998;8:413-418.
24. Morrow M, Rademaker AW, Bethke KP, et al. Learning sentinel node biopsy: results of a prospective randomized trial of two techniques. *Surgery* 1999;126:714-720.
 25. Tanis PJ, Nieweg OE, Valdés Olmos RA, Kroon BB. Anatomy and physiology of lymphatic drainage of the breast from the perspective of sentinel node biopsy. *J Am Coll Surg* 2001;192:399-409.
 26. Broderick-Villa G, Ko A, O'Connell TX, Guenther JM, Danial T, DiFronzo LA. Does tumor burden limit the accuracy of lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in colorectal cancer? *Cancer J* 2002;8:445-450.
 27. Kitagawa Y, Fujii H, Mukai M, et al. The role of the sentinel lymph node in gastrointestinal cancer. *Surg Clin North Am* 2000;80:1799-1809.
 28. Matsubara T, Ueda M, Kaisaki S, et al. Localization of initial lymph node metastasis from carcinoma of the thoracic esophagus. *Cancer* 2000;89:1869-1873.
 29. Hölscher AH, Bollschweiler E, Schneider PM, Siewert JR. Prognosis of early esophageal cancer. Comparison between adeno- and squamous cell carcinoma. *Cancer* 1995;76:178-186.
 30. Kitajima M, Kitagawa Y. Surgical treatment of esophageal cancer-the advent of the era of individualization. *N Engl J Med* 2002;347:1705-1709.
 31. Takeuchi H, Kawakubo H, Takeda F, Omori T, Kitagawa Y. Sentinel node navigation surgery in early-stage esophageal cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2012;18:306-313.
 32. Thompson SK, Bartholomeusz D, Devitt PG, Lamb PJ, Ruszkiewicz AR, Jamieson GG. Feasibility study of sentinel lymph node biopsy in esophageal cancer with conservative lymphadenectomy. *Surg Endosc* 2011;25:817-825.
 33. Uenosono Y, Arigami T, Yanagita S, et al. Sentinel node navigation surgery is acceptable for clinical T1 and N0 esophageal cancer. *Ann Surg Oncol* 2011;18:2003-2009.
 34. Kitagawa Y, Saha S. Sentinel lymph node biopsy in cancers of the gastrointestinal tract. *Radioguided surgery*. 2008;142-150.
 35. Yasuda S, Shimada H, Chino O, et al. Sentinel lymph node detection with Tc-99m tin colloids in patients with esophagogastric cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2003;33:68-72.
 36. Bhat MA, Naikoo ZA, Dass TA, Lone RA, Dar AM. Role of intraoperative sentinel lymph node mapping in the management of carcinoma of the esophagus. *Saudi J Gastroenterol* 2010;16:168-173.
 37. Bembenek A, Reuhl T, Markwardt J, Schneider U, Schlag PM. Sentinel lymph node dissection in breast cancer. *Swiss Surg* 1999;5:217-221.
 38. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, et al. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet* 1997;349:1864-1867.
 39. Aikou T, Higashi H, Natsugoe S, Hokita S, Baba M, Tako S. Can sentinel node navigation surgery reduce the extent of lymph node dissection in gastric cancer? *Ann Surg Oncol* 2001;8(9 Suppl):90S-93S.
 40. Vermeeren L, van der Ploeg IM, Olmos RA, et al. SPECT/CT for preoperative sentinel node localization. *J Surg Oncol* 2010;101:184-190.
 41. Bruzzi JF, Munden RF, Truong MT, et al. PET/CT of esophageal cancer: its role in clinical management. *Radiographics* 2007;27:1635-1652.
 42. van Vliet EP, Heijenbrok-Kal MH, Hunink MG, Kuipers EJ, Siersema PD. Staging investigations for oesophageal cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2008;98:547-557.
 43. Kato H, Kimura H, Nakajima M, et al. The additional value of integrated PET/CT over PET in initial lymph node staging of esophageal cancer. *Oncol Rep* 2008;20:857-862.
 44. Shimizu S, Hosokawa M, Itoh K, Fujita M, Takahashi H, Shirato H. Can hybrid FDG-PET/CT detect subclinical lymph node metastasis of esophageal cancer appropriately and contribute to radiation treatment planning? A comparison of image-based and pathological findings. *Int J Clin Oncol* 2009;14:421-425.
 45. Komukai S, Nishimaki T, Suzuki T, Kanda T, Kuwabara S, Hatakeyama K. Significance of immunohistochemical nodal micrometastasis as a prognostic indicator in potentially curable oesophageal carcinoma. *Br J Surg* 2002;89:213-219.
 46. Li SH, Wang Z, Liu XY, Liu FY, Sun ZY, Xue H. Lymph node micrometastasis: a predictor of early tumor relapse after complete resection of histologically node-negative esophageal cancer. *Surg Today* 2007;37:1047-1052.
 47. Koenig AM, Prenzel KL, Bogoevski D, et al. Strong impact of micrometastatic tumor cell load in patients with esophageal carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2009;16:454-462.
 48. Zhang J, Chen H, Luketich JD. Sentinel lymph node biopsy in esophageal cancer: has its time come? *Ann Surg* 2010;252:413-414.
 49. Takeuchi H, Kitajima M, Kitagawa Y. Sentinel lymph node as a target of molecular diagnosis of lymphatic micrometastasis and local immunoresponse to malignant cells. *Cancer Sci* 2008;99:441-450.
 50. Kato H, Miyazaki T, Nakajima M, et al. Sentinel lymph nodes with technetium-99m colloidal rhenium sulfide in patients with esophageal carcinoma. *Cancer* 2003;98:932-999.
 51. Sasako M, McCulloch P, Kinoshita T, Maruyama K. New method to evaluate the therapeutic value of lymph node dissection for gastric cancer. *Brit J Surg* 1995;82:346-351.
 52. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese Classification of Gastric Carcinoma - 2nd English Edition . *Gastric Cancer* 1998;1:10-24.
 53. Ryu KW, Eom BW, Nam BH, et al. Is the sentinel node biopsy clinically applicable for limited lymphadenectomy and

- modified gastric resection in gastric cancer? A meta-analysis of feasibility studies. *J Surg Oncol* 2011;104:578-584.
54. Kitagawa Y, Takeuchi H, Takagi Y, et al. Sentinel node mapping for gastric cancer: a prospective multicenter trial in Japan. *J Clin Oncol* 2013;31:3704-3710.
 55. Mitsumori N, Nimura H, Takahashi N, et al. Sentinel lymph node navigation surgery for early stage gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2014;20:5685-5693.
 56. Can MF, Yagci G, Cetiner S. Systematic review of studies investigating sentinel node navigation surgery and lymphatic mapping for gastric cancer. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2013;23:651-662.
 57. Fujimura T, Fushida S, Tsukada T, et al. A new stage of sentinel node navigation surgery in early gastric cancer. *Gastric Cancer* 2015;18:210-217.
 58. Miyashiro I, Hiratsuka M, Kishi K, et al. Intraoperative diagnosis using sentinel node biopsy with indocyanine green dye in gastric cancer surgery: an institutional trial by experienced surgeons. *Ann Surg Oncol* 2013;20:542-546.
 59. Symeonidis D, Koukoulis G, Tepetes K. Sentinel node navigation surgery in gastric cancer: Current status. *World J Gastrointest Surg* 2014;6:88-93.
 60. Yashiro M, Matsuoka T. Sentinel node navigation surgery for gastric cancer: Overview and perspective. *World J Gastrointest Surg* 2015;7:1-9.
 61. Bara T Jr, Bara T, Bancu S, et al. [Sentinel lymph node mapping in colorectal cancer]. *Chirurgia (Bucur)* 2011;106:195-198.
 62. Takeuchi H, Kitagawa Y. Sentinel node navigation surgery in patients with early gastric cancer. *Dig Surg* 2013;30:104-111.
 63. Son T, Kwon IG, Hyung WJ. Minimally invasive surgery for gastric cancer treatment: current status and future perspectives. *Gut Liver* 2014;8:229-236.
 64. Liu N, Niu Z, Niu W, et al. Intraoperative sentinel lymph node mapping guides laparoscopic-assisted distal gastrectomy for distal gastric cancer. *Int J Clin Exp Med* 2015;8:5760-5766.
 65. Stojanovic D, Milenkovic SM, Mitrovic N, Marinkovic D, Stevanovic D, Radovanovic D. The feasibility of sentinel lymph node biopsy for gastric cancer: the experience from Serbia. *J BUON* 2013;18:162-168.
 66. Hayashi H, Ochiai T, Mori M, et al. Sentinel lymph node mapping for gastric cancer using a dual procedure with dye- and gamma probe-guided techniques. *J Am Coll Surg* 2003;196:68-74.
 67. Kinami S, Kosaka T. Laparoscopic sentinel node navigation surgery for early gastric cancer. *Transl Gastroenterol Hepatol* 2017;2:42.
 68. Tsujimoto H, Yaguchi Y, Sakamoto N, et al. Computed tomography lymphography for the detection of sentinel nodes in patients with gastric carcinoma. *Cancer Sci* 2010;101:2586-2590.
 69. Miyashiro I, Hiratsuka M, Sasako M, et al. High false-negative proportion of intraoperative histological examination as a serious problem for clinical application of sentinel node biopsy for early gastric cancer: final results of the Japan Clinical Oncology Group multicenter trial JCOG0302. *Gastric Cancer* 2014;17:316-323.
 70. AJCC Cancer Staging Manual, 6th ed. Green FL, Page DL, Fleming ID, et al. (eds.) Springer Verlag, New York, 2002.
 71. International Union Against Cancer (UICC). TNM classification of malignant tumors, 6th ed., Sobin LH, Wittekind C (eds.), Wiley, New York, 2002.
 72. Bilchik AJ, Trocha SD. Lymphatic mapping and sentinel node analysis to optimize laparoscopic resection and staging of colorectal cancer: an update. *Cancer Control* 2003;10:219-223.
 73. Saha S, Dan AG, Viehl CT, Zuber M, Wiese. Sentinel lymph node mapping in colon and rectal cancer-its impact on staging, limitations, and pitfalls. In: Leong S, Kitajima M, Kitagawa Y, eds. *Selective Sentinel Lymphadenectomy for Human Solid Cancer*. New York: Springer Science; 2005.
 74. Bilchik AJ, Saha S, Tsioulis GJ, Wood TF, Morton DL. Aberrant drainage and missed micrometastases: the value of lymphatic mapping and focused analysis of sentinel lymph nodes in gastrointestinal neoplasms. *Ann Surg Oncol* 2001;8(9 Suppl):82-85.
 75. Paramo JC, Summerall J, Poppiti R, Mesko TW, et al. Validation of sentinel node mapping in patients with colon cancer. *Ann Surg Oncol* 2002;9:550-554.
 76. Bendavid Y, Latulippe JF, Younan RJ, et al. Phase I study on sentinel lymph node mapping in colon cancer: a preliminary report. *J Surg Oncol* 2002;79:81-84.
 77. Saha S, Bilchik A, Wiese D, et al. Ultrastaging of colorectal cancer by sentinel lymph node mapping technique--a multicenter trial. *Ann Surg Oncol* 2001;8(9 Suppl):945-985.
 78. Fitzgerald TL, Khalifa MA, Al Zahrani M, Law CH, Smith AJ. Ex vivo sentinel lymph node biopsy in colorectal cancer: a feasibility study. *J Surg Oncol* 2002;80:27-32.
 79. Cohen AM, Kelsen D, Saltz L, et al. Adjuvant therapy for colorectal cancer. *Curr Prob Cancer*. 1998;22:5-65.
 80. Wolmark N, Rockette H, Fisher B, et al. The benefit of leucovorin-modulated fluorouracil as postoperative adjuvant therapy for primary colon cancer: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol C-03. *J Clin Oncol* 1993;11:1879-1887.
 81. 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* 1999;86:482-486.
 82. Stojadinovic A, Allen PJ, Protic M, et al. Colon sentinel lymph node mapping: practical surgical applications. *J Am Coll Surg* 2005;201:297-313.
 83. Saha S, Wiese D, Badin J, et al. Technical details of sentinel lymph node mapping in colorectal cancer and its impact on staging. *Ann Surg Oncol* 2000;7:120-124.

84. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0. Cancer incidence and mortality worldwide: IARC Cancer Base No. 11 [Internet]. International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon, France, 2013.
85. Cunningham D, Atkin W, Lenz HJ, et al. Colorectal cancer. *Lancet* 2010;375:1030-1047.
86. Cahill RA, Bembenek A, Sirop S, et al. Sentinel node biopsy for the individualization of surgical strategy for cure of early-stage colon cancer. *Ann Surg Oncol* 2009;16:2170-2180.
87. Sfeclan MC, Vilcea ID, Barišić G, et al. The sentinel lymph node (SLN) significance in colorectal cancer: methods and results. General report. *Rom J Morphol Embryol* 2015;56:943-947.
88. Greenson JK, Isenhardt CE, Rice R, Mojzisek C, Houchens D, Martin EW Jr. Identification of occult micrometastases in pericolic lymph nodes of Duke's B colorectal cancer patients using monoclonal antibodies against cytokeratin and CC49. Correlation with long-term survival. *Cancer* 1994;73:563-569.
89. Rosenberg R, Hoos A, Mueller J, et al. Prognostic significance of cytokeratin-20 reverse transcriptase polymerase chain reaction in lymph nodes of node-negative colorectal cancer patients. *J Clin Oncol* 2002;20:1049-1055.
90. Bilchik A, Nissan A, Wainberg Z, et al. Surgical quality and nodal ultrastaging is associated with long-term disease-free survival in early colorectal cancer: an analysis of 2 international multicenter prospective trials. *Ann Surg* 2010;252:467-474.
91. Liefers GJ, Cleton-Jansen AM, van de Velde CJ, et al. Micrometastases and survival in stage II colorectal cancer. *N Engl J Med* 1998;339:223-228.
92. Bilchik AJ, Hoon DS, Saha S, et al. Prognostic impact of micrometastases in colon cancer: interim results of a prospective multicenter trial. *Ann Surg* 2007;246:568-575.
93. Ryan DP, Compton CC, Mayer RJ. Carcinoma of the anal canal. *N Engl J Med* 2000;342:792-800.
94. Benson AB 3rd, Arnoletti JP, Bekaii-Saab T, et al. Anal Carcinoma, Version 2.2012: featured updates to the NCCN guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 2012;10:449-454.
95. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol* 2010;17:1471-1474.
96. Tomaszewski JM, Link E, Leong T, et al. Twenty-five-year experience with radical chemoradiation for anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:552-558.
97. Zilli T, Schick U, Ozsahin M, Gervaz P, Roth AD, Allal AS. Node-negative T1-T2 anal cancer: radiotherapy alone or concomitant chemoradiotherapy? *Radiother Oncol* 2012;102:62-67.
98. Ortholan C, Resbeut M, Hannoun-Levi JM, et al. Anal canal cancer: management of inguinal nodes and benefit of prophylactic inguinal irradiation (CORS-03 Study). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:1988-1995.
99. Clark J, Petrelli N, Herrera L, Mittelman A. Epidermoid carcinoma of the anal canal. *Cancer* 1986;57:400-406.
100. Gerard JP, Chapet O, Samiei F, et al. Management of inguinal lymph node metastases in patients with carcinoma of the anal canal: experience in a series of 270 patients treated in Lyon and review of the literature. *Cancer* 2001;92:77-84.
101. Schlienger M, Krzisch C, Pene F, et al. Epidermoid carcinoma of the anal canal treatment results and prognostic variables in a series of 242 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17:1141-1151.
102. Sadeghi R, Gholami H, Zakavi SR, Kakhki VR, Tabasi KT, Horenblas S. Accuracy of sentinel lymph node biopsy for inguinal lymph node staging of penile squamous cell carcinoma: systematic review and meta-analysis of the literature. *J Urol* 2012;187:25-31.
103. Sadeghi R, Tabasi KT, Bazaz SM, et al. Sentinel node mapping in the prostate cancer. Meta-analysis. *Nuklearmedizin* 2011;50:107-115.
104. Vajda K, Cserni G, Svebis M, Szekeres JP. Our experience with the sentinel lymph node mapping in anal and colorectal cancer. *Proktologia* 2001;(Suppl) 1:39.
105. Keshtgar MR, Amin A, Taylor I, Ell PJ. The sentinel node in anal carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2001;27:113-114.
106. Tehranian S, Treglia G, Krag DN, et al. Sentinel node mapping in anal canal cancer: systematic review and meta-analysis. *J Gastrointest Liver Dis* 2013;22:321-328.



Jinekolojik Malignitelerde Sentinel Lenf Nodu Uygulamaları

Sentinel Lymph Node Procedures in Gynecological Malignancies

Hamdullah Sözen¹, Zeynep Gözde Özkan²

¹İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Jinekolojik Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Meme kanseri ve malign melanom gibi malignitelerde yıllardır başarı ile kullanılan sentinel lenf nodu (SLN) haritalama yöntemleri yaklaşık iki dekattır jinekolojik malignitelerde de kullanıma girmiştir. Günümüze kadar oluşan tecrübe bu alanda da SLN kullanımı ile ilgili başarılı sonuçlarla desteklenmektedir. Derlememizde vulva, serviks ve endometrium kanserlerindeki SLN kullanımı, teknik bilgilerin yanı sıra, kliniğe katkısı ve güncel kılavuzlardaki yeri ile incelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Sentinel lenf nodu, vulva kanseri, serviks kanseri, endometrium kanseri

Abstract

Sentinel lymph node (SLN) mapping procedures have been used for many years in malignancies like breast carcinoma and malignant melanoma. For two decades, there has been an effort to use these procedures in gynecological malignancies. Experience is growing with successful results from investigations. In our review, we discussed the technical aspects of SLN procedures with regard to the effects on clinical management and its place in guidelines.

Keywords: Sentinel lymph node, vulva carcinoma, cervix carcinoma, endometrium carcinoma

Giriş

Sentinel lenf nodu (SLN) tümörün bulunduğu organın, dokunun ilk drene olduğu lenf nodunu veya bir grup lenfoid dokuyu tarif etmektedir. SLN biyopsisi de tümörün drene olduğu ilk lenf nodunun eksizyonunu tanımlamaktadır. Sistemik lenfadenektomi yerine SLN biyopsisi yapılması cerrahi prosedürün zorluğunu azaltması yanında morbiditeyi de azaltarak birçok cerrahın tercihi olarak son dönemlerde öne çıkmaktadır. Yine SLN incelemesi ile atipik lokalizasyondaki lenf nodları ve mikrometastazlar da histopatolojik olarak saptanabilir.

SLN haritalaması ilk olarak 1977 yılında peniste başarılmıştır (1). SLN incelemesi tümöral olarak ilk kez kütanöz melanomada 1990'lı yılların başında uygulanmaya başlanmıştır. SLN incelemelerinin çok geniş yer tuttuğu meme kanserinde yapılan araştırma

çalışmaları 1990'lı yıllarda başlamasına rağmen ancak son yıllarda aksiller lenfadenektomi yerine SLN uygulamaları rutine girmiştir (2,3).

SLN haritalaması ile ilgili ilk çalışmalar vital boyalar (isosülfan mavisi, patent mavi V ve metilen mavisi) ile yapılmıştır (4,5). Su bazlı olan ve temel olarak safra yoluyla atılan bu boyalara bağlı yan etkiler az olarak saptanmakla birlikte, operasyon öncesi görüntülemeye imkan vermemesi önemli bir dezavantaj oluşturmaktadır. Bu sebeple artık rutin pratikte radyokolloid ile birlikte kullanımı söz konusudur. Bu sayede hem operasyon öncesi görüntüleme, hem de operasyon sırasında gama prob aracılıklı lokalizasyon imkanı doğar. Son yıllarda kullanıma girmiş olan yakın kızılötesi (NIR) floresans uygulamaları da sağladığı gerçek zamanlı görüntüleme imkanı sayesinde SLN haritalamasında kendine yer bulmuştur.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Zeynep Gözde Özkan, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

E-posta: zgozdeozkan@yahoo.com **ORCID ID:** orchid.org/0000-0003-0360-358X

©Telif Hakkı 2017 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Jinekolojik onkolojide SLN haritalamaları 1980'li yıllarda ilk olarak serviks ve vulva kanserinde başlamıştır. Endometrium kanserinde SLN haritalaması ise ilk olarak 1996 yılında Burke ve ark. tarafından tanımlanmıştır (6). Jinekolojik onkolojide endometriyal kanser ve serviks kanserinden farklı olarak vulva kanserinde SLN uygulamaları rutin bir şekilde uygulamaya girmiş bulunmaktadır. Çok az sıklıkla görülen vajina kanseri ve teknik açıdan tartışmaların bulunduğu over kanserinde ise SLN haritalama ile ilgili çok az veri bulunmaktadır. Biz de bu derlemede vulva, serviks ve endometrium kanserlerindeki SLN uygulamaları ve bunların kliniğe yansımalarından bahsedeceğiz.

