

Meme karsinomlarında sentinel lenf nodülü biyopsilerinin histopatolojik ve immunohistokimyasal özellikleriyle değerlendirilmesi

Histopathological and immunohistochemical evaluation of sentinel lymph node biopsies in breast cancer

Özsan N Sarsık B Doğanavşargil B Zekioğlu O Özdemir N
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Özet

Amaç: Meme karsinomu kadınlarda en sık görülen malignite olup, günümüzde kadınlarda kansere bağlı ölüm nedenlerinin başında yer alır. Sentinel lenf nodülü biopsisi (SLNB), meme karsinomlu hastanın lenf nodülü tutulumunun değerlendirilmesinde minimal invaziv bir uygulamadır. Çalışmamızda SLNB'nin aksiller metastazı öngörme gücü, sentinel lenf nodu (SLN) incelemesinde intraoperatif histopatolojik değerlendirmenin etkinliği ve primer tümöre bağlı histopatolojik ve immunohistokimyasal (İHK) özelliklerin metastazla ilişkisini araştırmayı hedefledik.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya, bölümümüzde SLNB değerlendirilen 86 olgu dahil edildi. Olgular intraoperatif histopatolojik değerlendirme sonuçları, SLNB sonrasında aksiller lenf nodülü diseksiyonu (ALND) uygulanmış olgularda aksillaya ait materyalleri yanısıra primer tümör eksizyon materyalleriyle birlikte incelendi, tümörde uygulanan İHK inceleme (östrojen reseptörü, progesteron reseptörü, Her2, p53, Ki67) sonuçlarının metastazla ilişkisi retrospektif olarak araştırıldı.

Bulgular: SLN'de makrometastaz saptanması nedeniyle ALND uygulanan 16 olgunun 9'unda aksillada metastatik lenf nodülleri saptandı. Mikrometastaz ve izole tümör hücreleri saptanan 16 hastadan ALND uygulanan dokuz olgunun sadece birinde aksiller metastaz gözlemlendi. İntraoperatif değerlendirme sonucunda malignite saptanan 15 hastanın tümünde parafin kesitlerinde de makrometastaz gözlemlendi. Tümörü iyi prognostik grupta yer alan hastalarda SLN metastaz oranı daha düşük bulundu. SLNB'de metastaz saptanan hastaların primer tümörlerinde uygulanan İHK belirleyicilerden sadece Ki67 ortalaması metastatik grupta daha yüksek bulundu.

Sonuç: SLNB uygulanan olgu grubunu değerlendirdiğimiz çalışmamızda literatürle uyumlu sonuçlar elde ettik. SLNB, negatif saptanması durumunda, tek başına uygun, güvenilir ve ALND'ye göre kol morbiditesinde azalma ve daha iyi yaşam kalitesi sağlayan etkin bir yöntemdir. SLNB'de metastaz saptanan hastaların tümünde ALND uygulaması yapılmalı mıdır sorusunun yanıtı için geniş serilerde uzun süre takipli çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Sentinel, meme karsinomu, mikrometastaz, aksilla, izole tümör hücreleri.

Summary

Aim: Breast cancer is the most common malignity and cancer-related cause of death for women. Sentinel lymph node biopsy (SLNB) is a minimally invasive method for the evaluation of lymph node involvement. We aimed to determine the success of SLNB in predicting axillary lymph node (ALN) metastasis, the efficacy of intraoperative diagnosis of SLNB, and investigate a correlation with the characteristics of the primary tumour.

Materials and Methods: Eighty-six patients with breast cancer who had undergone SLNB were included. Cases were re-evaluated with intraoperative histopathological diagnosis, axillary lymph node dissection (ALND), and primary tumour excision materials. The correlation between immunohistochemical characteristics (ER, PR, Her2, p53, and Ki67) of the primary tumour, and status of axillary metastasis were also investigated retrospectively.

Yazışma Adresi: Nazan ÖZSAN

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı,
İzmir, Türkiye

Makalenin Geliş Tarihi: 10.02.2013 Kabul Tarihi: 26.02.2013

Results: Nine of 16 patients who had received ALND following the diagnosis of macrometastasis in SLNB intraoperatively, had ALN metastasis. Sixteen cases were diagnosed as micrometastasis or submicrometastasis in SLNB, and among them, only one out of 9 patients with completion of ALND, had metastasis in ALN. All 15 metastatic cases diagnosed intraoperatively had macrometastasis in paraffin sections. Cases within the good prognostic tumour group had low rates of metastasis in SLNB. Among the immunohistochemical markers performed for primary tumours, only Ki67 was found to be higher in cases with metastasis in SLNB.