Vulva Kanseri

Vulva kanseri nadir görülen jinekolojik maligniteler arasında yer almaktadır. En sık karşılaşılan histolojik alt tipi skuamöz hücreli karsinom olup bu karsinomun insidansı yüzbinde 2-3 arasında değişmektedir (7). Bölgesel lenf nodlarının durumu prognostik açıdan önemlidir. Beş yıllık sağkalım nod negatif hastalarda %94,7 iken, bu oran nodların pozitif olduğu hastalarda %62'dir (8). İnguinal lenf nodu metastazı sıklığı evre artışı ile artmakla beraber erken evre vulva kanserinde metastaz sıklığı %35 leredir (7).

Vulva kanserinde cerrahi, radikal vulvektomi veya geniş lokal eksizyon sonrasında ipsilateral veya bilateral inguinofemoral lenfadenektomiye içermektedir. Literatürde inguinal diseksiyon yapılan hastalarda inguinal insizyonda enfeksiyon ve ayrışma oranı %20-30, bacakta lenfödem görülme sıklığı da %30-70 arası verilmiştir (9). Bu yüksek morbidite sebeplerinden ötürü vulva kanseri ve SLN araştırmaları jinekolojik onkolojide merak edilen konulardan olmuştur.

1990'lı yıllarda vulva kanserinde Levenback ve ark.'nın yaptığı ilk SLN çalışmaları sadece mavi boya enjeksiyonu ile yapılmış olup, takip eden yıllarda DeCesare ve ark. ile de Hullu ve ark. tarafından radyokolloid enjeksiyonu ile yapılmış çalışmalar da yayımlanmıştır (10,11,12,13). Bu öncü çalışmaların ardından yapılan pek çok çalışmanın dahil edildiği 2014 yılında yayımlanmış bir derlemede SLN deteksiyon oranları sadece mavi boya ile %68,7, sadece radyokolloid ile %94 ve iki yöntemin birlikte kullanıldığı kombine yöntem ile de %97,7 olarak bildirilmiştir (14). Bu sonuçlar doğrultusunda mavi boyanın tek başına kullanımını önerilmemektedir.

2014 yılında yayımlanmış olan Avrupa Nükleer Tıp Derneği'nin (EANM) jinekolojik kanserlerdeki lenfosintigrafi ve sentinel nod lokalizasyon kılavuzu

vulva kanserlerinde lezyon çevresinden her biri 0,1 mL olan 2-4 adet radyokolloid enjeksiyonu yapılmasını ve total enjekte edilecek dozun 20-150 MBq arasında olmasını önermektedir (15). Yapılan çalışmalar seçilen radyokolloidin boyutunun SLN saptama konusunda bir etkisi olmadığını göstermektedir (16). Bu sebeple radyokolloid seçiminde bölgesel erişilebilirlik daha çok rol oynamaktadır (15). Lokal anestetik (örneğin; %5 lidokain) içeren kremlerin enjeksiyondan 1 saat önce uygulanması enjeksiyona bağlı ağrının azaltılmasında yardımcı olur (17).

Vulva kanserinin normal lenfatik drenaj paterni inguinofemoral lenf nodları olup, drenaj önce süperfisyel, ardından derin lenf nodlarına olmaktadır. Hastaların %10-20'sinde ise nodal tutulum yeri pelvik bölge olabilmektedir (15). Bu sebeple radyokolloid enjeksiyonu sonrası görüntü alınması önerilmektedir. Lezyonların yüzeysel yerleşimi sebebiyle kolaylıkla yapılabilen radyokolloid enjeksiyonu sonrası supin pozisyonda kameraya yatırılan hastada, ön-arka pozisyonda 10 dakika boyunca 10-30 saniyelik dinamik görüntüler kaydedilir. Bu sayede lenfatik akış ve radyokolloidin drene olduğu ilk lenf nodu saptanabilir. Dinamik kayıt bittiğinde hasta hiç hareket ettirilmeden aynı pozisyonda erken statik görüntüler ve enjeksiyondan 2 saat sonra geç statik görüntüler 3-5 dakika boyunca alınır. Orta hat veya orta hattın 2 cm distaline kadar yerleşim gösteren tümörlerde bilateral drenaj beklenmektedir (18). Görüntülemelerde unilateral drenaj saptandığında daha yüksek volümlü yeni enjeksiyonlar yapmak veya tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi/bilgisayarlı tomografi (SPECT/BT) görüntüleme yapmak önerilmektedir (18). Bu durum haricinde, aberran drenajın az görülmesi ve genellikle lenf nodlarının yüzeysel yerleşimi nedeniyle vulva kanserlerinde SPECT/BT'nin katkısı kısıtlıdır (19). Orta hattan 2 cm'den daha lateralde lokalize olan tümörlerde unilateral drenaj beklenen bir durumdur. Görüntülemeler sonucunda saptanan lenf nodlarının izdüşümleri deri üzerine işaretlenebilir.

Ameliyat masasına alınan hastaya anestezi indüksiyonunu takiben 0,5-1 mL volümünde mavi boya enjeksiyonu lezyon çevresinden, ameliyattan yaklaşık 10-20 dakika önce yapılır (15). Genellikle 5-15 dakika içinde lenf nodlarında maviye boyanma gerçekleşir ve 45 dakika kadar devam eder (15). Lenfosintigrafi görüntüleri ve deri üzerindeki işaretler kılavuzluğunda, gama prob ile en yüksek sayımın alındığı yerden deri insizyonu yapılır. Cerrahi teknik nedeniyle vulva kanserlerinde standart gama problemleri kullanılabilir. Cerrah, probu kullanarak radyoaktif sayımın alındığı lenf nodunu/nodlarını diseke

eder. Prob kullanırken probu enjeksiyon yerinden veya fizyolojik olarak yüksek sayım verebilecek mesane gibi yerlerden uzağa çevirmek unutulmaması gereken bir noktadır. Mavi boya, cerrahın vizüel değerlendirmesinde kolaylık sağlar. Lenfosintigrafi görüntülerinde herhangi bir lenf nodunun lokalize edilemediği durumlarda bile prob desteği ve mavi boya yardımıyla ameliyat esnasında lenf nodları saptanabilir. Ancak vulva kanserli hastaların %1-3'ünde hiç lenf nodu saptanamaz ve bu durumda standart anatomik lenfadenektominin yapılması gerekliliktir (15).

Lenf nodunun/nodlarının eksizyonu bittikten sonra cerrahi saha prob ile kontrol edilir. Zemin sayımı, çıkarılan en yüksek sayımın kaydedildiği lenf nodundan alınan sayımın %10'undan az olmalıdır. Daha yüksek sayımların alınması durumunda prob yardımıyla diseksiyona devam edilmelidir.

SLN haritalamasında son yıllarda indosiyenin (ICG) gibi, NIR emisyonu yapan floresans maddelerin kullanımı da söz konusudur. Yüzeysel lenfatik drenajı sayesinde, jinekolojik tümörler içinde bu uygulama ilk olarak vulva kanserinde denenmiştir (19,20,21). Ameliyat masasında yapılan enjeksiyonu takiben, özel olarak geliştirilmiş floresans kameralar sayesinde gerçek zamanlı drenaj ve lenf nodu görüntüleri elde edilmektedir. Mavi boyaya göre ICG'nin doku penetrasyonu daha fazla olmakla birlikte 10 mm'yi geçmemektedir (18). Bu sebeple radyokolloidle kombine kullanımı denenmekte olup Tc-99m albümin nanocolloid ile bağlanmış hibrid floresans maddeler de geliştirilmektedir (22). Altın standart olarak mavi boya ile radyokolloid enjeksiyonunun alındığı ve radyokolloid ile bağlı hibrid ICG ile izole ICG'nin karşılaştırıldığı 24 vulva kanserli hastanın dahil edildiği bir çalışmada detekte edilen 35 lenf nodunun tamamının radyoaktif olduğu ve floresans yaydığı saptanırken sadece 27 tanesinin (%77) mavi boyalı olduğu bildirilmiştir (23). Hibrid ve izole ICG arasında da anlamlı bir fark saptanmamış. ICG'nin rutin kullanımı konusunda yorum yapmadan önce daha fazla hastayı içeren, yeni çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Vulva kanserinde SLN belirleme oranı, sensitivite ve negatif prediktif değer ile ilgili en geniş çalışma Levenback ve ark. tarafından 2012 yılında yayınlanmıştır (24). Bu çalışmada 452 hasta değerlendirilmiş ve SLN biyopsisinin sensitivitesi %91,7 olarak bulunmuştur. 4 cm altındaki tümörlerde negatif öngörü değeri %2; 4 cm üstü tümörlerde, ise %7,4 olarak belirlenmiştir. Aynı çalışmada yanlış negatiflik oranları mavi boyada %2, radyokolloidde %7,8; radyokolloid ile mavi boyanın beraber değerlendirilmesinde ise %1,6 olarak bulunmuştur.

2008 yılında Van der Zee ve ark.'nın 259 hasta ile yaptıkları çalışmalarında 4 cm altı tümörü olan unifokal yerleşimli skuamöz hücreli kanserlerde SLN uygulaması yapmış ve total inguinofemoral diseksiyon uygulamamıştır. Üç yıllık takip sonucunda nüks sıklığı %2,3 olarak çıkmış olup, bu oran aynı grup hastadaki nüks gelişim sıklığı ile eş olarak değerlendirilmiştir (7). Aynı çalışmada SLN'de mikrometastaz saptanan hastalardaki non SLN metastaz sıklığı %7 olarak verilmiştir. Bu sebeple SLN metastazı bulunan hastalara adjuvan olarak inguinofemoral diseksiyon önerilmektedir. Yazarlar SLN biyopsisi yaptıkları hasta grubunda hem yakın dönem (yara yeri ayrışması, selülit), hem de uzak dönem (lenfödem) morbiditede lenfadenektomi grubuna göre azalma olduğunu vurgulamışlardır.

Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN), vulvar skuamöz hücreli kanseri bulunan, klinik ve radyolojik şüpheli lenf nodu olmayan, primer lezyonun 4 cm'den küçük ve unifokal olduğu, daha önce vulvar cerrahi uygulanmamış hastalarda SLN uygulamalarını önermektedir. Bu hasta grubunda eğer SLN saptanamazsa ipsilateral inguinofemoral diseksiyon yapılması önerilmektedir. İpsilateral SLN pozitif olarak gelirse lenfadenektomi tamamlanmalı ve diğer inguinal bölge de değerlendirilmelidir (9).

Serviks Kanseri

Serviks kanseri bölgeden bölgeye farklılık arz etmekle beraber en sık 3. jinekolojik kanser olarak karşımıza çıkmaktadır. Jinekolojik kanserler içerisinde 50'li yaşlardan önce en sık izlenen gruptur. Serviks kanserinde yayılım sıklıkla lokal olarak meydana gelmekle beraber lenfatik yayılım hastalığın evre artışı ile birlikte sıklıkla karşımıza gelmektedir. Genellikle bir sıra izleyerek lenfatik tutulum meydana gelir. İlk önce parametrium ve obturator lenfatikler, ardından iliak eksternal ve internal lenf nodları tutulur. Buradan iliak komünis ve paraaortik lenf yollarına geçer, nadiren duktus torasikus yolu ile sol skalen lenf nodlarına atlar. Bunun dışında hematogen yolla kemik ve karaciğer yayımları izlenebilir. Lenfatik metastaz serviks kanserinde önemli prognostik faktörlerden biri olup, hastalığın yönetiminde de önemli bir durumdur. Serviks kanseri olgularında eş zamanlı bulunan lenfatik metastaz durumunda radikal histerektomi yerine kemoradyoterapi uygulamaları tercih edilmektedir (25). Bu yüzden metastatik lenf nodunun saptanması halinde serviks kanseri yönetimi tamamen değişebilmektedir.

Serviks kanserli hastalarda SLN sıklıkla eksternal iliak ve internal iliak damar arasındaki interiliak bölgede ve obturator fossada saptanmaktadır (26,27,28). Bu bölgelerdeki SLN tutulumları %85'lik kısmı oluşturmaktadır. Hastaların %1'inde ise direkt paraaortik drenaj tarif edilmiştir (29). Vulva kanserinde olduğu gibi serviks kanserinde de bilateral drenaj beklenmekte olup, preoperatif lenfosintigrafide drenajın olmadığı tarafa lenfadenektomi yapılmasının SLN deteksiyonundaki yalancı negatifliği azalttığı vurgulanmıştır (18,30,31). Çalışmalar mavi boyanın tek başına kullanımını önermemekte ve radyokoloid ile kombine kullanımının daha güvenilir sonuçlara yol açtığını göstermektedir (28,32,33).

EANM kılavuzuna göre radyokoloid enjeksiyonu serviks peritümoral/periorifisyel olarak 4 kadranda, 20 veya 22G spinal iğne kullanılarak yapılmalıdır. Daha önce konizasyon yapılmış olan hastalarda mümkünse perisiktrisyel enjeksiyon tercih edilmelidir. Küçük tümörlerde yüzeysel (submukozal) enjeksiyonun seçilmesi, büyük tümörlerde ise tümörün nekrotik kısmına enjeksiyon yapılmaması diğer vurgulanan noktalar (15). Enjeksiyondan hemen sonra görüntülemenin başlatılabilmesi arzu edilen bir durum olduğu için mümkünse enjeksiyonun nükleer tıp bölümünde yapılması için gerekli düzenlemeler yapılmalıdır. Memorial Sloan-Kettering Kanser Merkezi'nde yapılmış bir çalışmada bu durum için kamera odasına jinekolojik muayene masasının yerleştirildiği ve enjeksiyonun jinekolog tarafından yapıldığı açık bir şekilde vurgulanmıştır (34). Aynı çalışmada serviks yapılan radyokoloid enjeksiyonları saat 3 ve 9 yönlerinde olmak üzere 2 adet yapılmıştır.

Enjeksiyon sonrasında görüntülemelere dinamik kayıt ile başlanması ilk drenajın olduğu lenf nodunun saptanabilmesi açısından önemlidir. Ardından yapılacak statik görüntülerde önden ve her iki lateral pozisyonun alınacak görüntüler ile lenf nodlarının lokalizasyonu yapılabilir. Ancak günümüzde SPECT/BT'nin kullanımı doğru lokalizasyon için önerilmektedir (15). Özellikle serviks yapılan radyokoloid enjeksiyonu nedeniyle ayırımın net yapılamayacağı parametrial yerleşimli SLN ve beklenmeyen lokalizasyonlu SLN'ler için SPECT/BT'nin yol gösterici olduğu vurgulanmaktadır (35). EANM kılavuzu SPECT parametreleri için 120 projeksiyon (60 projeksiyon/detektör), 3°, 15-25 sn/projeksiyon, 128x128 matriks ve zoom faktörü 1 önermektedir (15). Serviks ve endometrium kanserli 35 hastayı içeren bir çalışmada konvansiyonel planar görüntüler ile %50 olan SLN deteksiyon oranının SPECT/BT kullanımı ile %91'e

çıktığı, bilateral SLN deteksiyon oranının ise planar ve SPECT/BT için sırasıyla %39 ve %53 olduğu vurgulanmıştır (36). SPECT/BT'nin katkısının incelendiği 50 tane serviks ve endometrium kanserli hastanın dahil edildiği başka bir çalışmada ise SPECT/BT'nin özellikle eksternal ve internal lenf nodları ile obturator lenf nodu ayırımında ve parametrial lenf nodlarının lokalizasyonunda başarılı olduğu vurgulanmıştır (34).

Cerrahi girişimlerin minimal invaziv yöntemlere kaydığı bu dönemde laparotomi ile yapılan ameliyatlarda standart gama prob kullanımı sıkıntı yaratmayacakken, laparoskopik yapılan ameliyatlarda bu işlem için uygun olan bir probun kullanımı gerekliliktir. Bu tarz problemlerde 30-35 cm uzunluğunda bir dış tüp bulunmakta olup, bu tüpün uç kısmına CdTe semikondüktör detektör yerleştirilmiştir (15). Operasyon sırasında gama probun kullanımı özellikle parametrial alanda serviks yapılmış enjeksiyonlar nedeniyle zor olsa da bu durum öncesinde SPECT/BT ile alınmış görüntüler ile kompanse edilebilir (34). Probu sağladığı en önemli avantajlardan biri ise paraaortik alan gibi bölgelerde SLN taramasının kolaylıkla yapılmasına olanak vermesidir.

Serviks kanserli hastalardaki SLN haritalamasında son yıllarda kullanılmaya başlanan ICG'nin deteksiyon oranının mavi boyaya göre üstün olduğu bildirilmektedir (37). Kırk beş çalışmayı ve toplamda 538 tane serviks ve endometrium kanserli hastayı içeren, 2016 yılında yayımlanmış bir meta-analizde de benzer sonuç vurgulanmış olup, ICG'nin hem radyokoloid, hem de mavi boya ve radyokoloid kombinasyonu ile benzer sonuçlar sunduğu vurgulanmıştır (38). Ancak tüm hastaların laparoskopik olarak opere edildiği 211 adet erken evre serviks kanseri hastasının alındığı bir çalışmada hastaların %16,6'sında (35 hasta) preoperatif dönemde yapılan lenfosintigrafi sayesinde bu hasta grubu için rutinde örneklenmeyecek lokalizasyonlarda (25 tanesinde kommon iliak, 2 tanesinde presakral ve 8 tanesinde paraaortik) SLN tespit edildiği bildirilmiş ve Sartori ve ark.'nın vurguladığı, erken evre olup, rutin lenfadenektomi sonrası lenf nodlarının negatif olarak saptandığı, ancak %12-15 olguda rekürrens geliştiği durumun cevabı olabileceği belirtilmiştir (28,39). Bu sebeple ICG ve radyokoloidin başarı oranları eşit olarak gözükse bile radyokoloid sayesinde yapılan lenfosintigrafik görüntüleme serviks kanserli hastalarda önemli klinik sonuçlara yol açmaktadır.

Serviks kanserinde SLN sensitivitesini değerlendiren prospektif randomize en geniş çalışmada (SENTICOL) lenfatik metastaz için sensitivite %92 bulunmuş olup, bu oran bilateral SLN saptanan hastalarda %100'e

çıkılmaktadır (40). SENTICOL çalışmasından başka Cibula ve ark.'nın 2012 yılında yaptıkları çalışmalarında da tüm hastalarda sensitivite %91, bilateral lenf nodu saptanan hastalarda ise %97 olarak bulunmuştur (41). Sensitivite çalışmalarında servikal dokudaki primer tümörün boyutu da önem arz etmektedir. AGO 2008 çalışmasında 2 cm üzeri serviks tümörlerinde SLN'nin sensitivitesi %79 olmakla birlikte, 2 cm altı serviks tümörlerinde bu oran %89'lara ulaşmaktadır (32). Bu bilgiler ışığında serviks kanserli hastalarda SLN uygulamalarının sensitivitesi için bilateral lenfatik drenajın saptanabildiği ve servikste ki primer tümör boyutunun 2 cm'nin altında olduğu durumlarda oldukça yüksek olduğu söylenebilir.

SLN patolojik inceleme prosedürlerine en önemli katkı şüphesiz ultrastaging olarak tanımlanan ileri seviye incelemenin kullanılmaya başlanmasıdır. Ultrastaging incelemede ilk olarak hematoksilen-eozin boyama ile değerlendirme yapılır. Ardından 5 mcg kesitler ile daha kapsamlı incelemeyi takiben immünohistokimya ile daha da küçük tümöral hücreler saptanmaya çalışılır (42). İmmünohistokimyasal inceleme ile SLN metastazlarını saptama oranı artırılabilir. Lenf nodu içindeki tümör hücrelerinin kapladığı alan 2 mm'den büyükse makrometastaz, 0,2 mm-2 mm arasında ise mikrometastaz, 0,2 mm'den küçükse izole tümör kümeleri olarak tanımlanır.

Serviks kanseri yönetiminde intraoperatif olarak SLN'lerinin değerlendirilmesi hastalığın yönetiminde önemli bir triaj sağlayabileceği için oldukça merak edilen bir konu olmuştur. Konu ile ilgili prospektif çok merkezli bir fransız çalışmasında intraoperatif değerlendirmenin sensitivitesi %20 gibi oldukça düşük bir oran olarak bulunmuştur (43). Intraoperatif SLN değerlendirmesi güvenilir olmamasından dolayı halen rutin kullanıma girmemiştir. Bunun yerine yukarıda tarifi yapılan ultrastaging uygulamaları yapılmaktadır.

SLN biyopsisinin ultrastaging ile daha kapsamlı bir patolojik incelemeye alınması lenf nodlarında saptanan metastazların artmasına yol açmıştır. Bu metastazlar daha önce de bahsedildiği gibi makrometastaz, mikrometastaz ve izole tümör grupları olarak 3'e ayrılmaktadır. Bu üç farklı grubun sağkalıma etkisini inceleyen en kapsamlı çalışma 2012 yılında yayımlanmıştır. Bu çalışmada 645 hasta değerlendirilmiş makrometastaz, mikrometastaz ve izole tümör grubu saptanan hastaların sıklığı sırası ile %21, %7, %4 olarak bulunmuştur (44). Çalışma sonucunda ortalama sağkalım SLN'de makrometastaz ve mikrometastaz saptanan hastalarda benzer bir şekilde (hazard ratio 6,86-6,85) azalmaktadır. SLN'de izole tümör grubu saptanan hastalarda ise sağkalıma

negatif yönde bir etki izlenmemiştir. Sonuç olarak bu çalışma geleneksel lenf nodu histopatolojik incelemesi ile saptanamayan, fakat SLN'ye yapılan ultrastaging ile saptanabilen mikrometastaz grubunun sağkalımının makrometastaz grubu kadar kötü olduğunu göstermiş ve bu grubun makrometastaz grubu gibi adjuvan tedavi alması sonucunu getirmiştir. Mikrometastaz grubunun %7'lik bir grup olduğunu ve konvansiyonel lenf nodu histopatolojik incelemesi ile saptanamayacağını düşünürsek SLN incelemesinin prognostik değeri anlaşılabilir.

SLN uygulamalarının sağkalıma olan etkisi, bir başka deyişle SLN biyopsisinin geleneksel bilateral pelvik lenfadenektomiyle karşılaştırmalı sağkalım sonuçları yüksek merak uyandırmaktadır. Literatür bu hususta bize yeterli veri sunmamaktadır. 2017 yılında yayınlanmış bir çalışmada 1298 hasta değerlendirilmiş, histopatolojik olarak nod negatif bilateral pelvik lenfadenektomi uygulanan hasta grubu ile bilateral SLN eksizyonu yapılan, histopatolojik olarak (ultrastaging) negatif hastalar karşılaştırılmıştır (45). Sonuç olarak iki grup arasında nüksüz sağkalım farkı bulunamamıştır. SLN uygulamalarının sağkalım sonuçlarını gösteren randomize çalışmalar halen devam etmekte olup, literatürün bu konuda doyurulması serviks kanserinde SLN uygulamalarının rutine girmesi için oldukça önem arz etmektedir. Bu hususta en önemli çalışma 2021 yılında tamamlanması beklenen SENTIX çalışmasıdır. Bu çalışmada SLN incelemesi yapılan hastalarda 24 aylık rekürrens rakamları ve morbidite sonuçları incelenecek, bu değerlerin rutin lenfadenektomi yapılan grup ile karşılaştırılması yapılacaktır.

Özellikle son 5 yılda yapılan birçok çalışma serviks kanserinde SLN uygulamalarının başarılı bir şekilde gerçekleştirilebileceğini göstermektedir (46). Bu çalışmalar sonucunda SLN belirleme hususunda yeni teknikler tanımlanmakta olup bunun dışında bilateral SLN belirlenebilen hastalarda sensitivite rakamları %90'ların üzerinde olduğu gösterilmiştir (40,41). Ne yazık ki SLN'nun intraoperatif değerlendirilmesinde elde edilen sonuçlar hayal kırıklığı yaratmıştır. Yine 2 cm'den büyük primer tümörlerde ultrastaging başarısı azalmaktadır.

NCCN de serviks kanseri olgularında özellikle primer tümörün 2 cm'nin altında olduğu ve bilateral SLN saptanabilengruptaSLN uygulamalarını desteklemektedir (25). NCCN SLN saptanamayan durumlarda ipsilateral lenfadenektominin tam olarak yapılmasını ve SLN haritalamasından bağımsız olarak şüpheli ve büyük lenf nodlarının eksizyonunu önermektedir (25).

Endometrium Kanseri

Endometrium karsinomu kadın genital yollarının en sık rastlanan kötü huylu tümörü olup gelişmiş ülkelerdeki jinekolojik kanserlerin büyük kısmını oluşturmaktadır. Kadın popülasyonda en sık rastlanan dördüncü kanser türü olup, yedinci en sık kanserden ölüm sebebidir. Endometrium kanserinin iki farklı patogenetik tipi bulunmaktadır. Olguların %75'i tip 1 olarak kabul edilmekte olup, karşılanmamış östrojen maruziyetine bağlı, daha çok genç, perimenopozal kadınlarda görülmektedir. Endometrium kanserlerinin %25'ini oluşturan tip 2 kanserler ise östrojenden bağımsız olarak daha çok postmenopoz, ileri yaş hasta grubunu etkileyen, atrofik endometrium zemininde gelişen kötü prognozlu tümörlerdir. Tip 2 kanserlerde %80 oranında p53 mutasyonu ve %76 oranında p27 gen bozuklukları izlenmektedir.

Endometriyal kanserli hastaların %90'ı erken evrede saptanabilmekte olup, hastaların yaklaşık %10-15'lik grubunda metastatik nodal hastalık izlenmektedir (46). Tip 1 endometriyal kanserlerde nodal yayılım %10-20 iken, tip 2 endometriyal kanserde nodal yayılım %40 oranında izlenebilir. Endometriyal kanserde lenfadenektomi sınırları önemli bir tartışma konusu olmuş olup, lenfadenektomi sınırlarını tümörün histopatolojik özellikleri belirlemektedir. Bu histopatolojik özelliklere göre bir grup hastaya hiç lenfadenektomi yapılmazken bir başka grup hastada sol renal ven altına kadar paraaortik lenf diseksiyonu yapılabilmektedir. Endometriyal kanserli hastalarda yüksek oranda görülen obezite hem lenfatik diseksiyonun morbiditesini artırmakta, hem de yetersiz diseksiyon sonuçları ile jinekolojik onkoloji cerrahlarını karşılaştırabilmektedir. Yetersiz lenfatik diseksiyon, hastaların adjuvan radyoterapi alması ile de sonuçlanabilmektedir (47). Endometriyal kanserli hastalarda yapılan lenfadenektomi sonrası lenfödem sıklığı literatürde %10-40 arasında verilmektedir (48). Bu yüksek morbidite oranları da düşünüldüğü zaman endometrium kanserinde SLN uygulamaları, hastalığın yönetiminde hem morbiditeyi azaltması hem de gereksiz cerrahi prosedürlerden uzaklaşmayı sağlaması nedeni ile oldukça akıllı bir çözüm gibi gözükmektedir (49).

Endometrium kanserinde SLN haritalamada mavi boyanın tek başına kullanımı lenfatik zincir çevresindeki fazla miktardaki yağ dokusu nedeniyle boyanın vizüalize edilmesinin zorluğu sonucu önerilmemektedir (18). Radyokolloidin enjeksiyon yeri ve tekniği konusunda da henüz bir görüş birliğine varılmamıştır. Literatürde bahsedilen belli başlı 3 teknik, EANM kılavuzunda da

özetlenmiştir. Bunlar servikal enjeksiyon, histeroskopi eşliğinde yapılan endometriyal peritümöral enjeksiyon ve miyometriyal/subserozal enjeksiyondur (15). Servikal enjeksiyon, serviks kanserinde uygulandığı gibi, periorifisyal olarak 4 kadrana yapılır. Bu yöntemle bildirilen SLN deteksiyon oranları %70-87 arasında değişmekte olup, literatürdeki en yüksek deteksiyon oranıdır (50,51,52,53). Endometriyal enjeksiyon, eğer ameliyatın başında yapılırsa lenfosintigrafik görüntüleme yapılma ihtimali ortadan kalkmakta, ameliyat gününden önce yapılırsa da görüntüleme yapılabilmekle birlikte, hasta için ikinci bir cerrahi girişim anlamı taşımaktadır. Bu yöntemle SLN deteksiyon oranları %40-65 olarak bildirilmiştir (54,55,56). Korpus uteride miyometriyal veya subserozal alana yapılan enjeksiyon da ameliyat esnasında yapılabilmekte ve SLN deteksiyon oranı %45-92 arasında değişmektedir (57,58,59). Literatürde bahsedilen bir diğer enjeksiyon tekniği ise ultrason eşliğinde yapılan transvajinal miyometriyal enjeksiyondur. Bu tekniğin kullanıldığı az sayıdaki çalışmada SLN deteksiyon oranı %88'lere kadar çıkmaktadır (60). Hem EANM kılavuzunda, hem de 2016 yılında yayımlanmış, yaklaşık 200 makalenin incelendiği bir derlemede servikal enjeksiyon tekniğinin en basit ve en yaygın kullanılan yöntem olduğu vurgulanmaktadır (15,61). 2011 yılında yayımlanmış bir meta-analizde de diğer enjeksiyon teknikleri ile karşılaştırıldığında SLN deteksiyon oranlarının yüksekliği vurgulanmıştır (62). Servikal enjeksiyon ile ilgili en önemli endişe paraaortik alana drenajın yetersizliği olmakla birlikte, paraaortik bölge yerleşimli lenf nodlarına yaklaşım henüz netleşmediği için bu durum günlük pratikte büyük bir sorun kaynağı olarak durmamaktadır (61). Enjekte edilecek radyokolloid dozu EANM kılavuzunda 0,5-0,8 mL'de 40-185 MBq olarak bildirilmiştir (15).

Lenfosintigrafi görüntüleme tekniği serviks kanseri ile örtüşmekte olup, korpus uterinin derin yerleşimi ve kendine has lenfatik drenaj yolları SPECT-BT'nin önemini arttırmaktadır. Kırk endometrium kanseri tanılı hastayı irdeledikleri çalışmalarında Pandit-Taskar ve ark. planar lenfosintigrafi, gama prob ve izole mavi boya ile karşılaştırıldığında SPECT/BT ile çok daha yüksek SLN deteksiyon oranları (sırasıyla: %75, %93, %83 ve %100) bildirmişlerdir (34).

Diğer jinekolojik malignitelere olduğu gibi endometrium kanserinde de ICG ile ilgili çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalardan biri olan ve prospektif olarak 100 hastanın incelendiği bir çalışmada hem total, hem de bilateral deteksiyon oranları göz önüne alındığında ICG'nin mavi boyaya göre belirgin üstün

olduğu, ancak radyokolloid ile sonuçlarının benzer olduğu vurgulanmıştır (63). Servikal enjeksiyon tekniğini kullanmış olan yazarlar, bu teknikte rutin incelemenin yapılmadığı presakral, hipogastrik ven ve parametrial alanlara da drenajın saptandığını ve mavi boya yerine ICG-radyokolloid kombinasyonunun kullanılabilirliğini vurgulamaktadırlar. Her ne kadar SLN deteksiyon tekniklerindeki ilerlemeler devam etse de, %10-15 endometrium ve serviks kanserli hastada SLN deteksiyonunun mümkün olmadığı ve bu hasta grubunda yapılması gereken şeyin standart lenfadenektomi olduğu EANM kılavuzunda vurgulanmıştır (15).

SLN uygulamalarında hedef lenfoid dokunun belirlenebilmesi en önemli aşamadır. Elli beş adet endometrium kanserli hastada SLN saptanmasını inceleyen bir çalışmada SLN saptama oranı %81, bilateral pelvik SLN oranı %50, paraaortik lenf nodu belirleme oranı da %17 olarak bulunmuş olup, SLN sensitivitesi de %96 olarak bildirilmiştir (64). Barlin ve ark.'nın 2012 yılında yayınlanmış çalışmasında da cerrahi tecrübenin artması ile sensitivitenin %98'lere çıkabileceği belirtilmiştir (65). Nonendometrioid histoloji ve tümörün grade'inin SLN belirleme üzerine etkili olan faktörler arasında olmadığı Bodurtha ve ark. tarafından gösterilmiştir (64).

NCCN, 2014 yılında SLN deteksiyon oranını artırmak üzere bir algoritma yayınlamıştır. Bu algoritmaya uyulması ile beraber SLN saptama oranları artmıştır:

- Cerrahin tecrübesi ve tekniğin detaylarına dikkat edilmesi,
 - Yüzeysel ve derin boya infüzyonu uygulanması,
 - Peritoneal kavitenin tam olarak incelenmesi,
 - SLN incelemesine retroperitoneal boşlukların değerlendirilmesi ile başlanması, lenfatik drenaj yolağının tam olarak izlenmesi ve yolağın en proksimalindeki lenf nodunun eksize edilmesi,
 - SLN incelemesinden bağımsız olarak, şüpheli görülen lenf nodlarının eksize edilmesi, belli olgularda intraoperatif frozen incelemesi yardımı ile gerekirse paraaortik lenfadenektomi uygulanması (rutin SLN frozen uygulaması düşük sensitivite, yüksek maliyet ve ultrastaging başarısında değişikliğe yol açabilme ihtimali sebebiyle önerilmez),
 - SLN haritalamasının başarısız olduğu tarafa pelvik lenfadenektomi uygulanması,
 - Histopatolojik incelemede seri kesitlerin alınması ve immunohistokimyasal yöntemlerin kullanılması.
- SLN uygulamalarının endometrium kanserinde prognoza olan etkisi hususunda literatürde yeterli yayın

bulunmamaktadır. Fakat SLN uygulamaları ile metastatik lenf nodu saptama oranlarının arttığını gösteren yayınlar mevcuttur. Raimond ve ark. SLN eksizyonu ve total lenfadenektomi yapılan hastalarda sadece total lenfadenektomi yapılan hastalara oranla metastatik lenf nodu sayılarının 3 kat arttığını ve adjuvan tedavi kullanımının yükseldiğini göstermiştir (66). How ve ark., SLN incelemesi ve total lenfadenektomi yapılan, endometrioid tip endometrium kanserli hastaları sadece total lenfadenektomi yapılan aynı histolojik yapıda hastalar ile rekürrens gelişimi açısından karşılaştırmış ve sonuç olarak SLN incelemesi yapılan hasta grubunda, pelvik duvar nükslerinin yaklaşık 2,5 kat daha az görüldüğünü saptamış olmasına rağmen, her iki grup arasında nüksüz sağkalım rakamları arasında fark bulamamıştır (67). Başka bir çalışmada miyometriyal invazyonu %50'nin altında olan endometrioid endometrium kanserli hastalarda Mayo Klinik'te rutin lenfadenektomi yapılmış, Memorial Sloan Kettering Kanser Merkezi'nde ise SLN uygulaması yapılmıştır (68). Hastaların demografik özelliklerinde farklılıklar olmak ile beraber pelvik lenf nodu metastazı saptama sıklığı SLN uygulaması yapılan grupta daha yüksek bulunmuştur (%2,6 vs %5,1). İki grup arasında 3 yıllık hastaliksiz sağkalım arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu sonuç miyometriyal invazyonu %50 altındaki endometrioid endometrium kanserinde SLN uygulamaları için önemli bir kaynak olmuştur (69).

Karsinosarkom ve uterin papiller seröz karsinomda SLN ve sağkalımı inceleyen literatürdeki 2017 basımlı az sayıda yayında SLN uygulanan grup ile total lenfadenektomi yapılan grup arasında sağkalım açısından bir fark gösterilememiştir (70,71).

Grade 3 endometrioid karsinom ve tip 2 endometrium kanserlerinde preoperatif görüntüleme yöntemlerinin yardımı oldukça önem arz etmektedir. Bu gruptaki hastalıklarda SLN incelemelerinin güvenini ve etkisini gösteren yeterli yayının literatürde yer almasına kadar total lenfadenektominin SLN prosedürüne eklenmesi kabul edilebilir görülmektedir (69,72).

Endometrium kanseri daha önce de belirtildiği gibi prognostik davranışları ve metastatik potansiyelleri çok farklı alt gruplardan oluşmaktadır. Düşük risk endometrioid karsinom, yüksek risk endometrioid karsinom, seröz tip endometriyal karsinom ve karsinosarkom bu alt grupları örnek olarak verilebilir. SLN'nin endometrium kanserinde kullanımı ile beraber lenfoid metastaz bulunma ve adjuvan tedavi verilme sıklığı da artmış görülmektedir. Her bir alt grupta SLN eksizyonu uygulanan hastaların sağkalım sonuçlarının sadece lenfadenektomi yapılan hastaların sağkalım sonuçları ile karşılaştırılmasını içeren

randomize prospektif çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Endometrium kanserinde hangi grup hastalarda SLN uygulamalarının yapılabileceği sıkça tartışılmaktadır. Şu an görülen, düşük risk hasta grubunda (miyometriyal invazyon <%50) zaten nodal metastaz riski de düşük olduğu için SLN uygulamaları yapılabileceği yönündedir (69). Bu grup hastada onkolojik sonuçlarda (sağkalım, rekürrens) eski cerrahi prosedüre göre (total lenfadenektomi yapılan) bir fark olmadığını görmekteyiz (47,68,69). Yüksek grade karsinomlarda ve karsinosarkomda ise uygulanan SLN biyopsisi yöntemi ile onkolojik sonuçların değişmediğini gösteren yayınlar bulunmakla beraber (70,71), kayıtlı prospektif randomize klinik çalışmalar literatüre girene kadar SLN uygulamalarına total lenfadenektomi eklenmesi uygun görülmektedir (69).

SLN uygulamaları yapılan endometrium kanserlerinde bir diğer problem adjuvan tedavinin belirlenmesidir (69). SLN pelvik bölgede belirlenen hastalarda adjuvan tedavi olarak pelvik radyoterapi genellikle seçilmektedir. Fakat pelvik lenf nodu pozitifliği olan hasta gruplarının yaklaşık yarısında paraaortik lenf nodları da tümör ile tutulu olabilmektedir. İşte bu grupta paraaortik radyoterapinin de tedaviye eklenmesi tartışma konusu yaratmıştır (69).

Bir diğer husus da SLN pozitifliği olan hastalarda sentinel dışı lenf nodlarında potansiyel rezidü tümör bulunma olasılığıdır. Endometrium kanseri karakter olarak lenfoid metastaz yaparsa sıklıkla birden fazla lenf nodunu tutma eğiliminde olup, sadece çıkartılan pozitif SLN'ye değil diğer nodlara da yayılabilir. Bu tür hastalarda uygulanacak adjuvan kemoterapinin bu rezidü nodlardaki tümör hücrelerine cevabı bilinmemektedir. Bu konuya da en iyi cevabı randomize klinik çalışmalar verecektir (69).

Ultrastaging yöntemi ile daha detaylı patolojik bilgi alınması ile bu grup hastada adjuvan tedaviyi belirleme aşamasında zorluklar ortaya çıkmıştır. Ultrastaging ile elde edilen detaylı bilgi ile (özellikle izole tümör gruplarında) bu grup hastalara adjuvan tedavi verilip verilmemesi tartışılmaya başlanmış, fakat literatürde yeterli kaynak bulunmaması problemler yaratmıştır.