Conclusion: Our findings are in agreement with previous studies. If SLNB is negative for metastasis, SLNB is the reliable, appropriate and adequate way of axillary management with reduced arm-morbidity. Larger studies with long follow-up periods are needed to find out if completion of ALND is necessary for all patients with metastasis in SLNB.

Key Words: Sentinel, breast cancer, micrometastases, axilla, isolated tumour cells.

Giriş

Meme karsinomu kadınlarda en sık görülen malignitedir. Meme karsinomu görülme oranı gelişmiş ülkelerde (Japonya hariç) daha sık; gelişmekte olan ülkelerde daha az oranlarda olmakla birlikte, tüm dünyada kadınlarda en sık görülen kanser, meme karsinomudur. Meme karsinomlarında mortalite oranları düşük olmasına karşın (yaklaşık 100.000 de 6-19) günümüzde gelişmiş ve gelişmekte olan tüm ülkelerde kadınlarda kansere bağlı ölüm nedenlerinin başında yer alır (1). Son birkaç on yılda meme tümörlerine yaklaşım, tanı ve tedavi konusunda mortalite oranlarını düşüren ve hastalara daha iyi bir yaşam kalitesi sunan pek çok gelişme izlenmiştir.

Aksiller lenf nodüllerinin durumu, meme karsinomlarının çok büyük bir kısmında en önemli prognostik faktördür. Sentinel lenf nodülü biopsisi (SLNB) meme karsinomlu hastanın lenf nodülü durumunun belirlenmesinde son yıllarda rutin olarak kullanılmaya başlanan minimal invaziv bir uygulamadır (2). Sentinel lenf nodülü (SLN), solid organ tümörlerinde, tümörün drene olduğu, metastaz yaptığı ilk lenf nodülüdür, bekçi, gözcü, aksilla hakkında bilgi verici lenf nodülü olarak adlandırılmaktadır (3). Sentinel lenf nodülü kavramı ilk kez 1977'de Cabanas tarafından penis kanserlerinde ortaya konmuştur. Cabanas, penis kanserinde lenfanjiografi ile penisin lenfatiklerinin drene olduğu spesifik lenf nodunu göstermiş ve buna sentinel lenf nodülü adını vermiştir (4). Morton ve ark. 1922'de mavi boya enjeksiyonu ile ilk lenfatik haritalama ve sentinel lenf nodu biopsisini melonomda uygulamışlardır (5). Giuliano ve ark. ise 1994'te aynı yöntemi ilk kez meme kanserinde aksiller SLNB için kullanmışlardır (6).

2003 St-Galen konferansı'nda aksiller SLN sonucunun negatif olmasının aksiller disseksiyon yapılmamasını sağlayabileceği konusunda fikir birliğine varılmıştır (2). Buna ek olarak, SLNB aksilla evrelendirilmesinde uygun yöntem olarak kabul görmüş ve en son tümör, lenf nodülü, metastaz (TNM) klasifikasyonunda önemli değişikliklere neden olmuştur (7).

SLN hem intraoperatif, hem de postoperatif olarak incelenir. İntraoperatif inceleme SLN pozitif ya da negatif

olması durumunda tek bir seansta sonuçlanmasını sağlar. SLN'nun postoperatif incelenmesinde ulaşılan histopatolojik sonuç ileri lokorejyonel veya sistemik tedavi hakkında yol göstericidir.

İnvaziv meme karsinomlu hastaların tedavisini yönlendirmede, lenf nodülü yayılımı dışında, üç moleküler biomarker; östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR) ve HER2 (cerb-B2) onkogen ekspresyonu önem taşır ve bu belirleyicilere yönelik tedaviler olduğu için meme tümörleri rutin olarak bu belirleyiciler açısından immunohistokimyasal olarak değerlendirilir.

Çalışmamızda SLN metastazının aksiller metastazı öngörme gücü, sentinel lenf nodu inceleme yöntemi olarak intraoperatif histopatolojik değerlendirmenin (frozen kesit) etkinliği ve tümöre bağlı histopatolojik ve immunohistokimyasal özelliklerin metastaz ile ilişkisi retrospektif olarak araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmaya bölümümüzde SLNB değerlendirilen 86 olgu dahil edildi ve bu olgular primer tümör eksizektomi materyalleri (parsiyel mastektomi ya da total mastektomi materyalleri) ve aksiller disseksiyon uygulanmış olan olgularda aksillaya ait materyalleri ile birlikte incelendi.