Önemli bir diğer sorun da izole paraaortik lenf nodu metastazlarıdır. Endometrium kanserinde izole paraaortik lenf nodu pozitifliği %5'in altındadır (73). SLN incelemelerinde paraaortik bölge sensitivitesinin daha az olduğu bilinen bir gerçek olup özellikle yüksek risk taşıyan hastalarda (miyometriyal invazyon >%50, grade 3, tip 2 endometrium kanseri) cerrahın total paraaortik lenfadenektomiye uygulaması da önerilebilmektedir.

SLN uygulamaları 2014 yılında NCCN tarafından tanınmış ve ilgili bültenlerde lenf nodu analizi için uygulanması önerilmiştir. Endometrium kanserinde SLN uygulamaları özellikle uterusu sınırlı hastalıkta ciddi morbidite avantajları sağlayabilmektedir (47). SLN uygulamalarının özellikle konusunda tecrübe sahibi merkezlerde uygulanması önerilmektedir. Fakat henüz çözümlenmemiş konular bulunmaktadır. En önemli konu bu uygulamaların her bir endometriyal kanser alt grubunda sağkalıma etkisini gösteren randomize prospektif çalışmaların bulunmamasıdır. Şu an için düşük-orta risk endometrium kanser grubu SLN uygulamaları için en uygun alt grup olarak görülmektedir (47). Randomize prospektif çalışmalar, SLN eksizyonu ile konvansiyonel total lenfadenektomi yapılan hastaların karşılaştırılması sonucu elde edilecek sağkalım analizleri, endometrium kanserinde SLN uygulamalarının geleceğini belirleyecektir.

Jinekolojik Onkoloji Derneği 2017 Nisan ayında endometrium kanserinde SLN uygulamaları ile ilgili bir konsensus yayınlamıştır (69).

- NCCN SLN algoritması tam olarak uygulanırsa servikal enjeksiyon ile tanımlanan SLN haritalaması pelvik lenf nodu metastazlarını yüksek hassasiyette tanımlamakta, %5'in altında yanlış negatiflik oranı vermektedir.

- ICG kullanımı ile radyokoloid ve mavi boyanın kombine kullanımı eş düzeyde başarılı bulunmuştur. Radyokoloidin mavi boya ile kullanımı kabul edilebilir olmakla beraber, uygun durumlarda ICG ve NIR uygulama tekniği, başarısı, kolaylığı ve güvenilirliği sebebi ile tercih edilmelidir.

- Düşük grade endometriyal karsinomda (grade 1 veya 2) NCCN SLN algoritmasına göre evrelenebilir. SLN örnekleme bu grup hastalarda pelvik lenfadenektomi yerine uygulanabilir.

- SLN haritalaması rutin lenfadenektomiye oranla ortalama metastaz saptama sıklığını artırmaktadır. Diğer kanserlerde olduğu gibi potansiyel okült metastaz riski nedeni ile bu hastalar tam olarak değerlendirilmelidir.

- SLN haritalaması pelvik metastazları saptamada oldukça etkiliyken paraaortik SLN saptamada etkisi sınırlıdır. Paraaortik lenf nodu diseksiyonu ekleme kararı, hasta ve tümör karakterine göre cerrahın insiyatifine bırakılmalıdır.

- Her bir SLN'nin histopatolojik incelemesi longitudinal planda 2 mm aralıklarla seri kesitlerle yapılmalı ve bütün kesitler mikroskobik olarak değerlendirilmelidir. Patolojik ultrastaging mikrometastaz ve izole tümör gruplarını daha yüksek oranda saptamaktadır. İzole

tümör gruplarının klinik önemi net olarak bilinmemekte olup iyi dizayn edilmiş klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

- Yüksek grade endometriyal kanserde (grade 3 endometrioid, seröz, berrak hücreli, karsinosarkom) SLN haritalaması uygulanabilir olup belli merkezlerdeki sonuçlar cesaret vericidir. SLN uygulamaları ile ilgili yeterli veriler elde edilene kadar lenfadenektominin tamamlanması ve paraaortik değerlendirme yapılması mantıklı görülmektedir.

Sonuç

Jinekolojik kanserlerde SLN haritalama ile ilgili tecrübeler her ne kadar yeni oluşmaya başlamış olsa da, vulva kanseri ve endometrium kanserinde SLN kullanılan grupta görülen düşük morbidite oranları ve serviks kanserinde hastanın hem peroperatif hem de postoperatif dönemdeki doğru yönetiminin sağlanması ile ciddi klinik faydalar yaratmaktadır. Gelecek yıllarda biriken tecrübe doğrultusunda SLN'nin jinekolojik malignitelerde sıklıkla kullanılacağını düşünmekteyiz.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977;39:456-466.
- Martelli G, Boracchi P, De Palo M, et al. A randomized trial comparing axillary dissection to no axillary dissection in older patients with T1N0 breast cancer: results after 5 years of follow-up. *Ann Surg* 2005;242:1-6, discussion 7-9.
- 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.
- Morton DL, Wen DR, Wong JH, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992;127:392-399.
- Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994;220:391-398, Discussion 398-401.
- Burke TW, Levenback C, Tornos C, Morris M, Wharton JT, Gershenson DM. Intraabdominal lymphatic mapping to direct selective pelvic and paraaortic lymphadenectomy in women with high-risk endometrial cancer: results of a pilot study. *Gynecol Oncol* 1996;62:169-173.
- Van der Zee AG, Oonk MH, de Hullu JA, et al. Sentinel node dissection is safe in the treatment of early-stage vulvar cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:884-889.
- Burger MP, Hollema H, Emanuels AG, KransM, Pras E, Bouma J. The importance of the groin node status for the survival of T1 ad T2 vulval carcinoma patients. *Gynecol Oncol* 1995;57:327-334.
- National Comprehensive Cancer Network Guidelines Version 1.2017 Vulvar Cancer
- Levenback C, Burke TW, Gershenson DM, Morris M, Malpica A, Ross MI. Intraoperative lymphatic mapping for vulvar cancer. *Obstet Gynecol* 1994;84:163-167.
- Levenback C, Burke TW, Morris M, Malpica A, Lucas KR, Gershenson DM. Potential application of intraoperative lymphatic mapping in vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 1995;59:216-220.
- Decesare SL, Fiorica JV, Roberts WS, et al. A pilot study utilizing intraoperative lymphoscintigraphy for identification of the sentinel lymph nodes in vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 1997;66:425-428.
- de Hullu JA, Doting E, Piers DA, et al. Sentinel lymph node identification with technetium-99m-labeled nanocolloid in squamous cell cancer of the vulva. *J Nucl Med* 1998;39:1381-1385.
- Meads C, Sutton AJ, Rosenthal AN, et al. Sentinel lymph node biopsy in vulval cancer: systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer* 2014;110:2837-2846.
- Giammarile F, Bozkurt MF, Cibula D, et al. The EANM clinical and technical guidelines for lymphoscintigraphy and sentinel node localization in gynaecological cancers. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41:1463-1477.
- De Cicco C, Cremonesi M, Luini A, et al. Lymphoscintigraphy and radioguided biopsy of the sentinel axillary node in breast cancer. *J Nucl Med*. 1998;39:2080-2084.
- El-Ghobashy AE, Saidi SA. Sentinel lymph node sampling in gynaecological cancers: Techniques and clinical applications. *EJSO* 2009;35:675-685.
- Herrmann K, Nieweg OE, Povoski SP. Radioguided Surgery. Springer International Publishing Switzerland 2016, 249-264.
- Matheron HM, van den Berg NS, Brouwer OR, et al. Multimodal surgical guidance towards the sentinel node in vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 2013;131:720-725.
- Hutteman M, van der Vorst JR, Gaarenstroom KN, et al. Optimization of near-infrared fluorescent sentinel lymph node mapping for vulvar cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2013;206:89.e1-5.
- Crane LM, Themelis G, Arts HJ, et al. Intraoperative near-infrared fluorescent imaging for sentinel lymph node detection in vulvar cancer: first clinical results. *Gynecol Oncol* 2013;120:291-295.
- Brouwer OR, Buckle T, Vermeeren L, et al. Comparing the hybrid fluorescent-radioactive tracer indocyanine green-99mTc-nanocolloid with 99mTc-nanocolloid for sentinel node

- identification: a validation study using lymphoscintigraphy and SPECT/CT. *J Nucl Med* 2012;53:1034-1040.
23. Schaafsma BE, Verbeek FPR, Peters AAW, et al. Near-infrared fluorescence sentinel lymph node biopsy in vulvar cancer: a randomized comparison of lymphatic tracers *BJOG* 2013;120:758-764.
 24. Levenback CF, Ali S, Coleman RL, et al. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in women with squamous cell carcinoma of the vulva: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2012;30:3786-3791.
 25. National Comprehensive Cancer Network Guidelines Version 1.2017 Cervical Neoplasm.
 26. Rob L, Strnad P, Robova H, et al. Study of lymphatic mapping and identification in early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2005;98:281-288.
 27. Bats AS, Mathevet P, Buenerd A, et al. The sentinel node technique detects unexpected drainage pathways and allows nodal ultrastaging in early cervical cancer: insights from the multicenter prospective SENTICOL study. *Ann Surg Oncol* 2013;20:413-422.
 28. Roy M, Bouchard-Fortier G, Popa I, et al. Value of sentinel node mapping in cancer of the cervix. *Gynecol Oncol* 2011;122:269-274.
 29. Bader AA, Winter R, Haas J, Tamussino KF. Where to look for the sentinel lymph node in cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2013;197:678.e1-7.
 30. Hauspy J, Beiner M, Harley I, Ehrlich L, Rasty G, Covens A. Sentinel lymph nodes in early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2007;105:285-290.
 31. Cibula D, Kuzel D, Sláma J, et al. Sentinel node (SLN) biopsy in the management of locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2009;115:46-50.
 32. Altgassen C, Hertel H, Brandstadt A, et al. Multicenter validation study of the sentinel lymph node concept in cervical cancer: AGO study group. *J Clin Oncol* 2008;26:2943-2951.
 33. Marnitz S, Köhler C, Bongardt S, Braig U, Hertel H, Schneider A. Topographic distribution of sentinel lymph nodes in patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2013;103:35-44.
 34. Pandit-Taskar N, Gemignani ML, Lyall A, Larson SM, Barakat RR, Abu Rustum NR. Single photon emission computed tomography SPECT-CT improves sentinel node detection and localization in cervical and uterine malignancy. *Gynecol Oncol* 2010;117:59-64.
 35. Martínez A, Zerdoud S, Mery E, Bouissou E, Ferron G, Querleu D. Hybrid imaging by SPECT/CT for sentinel lymph node detection in patients with cancer of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 2010;119:431-435.
 36. Buda A, Elisei F, Arosio M, et al. Integration of hybrid single-photon emission computed tomography/computed tomography in the preoperative assessment of sentinel node in patients with cervical and Endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2012;22:830-835.
 37. Crane LMA, Themelis G, Pleijhuis RG, et al. Intraoperative multispectral fluorescence imaging for the detection of the sentinel lymph node in cervical cancer: a novel concept. *Mol Imaging Biol* 2011;13:1043-1049.
 38. Ruscito I, Gasparri ML, Braicu EI, et al. Sentinel node mapping in cervical and endometrial cancer: indocyanine green versus other conventional dyes-A meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2016;23:3749-3756.
 39. Sartori E, Tisi G, Chiudinelli F, La Face B, Franzini R, Pecorelli S. Early stage cervical cancer: adjuvant treatment in negative lymph node cases. *Gynecol Oncol* 2007;107:S170-174.
 40. Lecuru F, Mathevet P, Querleu D, et al. Bilateral negative sentinel nodes accurately predict absence of lymph node metastasis in early cervical cancer: results of the SENTICOL study. *J Clin Oncol* 2011;29:1686-1691.
 41. Cibula D, Abu-Rustum N, Dusek L, et al. Bilateral ultrastaging of sentinel lymph node in cervical cancer: lowering the false-negative rate and improving the detection of micrometastasis. *Gynecol Oncol* 2012;127:462-466.
 42. College of American Pathologists, Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Invasive Carcinoma of the Breast. Accessed November 21, 2016. <http://www.cap.org/ShowProperty?nodePath=/UCMCon/Contribution%20Folders/ WebContent/pdf/cp-breast-invasive-16protocol-3300.pdf> 2016.
 43. Bats AS, Buenerd A, Querleu D, et al. Diagnostic value of intraoperative examination of sentinel lymph node in early cervical cancer: a prospective, multicenter study. *Gynecol Oncol* 2011;123:230-235.
 44. Cibula D, Abu-Rustum NR, Dusek L, et al. Prognostic significance of low volume sentinel lymph node disease in early-stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2012;124:496-501.
 45. Lennox GK, Covens A. Can sentinel lymph node biopsy replace pelvic lymphadenectomy for early cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2017;144:16-20.
 46. Cibula D, Oonk MH, Abu Rustum NR. Sentinel lymph node biopsy in the management of gynecologic cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2015;27:66-72.
 47. National Comprehensive Cancer Network Guidelines Version 1.2017 Uterine Neoplasm
 48. Zikan M, Fischerova D, Pinkavova I, et al. A prospective study examining the incidence of asymptomatic and symptomatic lymphoceles following lymphadenectomy in patients with gynecological cancer. *Gynecol Oncol* 2015;137:291-298.
 49. Abu-Rustum NR. Sentinel lymph node mapping for endometrial cancer: a modern approach to surgical staging. *J Natl Compr Canc Netw* 2014;12:288-297.
 50. Ballester M, Dubernard G, Rouzier R, Barranger E, Darai E. Use of the sentinel node procedure to stage endometrial cancer. *Ann Surg Oncol* 2008;15:1523-1529.
 51. Bats AS, Clément D, Larousserie F, et al. Does sentinel node biopsy improve the management of endometrial cancer? Data from 43 patients. *J Surg Oncol* 2008;97:141-145.

52. Barranger E, Delpuch Y, Coutant C, Dubernard G, Uzan S, Darai E. Laparoscopic sentinel node mapping using combined detection for endometrial cancer: a study of 33 cases-is it a promising technique? *Am J Surg* 2009;197:1-7.
53. Mais V, Peiretti M, Gargiulo T, Parodo G, Cirronis MG, Melis GB. Intraoperative sentinel lymph node detection by vital dye through laparoscopy or laparotomy in early endometrial cancer. *J Surg Oncol* 2010;101:408-412.
54. Gien LT, Kwon JS, Carey MS. Sentinel node mapping with isosulfan blue dye in endometrial cancer. *J Obstet Gynaecol Can* 2005;27:1107-1112.
55. Delaloye JF, Pampallona S, Chardonnens E, et al. Intraoperative lymphatic mapping and sentinel node biopsy using hysteroscopy in patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2007;106:89-93.
56. Clement D, Bats AS, Ghazzar-Pierquet N, et al. Sentinel lymph nodes in endometrial cancer: is hysteroscopic injection valid? *Eur J Gynaecol Oncol* 2008;29:239-241.
57. Altgassen C, Pagenstecher J, Jornung D, Diedrich K, Hornemann A. A new approach to label sentinel nodes in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2007;105:457-461.
58. Li B, Li XG, Wu LY, et al. A pilot study of sentinel lymph nodes identification in patients with endometrial cancer. *Bull Cancer* 2007;94:E1-4.
59. Robova H, Charvat M, Strnad P, et al. Lymphatic mapping in endometrial cancer: comparison of hysteroscopic and subserosal injection and the distribution of sentinel lymph nodes. *Int J Gynecol Cancer*. 2009;19:391-394.
60. Torné A, Pahisa J, Vidal-Sicart S, et al. Transvaginal ultrasound-guided myometrial injection of radiotracer (TUMIR): A new method for sentinel lymph node detection in endometrial cancer. *Gynecologic Oncology* 2013;128:88-94.
61. Khoury-Collado F, St. Clair C, Abu-Rustum NR. Sentinel lymph node mapping in endometrial cancer: an update. *The Oncologist* 2016;21:461-466.
62. Kang S, Yoo HJ, Hwang JH, Lim MC, Seo SS, Park SY. Sentinel lymph node biopsy in endometrial cancer: meta-analysis of 26 studies. *Gynecol Oncol* 2011;123:522-527.
63. How J, Gotlieb WH, Press JZ, et al. Comparing indocyanine green, technetium, and blue dye for sentinel lymph node mapping in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2015;137:436-442.
64. Bodurtha AJ, Fader AN, Tanner AJ. Sentinel lymph node assesment in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:459-476.
65. Barlin JN, Khoury-Collado F, Kim CH, et al. The importance of applying a sentinel lymph node mapping algorithm in endometrial cancer staging: beyond removal of blue nodes. *Gynecol Oncol* 2012;125:531-535.
66. Raimond E, Ballester M, Hudry D, et al. Impact of sentinel lymph node biopsy on the therapeutic management of early-stage endometrial cancer: results of a retrospective multicenter study. *Gynecol Oncol* 2014;133:506-511.
67. How J, Gauthier C, Abitbol J, et al. Impact of sentinel lymph node mapping on recurrence patterns in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2017;144:503-509.
68. Zahl Eriksson AG, Ducie J, Ali N, et al. Comparison of a sentinel lymph node and a selective lymphadenectomy algorithm in patients with endometrioid endometrial carcinoma and limited myometrial invasion. *Gynecol Oncol* 2016;140:394-399.
69. Holloway RW, Abu-Rustum N, Backes FJ, et al. Sentinel lymph node mapping and staging in endometrial cancer: A society of Gynecologic Oncology literature review with consensus recommendations. *Gynecol Oncol* 2017;146:405-415.
70. Schiavone MB, Zivanovic O, Zhou Q, et al. Survival of patients with uterine carcinosarcoma undergoing sentinel lymph node mapping. *Ann Surg Oncol* 2016;23:196-202.
71. Schiavone MB, Scelzo C, Straight CE, et al. Survival of patients with serous uterine carcinoma undergoing sentinel lymph node mapping. *Ann Surg Oncol* 2017;24:1965-1971.
72. Miller DS. Patients with endometrial cancer at risk for lymphatic metastasis should undergo pelvic and periaortic lymphadenectomy as part of their initial surgery. *Cancer* 2017;123:192-196.
73. Kumar S, Podratz KC, Bakkum-Gamez JN, et al. Prospective assessment of the prevalence of pelvic, paraaortic and high paraaortic lymph node metastasis in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2014;132:38-43.



Tiroid Kanserinde Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi Uygulamaları

Sentinel Lymph Node Biopsy in Thyroid Cancer

Seyfettin Ilgan¹, Serdar Özbaş²

¹Güven Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Ankara, Türkiye

²Güven Hastanesi, Endokrin Cerrahi Kliniği, Ankara, Türkiye

Öz

Papiller tiroid kanseri (PTK) özellikle santral boyun bölgesi olmak üzere rejyonel lenf nodlarına sıkça metastaz yapar. Lenf nodu diseksiyonunun prognostik önemi halen tartışmalı olmakla birlikte, lokal rekürrensi azalttığı bilinmektedir. PTK'li hastaların tedavi ve takiplerinde önemli olan ve mevcut kılavuzlar tarafından önerilen bir konu da hastaların doğru evrelendirilmesidir. Ultrasonografinin santral lenf nodu metastazlarını görüntüleme rolü sınırlıdır ve bu nedenle hastalığı evrelendirmek için iyi bir yöntem olamamaktadır. Sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) ise birçok malignitenin tedavisinde etkinliği kanıtlanmış olan bir yöntemdir ancak PTK'nin tedavisinde ve evrelendirilmesindeki rolü tartışmalıdır. Tiroid kanserine yaklaşımda SLNB açısından yanıt aranması gereken sorular şöyle sıralanabilir; SLNB için ideal yöntem nedir? SLNB okült nodal metastazı belirlemede yeterince güvenilir midir? Santral kompartmanda SLNB'nin morbiditesi profilaktik santral lenf nodu diseksiyonuna kıyasla daha az mı risk içerir? Lateral servikal bölgede SLNB nasıl yönetilmelidir? **Anahtar Kelimeler:** Papiller tiroid kanseri, sentinel lenf nodu biyopsisi, evrelendirme

Abstract

Papillary thyroid cancer (PTC) has a high propensity to spread to the regional lymph nodes, especially to the central neck region. The prognostic significance of lymph node dissection is still controversial, however, it has positive effect on the decrease of local recurrences. Most of the current guidelines point out the importance of appropriate patient staging in PTC patients. Unfortunately, preoperative ultrasound has a lower rate of detection of metastatic lymph nodes in central compartment and it is not a proper method for staging. Sentinel lymph node biopsy (SLNB) is widely accepted as the standard of care in many malignancies but its role in thyroid cancer surgery and staging remains open to debate. The most important issues of SLNB in thyroid cancer management are; finding the ideal method for SLNB, the reliability of detection of occult nodal metastasis, the morbidity in comparison with prophylactic central lymph node dissection and finding the right strategy in lateral cervical region.

Keywords: Papillary thyroid cancer, sentinel lymph node biopsy, staging

Giriş

Tümörlerde lenf nodu metastazının varlığı evreleme, tedavi seçimi ve prognozu belirleyen en önemli kriterler arasındadır. Nodal metastazların tümü cerrahi olarak tedavi edilmese de birçok tümör tipinde primer tümörle birlikte bölgesel metastatik lenf nodlarının temizlenmesi metastaz/rekürrens oranlarını düşürür ve

sağkalımı artırır. Ancak her hasta için geniş bölgesel lenf nodu diseksiyonunun sağlayacağı avantaj ile cerrahiye sekonder potansiyel morbidite optimal bir dengede olmalıdır.

Sentinel lenf nodu (SLN) kavramı ilk kez Gould tarafından parotis bezi tümörlerinde tanımlanmıştır (1). Bu düşünceye göre lenfatik akım rastgele değildir ve belli bir yol izler. Bir bölgenin lenfatik akımının ulaştığı ilk lenf

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Serdar Özbaş, Güven Hastanesi, Endokrin Cerrahi Kliniği, Ankara, Türkiye

E-posta: sozbas@yahoo.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-8019-8015

©Telif Hakkı 2017 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

bezi SLN olarak isimlendirilir. Sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) tümörün lenfatik akımını toplayan ilk lenf nodunun örneklenmesi yoluyla nodal metastazı olanlar ile olmayanları güvenilir biçimde birbirinden ayırmayı hedefler. Teorik olarak eğer sentinel nodda metastaz yoksa diğer lenf nodlarında da metastaz olmayacaktır. Böylece potansiyel olarak geniş cerrahiden fayda görecektir hasta grubu büyük bir doğrulukla belirlenerek lenf nodu metastazı olmayan olgular gereksiz cerrahinin risklerinden korunmuş olacaktır. Bu cerrahi riskler diseksiyon alanına göre farklılıklar gösterir.

Tarihsel açıdan SLNB'nin ilk uygulamaları kutanöz melanoma (2) ve erken evre meme kansinomudur (3). Bu tümör tiplerinde yöntemin bölgesel nodal hastalığı belirlemedeki yüksek doğruluğu kanıtlanmıştır. En yaygın klinik uygulama alanı halen bu tümör tiplerinde olmakla birlikte SLNB tekniği akciğer, jinekolojik, gastrointestinal, baş-boyun, kolorektal ve tiroid kanserleri gibi birçok farklı tümör tipinde uygulanmıştır (4,5,6,7,8,9,10,11). Tiroid kanserlerinde SLNB tekniği ile ilgili değerlendirmeye geçmeden önce tekniğin tiroid kanserleri yönünden klinik önemini tartışmamızı kolaylaştıracak bazı bilgileri hatırlamak uygun olacaktır.

Tiroid Kanserlerinde Lenfatik Metastaz

Baş-boyun bölgesi lenfatik dolaşımdan zengin bir bölge olup vücudumuzdaki yaklaşık 500 lenf nodundan 200'ü bu bölgede yer almaktadır (12). Bu lenf nodlarının boyundaki yerleşimi 6 farklı kompartmanda tanımlanmıştır (13). Seviye 6 tiroid bezi ile birlikte çevresindeki lenf nodlarını içerir ve sınırları yukarıda hyoid kemik, altta brakiosefalik arter ve lateralde karotis kılıfı ile sınırlıdır. Seviye 2, 3 ve 4 lenf nodları iki tarafta juguler zincir boyunca yer alır ve sınırlarını anteromedialde seviye 6, lateralde ise sternokleidomastoid kası posterior kenarı oluşturur. Seviye 3'ü üstte hyoid kemik, altta ise krikoid kartilaj sınırlar. Seviye 3'ün üstü seviye 2, altı ise seviye 4 olarak isimlendirilir. Seviye 1 lenf nodu kompartmanı submental ve submandibular lenf nodlarıdır. Sınırlarını üstte mandibula, arkada stilohyoid kası ve karşıda digastrik kasın anterior bölümü oluşturur. Posterior üçgen olarak da adlandırılan seviye 5 ise sternokleidomastoid kası lateral kenarı ile trapezius kası arasında kalan spinal aksesuar, transvers servikal ve supraklavikular lenf nodlarından oluşur.

Diferansiye tiroid kanserlerinde ve özellikle bu grubun yaklaşık %90'ını oluşturan papiller tiroid kanserlerinde bölgesel lenf nodu metastazları siktir. İntratiroidal tümörler ve mikrokarsinomlar da dahil

olmak üzere papiller karsinomlarda lenf nodu metastazı standart patoloji tekniklerinin kullanıldığı çalışmalarda %20-50 gibi yüksek oranlarda bildirilmektedir (14,15,16,17,18). Uygulanan yöntemin duyarlılığına bağlı olmak üzere mikrometastaz (<2 mm) sıklığı ise %90'lara dek ulaşabilir (19,20). Cinsiyet, yaş, tümör çapı, multifokalite, bilateralite, ekstrakapsüler invazyon ve lenfovasküler invazyon bölgesel nodal metastaz için risk faktörü olarak kabul edilmektedir.

Tiroid bezi istmusta birleşen zengin bir intratiroidal lenfatik ağ içerir. Lenfatik akım genellikle venöz drenaj yolunu takip eder ve sıklıkla önce ipsilateral seviye 6 lenf nodlarına ulaşır. Tiroid bezinin üst polü, piramidal lob ve istmus yerleşimli tümörlerin santral kompartmanı atlayarak doğrudan seviye 2-3 lenf nodlarına drene olması mümkündür. Lobların lateral yüzlerinde yerleşimli olan tümörler önce seviye 3-4, diğer yandan lob alt kesimlerinde yerleşimli tümörler önce seviye 6 ve ardından seviye 4 lenf nodlarını tutabilirler. Lateral servikal metastazı olan grupta yapılan çalışmalarda nodal metastazın genellikle çok seviyeli olduğu (%80,7) ve santral kompartmanın da sıklıkla pozitif olduğu (%84,6) gösterilmiştir (21,22). Bu nedenle lateral servikal metastazı olanlarda santral kompartman diseksiyonunun rutin olarak yapılması önerilmektedir. İzole lateral servikal metastaz oranı ise düşüktür (%9,6).

Klinik çalışmaların çoğunda rekürrenslerin genellikle bölgesel lenf nodlarında olduğunu kanıtlanmıştır. On yıllık izlemde nodal rekürrens riski bazı serilerde %30-50 gibi yüksek oranlarda bulunmuştur. Başlangıçta nodal metastazı olan grupta nodal nüks oranları olmayanlardan daha yüksektir (%19 ve %2). Nodal nükslerin temel nedeninin başlangıç cerrahisinde gözden kaçan okült nodal metastaz olduğu kabul edilmektedir (8).

Lenf Nodu Metastazlarının Klinik Önemi ve Tedavisi

Diferansiye tiroid kanserlerinde en etkin tedavi yöntemi cerrahidir. Başlangıç cerrahisindeki temel hedefler primer tümörü, varsa ekstratiroidal hastalığı ve klinik olarak önemli sayılabilecek metastatik lenf nodlarını çıkartarak persistan/rekürren hastalık oranlarını en aza indirmek, gerektiğinde postoperatif radyoaktif iyot uygulamasını kolaylaştırmak, doğru risk değerlendirmesi ve evreleme yapmak olarak özetlenebilir (23). Lenf nodu metastazı varlığı persistan/rekürren hastalık yönünden en önemli bağımsız risk faktörü olduğundan varsa bölgesel nodal metastazların tespit edilerek başlangıç cerrahisi sırasında çıkartılması büyük önem taşır.

Bölgesel lenf nodu metastazlarının prognostik önemi ve optimal yönetimi konusunda tartışmalar sürmekle birlikte bulgular nodal metastaz ve lokal rekürrens sağkalımı olumsuz etkilediğini göstermektedir (24). Amerikan Tiroid Birliği (ATA) 2015 rehberinde nodal metastazlar konusundaki önemli değişiklik 5 ve daha az sayıdaki nodal mikrometastazların (<0,2 cm) düşük risk, ≥ 3 cm çaplı nodal metastazın yüksek risk ve diğerlerinin orta risk olarak sınıflandırılmasıdır (23). Lateral nodal metastazların ilk cerrahi sırasında kompartman usulü diseksiyonu konusunda görüş birliği vardır. Santral kompartmandaki nodal metastazların yönetimi daha tartışmalı bir konudur. ATA 2015 rehberinde santral kompartmanda klinik olarak nodal metastaz tespit edilenlere total tiroidektomi ile birlikte santral lenf nodu diseksiyonu önerilmektedir. Diğer yandan primer tümörü ileri evre (T3-T4) veya lateral servikalde klinik olarak tespit edilmiş nodal metastazı olanlarda veya bu bilgi daha sonraki tedaviyi belirlemekte kullanılacaksa proflaktik santral diseksiyon (tek veya çift taraflı) önerilmektedir (23).

İlk cerrahi sırasında tespit edilen tüm nodal metastazların cerrahi olarak çıkarılması önerilmekle birlikte nodal rekürrenslerin yönetiminde daha konservatif bir yaklaşım izlenmektedir. ATA 2015 rehberinde en kısa çapı santralde ≥ 8 mm ve lateral servikalde ≥ 10 mm nodal rekürrensler için kompartman usulü terapötik diseksiyon, daha küçük metastatik lenf nodları için ise aktif izlem önerilmektedir.

Preoperatif fizik muayenenin hem lateral hem de santral nodal metastazların belirlenmesinde yetersiz kaldığı bilinmektedir. Preoperatif nodal evrelemede en çok tercih edilen yöntem ultrasonografidir (USG). Lateral nodal metastazın değerlendirilmesinde USG'nin duyarlılığı %70-94, özgüllüğü ise %80-84 olarak rapor edilmiştir (25,26). Diğer yandan santral kompartmanın değerlendirilmesinde USG'nin rolü daha sınırlıdır. Tiroid bezinin kendisi ve multinodüler guatr varlığı santral kompartmanın değerlendirilmesini zorlaştırdığı gibi, kısa boyunlu ve ekstansiyonu kısıtlı ve obez hastalarda teknik olarak değerlendirme zordur. Kronik lenfositik tiroiditli olgularda santral kompartmanda benign hiperplastik lenf nodlarının varlığı da nodal değerlendirmeyi zorlaştıran faktörler arasında sayılabilir. Santral lenf nodlarının değerlendirilmesinde USG'nin özgüllüğü yüksek (%95) olmakla birlikte duyarlılığı (%52) düşüktür (27). Hem lateral hem de santral lenf nodlarının değerlendirilmesinde kullanılan USG kriterleri benzerdir. En güvenilir USG kriterleri kistik değişiklik, mikrokalsifikasyon, periferik veya kaotik kanlanma, tiroid

bezi ekosuna benzer şekilde eko artışı olarak sayılabilir. Lenf nodlarının değerlendirilmesinde yuvarlaklık indeksinin artışı, boyut ve ekojenik hilusun kaybı ise daha zayıf kriterler olarak kabul edilir (28).

Lateral servikal metastazların cerrahi tedavisi insizyonun genişletilmesini gerektirdiğinden preoperatif olarak nodal metastazın doğrulanması önemlidir. Lateral servikaldeki şüpheli lenf nodlarının araştırılmasında USG eşliğinde ince iğne biyopsisi ve yıkama sıvısında tiroglobulin (Tg) ölçümü standart incelemesidir. Bu yöntemlerin kombinasyonu tama yakın doğrulukla çalışır. Diğer yandan santral lenf nodlarına USG eşliğinde girişim yapmak lateral servikale kıyasla daha zordur. Santral lenf nodları genellikle daha küçük boyutlardadır ve biyopsi sırasında tiroid bezinden geçme olasılığı yüksek olduğundan Tg yıkama sonuçları yalancı pozitif olabilir. Santral kompartmana tiroidektomi kesisinden ulaşılabildiğinden ve cerrahi sırasında bu kompartman değerlendirilebildiğinden santraldeki şüpheli nodal metastazların preoperatif olarak doğrulanması lateral servikal kadar kritik bir konu değildir.

Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi Tiroid Kanserlerinin Yönetimine Katkı Sağlar mı?

Prognozları mükemmel olmakla birlikte papiller karsinomlarda bölgesel rekürrens sıktır. Nodal rekürrens nedeniyle daha yüksek riskler taşıyan tekrar cerrahiler ve tekrarlayan yüksek doz radyoaktif iyot tedavileri hastaların yaşam kalitesini önemli oranda bozar. Bu nedenle ilk cerrahi sırasında doğru bir nodal evreleme ve varsa tüm nodal metastazların cerrahi olarak çıkartılması konusunda çaba gösterilmelidir.

Diferansiye tiroid kanserlerinde makroskopik nodal metastazların terapötik boyun diseksiyonu ile tedavisi kabul görmüş olmakla birlikte klinik olarak negatif olan boyuna yaklaşım konusunda büyük farklılıklar vardır. Radyoaktif iyot tedavisinin kullanılmasında kısıtlamalar olan Japonya'da klinik olarak negatif olsa bile santral ve lateral servikalde proflaktik diseksiyonlar daha sık uygulanmaktadır. Lateral kompartmandaki okült nodal metastazların proflaktik cerrahi tedavisi Uzak Doğu dışında kabul gören bir yaklaşım değildir. Diğer yandan santral kompartmandaki okült nodal metastazın proflaktik cerrahisi deneyimin yüksek olduğu tüm merkezlerde sıkça uygulanan bir tekniktir. Lenf nodu diseksiyonunun başlıca riskleri hipoparatiroidi (%1-13), rekürren laringeal sinir paralizisi (%1-12), Horner sendromu (%0,8-1,0), spinal aksesuar sinir paralizisi (%0,7-1,0), şilöz fistül (%0,2-1,0), süperior laringeal sinir

hasarı ve skar olarak sayılabilir (29). En sık morbidite nedenlerinin santral kompartman diseksiyonunun yarattığı riskler olduğu söylenebilir.

Nodal metastaz için ilk istasyon sayılan santral kompartmanın profilaktik diseksiyonunun rekürren/persistan hastalığı ve postoperatif Tg değerlerini düşürdüğü konusunda önemli kanıtlar bulunmaktadır (30). Klinik nod negatif olgularda rutin santral lenf nodu diseksiyonunu savunan araştırmacıların temel argümanları santralde okült nodal metastaz olasılığının yüksek olması, preoperatif ve intraoperatif olarak santral nodal metastazın belirlenmesi için ideal bir yöntemin bulunmaması, bölgesel nükslerin büyük bir kısmının santral lenf nodlarında gerçekleşmesi ve santral kompartmanda reoperasyonların daha zor ve daha riskli olmasıdır. İlave olarak santral diseksiyon yapılan grupta evreleme daha doğru yapılabilecek, postoperatif Tg değerleri daha düşük olduğundan gereksiz iyot tedavilerinden kaçınılabilecek ve izlem kolaylaşacaktır.

Onkolojik cerrahi perspektifiyle bakıldığında santral lenf nodu diseksiyonu tiroid kanserleri için makul bir yaklaşım olarak görülse de rutin olarak yapılmasına morbiditeyi artırması nedeniyle karşı çıkılmaktadır. Profilaktik diseksiyona karşı görüşün temel argümanı özellikle deneyimsiz merkezlerde rutin santral diseksiyonun yaratacağı morbiditenin potansiyel olarak metastatik santral lenf nodlarının geride bırakılmasının yaratacağı risklerden daha büyük olmasıdır. Okült santral metastazların önemli bir kısmı izlem sırasında hiçbir zaman klinik bir hastalık haline gelmeyebileceğinden rutin diseksiyonun yaratacağı riskler rekürren hastalık tespit edilenlerle sınırlanmış olacaktır. Rutin santral diseksiyon yapılan grupta rekürren sinir hasarı total tiroidektomi grubundan farklı olmamakla birlikte geçici (%8 ve %14) ve kalıcı hipoparatiroidi (%0 ve %4) oranları daha yüksek bulunmuştur (31). Bizim serimizde de rutin santral diseksiyon yapılan 199 hasta, total tiroidektomi yapılan 130 hasta ile karşılaştırıldığında morbidite yönünden temel farklılık geçici (%15,5 ve %2,3) ve kalıcı (%1,5 ve %0) hipoparatiroidi olarak görünmektedir (32). Güncel tiroid cerrahisinde rekürren sinirin görülüp korunması standart yöntem olduğundan iki grupta farklılık izlenmemesi beklenen bir durum olarak kabul edilebilir.

Genel SLNB konseptini tiroid kanserleri yönünden ele alırsak yöntemin temel amacı rutin santral nodal diseksiyondan fayda görecektir hasta grubunu belirleyerek diğerlerinde diseksiyonun yaratacağı risklerden kaçınmaktır. SLNB pozitif bulunan hastalarda primer cerrahi sırasında santral boyun diseksiyonu tamamlanmış

olacağından re-operasyonların doğuracağı daha yüksek riskten kaçınılmış olacaktır.

Tiroid kanseri yönünden SLNB'de yanıt aranması gereken sorular şöyle sıralanabilir:

- SLNB için ideal yöntem nedir?

- SLNB okült nodal metastazı belirlemede yeterince güvenilir midir?

- Santral kompartmanda SLNB yapmak profilaktik diseksiyona kıyasla daha az mı risk içerir?

- Lateral servikal bölgede SLNB nasıl yönetilmelidir?

SLNB için İdeal Yöntem Nedir

Tiroid kanserlerinde SLNB tekniğinin Keleman ve ark. tarafından ilk kez tanımlanmasından bu yana yönetime ilişkin bazı değişiklikler yapılmıştır (8). Bu değişiklikler genel olarak hasta seçimi, kullanılan boya/partikül veya radyofarmasötik tipi, kullanılan enjeksiyon volümü, enjeksiyon yeri, enjeksiyon zamanı ve SLN'nin değerlendirilmesi tekniğine ilişkindir.

Teknik değerlendirmeye geçmeden önce tartışılması gereken en önemli konu hasta seçimidir. SLNB, lateral nodal metastazı olan veya santral nodal metastaz olasılığı yüksek olan hasta grubunda gereksiz kabul edilebilir. Yöntem hem tek hem multifokal tümörlerde kullanılmıştır. Ancak, multifokal ve bilateral tümörlerde her bir tümör için ayrı enjeksiyon yapma gereksinimi SLN sayısının artması ve santral kompartmanda profilaktik diseksiyona yakın bir işlem yapma sonucunu doğurabilir. Multifokal tümörlerde nodal metastaz riski de artmış olduğundan profilaktik diseksiyon da geçerli bir seçenek olarak kabul edilebilir. Bu nedenle, SLNB tekniği sitolojik olarak kanıtlanmış ve USG'de yüksek multifokalite şüphesi olmayan, klinik ve USG incelemede NO olarak değerlendirilen, uzak metastazı olmayan ve daha önce lenfatik akımı etkileyecek servikal bir cerrahi geçirmemiş hastalar için daha uygun olabilir.