Sentinel Lenf Nodülü İncelemesi

Gamma prob uygulanması ve/veya mavi boya teknikleri ile belirlenerek çıkarılan sentinel lenf nodül/nodüllerinde intraoperatif patolojik değerlendirme yapıldı. Bunun için gönderilen her bir sentinel lenf nodülü, kalınlığı 5 mm'den az ise hilustan geçen kesitle ikiye bölünerek, 5 mm'den daha kalın ise 2 mm'lik kesitler yapılarak makroskopik olarak incelendikten sonra lenf nodülüne ait her doku örneği frozen kesitler ile (her örnekten 1-2 frozen kesit alınacak şekilde) incelendi. İntraoperatif inceleme sonucu malign olarak bildirilen olgularda aksiller disseksiyon yapıldı ve ayrıca primer tümör için planlanan cerrahi işlem (parsiyel/total mastektomi) tamamlandı. İntraoperatif inceleme sonucu benign olarak bildirilen olgularda ise aksiller disseksiyon yapılmaksızın primer tümöre yönelik cerrahi işlem tamamlandı. Olguların az bir kısmında (14 olgu) sentinel

lenf nodülü işaretleme tekniğinin güvenilirliğini test etmek amacıyla, intraoperatif değerlendirme yapılmaksızın aksiller diseksiyon da uygulandı.

Olgulara ait SLNB örneklerinin tamamı %10'luk tamponlanmış formalinle tespit edildi. İntraoperatif inceleme sonucu benign olan olgulardan 50 olguda takibe alınan doku örneklerinin tamamı 3 mikron kalınlıkta sıralı kesitlerle kesildi ve bu kesitler sırasıyla bir kesit Hematoksilen-Eosin (H&E) boyası ile boyanarak, diğer kesit immunohistokimyasal (İHK) inceleme için lizinli cama boş kesit yapılarak hazırlandı. Otuz altı vakada ise bir H&E boyalı kesit, bir lizinli cama boş kesit yapıldıktan sonra 25 mikron kalınlıkta doku atılarak dokunun sonuna dek kesit yapıldı (8). İntraoperatif inceleme sonucu malign olarak bildirilen olgular rutin takip sonucu tek kesit alınıp H&E boyanarak incelendi.

İntraoperatif inceleme sonucu benign olan olguların tariflenen şekilde seri kesitler ile incelenmesi sırasında malignite açısından kuşku taşıyan hücreler varlığında bir sonraki ya da önceki kesite İHK olarak sitokeratin uygulandı.

Metastaz saptanan olgularda metastazın yaygınlığı, metastaz alanının en büyük çapı ölçülerek aşağıdaki gibi değerlendirildi:

Makrometastaz: Metastaz boyutu 0.2 cm'den büyük

Mikrometastaz: Metastaz boyutu 0.2 cm'den küçük

Submikrometastaz: İzole tümör hücreleri (İTH): 0.02 cm'den küçük.

Aksiller Diseksiyon Materyallerinin Değerlendirilmesi

Aksiller diseksiyon materyallerinde lenf nodu metastazı ve çevre yumuşak doku yayımının varlığı gözden geçirildi. Aksiller metastaz varlığı ya da yokluğu kaydedildi.

Mastektomi Materyallerinin Değerlendirilmesi

Olguların parsiyel ya da total mastektomi materyalleri ayrıca değerlendirilerek, tümör tipi, çapı ve -invaziv duktal karsinom olgularında- derecesi (Bloom-Richardson'a göre) kaydedildi.

Tümör tipi ve grupları: Tümörlerin histolojik altıplendirmesi "2002 Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Meme Tümörleri Sınıflandırması"na göre yapıldı (9). Ancak çok sayıda tümör alttipi bulunması nedeniyle sık görülen alt tipler ve prognostik özellikler dikkate alınarak aşağıda belirtildiği şekilde gruplandırıldı (10).

1) İn situ karsinomlar: Duktal karsinoma in situ (DKİS)

2) İnvaziv duktal karsinom (İDK)

3) İnvaziv lobüler karsinom (İLK)

4) İyi prognozlu invaziv karsinom grubu: Müsinöz karsinom, medüller karsinom, invaziv kribriform karsinom, mikroinvaziv duktal karsinoma in situ

5) Kötü prognozlu invaziv karsinom grubu: İDK+İLK, tubulolobuler karsinom, atipik medüller karsinom, glikojenden zengin meme karsinomu, intraduktal komponenti belirgin İDK, pleomorfik lobüler karsinom, İDK+Tübüler karsinom, invaziv mikropapiller karsinom

Tümör çapı: Meme karsinomlarının TNM klasifikasyonu (11) göz önüne alınarak;

T0: Çapa bakılmaksızın invaziv komponenti olmayan in situ karsinomlar

T1: Tümör çapı 2 cm ve altı invaziv karsinomlar ile mikroinvaziv karsinoma in situ

T2: Tümör çapı 2 – 5 cm arası invaziv karsinomlar

T3: Tümör çapı 5 cm ve üstü

T4: Tümör çapı ne olursa olsun, göğüs duvarı ve/veya deri tutulumu şeklinde 5 gruba ayrılarak incelendi.

İmmunohistokimyasal inceleme ve değerlendirme: Primer tümörde immunohistokimyasal yöntem ile belirlenen ER, PR, p53, c-erbB-2 ve Ki67'nin immunoreaktivitesi, ışık mikroskopunda x40'lık objektif ile hücre sayımı yapılarak, pozitif hücrelerin yüzdesi şeklinde verildi. İmmunohistokimyasal analiz parafine gömülü doku örneklerinden hazırlanan kesitlerde, tam otomatik boyama cihazı (Ventana Benchmark XT, Ventana Medical Systems, Tucson, Arizona) ile protokol-lere uygun olarak çalışıldı. Streptavidin-biotin- peroksidaz tekniği ile sekonder antikorları göstermek için diaminobenzidine (DAB) kromojeni kullanıldı. Bu şekilde ER (Neomarkers, klon SP1, dilüsyon: 1:250), PR (Neomarkers; klon SP2, dilüsyon: 1:300), p53 (Neomarkers, clone DO-7, dilüsyon: 1:400), c-erbB-2 (Labvision; klon: 2-4001+3B5, dilüsyon: 1:500), ve Ki-67 (Dako; klon: MIB-1, dilüsyon: 1:150) antikorları kullanılarak çalışılmıştır. ER, PR, p53, Ki67 immün boyanmalarında, tüm nükleer boyanmalar, boyanma şiddetindeki farklılığa bakılmaksızın pozitif kabul edilirken, c-erbB-2 için ise membranöz boyanmalar dikkate alındı.

Reseptör durumu: Olgular ER ve PR immun-reaktivitelerine göre gruplandırıldı.

ER (+) ve PR (+) grup

ER (+) grup

PR (+) grup

ER (-), PR (-) grup

P53, c-erb B2 ve Ki67 immunreaktivitesi, boyanma yüzdesi değerlendirildi.

İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analiz, PC ortamında çalışan SPSS programı ile yapıldı. Sentinel lenf nodunda metastaz varlığı ile primer tümörün çapı (T evresi), histolojik tipi ve

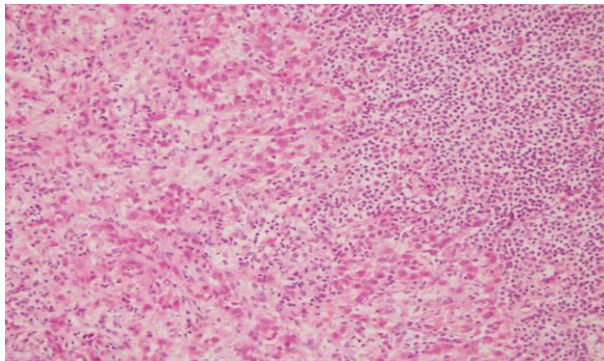
ER, PR reseptör durumu arasındaki ilişki Ki-kare testi, primer tümörün Ki-67 proliferasyon indeksi ile arasındaki ilişki t-testi ile araştırıldı. Sentinel lenf nodu metastazı yaygınlığı (submikrometastaz, mikrometastaz ve makrometastaz) ile aksiller diseksiyon materyalinde metastaz varlığı, primer tümörün histolojik alt tipi ve reseptör durumu arasındaki ilişki Ki-kare testi ile değerlendirildi. p değeri <0.05 olan korelasyonlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Olguların yaş ortalaması 50.3 (yaş aralığı 25-77) idi. Sentinel lenf nodülü değerlendirilen 86 olgunun 74'ünde SLN değerlendirmesi intraoperatif frozen kesit alınarak yapıldı. 14 olguda introperatif değerlendirme yapılmadan doğrudan rutin histopatolojik inceleme yapıldı. İntraoperatif değerlendirme ve parafin kesit sonuçları Tablo-1'de verilmiştir. İntraoperatif incelemede benign olarak değerlendirilen 59 olgunun parafin kesitlerinden birinde makrometastaz, 10'unda mikrometastaz ve 4'ünde submikrometastaz saptandı. Frozen incelemede malign olarak değerlendirilen 15 olgunun tümünde sentinel lenf nodunda makrometastaz saptandı (Şekil-1).

Tablo-1. İntraoperatif değerlendirme ve parafin kesit sonuçlarının karşılaştırılması.

PARAFİN KESİT SONUCU	İNTRAOPERATİF DEĞERLENDİRME SONUCU		
	Benign	Malign	Toplam
Metastaz yok	44		44
Submikrometastaz	4		4
Mikrometastaz	10		10
Makrometastaz	1	15	16
Toplam	59	15	74



Şekil-1. Sentinel lenf nodülü biyopsisinde intraoperatif incelemede makrometastaz saptanan bir olgu, frozen kesit, hematoxilen-eosin, x 200.