SLNB'de en sık kullanılan ajanlar metilen mavisi (%2), izosülfan mavisi (%2) ve patent mavi (%0,5-2,5) gibi vital mavi boyalardır. Rozanilin boyaları kozmetik, kağıt ve tekstil gibi ticari ürünlerde bulunduğu hastalarda izosülfan mavisine karşı duyarlılık gelişmiş olma olasılığı diğer boyalardan yüksektir. Muhtemelen bu nedenle izosülfan mavisine karşı alerjik reaksiyonlar (%2) diğer boyalara kıyasla daha sıktır. Metilen mavisi daha ucuz olduğundan daha sık tercih edilir (33). Boya kullanımında tatuaj ve nekroz gibi istenmeyen etkiler de söz konusudur. Son zamanlarda lenfatik haritalama amacıyla boyalara alternatif olarak karbon nanopartiküller de kullanılmaya başlanmıştır. Ortalama çapları 150 nm

olan karbon nanopartiküller, 20-50 nm çaplı kapillerler içine giremeyecek kadar büyük, 120-500 nm çaplı lenfatik damarlara girebilecek kadar küçüktürler. Enjekte edildiklerinde boyalar gibi onlar da hızla lenfatikler içine girerek lenf nodlarını siyaha boyarlar (34).

Tiroid kanserlerinde yapılan SLNB çalışmalarının büyük bir kısmı boylarla gerçekleştirilmiş olup az sayıda çalışmada radyokolloidler veya kombine yöntem kullanılmıştır. En sık kullanılan radyofarmasötikler Tc-99m işaretli tin kolloid, sülfür kolloid ve nanokolloiddir.

Tercih edilen enjeksiyon volümü boylar için 0,1-2 mL, radyokolloidler için ise 0,1-0,5 mL (4-20 MBq) arasında değişmekle birlikte genel olarak düşük volüm (0,1-0,3 mL) tercih edilir (33).

Enjeksiyon intratümöral veya peritümöral yapılabilir. Peritümöral enjeksiyonlarda genel olarak tercih edilen birden fazla kadrandan peritümöral enjeksiyon yapılmasıdır. Her iki enjeksiyon tekniğinde de SLN tespit edilme oranları yeterince yüksektir.

Boya enjeksiyonu cerrahi sırasında yapılır. Strap kaslar ayrıldıktan sonra lenfatik akımı değiştirebileceğinden gereksiz diseksiyondan olabildiğince kaçınarak enjeksiyon yapılır. Yaklaşık 1 dk. beklenir ve boyanan lenfatik kanallar santral kompartmanda takip edilerek boyalı lenf nodları intraoperatif inceleme için eksize edilir. Ardından tiroidektomi yapılır ve santral kompartmanda başka boyalı lenf nodu olup olmadığına bakılır. İlk enjeksiyon sonrası boyalı lenf nodu bulunamazsa tiroidektomi sonrası santral kompartman yeniden değerlendirilir. Radyokolloidler kullanımı boyadan farklıdır. Enjeksiyon preoperatif olarak USG eşliğinde yapılır. Enjeksiyondan hemen sonra gama kamerada dinamik lenfosintigrafi yapılarak sıcak lenf nodları araştırılır. Anterior ve oblik görüntülerle lenfatik akımın önce hangi lenf noduna ulaştığını ve en yoğun lenfatik akımı alan lenf nodu belirlenir. SPECT/BT sistemlerinin kullanımı diğer uygulamalarda olduğu gibi yöntemin duyarlılık ve özgüllüğünü artırır. Enjeksiyon preoperatif olarak yapıldığından cerrahiye bağlı lenfatik hasar ve lenfatik akımda değişme beklenmez. Lenfosintigrafinin bir avantajı da santral kompartman dışındaki sentinel nodları tespit edebilmesidir. Radyokolloidler kullanıldığında teknik olarak enjeksiyon bölgesindeki yoğun aktiviteden kurtulmak amacıyla önce tiroidektomi yapılır. Sonra Tc-99m gama foton enerjisine ayarlanmış intraoperatif gama probe ile en sıcak lenf nodu bulunur. Bu lenf nodu ile birlikte aktivitesi bu lenf nodunun %10'undan fazla olan lenf nodları da sentinel kabul edilerek çıkartılır (35). Intraoperatif incelemede genel olarak sentinel nodların

yarısı frozen inceleme için kalan yarısı ise histopatolojik inceleme için ayrılır.

Özetle teknik olarak radyokolloidler boylara kıyasla daha avantajlıdır. En iyi sonuçlar doğal olarak boya ve radyokolloidler kombinasyonu ile elde edilebilir. Boyaların temel avantajı ise ucuz olmaları ve doğrudan cerrah tarafından intraoperatif kullanılabilme kolaylığıdır.

SLNB Okült Nodal Metastazı Belirlemede Yeterince Güvenilir midir?

Tiroid kanserlerinde SLNB tekniğine ilişkin ideal çalışma sayısı sınırlıdır. SLNB tekniğinin temel amacı santral diseksiyon yapılması gereken hastaların belirlenmesi olduğundan en önemli kalitatif belirleyici yalancı negatiflik oranıdır. Bunun için yöntemin altın standart kabul edilen kontrol boyun diseksiyonu ile karşılaştırılması gereklidir. Kontrol boyun diseksiyonu tüm çalışmalarda yapılmamış olduğundan yalancı negatiflik oranları hepsinde belirlenememiştir.

Radyokolloidler kullanılarak yapılan 99 hastalık bir seride 98 hastada en az bir SLN vizüalize edilebilmiştir. SLN görüntülenen 98 olgunun %17,3'ünde tek SLN, %32,7'sinde iki SLN, %50'sinde ise 3 veya daha fazla SLN tespit edilmiştir. SLN hemen tüm olgularda ipsilateral santral kompartman yerleşimlidir. SLN metastazı bulunan 48/98 hastanın %67'sinde (32/48) en sıcak lenf nodu pozitifken, %33'ünde (16/48) ikinci veya üçüncü en sıcak noddan metastaz saptanmıştır (35). Aynı grubun mavi boya ve intratümöral enjeksiyon ile yaptığı 153 olguluk seride ilginç bir bulgu olarak 4 hastada normal paratiroid bezi, 3 hastada ise fibroadipöz doku boyanmış ve yanlışlıkla eksize edilmiştir (yalancı pozitif). Mavi negatif SLN tespit edilen %30,1 hastanın (46/153) 7'sinde (%15,2) ise takipte mikrometastaz saptanmıştır (36).

Tiroid kanserlerinde SLNB yöntemine ilişkin iki sistematik derleme ve meta-analiz sonuçlarından kısaca bahsetmek istiyoruz. İlk meta-analizde boya ve radyokolloid kullanılan çalışmalar birlikte değerlendirilmiştir. Buna göre SLN tespit edilme oranı ortalama %86,3 (mavi boya %83,7, radyokolloid %98,4) olarak bulunmuştur. SLNB'de metastaz oranı ortalama %42,9 olarak bildirilmiş olup olguların %60,5'inde diseksiyon materyalinde ek nodal metastaz tespit edilmiştir. Yalancı negatiflik oranı mavi boyada %7,7; radyokolloidde %16, kombine teknikte ise %0'dır. Çalışmaların heterojenitesine karşın genel olarak SLNB tekniğinin yalancı negatiflik oranlarının yüksek olduğu söylenebilir (33). Yalancı negatiflik oranı yüksek olduğundan bazı araştırmacılar sentinel nodun tümör

içerip içermemesine bakmaksızın sentinelin bulunduğu kompartmana (ipsilateral santral veya lateral) diseksiyon yapılmasını önermektedir.

Bahse değer ikinci meta-analiz ise sadece radyonüklid yöntemin kullanıldığı çalışmaları değerlendirmeye almıştır (37). Radyoaktif rehberli yöntemlerde intraoperatif SLN tespit edilme oranı %92,1 olarak hesaplanmıştır. SLN olguların %53,1'inde santral kompartmanda, %26,2'sinde lateral kompartmanda, %2,3'ünde hem lateral hem santral kompartmanda, %1,9'unda ise kontralateral kompartmanda bulunmuştur. Radyokolloidler ile yapılan çalışmalarda da yalancı negatiflik oranı diğer meta-analizde olduğu gibi yüksek (%25,4) bulunmuştur.

SLNB tekniğinde santral diseksiyon kararı intraoperatif inceleme sonucuna dayanır. Tiroid kanserlerinde nodal metastazın intraoperatif değerlendirilmesine ilişkin deneyim sınırlı olmakla birlikte mavi boya ile yapılan 300 olguluk çalışmada frozen incelemenin duyarlılığı %68,8, özgüllüğü %100, pozitif belirleyici değeri %100 ve negatif belirleyici değeri %94,4 olarak bulunmuştur. Bu seride %14,3 olguda pozitif SLN bulunmuş olup %23,3 olguda intraoperatif frozen inceleme yalancı negatif olarak değerlendirilmiştir. Global analizde yalancı negatiflik oranları yüksek olmakla birlikte SLN frozen incelemede negatifse santral kompartman %94,4 hastada takip incelemede de negatif olarak bulunmuştur. Bu oranın yüksek olmasının nedeni yalancı negatif olguların bir kısmında sentinel nod dışında metastatik lenf nodu tespit edilmemiş olmasından kaynaklanmaktadır. Bu sonuçlar SLN metastatik olduğunda santral diseksiyon kararının doğru olduğunu göstermekle birlikte diseksiyon yapmama kararının negatif frozen incelemeye dayandırılması konusunda dikkatli olunması gerektiğini göstermektedir (38,39).

Sonuç olarak mavi boya kullanılan tekniklerde lateral kompartman yerleşimli sentinel nodların bulunması mümkün değildir. Hem boya hem de radyonüklid kullanılan çalışmalarda yalancı negatiflik oranı kabul edilemeyecek kadar yüksek görünmektedir.

Santral Kompartmanda SLNB Yapmak Profliktif Diseksiyona Kıyasla Daha Az mı Risk İçerir?

Tiroid cerrahisinde morbiditeyi belirleyen en önemli faktörün deneyim olduğu söylenebilir. Deneyimli merkezlerde rutin santral kompartman diseksiyonunun total tiroidektomiye kıyasla rekürren sinir paralizisi yönünden daha büyük risk taşımadığını

ancak geçici/kalıcı hipoparatiroidi riskinin arttığını daha önce vurgulamıştık. Hipoparatiroidinin temel nedeni paratiroid bezlerinin istenmeden çıkartılması veya diseksiyon sırasında iskemiye maruz kalmalarıdır. Mavi boya kullanılan bir seride sınırlı sayıda da olsa paratiroid bezlerinin boyandığı ve istenmeden çıkartıldığı rapor edilmiştir (36).

SLNB tekniği santral kompartmanda sınırlı da olsa cerrahi bir işlem yapılmasını gerektirir ve deneyimli merkezler için bile öğrenme eğrisi olan ileri cerrahi bir uygulamadır. Dünya genelinde tiroid kanseri cerrahisinin yaklaşık %80'inin düşük volümlü (<10/yıl olgu) veya orta volümlü (10-100/yıl olgu) cerrahlar tarafından gerçekleştirildiği dikkate alındığında SLNB tekniğinin bu grupta total tiroidektomiden daha yüksek morbidite riski oluşturması muhtemeldir.

Sonuç olarak SLNB tekniği santral diseksiyona kıyasla daha az invaziv görünmekle birlikte SLN pozitif bulunduğunda santral diseksiyon yapılması gerekeceğinden tekniğin santral diseksiyon konusunda yetkin cerrahlar tarafından gerçekleştirilmesi beklenir. Yüksek volümlü cerrahlar yönünden rutin santral diseksiyonun da düşük morbidite içerdiği zaten bilinmektedir.

Lateral Servikal Bölgede SLNB Nasıl Yönetilmelidir?

Klinik ve sonografik olarak N0 değerlendirilen bir olguda sadece sentinel nod lateral servikalde yerleşimli diye lateral servikal diseksiyon yapılması ancak bir araştırma konusu olduğunda kabul edilebilir bir yaklaşımdır. Lateral servikal diseksiyon daha büyük bir insizyon gerektirir ve kozmetik sonuçları tiroidektomiden daha kötüdür. Cerrahi süresinin uzaması yanında lateral servikal diseksiyonun spinal aksesuar sinir paralizisi ve şilöz fistül gibi kendine özgü morbiditesi söz konusudur.

Lateral kompartmandaki sentinel nodlar sadece radyokolloid yöntem ve lenfosintigrafi ile ortaya konabilmektedir. Çalışmalar sentinel nodun olguların %26,2'sinde izole olarak lateral servikalde yerleşimli olduğunu göstermektedir (37). Bu oran SLNB tekniği kullanılmadan önce tahmin edilemeyecek kadar yüksektir. Yani, nodal metastazı olan olguların yaklaşık 1/4'ünde metastatik lenf nodunun izole olarak lateral servikalde olma olasılığı mevcuttur. Lateral servikal yerleşimli sentinel nodların nasıl yönetileceği konusunda kesin öneri yoktur. Ancak, lenfosintigrafide tespit edilen lateral yerleşimli sentinel nodların iğne biyopsisi ve yıkama sıvısında Tg ölçümü ile ileri incelemesi ve

lateral servikal diseksiyonun kanıtlanmış nodal hastalıklı olgularla sınırlı tutulması mantıklı bir yaklaşım olabilir.

Sonuç

SLNB tekniği tiroid kanserlerinde nodal diseksiyon gerektiren okült nodal metastatik olguların ayırt edilmesini amaçlamaktadır. Günümüze kadar elde edilen veriler değerlendirildiğinde tekniğin yalancı negatiflik oranlarının kabul edilemeyecek kadar yüksek olduğu anlaşılmaktadır. Bu nedenle SLNB'nin yakın gelecekte profilaktik diseksiyonun yerini alması mümkün görünmemektedir. Ancak, şu ana kadar yapılan SLNB çalışmalarının tiroid bezinin lenfatik yapısını daha iyi kavramamıza önemli katkılar sağladığını söyleyebiliriz. Tekniğin tiroid kanseri yönetiminde kendine bir yer bulup bulamayacağına karar vermek için daha geniş serilerde çalışmalara gereksinim vardır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Gould EA, Winship T, Philbin PH, Kerr HH. Observations on a "sentinel node" in cancer of the parotid. *Cancer* 1960;13:77-78.
- Morton DL, Wen DR, Wong JH, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992;127:392-399.
- Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg*. 1994;220:391-398.
- Little AG, DeHoyos A, Kirgan DM, Arcomano TR, Murray KD. Intraoperative lymphatic mapping for non-small cell lung cancer: the sentinel node technique. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;117:220-224.
- Makar AP, Scheistroen M, van den Weyngaert D, Tropé CG. Surgical management of stage I and II vulvar cancer: the role of the sentinel node biopsy. Review of literature. *Int J Gynecol Cancer* 2001;11:255-262.
- Pitman KT, Johnson JT, Edington H, et al. Lymphatic mapping with isosulfan blue dye in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;124:790-793.
- Saha S, Wiese D, Badin J, et al. Technical details of sentinel lymph node mapping in colorectal cancer and its impact on staging. *Ann Surg Oncol* 2000;7:120-124.
- Kelemen PR, Van Herle AJ, Giuliano AE. Sentinel lymphadenectomy in thyroid malignant neoplasms. *Arch Surg* 1998;133:288-292.
- Rettenbacher L, Sungler P, Kässmann H, Galvan G, Strasser L. Sentinel lymphadenectomy in papillary thyroid carcinoma by means of preoperative lymph node scintigraphy and intraoperative gamma probe measurement. *Nuklearmedizin* 2000;39:N54-55.
- Dixon E, McKinnon JG, Pasiaka JL. Feasibility of sentinel lymph node biopsy and lymphatic mapping in nodular thyroid neoplasms. *World J Surg* 2000;24:1396-1401.
- Pelizzo MR, Boschin IM, Toniato A, et al. The sentinel node procedure with Patent Blue V dye in the surgical treatment of papillary thyroid carcinoma. *Acta Otolaryngol* 2001;121:421-424.
- Grodski S, Cornford L, Sywak M, Sidhu S, Delbridge L. Routine level VI lymph node dissection for papillary thyroid cancer: surgical technique. *ANZ J Surg* 2007;77:203-208.
- Robbins KT, Shaha AR, Medina JE, et al. Committee for Neck Dissection Classification, American Head and Neck Society. Consensus statement on the classification and terminology of neck dissection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;134:536-538.
- Nam-Goong IS, Kim HY, Gong G, et al. Ultrasonography-guided fine-needle aspiration of thyroid incidentaloma: correlation with pathological findings. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;60:21-28.
- Chow SM, Law SC, Chan JK, Au SK, Yau S, Lau WH. Papillary microcarcinoma of the thyroid-Prognostic significance of lymph node metastasis and multifocality. *Cancer* 2003;98:31-40.
- Grebe SK, Hay ID. Thyroid cancer nodal metastases: biologic significance and therapeutic considerations. *Surg Oncol Clin N Am* 1996;5:43-63.
- Ito Y, Uruno T, Nakano K, et al. An observation trial without surgical treatment in patients with papillary microcarcinoma of the thyroid. *Thyroid* 2003;13:381-387.
- Hay ID, Grant CS, van Heerden JA, Goellner JR, Ebersold JR, Bergstralh EJ. Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 535 cases observed in a 50-year period. *Surgery* 1992;112:1139-1146.
- Qubain SW, Nakano S, Baba M, Takao S, Aikou T. Distribution of lymph node micrometastasis in pN0 well-differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 2002;131:249-256.
- Arturi F, Russo D, Giuffrida D, et al. Early diagnosis by genetic analysis of differentiated thyroid cancer metastases in small lymph nodes. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1638-1641.
- Roh JL, Kim JM, Park CI. Lateral cervical lymph node metastases from papillary thyroid carcinoma: pattern of nodal metastases and optimal strategy for neck dissection. *Ann Surg Oncol* 2008; 15:1177-1182.
- Roh JL, Kim JM, Park CI. Central cervical nodal metastasis from papillary thyroid microcarcinoma: pattern and factors predictive of nodal metastasis. *Ann Surg Oncol* 2008;15:2482-2486.

23. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016;26:1-133.
24. Hughes CJ, Shaha AR, Shah JP, Loree TR. Impact of lymph node metastasis in differentiated carcinoma of the thyroid: a matched-pair analysis. *Head Neck* 1996;18:127-132.
25. Hwang H, Orloff L. Efficacy of preoperative neck ultrasound in the detection of cervical lymph node metastasis from thyroid cancer. *Laryngoscope* 2011;121:487-491.
26. Lee D, Ji Y, Sung E, et al. Roles of ultrasonography and computed tomography in the surgical management of cervical lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma. *Eur J of Surg Onc* 2013;39:191-196.
27. Kouvaraki MA, Shapiro SE, Fornage BD et al. Role of preoperative ultrasonography in the surgical management of patients with thyroid cancer. *Surgery*. 2003;134:946-954.
28. Leboulleux S, Girard E, Rose M, et al. Ultrasound criteria of malignancy for cervical lymph nodes in patients followed up for differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3590-3594.
29. Kim MK, Mandel SH, Baloch Z, et al. Morbidity following central compartment reoperation for recurrent or persistent thyroid cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130:1214-1216.
30. Lee J, Song Y, Soh EY. Central lymph node metastasis is an important prognostic factor in patients with papillary thyroid microcarcinoma. *J Korean Med Sci* 2014;29:48-52.
31. Henry JF, Gramatica L, Denizot A, Kvachenyuk A, Puccini M, Defechereux T. Morbidity of prophylactic lymph node dissection in the central neck area in patients with papillary thyroid carcinoma. *Langenbecks Arch Surg* 1998;383:167-169.
32. AydinOU, Soylu L, OzbasS, et al. The risk of hypoparathyroidism after central compartment lymph node dissection in the surgical treatment of pT1, N0 thyroid papillary carcinoma. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016;20:1781-1787.
33. Balasubramanian SP, Harrison BJ. Systematic review and meta-analysis of sentinel node biopsy in thyroid cancer. *Br J Surg* 2011;98:334-344.
34. Wang L, Yang D, Lv JY, Yu D, Xin SJ. Application of carbon nanoparticles in lymph node dissection and parathyroid protection during thyroid cancer surgeries: a systematic review and meta-analysis. *Onco Targets Ther* 2017;10:1247-1260.
35. Pelizzo MR, Toniato A, Sorgato N, Losi A, Torresan F, Merante Boschini I. 99Tc nanocolloid sentinel node procedure in papillary thyroid carcinoma: our mono-institutional experience on a large series of patients. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2009;29:321-325.
36. Rubello D, Nanni C, Merante Boschini I, et al. Sentinel lymph node (SLN) procedure with patent V blue dye in 153 patients with papillary thyroid carcinoma (PTC): is it an accurate staging method? *J Exp Clin Cancer Res* 2006;25:483-486.
37. Portinari M, Carcoforo P. Radioguided sentinel lymph node biopsy in patients with papillary thyroid carcinoma. *Gland Surg* 2016;5:591-602.
38. Jozaghi Y, Richardson K, Anand S, et al. Frozen section analysis and sentinel lymph node biopsy in well differentiated thyroid cancer. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2013;11:42-48.
39. Amir A, Payne R, Richardson K, Hier M, Mlynarek A, Caglar D. Sentinel lymph node biopsy in thyroid cancer: it can work but there are pitfalls. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2011;145:723-726.