Tüm olgularda sentinel lenf nodu değerlendirmesi sonucu, olguların 52'sinde (%60) metastaz saptanmazken, 6'sında (%7) submikrometastaz, 11'inde (%12,8) mikrometastaz, 17'sinde (%19,8) makrometastaz sap-

landı. Sentinel lenf nodülünde makrometastazı olan olgulardan biri dışında tümünde aksiller diseksiyon yapıldı. SLNB sonuçlarına göre aksiller diseksiyon yapılan olgular Tablo-2'de verilmiştir. Bir olguda SLNB'de SLN metastazı olduğu halde aksiller diseksiyon yapılmadı, parasentinel lenf nodülleri işaretlenerek çıkarıldı, çıkarılan 2 adet parasentinel lenf nodunda metastaz saptanmadı. 14 olguda da sentinel lenf nodülünde metastaz olmadığı halde işaretleme tekniğini kontrol amacıyla aksiller diseksiyon yapıldı. Bu olguların yalnızca birinde aksiller diseksiyonda metastaz saptandı.

Tablo-2. Sentinel lenf nodu sonucuna göre aksiller diseksiyon yapılan olgular.

SENTİNEL LENF NODU SONUCU	AKSİLLER DİSEKSİYON				
	Yapılmayan(n)	(%)	Yapılan (n)	(%)	Toplam
Metastaz yok	38	73	14	27	52
Submikrometastaz	2	33	4	67	6
Mikrometastaz	6	55	5	45	11
Makrometastaz	1	6	16	94	17
Toplam	47	55	39	45	86

Tablo-3. Sentinel lenf nodu incelemesi sonrası aksiller diseksiyon yapılan olgulardaki aksiller lenf nodu metastaz oranları.

SENTİNEL LENF NODU	AKSİLLER LENF NODU				
	Metastaz yok (n)	(%)	Metastaz var (n)	(%)	Toplam
Metastaz yok	13	93	1	7	14
Submikrometastaz	4	100	0	0	4
Mikrometastaz	4	8	1	2	5
Makrometastaz	7	44	9	56	16
Toplam	28	72	11	28	39

Sentinel lenf nodu değerlendirmesi sonucu aksiller diseksiyon yapılan olgularda gözlenen metastaz oranları ve yaygınlığı Tablo-3'de özetlendi. Sentinel lenf nodunda makrometastaz saptanan olguların (16 olgu) aksiller lenf nodu diseksiyonunda başka metastaz (9 olgu) saptanma olasılığı anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0,05$, Pearson Ki-kare). Buna karşın, sentinel lenf nodülünde mikrometastaz saptanan beş olgunun aksiller diseksiyonunda sadece bir olguda aksillada başka metastatik lenf nodülü bulundu, dört olguda aksiller diseksiyonda sentinel lenf nodülü dışında metastatik lenf nodülü saptanmadı.

Tümör, olguların 40'ında (%46.5) sağ memede, 46'sında (%53.5) sol memede lokalize idi. On üç olguda (%15.1) total, 73 olguda (%84.9) parsiyel mastektomi yapılmıştı.

Sentinel lenf nodu biyopsisi yapılan 86 olgunun Gereç ve Yöntem bölümünde tanımlanan şekilde gruplanan tümör alt tiplerine göre dağılımı Tablo-4'te verilmiştir.

Tablo-4. Tümör tiplerine göre olguların dağılımı.

TÜMÖR TİPİ	Olgu Sayısı (n)	Oran (%)
İn situ karsinom	5	5.80
İDK	43	50
İLK	2	2.30
İyi prognozlu grup	10	11.6
Medüller Karsinom	2	
Müsinöz Karsinom	2	
İnvaziv Kribriform Karsinom	1	
Mikroinvaziv DKİS	5	
Kötü prognozlu grup	26	30.2
Tübülobüler	3	
Glikojenden zengin	5	
Pleomorfik lobüler karsinom	2	
Atipik medüller karsinom	1	
İnvaziv mikropapiller karsinom	1	
İDK+Tübüler karsinom	1	
İntraduktal komponenti belirgin İDK	3	
Toplam	86	100

İDK: İnvaziv duktal karsinom, İLK: İnvaziv lobüler karsinom, DKİS: Duktal karsinoma in situ.

Tümör çapı, TNM evrelemesine göre gruplandırıldığında tümörlerin 5'i (% 5.8) T0; 62'si (% 72.1) T1; 19'u (%2.1) T2 olarak değerlendirildi.