Sentinel Lenf Nodu Uygulamalarında Hasta ve Personel Radyasyon Maruziyeti

Patient and Personnel Radiation Exposure in Sentinel Lymph Node Practice

Mine Şencan Eren¹, Recep Bekiş²

¹Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sağlık Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Kars, Türkiye

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Sentinel lenf nodu görüntülemesi en sık meme kanseri, deri kanserleri ve baş-boyun kanserlerinde bölgesel evreleme aşamasında kullanılan bir yöntemdir. Son zamanlarda jinekolojik tümörlerde de kullanımı artmıştır. Sentinel lenf nodunun tespiti mavi boya ve/veya radyokolloid yöntemlerle yapılmaktadır. Radyokolloid yöntemlerle sentinel lenf nodu görüntülemesi yapılırken çeşitli radyofarmasötikler kullanılmaktadır. Burada amaç tümör bulunan alana farklı teknikler ile enjeksiyon yapıp lenfatik akımı görüntüleyerek, lezyona en yakın ve kanser hücrelerinin ilk drene olacağı lenf nodunu göstermektir. Enjeksiyon esnasında hasta, nükleer tıp çalışanı, operasyon esnasında cerrah, hemşire ve anestezi uzmanı ile eksize edilen lenf nodunu inceleyen patolojik da dahil olmak üzere hasta ile yakın temasta olan çalışanların verilen radyoaktif maddeye maruz kalması söz konusudur. Maruz kalınan radyasyon dozunu ölçmek için çeşitli yöntemler mevcuttur. Bu derlemede amacımız bu konuda yapılmış olan çalışmalarını gözden geçirip hasta ve personelin radyasyon maruziyeti ile ilgili genel bir değerlendirme yapmaktır.

Anahtar Kelimeler: Sentinel lenf nodu, radyasyon dozimetri, radyasyon güvenliği

Abstract

Sentinel lymph node imaging is the method used for regional staging most commonly in breast cancer, skin cancer, as well as head and neck cancer. Recently, it has also been used in gynecologic tumors. Detection of the sentinel lymph node is done by blue dye and/or radiocolloid methods. When sentinel lymph node imaging is performed by radiocolloid methods, various radiopharmaceuticals are used. Herein, by injecting using different techniques into the tumor area and imaging the lymphatic flow, we aimed to show the lymph node which is closest to the lesion and the cancer cell will be first drained to. Patients and nuclear medicine workers during the injection, as well as nurse, surgeon, and the anesthetist during the operation, including the pathologist who is examining the excised lymph node and the staff in close contact with the patient are exposed to the radioactive substance. There are various methods for measuring the dose of radiation being emitted. In this review, our aim was to assess the studies done in this regard and to make a general assessment of the radiation exposure of patients and staff.

Keywords: Sentinel lymph node, radiation dosimetry, radiation safety

Giriş

Sentinel lenf nodu (SLN) görüntülemesi en sık meme kanseri, deri kanserleri ve baş-boyun kanserlerinde operasyondan hemen önce bölgesel evreleme aşamasında kullanılan lenfatik ağ yapısına dayanan bir görüntüleme yöntemidir (1,2,3,4,5). Son zamanlarda

jinekolojik ve ürolojik tümörlerde de kullanımı artmıştır (6). SLN tespiti iki şekilde yapılmaktadır; özel boyaların kullanıldığı mavi boya yöntemi ve radyokolloidlerin kullanıldığı radyokolloid yöntemi. Radyokolloid yöntem ile SLN görüntülemesinde koloidal partiküller yapıdaki radyofarmasötikler lenf kanalları ile lenf nodlarına taşınarak orada makrofajlar tarafından

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Mine Şencan Eren, Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sağlık Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Kars, Türkiye

Tel.: +90 474 225 01 06 - 8064 **E-posta:** minesencan67@myynet.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-2642-4325

©Telif Hakkı 2017 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

tutulmaktadır. Bu işlemde radyoaktif madde olan Tc-99m perteknetat ile işaretli bir çok partiküler yapıda farmasötik ajan kullanılmaktadır (2,7). Radyofarmasötik ajanla çalışıldığından işlemi yapan doktor haricinde hasta ve hasta ile teması olanlar da (hastayı opere eden cerrah, ameliyathane hemşiresi, anestezi ve patolog) radyasyona maruz kalmaktadır. Radyasyon ile çalışılan ortamlar için ulusal ve uluslararası atom enerjisi kurumları tarafından radyasyon güvenliği önerileri ve doz sınırları belirlenmiştir. Bu öneriler içinde radyasyon güvenliğini sağlamak için ALARA (As Low As Reasonably Achievable) prensibi kullanılarak mümkün olan en az dozun alınması sağlanmaya çalışılır (8,9,10).

SLN biyopsisi uygulamalarında radyasyon çalışanı dışındaki personelin ve hastaların radyasyonla yakın ilişkide olması hem hasta açısından hem de personel açısından düşüğe olsa risk teşkil ettiğinden hasta ve hasta ile teması olan çalışanların aldığı dozlarla ilgili literatürde çalışmalar yapılmıştır (11,12,13). Bu konuda yapılan çalışmalar ve deneyimlerimiz eşliğinde yazılan bu derlemede; radyasyon güvenliği hakkında genel bilgilere vurgu yaparak hasta ve personelin radyasyon güvenliği hakkında değerlendirme yapılmıştır.

Radyasyon ve Olası Riskler

Nükleer tıp tetkikleri bilindiği gibi radyofarmasötik adı verilen radyoaktif bir madde ve farmasötik bir ajanın bağlanması ile elde edilen maddeler ile yapılmaktadır. Unstabil bir atom, stabil hale gelirken farklı enerji türleri yayar. Yayılan bu enerjilere radyasyon denmektedir. Parçacık veya elektromanyetik dalga yapısındaki bu radyasyon atomlarla etkileştiğinde atomları yüklü hale getirirse iyonlaştırıcı radyasyon adını alırken, atomları iyonlaştırmada yeterli enerjiye sahip değilse iyonlaştırıcı olmayan radyasyon adını alır (14). İyonlaştırıcı radyasyon tipleri; alfa parçacıkları, beta parçacıkları, nötron veya gama ışınları ve X ışınlarıdır.

Örneğin I-131'in iki adet beta enerjisi [333-606 kilo elektron volt (keV)] ve dört adet gama enerjisi [80-284-364-637 keV] mevcut iken, Tc-99m perteknetat'ın üç gama enerjisi vardır. Onların enerjileri de sırayla 2-140-142 keV'dir.

Yapılan çalışmalar radyasyonun biyolojik etkilerinin olduğunu ortaya koymuştur. Bunlar sitokastik ve deterministik etkiler olmak üzere iki grupta incelenmiştir (15,16,17,18).

Deterministik etkiler; radyasyona maruz kalınır kalınmaz oluşan erken etkiler olarak tanımlanır. Deterministik etkide belli bir eşik doz mevcuttur.

Bunlar akut radyasyon sendromu, katarakt ve kısırlık olarak sınıflandırılmıştır. Akut radyasyon sendromu oluşması için belirlenen doz 250 mSv civarındadır (19).

Eğer alınan doz 3 Sv düzeyinde ise hematopoetik sistemde oluşan etkiler sonucunda 60 gün içinde ölüm gerçekleşir. 10 Sv üzerinde doz maruziyeti gastrointestinal sendrom oluşturur ve 10 gün içinde ölüm gerçekleşir. 100 Gy civarında alınan doz santral sinir sistemi veya serebrovasküler sendrom oluşturmaktadır (19).

Katarakt oluşumu 0,6-1,5 Gy civarında oluşmaktadır. Erkeklerde geçici kısırlık 0,15 Sv, kalıcı kısırlık ise 3,5 Sv dozlarında oluşurken, kadınlarda kısırlık 2,5-6 Sv düzeyinde doz alındığında oluşmaktadır (19).

Sitokastik etkiler ise; radyasyona maruz kalındıktan yıllar sonra ortaya çıkan etkiler olup, gelişmesinde herhangi bir eşik doz bildirilmemiştir.

Sitokastik etkiler; tiroid kanseri, deri kanseri gibi kanserler ve genetik etkiler olarak sınıflandırılır (19).

Sitokastik etkiler içinde değerlendirilen kanserler spontan olabileceği gibi radyasyonun neden olduğu mutasyona da bağlı olabilir (19).

Radyasyon Güvenliği ve Eşik Dozları

Radyasyon güvenliği belli kurallara bağlıdır. Radyasyona maruz kalan çalışanların ALARA prensibini benimsemesi ve alınacak dozu azaltması gerekmektedir. SLN görüntülemesi yapılırken ve hasta ile teması olan diğer sağlık çalışanların (cerrah, hemşire, anestezi ve patolog) maruz kaldıkları radyasyon dozunu azaltmak için bazı önlemlerin alınması çok önemlidir (8,9,10).

Hasta ile temasın en kısa sürede tutulması ve hasta ile araya mesafe koymak, maruz kalınacak radyasyon dozunu önemli derecede azaltır. Bununla birlikte hasta ile temas durumunda kurşun koruyucular (önlük, gonad ve tiroid koruyucuları vb.) kullanılarak alınan radyasyon miktarı düşürülebilir (10). Ancak hastaya radyofarmasötik enjeksiyonu ve operasyon işlemi uzaktan yapılamaz. Bu nedenle en önemli koruyucu unsur kurşun koruyucuların kullanılmasıdır. Kurşun önlüklerin kalınlığı arttıkça geçirgenlik de azalmaktadır.

Yaklaşık 140 kVp'lik X ışınından 0,50 mm'lik kurşun %93,4 koruma sağlamaktadır (20). Yapılmış olan araştırmalar sonucunda radyasyon çalışanları ve halkın alacağı radyasyon doz limitleri belirlenmiştir.

Buna göre radyasyon çalışanları ardışık 5 yıllık ortalama 20 mSv, bir yıl içinde ise 50 mSv etkin doz olabilir. Eşdeğer deri dozu ise 500 mSv/yıldır. Göz merceği için yıllık 150 mSv'dir. Halkın alacağı etkin doz yıllık 1 mSv, bir

yıl içinde toplam 5 mSv olarak bildirilmiştir. Halkın alacağı eşdeğer deri dozu ise 50 mSv/yıl olarak bildirilmiştir (10, 11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21).

SLN Biyopsisinde Kullanılan Radyasyon Dozu

SLN biyopsisinde (SLNB) kullanılan radyofarmasötiklerde Mo-99/Tc-99m jeneratöründen elde edilen yarı ömrü 6 saat olan 140 keV enerjiye sahip gama enerjili Tc-99m perteknetat kullanılmaktadır.

Uygulama öncesi Tc-99m perteknetat nanokolloid, sülfür kolloid, rhenium sülfid gibi bazı partiküler ajanlar ile kimyasal olarak bağlanarak hastaya verilmektedir (6,7,8,9, 10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22).

Literatürde hastaya verilen dozlar 1 mCi (37 MBq)-10 mCi (370 MBq) arasında olabildiği gibi 0,5-2 mCi arasında aktivite verildiğini bildiren yayınlarda mevcuttur (23,24,25,26,27,28,29).

SLNB'de Hasta ve Sağlık Çalışanlarının Maruz Kaldığı Radyasyon Dozları

SLN görüntülemesinde düşük doz radyoaktif madde ile çalışılsa bile hasta ile teması olanlar radyasyona maruz kalmaktadır (6). Maruz kalınan radyasyon dozları Termoluminosan Dozimetri (TLD) veya Geiger Müller (GM) cihazı ile ölçülmektedir (11,12). Literatürde SLNB uygulamalarında hasta ve sağlık çalışanlarının maruz kaldığı radyasyon dozlarını saptayan bir çok çalışma yapılmıştır.

SLNB Yapılan Hastalarda Maruz Kalınan Dozlar

Bergqvist ve ark. abdomen duvarında malign melanom tanılı hastalar için SLNB yapıldığında hastanın tüm vücut dozlarının 0,7-4,5 µGy, gonadların 0-22 µGy, karaciğerin 1,0-3,9 µGy doz aldığını, efektif dozun ise 197 µSv olduğunu bildirmişlerdir (30).

Waddington ve ark.'nın araştırmasında 0,2-0,4 mCi doz ile SLNB uygulamasında hastanın aldığı efektif dozun $2,1 \times 10^{-2}$ mSv, ortalama meme dozunun ise $7,2 \times 10^{-1}$ mSv, olduğunu rapor etmişlerdir. Bu çalışmada ayrıca hastanın mide, karaciğer, pankreas ve kemik gibi organlarının 3×10^{-3} mSv, tiroid, dalak, safra kesesi, kemik iliği, kas ve adrenal glandın ise 2×10^{-3} mSv'dan az doz aldığını tespit etmişlerdir (31).

Pandit-Taskar ve ark. çalışmalarında, 0,1-0,5 mCi doz verildiğinde, hastanın meme, kalp, karaciğer, akciğer, overler, timus ve tüm vücut absorbe dozlarını sırasıyla 14,9; 0,214; 0,062; 0,151; 0,004; 0,163; 0,075 mGy olarak

hesaplamışlardır. Eğer hasta gebe ise fetüsün absorbe ettiği doz ise 0,014 mGy olarak bildirilmiştir (32).

Ferrari ve ark. 0,3 mCi doz verilen hastanın sağlıklı dokularının absorbe ettiği dozu, karşı meme için 0,9 mGy, abdomen için 0,45 mGy; yani 1 mGy'den az olduğunu bildirmişlerdir (33).

Law ve ark. sol memeye enjeksiyon yaptıklarında akciğerin 0,197 µGy, midenin 0,271 µGy, karaciğerin 0,074 µGy, tiroid dokusunun 0,156 µGy, sol memenin 4,077 µGy, deri dokusunun 0,329 µGy doz aldığını, sağ memeye enjeksiyon yaptıklarında ise akciğerin 0,230 µGy, midenin 0,163 µGy, karaciğerin 0,236 µGy, tiroid dokusunun 0,183 µGy sağ memenin 3,755 µGy ve deri dokusunun 0,258 µGy civarında doz aldığını belirlemişlerdir (34).

Meme Kanseri Hastalarında SLN Uygulamasında Çalışanların Maruz Kaldığı Dozlar

Meme kanseri oldukça sık görülen ve en sık SLN görüntülemesi yapılan kanser türüdür.

Stratmann ve ark. 20 meme kanseri hastasında yaptıkları çalışmada 0,7-1,1 mCi Tc-99m sülfür kolloid enjeksiyonu sonrasında, meme enjeksiyon alanı, lumpektomi materyali ve SLN'nin belirli uzaklıklardan (3-30-300cm) ölçümlerini yapıp cerrah, ameliyat hemşiresi ve patoloğun maruz kaldığı dozları ölçmüşlerdir. Ölçümü yaparken GM cihazı kullanmışlardır (11). Bu çalışmada background aktivitede ölçülmüştür (0,04 mRem/h). Sonuç olarak Stratmann ve ark. cerrahın ellerinin 342,5 µSv (34,25 mRem/h), cerrahın vücudunun 13,3 µSv (1,33 mRem/h), ameliyathane hemşiresinin vücudunun ise 1,5 µSv (0,15 mRem/h) doza maruz kaldığını bildirmişlerdir. Lumpektomi materyalini incelediğinde patoloğun ellerinin 186,2 µSv (18,62 mRem/h), vücudunun 3,4 µSv (0,34 mRem/h), SLN materyalini incelediğinde ise ellerinin 0,6 µSv (0,06 mRem/h), vücudunun ise 0,4 µSv (0,04 mRem/h) doza maruz kaldığı bildirilmiştir (11).

de Kanter ve ark. 12 meme kanseri hastasına 30 MBq (0,8 mCi) aktivite içeren Tc-99m nanokolloid enjeksiyonu (subkutan-peritümöral) sonrası TLD ile çalışanların dozlarını kaydetmişlerdir (12). Cerrah, cerrahi asistanı, patoloğa ait torakal duvar için ortalama doz değerleri sırasıyla 3,7; 0,9; 0,4 µSv, abdominal duvar için 8,2; 2,1; 3,0 µSv, sağ el için 18, 17, 2 µSv sol el için 61, 21, 3 µSv olarak hesaplanmıştır. Ameliyathane hemşiresi ve patoloji asistanının torakal duvarına aldığı doz değerleri ise 1,9 ile 2 µSv olarak hesaplanmıştır (12).

Bekiş ve ark. çalışmalarında 5,5-7,4 MBq (0,1-0,2 mCi) Tc-99m ile işaretli nanokolloid enjeksiyonu sonrasında

ameliyathane odasında 3 SLNB operasyonunu başından sonuna kadar kamera çekimine alıp tüm cerrahi ekibin hasta ile ne kadar yakınlıkta ne kadar süre çalıştığı saptamıştır. Hastadan 50-100-150-200 cm uzaklıktan GM cihazı ile ölçüm yapmışlardır (13). Operasyonu yapan cerrahın aldığı tüm vücut radyasyon dozu 2,00-4,70 μ Sv, birinci cerrahi asistanın 0,65-4,30 μ Sv, ikinci cerrahi asistanın 0,08-0,83 μ Sv, hemşirenin 0,40-0,50 μ Sv, anesteziistin aldığı dozun ise 0,18-0,65 μ Sv olduğunu rapor etmişlerdir.

Radyasyon güvenliği yönetmeliğine ve Uluslararası Radyolojik Korunma Komitesi (ICRP) göre radyasyon çalışanları için alınabilecek doz limiti 20 mSv (20,000 μ Sv/yıl), halk için ise 1 mSv (1000 μ Sv) olarak bildirilmiştir (21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35). Dolayısıyla Bekiş ve ark.'nın yaptıkları çalışmada cerrah her yıl 212-500 adet SLN eksizyonu yaparsa halk için doz sınırlamasını, 4,255-10,000 adet yaparsa radyasyon çalışanlarına ait doz limitlerini aşacağı hesaplanmıştır (13).

Barreto ve ark. 44 meme kanseri hastasında SLN görüntülemesi yapmış; GM ve TLD ile doz ölçümlerini şu şekilde raporlamıştır (36). GM cihazı ile nükleer tıp çalışanın el dozu 332,54 μ Sv, cerrahın 16,82 μ Sv, anesteziistin, 2,75 μ Sv, hemşirenin 0,00 μ Sv, patoloğun ise 0,690 μ Sv olduğunu, göğüs bölgesine alınan dozun ise nükleer tıp çalışana için 9,71 μ Sv, cerrahın 0,73 μ Sv, anesteziistin 0,26 μ Sv, hemşirenin 0,21 μ Sv, patolog için ise 0,13 μ Sv olduğunu bildirmiştir. Bu çalışma sonucunda yıllık 189 SLN görüntülemesi yapan nükleer tıp çalışanın efektif dozu 17,01 mSv tespit edilmiştir. Radyasyon çalışanın el dozunun üst limiti 500 mSv/yıl olduğu bilinmektedir. Dolayısıyla yaklaşık yılda 5556 SLN işlemi yapılırsa yıllık doz limitini aşılması söz konusudur. Bu çalışmada yine patoloğun 88 SLN eksizyon materyalini incelediğinde maruz kaldığı efektif doz 1,76 mSv/yıl olarak saptanmış ve yıllık 25,000 adet uygulama yaptığında sınır limiti aşacağı bildirilmiştir (36).