Tümör çapı ile sentinel lenf nodu metastazı varlığı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Sentinel lenf nodu metastazı olan ve olmayan olguların tümör çaplarına göre T evre dağılımı Tablo-5'de, primer tümör histolojik tipleri ve sentinel lenf nodu metastazı ilişkisi Tablo-6'da verilmiştir.

Tablo-5. Sentinel lenf nodu metastazı ile tümör çapına göre T evre ilişkisi.

	Tümör çapı			
	T0	T1	T2	Toplam
SLN				
SLN metastazı yok	4	39	9	52
SLN metastazı var	1	23	10	34
	5	62	19	86

SLN: Sentinel lenf nodu.

Tümörlerin histolojik tipi ile SLN metastazı varlığı arasında ve SLN metastazı olanlardaki tümör yaygınlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

Sentinel lenf nodu metastazı ile reseptör ilişkisi Tablo-7'de verilmiştir. Seksen altı olgunun 59'unda (%68.6) her iki reseptör de (+), 15'inde (%17.4) (-) idi. ER (+)'liği 8 olguda (%9.3), PR (+)'liği 4 olguda (%9.7) izlenmiş olmakla birlikte sentinel lenf nodu metastazı ve metastaz yaygınlığı ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

Primer tümörün prognostik belirleyicileri (cerbB2, p-53, Ki-67) ile sentinel lenf nodu metastazı arasındaki ilişki Tablo-8'de verilmiştir. 86 olgudan SLN metastazı olanların Ki-67 proliferasyon indeksi ortalaması, metastazı olmayanlara göre daha yüksekti ($p<0.05$; t testi). Ki-67 değerleri ortalama % 1504 ± 16.5 (Dağılım: % 0-95) idi.

Tablo-6. Primer tümör histolojik tipleri ve sentinel lenf nodu metastazı arasındaki ilişki.

Metastaz Yaygınlığı	Tümör Tipleri					Toplam
	DKİS	İyi prognozlu grup	İDK	İLK	Kötü prognozlu grup	
Metastaz yok	4	8	25	1	14	52
Submikrometastaz	1		5			6
Mikrometastaz		1	6		4	11
Makrometastaz		1	7	1	8	17
Toplam	5	10	43	2	26	86

DKİS: Duktal karsinoma in situ, İDK: İnvaziv duktal karsinom, İLK: İnvaziv lobüler karsinom.

Tablo-7. Sentinel lenf nodu metastazı ile primer tümör reseptör ilişkisi.

Sentinel lenf nodu	Reseptör durumu				Total
	ER ve PR (+)	ER (+)	PR(+)	ER ve PR (-)	
Metastaz yok	32	7	3	10	52
Metastaz var	27	1	1	5	34
Total	59	8	4	15	86

DKİS: Duktal karsinoma in situ.

Tablo-8. CerbB2, p-53, Ki-67 ile sentinel lenf nodu metastazı arasındaki ilişki.

Sentinel Lenf Nodu Metastazı				
		Olgu sayısı	Ortalama (%)	SS
Cerb-B2	yok	52	41.3	35.3
	var	34	43.5	37.4
P-53	yok	52	17.6	30.4
	var	34	18.7	30.9
Ki-67	yok	52	11.7	12.1
	var	34	18.2	21.1

Tartışma

Aksiler lenf nodüllerinin durumu, meme kansinolarının çok büyük bir kısmında en önemli prognostik faktördür. Tümör çapı ve invaziv kansinom sayısının nodal metastaz ile korelasyon gösterdiği bildirilmektedir (12,13).

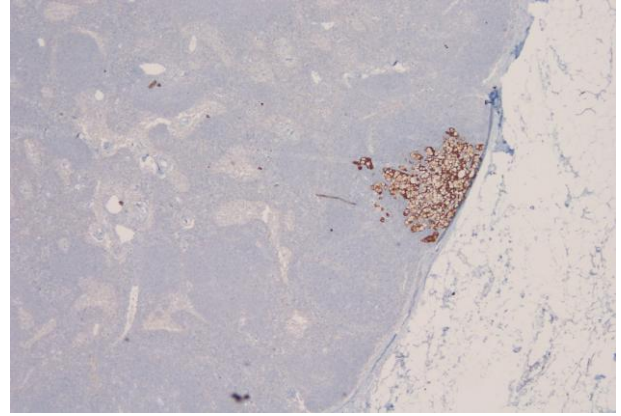
Çalışmamızda frozen sonucu malign saptanan 15 hastanın tamamında parafin kesitlerde makrometastaz saptandı. Sadece bir hastada frozen sonucu benign olmasına karşın makrometastaz gözlemlendi. Bu bulgular intraoperatif değerlendirilmede makrometastazın saptanması, dolayısıyla da aynı seansta aksiller diseksiyonun uygulanması açısından frozen kesitlerin değerlendirilmesinin önemini ortaya koymaktadır.