Morton ve ark., enjeksiyon yaptıktan sonra aynı gün ve bir ertesi gün operasyon yaparak çalışanların tüm vücut ve parmak dozlarını ölçmüşlerdir. Tüm vücut dozları aynı gün içinde işlem yapılırsa cerrah için 1,9 μ Sv hemşire için 0,2 μ Sv patolog içinse 2,5 μ Sv olarak hesaplanmıştır. Enjeksiyondan bir gün sonra operasyon yapıldığında ise cerrahın tüm vücut dozu 0,5 μ Sv, hemşirenin 0,05 μ Sv, patoloğun ise 0,6 μ Sv olarak tespit edilmiştir. Nükleer tıp çalışanın tüm vücut dozu aynı gün ve ertesi gün ayrımı olmaksızın <0,2 μ Sv olarak sabit bulunmuştur. Morton ve ark. yaptıkları bu çalışmada cerrah, ve patoloğun el dozlarını ise her olgu başına sırasıyla ortalama 13 μ Sv

ve 9 μ Sv olarak tespit etmişlerdir. Buna göre cerrahın ve patoloğun tüm vücut dozları ve el dozları enjeksiyondan bir gün sonrasında operasyon yapılırsa azalacaktır (37).

Waddington ve ark. meme kanseri hastalarında yaptıkları çalışmada cerrahın ortalama vücut dozunu 0,34 μ Sv, ortalama parmak dozunu ise 90 μ Sv olarak tespit etmişlerdir (31).

Najafi ve ark. ise yine meme kanseri hastalarında yaptıkları çalışmada non dominant ikinci parmağın ortalama dozunu 53,49 μ Sv, üçüncü parmağın 52,88 μ Sv ve abdominal duvarın aldığı dozu 30,92 μ Sv olarak bildirmişlerdir. Bu çalışmada ayrıca cerrahın hasta başında geçirdiği süre uzarsa alınan dozun arttığı dikkati çekmiştir (38).

Singleton ve ark. meme kanserli hastaların SLN operasyonunda, patoloğun el dozunu her örneği 5 dk. süre incelediğinde 120 örnek için 1,2 mSv, 150 örnek için 1,5 mSv, 180 örnek için 1,9 mSv, maksimum 20 dk. incelendiğinde ise sırasıyla 4,9; 6,2 ve 7,4 mSv olarak tespit etmişlerdir. Sonuç olarak minimum ve maksimum el dozunu 1,2-7,4 mSv olarak bildirmişlerdir. Aynı çalışmada yine 120-150 ve 180 örnek minimum 5 dk., maksimum 20 dk. incelendiğinde ise tüm vücut dozlarını ise 4,7-28,2 μ Sv arasında olduğunu rapor etmişlerdir (39).

Koizumi ve ark. meme kanseri hastalarında iki farklı çalışma yapmışlardır. Bu çalışmaya göre 7,4-37 MBq civarında aktivite ile enjeksiyon yapıp aynı gün operasyon yapılırsa cerrah 1-6 μ Sv arasında, 37-74 MBq civarında aktivite ile enjeksiyon yapıp ertesi gün operasyon yapılırsa cerrah 2-4 μ Sv doza maruz kalacaktır. Ayrıca bu çalışmada yüksek doz (74 MBq) enjeksiyon yapıldığında cerrah 4-6 μ Sv, düşük doz (7,4 MBq) enjeksiyon yapıldığında ise 1-2 μ Sv civarında doz alacağını öngörmüşlerdir (40).

Malign melanom tanısı konmuş olan hastalarda da SLN görüntülemesi yapılmaktadır (1,34,35,36,37).

Sera ve ark. 25 malign melanom tanılı hastada yaptıkları çalışmada cerrahın el dozunu 159 \pm 23 μ Gy, asistan cerrahın ise 48 \pm 17 μ Gy olduğunu bildirmişlerdir. Aynı çalışmada hemşirenin eşdeğer dozu ise yine büyük oranda <1 μ Sv tespit edilmesine rağmen 1-4,5 μ Sv değerleri arasında da olabilmektedir. Bunun nedeni hasta ile geçirilen sürenin uzunluğu ve enjeksiyon yerine olan mesafenin kısalığı olarak bildirilmiştir (1).

Miner ve ark. meme kanseri ve malign melanom tanılı hastalarda yaptıkları çalışmada 14 olguda cerrahın aldığı dozu 9,6 \pm 3,6 mRem/h (96 μ Sv) olarak hesaplanmıştır (41).

Alazraki ve ark., 18,5 MBq (500 µCi) Tc-99m ile işaretli kolloid enjeksiyonu sonrasında hasta başına tahmini cerrahın el dozunu 5-94 µSv olarak bildirmişlerdir. Buna göre eğer cerrah yılda 30-60 adet SLN cerrahisi yaparsa yıllık parmak doz limitine ulaşmamakta ancak, yıllık çevresel etkenlere bağlı halkın alacağı (3 mSv) dozu aşabileceğini bildirmişlerdir (44).

Coventry ve ark. meme kanseri ve malign melanom tanılı hastalarda yaptıkları çalışmada cerrahın el dozunu eğer meme kanserinde SLN prosedürü uygulanırsa yaklaşık 250 µSv patolojistin ise yaklaşık 10 µSv olacağını bildirmişlerdir. Bu çalışmada cerrah 200 meme kanseri hastasının SLN operasyonunu yaparsa halk dozu limitine, 2000 operasyon yaparsa radyasyon çalışanlarının doz limitinin minimum dozuna maruz kalacağını eklemişlerdir (45).

Renshaw ve ark. 2003-2009 yılları arasında meme kanseri, malign melanom ve mercel hücreli kanser tanılı hastalara uygulanan SLN örneklerinin içerdiği aktiviteyi ölçerek patoloğun maruz kaldığı dozu değerlendirmişlerdir (46). Bu çalışmada 2902 adet SLN ve primer rezeksiyon materyali incelenmiştir. Patoloji laboratuvarının background radyasyon değeri 0,2 mRem/h olarak ölçülmüştür. Bu çalışmaya göre 242 materyal background aktivitenin üstünde (2 mRem/h) radyoaktivite içermektedir. Bu materyallerin en küçük ortalama 7,3 mRem/h, en yüksek ortalama 25,1 mRem/h olarak içerdikleri radyoaktivite değerleri belirlenmiştir. Yapılan bu çalışmada patoloğ ve histoloji teknisyeninin aldığı doz aylık 10 mRem olarak ölçülmüştür. Sonuç olarak Renshaw ve ark. patoloğun ve histoloji teknisyeninin verilen aktivite düzeyine göre maruz kalacağı dozun değişeceğini, yüksek dozda işlem yapılırsa maruz kalınacak dozun yüksek olacağını bildirmişlerdir (46).

Sonuç

SLN saptanması nükleer tıp görüntülemeleri içinde hastaların evrelenmesi amacı ile kullanılan son derece önemli bir tekniktir. Bu işlem yapılırken radyofarmasötik ajanlar kullanıldığı için hasta ile teması olan sağlık çalışanları mutlaka radyoaktif maddeye maruz kalmaktadır.

Hasta SLN görüntüleme işlemine hayatında bir veya birkaç kez maruz kalabilir. Ancak sağlık çalışanları bu işlemi sürekli olarak yaptığından radyasyon maruziyeti süreklilik arz etmektedir. Dolayısıyla çalışanların maruz kaldığı dozların bilinmesi; bazı önlemler ile bu maruziyeti azaltılabilir.

SLN görüntülemesindeki avantaj diğer nükleer tıp görüntülemelerine oranla verilen aktivite miktarının

az olmasıdır. Ancak, literatürde yüksek doz aktivite ile yapılan SLN görüntüleme çalışmaları da mevcuttur.

Literatürde SLN çalışması yapıldığında nükleer tıp çalışanı, cerrah, asistan, anestezi ve patoloğun aldığı dozlar genel olarak yıllık halk dozu ve yıllık radyasyon çalışanlarının aldığı dozların altındadır.

Literatürde bulunan çalışmalar incelendiğinde genel olarak nükleer tıp çalışanın maruz kaldığı doz sabittir. Çünkü çoğu zaman kliniklerin belirlediği radyoaktif madde dozu değişmeksizin uygulamalar yapılmaktadır. Nükleer tıp çalışanın radyasyon maruziyetini azaltmak için görüntü kalitesini etkilemeyecek şekilde en az doz ile görüntülemenin yapılması önerilebilir. Ayrıca ALARA prensiplerine uyulması da gerekmektedir.

Operasyonu yapacak olan ameliyathane ekibinin (cerrah, asistan, hemşire ve anestezi) aldığı dozlar; yıllık belli sayıda SLN operasyonu yapılırsa halk dozu ve radyasyon çalışanlarının maruz kaldığı doza erişmektedir.

Ameliyathane ekibi içinde cerrahın parmak dozu ve tüm vücut dozu diğer çalışanlardan daha yüksektir.

Cerrahın aldığı dozun diğer çalışanlardan yüksek olmasının nedeni operasyon esnasında enjeksiyon yerine ve/veya operasyon materyaline daha yakın olmasıdır. Ayrıca yapılan çalışmalar göstermiştir ki, operasyon süresinin uzaması maruz kalınan dozu artıran önemli faktörlerden biridir.

Yukarıda bahsettiğimiz gibi SLN operasyonlarının çok sık yapıldığı, hasta popülasyonunun yüksek olduğu kliniklerde (yıllık 2000-5000 civarında operasyon yapılırsa) radyasyon çalışanlarının minimum doz limitine ulaşması mümkündür. Bu durumda operasyon esnasında hasta ile cerrah arasına operasyonu engellemeyecek şekilde kurşun plak konulması tüm vücut dozunu azaltabilir. İlave olarak tiroid koruyucularının kullanılması tiroidin maruz kaldığı dozu azaltacaktır.

Yapılan bazı çalışmalarda enjeksiyondan bir gün sonra hasta opere edilirse cerrahın maruz kaldığı doz belirgin olarak azalmaktadır.

SLN örneklerini inceleyen patoloğun aldığı dozun yine yıllık halk ve radyasyon çalışanlarının dozlarına ulaşması için çok sayıda örnekleme yapılması gerekmektedir. SLN görüntülemesi sonrasında aynı gün operasyon yapılırsa ve aynı gün materyal incelenirse patoloğ daha fazla doz alırken, ertesi gün operasyon yapılırsa daha az doz almaktadır.

Ayrıca patoloğ SLN materyalini incelerken daha az doza maruz kalırken, lumpektomi materyalini incelerken daha fazla doza maruz kalmaktadır.

SLNB uygulamalarında hasta ve personel radyasyon dozları ihmal edilebilir düzeyde olup günlük pratikte

radyasyon doz sınırlarına ulaşmamaktadır. Bu nedenle cerrahi personeline sürekli doz ölçümü yapmaya gerek duyulmamaktadır. ALARA prensiplerine uymak ve işlem sıklığını düzenlemek alınan radyasyon maruziyetini en aza indirecektir.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Sera T, Mohos G, Papos M, et al. Sentinel node detection in malignant melanoma patients: radiation safety considerations. *Dermatol Surg* 2003;29:141-145.
- Mariani G, Moresco L, Viale G, et al. Radioguided sentinel lymph node biopsy in breast cancer surgery. *J Nucl Med* 2001;42:1198-1215.
- Alkureishi LW, Burak Z, Alvarez JA, et al. Joint practice guidelines for radionuclide lymphoscintigraphy for sentinel node localization in oral/oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36:1915-1936.
- Hassan O, Taha M.S, Mehairy H.E. Sentinel lymph node biopsy versus elective neck dissection in evaluation of CNO neck in patients with oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. Systematic review and meta-analysis study *EJENTAS* 2015;16:25-34.
- Chone CT, Magalhes RS, Etchehebere E, Camargo E, Altemani A, Crespo AN. Predictive value of sentinel node biopsy in head and neck cancer. *Acta Otolaryngol* 2008;128:920-924.
- Giammarile F, Alazraki N, Aarsvold JN, et al. The EANM and SNMMI practice guideline for lymphoscintigraphy and sentinel node localization in breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40:1932-1947.
- Bluemel C, Herrmann K, Giammarile F, et al. EANM practice guidelines for lymphoscintigraphy and sentinel lymph node biopsy in melanoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:1750-1766.
- Code of Federal Regulations ALARA (as low as reasonably achievable) Program. 10CFR35.20. Washington, DC: Government Printing Office,1991.
- Code of Federal Regulations ALARA Program. 10CFR35.20. Washington DC: Government Printing Office, 2000.
- Code of Federal Regulations. Radiation Protection Program. 49CFR172.803. Washington DC: Government Printing Office, 1996.
- Stratmann SL, McCarty TM, Kuhn JA. Radiation safety with breast sentinel node biopsy. *Am J Surg* 1999;178:454-457.
- de Kanter AY, Arends PP, Eggermont AM, Wiggers T. Radiation protection for the sentinel node procedure in breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2003;29:396-399.
- Bekiş R, Çelik P, Uysal B, ve ark. Exposure of Surgical Staff to Radiation During Surgical Probe Applications in Breast Cancer. *J Breast Cancer* 2009;12:27-31.
- Patton JA. Basic Physics of Nuclear Medicine. In: Sandler MP, Coleman RE, Patton JA, Wackers FJTh, Gottschalk A, Editors. *Diagnostic Nuclear Medicine*. 4th Edition. Philadelphia: LippincottWilliams&Wilkins; 2003. p. 3-20.
- Little MP, Heidenreich WF, Moolgavkar SH, Schöllnberger H, Thomas DC. Systems biological and mechanistic modelling of radiation-induced cancer. *Radiat Environ Biophys* 2008;47:39-47.
- Hamada N, Fujimichi Y. Classification of radiation effects for dose limitation purposes: history, current situation and future prospects. *J Radiat Res* 2014;55:629-640.
- Hamada N, Fujimichi Y, Iwasaki T et al. Emerging issues in radiogenic cataracts and cardiovascular disease. *J Radiat Res* 2014;55:831-846.
- European Society of Radiology (ESR). White paper on radiation protection by the European Society of Radiology. *Insights Imaging* 2011;2:357-362.
- Gibbs Sj. Radiobiology. In: *Diagnostic Nuclear Medicine*. Sandler MP, Coleman RE, Patton JA, Wackers FJTh, Gottschalk A, Editors. 4th Edition. Philadelphia: LipincottWilliams&Wilkins; 2003.p. 185-204.
- Türk Medikal Radyoteknoloji Derneği. www.tmrtder.org.tr.
- Radyasyon Güvenliği Yönetmeliği. 24.3.2000/23999.
- Tsopelas C. Particle size analysis of (99m)Tc-labeled and unlabeled antimony trisulfide and rhenium sulfide colloids intended for lymphoscintigraphic application. *J Nucl Med* 2001;42:460-466.
- Zaman MU, Khan S, Hussain R, Ahmed MN. Sentinel lymph node scintigraphy and radioguided dissection in breast carcinoma: an initial experience at Aga Khan University Hospital. *J Pak Med Assoc* 2006;56:153-156.
- van der Ent FW, Kengen RA, van der Pol HA, Povel JA, Stroeken HJ, Hoofwijk AG. Halsted revisited: internal mammary sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Ann Surg* 2001;234:79-84.
- Gray RJ, Pockaj BA, Roarke MC. Injection of (99m)Tc-labeled sulfur colloid the day before operation for breast cancer sentinel lymph node mapping is as successful as injection the day of operation. *Am J Surg* 2004;188:685-689.
- Somashekhar SP, Zaveri Shabber S, Udupa Venkatesh K, Venkatachala K, Parameshwaran, Vasan Thirumalai MM. 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.
- Ozkan E, Eroglu A. The Utility of Intraoperative Handheld Gamma Camera for Detection of Sentinel Lymph Nodes in Melanoma. *Nucl Med Mol Imaging* 2015;49:318-320.
- Moslehi M, Shanei A, Hakimian SM, Mahmoudi G, Baradaran-Ghahfarokhi M. (99m)Tc-Phytate Lymphoscintigraphy for Detection of Sentinel Node: Preliminary Results of the First

- Year's Clinical Experience in Isfahan, Iran. *J Med Signals Sens* 2015;5:69-74.
29. Vermeeren L, Valdés Olmos RA, Meinhardt W et al. Intraoperative radioguidance with a portable gamma camera: a novel technique for laparoscopic sentinel node localisation in urological malignancies. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36:1029-1036.
 30. Bergqvist L, Strand SE, Persson B, Hafström L, Jönsson PE. Dosimetry in lymphoscintigraphy of Tc-99m antimony sulfide colloid. *J Nucl Med* 1982;23:698-705.
 31. Waddington WA, Keshtgar MR, Taylor I, Lakhani SR, Short MD, Ell PJ. Radiation safety of the sentinel lymph node technique in breast cancer. *Eur J Nucl Med* 2000;27:377-391.
 32. Pandit-Taskar N, Dauer LT, Montgomery L, St Germain J, Zanzonico PB, Divgi CR. Organ and fetal absorbed dose estimates from 99mTc-sulfur colloid lymphoscintigraphy and sentinel node localization in breast cancer patients. *J Nucl Med* 2006;47:1202-1208.
 33. Ferrari M, Cremonesi M, Sacco E et al. [Radiation protection in the use of tracers in radioguided breast surgery]. *Radiol Med* 1998;96:607-611.
 34. Law M, Cheng KC, Wu PM, Ho WY, Chow LW. Patient effective dose from sentinel lymph node lymphoscintigraphy in breast cancer: a study using a female humanoid phantom and thermoluminescent dosimeters. *Br J Radiol* 2003;76:823.
 35. International Commission on Radiological Protection (ICRP) Oxford: Pergamon Press, 1991.
 36. Barreto A, Cardoso G, Ferreira L.S, Santos A.I. Dosimetry of the professionals involved in SLN technique. *PRS* 2013 Lisbon.
 37. Morton R, Horton PW, Peet DJ, Kissin MW. Quantitative assessment of the radiation hazards and risks in sentinel node procedures. *Br J Radiol* 2003;76:117-122.
 38. Najafi M, Nedaie H.A, Lahooti A et al. Radiation exposure of the surgeons in sentinel lymph node biopsy. *Iran. J. Radiat. Res* 2012;10:53-57.
 39. Singleton M, Firth M, Stephenson T, Morrison G, Baginska J. Radiation-guided breast sentinel lymph node biopsies is a handling delay for radiation protection necessary? *Histopathology* 2012;61:277-282.
 40. Koizumi M, Nomura E, Yamada Y, et al. Sentinel node detection using 99mTc-rhenium sulphide colloid in breast cancer patients: evaluation of 1 day and 2 day protocols, and a dose-finding study. *Nucl Med Commun* 2003;24:663-670.
 41. Miner TJ, Shriver CD, Flicek PR et al. Guidelines for the safe use of radioactive materials during localization and resection of the sentinel lymph node. *Ann Surg Oncol* 1999;6:75-82.
 42. Yudd AP, Kempf JS, Goydos JS, Stahl TJ, Feinstein RS. Use of sentinel node lymphoscintigraphy in malignant melanoma. *Radiographics* 1999;19:343-353.
 43. Chakera A.H, Hesse B, Burak Z et al. EANM-EORTC general recommendations for sentinel node diagnostics in melanoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36:1713-1742.
 44. Alazraki N, Glass EC, Castronovo F, Olmos RA, Podoloff D; Society of Nuclear Medicine. Procedure guideline for lymphoscintigraphy and the use of intraoperative gamma probe for sentinel lymph node localization in melanoma of intermediate thickness 1.0. *J Nucl Med* 2002;43:1414-1418.
 45. Coventry B.J, Collins P.J, Kollias J et al. Ensuring Radiation safety to Staff in Lymphatic Tracing and Sentinel Lymph Node Biopsy Surgery-Some Recommendations. *J Nucl Med Radiat Ther* [Doi.org/10.4172/2155-9619](https://doi.org/10.4172/2155-9619).
 46. Renshaw AA, Kish R, Gould EW. Increasing radiation from sentinel node specimens in pathology over time. *Am J Clin Pathol* 2010;134:299-302.