Çalışmaya dahil edilen hastalardan 14 olguda sentinel lenf nodülünde metastaz olmadığı halde işaretleme tekniğini kontrol amacıyla aksiller diseksiyon yapılmıştır. Bu grup hastalardan birinde aksiller diseksiyon materyalinde metastatik lenf nodülü saptanmış, 13 olguda ise aksiller diseksiyonda metastaz izlenmemiştir. Bu bulgu SLN işaretlemesinde hata olduğu şeklinde yorumlanabilir. Literatürde de benzer durumlar tanımlanmış olup, yanlış negatif SLNB olarak isimlendirilmektedir (14).

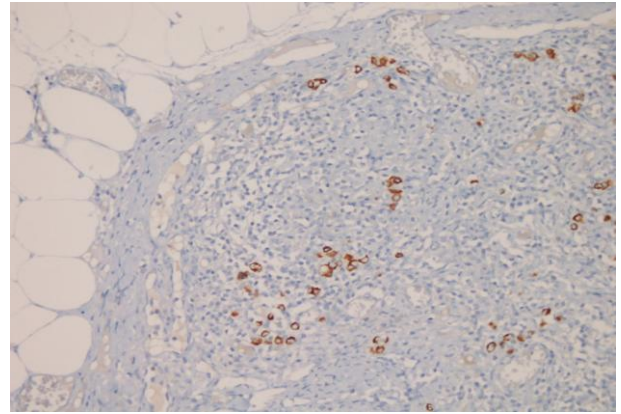
SLNB'nin nod-negatif hastaları saptamakta güvenilir bir yöntem olduğu çeşitli çalışmalarla desteklenmiştir. SLNB'nde yanlış negatif sonuç oranı %10 veya daha az olarak bildirilmektedir. Pek çok non-randomize klinik çalışma sonuçları değerlendirildiğinde, invaziv meme kansinolu hastaların %90'ında SLNB'nin güvenilir olduğu sonucuna varılmıştır (15,16). SLN'un seri ya da basamaklı kesitlerle ayrıntılı incelenmesi ve sitokeratin antikoları ile İHK çalışmalar mikrometastaz ve İTH saptanma oranını artırmıştır (Şekil-2 ve 3).

Seri kesit ve İHK incelemenin birlikte kullanılması ve daha detaylı örnekleme, tümör hücrelerinin saptanması için daha sensitif bir yöntem oluşturur. Bu şekilde literatürde vakaların %9-47'sinde tümör evresinin bir üst dereceye yükseldiği bildirilmektedir (17).

Bizim çalışmamızda intraoperatif değerlendirme sonucu benign olan 10 hastada parafinize doku örneklerinde mikrometastaz ve 6 hastada İTH saptandı.



Şekil-2. Mikrometastaz saptanan bir olguda metastatik hücre grubunda immunhistokimyasal olarak sitokeratin pozitifliği, immunperoksidaz, x40.



Şekil-3. İmmunhistokimyasal incelemede sitokeratin ile belirginleşen izole tümör hücreleri (submikrometastaz) saptanan olgu, immunperoksidaz, x200.

Mikro-metastaz saptanan 10 olgunun beşinde, İTH saptanan altı olgunun dördünde ALND uygulandı. SLN'de mikrometastaz ve İTH varlığının önemi tam olarak ortaya konmamıştır. SLN'de mikrometastaz ya da İTH saptanan hastaların non sentinel lenf nodlarında metastaz saptanma olasılığı uygulanan SLNB inceleme yöntemine de bağlı olmak üzere %10-15 oranında bildirilmektedir. Dolayısıyla bu hastalarda ALND uygulanması tartışmalıdır (18,19). Çalışmamızda SLNB'de makrometastaz saptanan 16 hastanın 9'unda ALND sonucu başka metastatik lenf nodülleri bulundu. Buna karşın mikrometastaz ve İTH grubunda aksiller diseksiyon yapılan toplam 9 hastadan sadece 1'inde (mikrometastaz saptanan olgu) aksiller metastaz saptandı. Bu bulgular, makrometastaz saptanan hastalarda ALND'nin mutlaka yapılması gerektiğini düşündürürken, mikrometastaz ve İTH grubunda aksiller metastaz oranının düşük olduğunu göstermektedir. Sonuçları yeni yayınlanan geniş çaplı bir çalışmada SLNB'de nod negatif, İTH veya mikrometastaz tanısı almış, ALND uygulanmamış olguların 5 yıllık bölgesel

rekürrens oranları araştırılmış ve ALND uygulanmış hasta verileri ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışma SLNB'nde mikrometastaz saptanan olgularda ALND uygulanmasının bölgesel rekürrens oranlarını artırdığı, bu nedenle mikrometastaz saptanan hasta grubunda ALND yapılmasının standart tedavi olması gerektiği sonucuna ulaşmıştır (20).

"German Society of Senology Consensus" grubu da mikrometastaz için aksiller disseksiyonu önerirken İTH grubu için önermemektedir (14). Bu grup için geniş serili ve uzun süre takipli hasta survi sonuçları ve ek risk faktörlerinin belirlenmesi yol gösterici olacaktır.

İlginç olarak, primer tümör tanısı DKİS olan bir olguda SLNB'de İTH saptandı. Bu olguya parsiyel mastektomi yapılmış olup kalıntı meme dokusu içinde invaziv bir odak olabileceği düşünüldü. SLNB, DKİS olgularında standart bir prosedür olarak kabul edilmemektedir. Geniş çaplı DKİS ve mikroinvaziv karsinom olgularında bile aksiller tutulum çok nadirdir ve sıklıkla mikrometastaz şeklindedir. SLNB mastektomi gerektirecek kadar geniş çaplı DKİS olgularında önerilmektedir. Bu hastalarda histopatolojik sonuç invaziv karsinom şeklinde gelirse, SLNB işaretleme yapılamayacağı için, ikinci prosedür olarak uygulanamaz (14).

Çalışmamızda primer tümörü iyi prognostik grup içinde yer alan olguların SLNB'de literatürle uyumlu olarak düşük oranda metastaz saptandı (21, 22)

SLNB'ye metastaz saptanan hastaların primer tümörlerinde ER, PR, c-erbB2, p53 değerleri ile anlamlı bir ilişki gösteremedik, ancak bu grup hastaların Ki 67 değerleri metastazı olmayan hastaların Ki 67 değerleri ile karşılaştırıldığında metastazı olan grupta Ki 67 ortalaması istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Ki 67 ekspresyonu, proliferasyon indeksini göstermekte olup daha agresif ve invaziv bir tümörün göstergesi olarak yorumlanabilir (23). Bu nedenle SLNB'de metastaz olasılığını artırdığı düşünülebilir. Ancak bu konunun daha geniş serilerde araştırılması gereklidir.

Günümüzde invaziv kanserde klinik olarak aksillası nod-negatif olgularda SLNB uygulanması önerilmektedir. Klinik olarak nod-negatif aksilla tanımı; fiziksel muayene,

ultrason, ince iğne aspirasyon ya da ince iğne doku biopsileri ile metastaz düşünülmeyen olgular için kullanılmaktadır. ALND aksilla durumu yanısıra seçilecek tedavi ve prognoz belirlenmesinde yol göstericidir. Aksillanın değerlendirilmesi için fiziksel muayene; manyetik rezonans, ultrason, PET gibi görüntüleme yöntemleri alternatif metodlar olarak yardımcıdır, ancak cerrahi olarak çıkarılmış lenf nodülünün patolojik olarak incelenmesi 'altın standart'tır (24).

Klinik olarak lenf nodülü negatif olgularda SLNB'nin de negatif saptanması durumunda, aksiler lenf nodülü disseksiyonuna gidilmeksizin tek başına SLNB'nin uygun, güvenilir ve etkin tedavi yöntemi olduğu gösterilmiştir (25). 8 yıllık izlem sonuçlarında, sadece SLNB yapılan hastalar ile SLNB ve aksiller disseksiyon uygulanmış hastalar karşılaştırıldığında morbiditede belirgin azalma görülürken, hastalısız sağkalım ve tüm sağkalım oranlarında ya da hastalığın bölgesel kontrolünde belirgin bir fark saptanmamıştır (25). Bu verilerin değerlendirilmesi ile SLNB'nin, klinik olarak nod-negatif ve erken evre meme karsinom hastalarında; ALND'ye göre kol morbiditesinde azalma ve daha iyi yaşam kalitesi sağlaması nedeniyle seçilmesi gereken tedavi yöntemi olarak önerilmektedir (26). Metastaz saptanan olgulardan ALND uygulamasının ekstra yarar getiremeyebileceği olgu gruplarının belirlenebilmesi için uzun süre takipli, geniş serileri içeren çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu kriterler ortaya konana dek metastatik SLNB sonucunda tedavi ve prognoz takibinde ALND altın standart olarak yerini koruyacaktır.

Sonuç

SLNB uygulanan olgu grubunun değerlendirildiği çalışmamızda literatür ile uyumlu sonuçlar elde ettik. SLNB, negatif saptanması durumunda, tek başına uygun, güvenilir ve ALND'a göre kol morbiditesinde azalma ve daha iyi yaşam kalitesi sağlayan etkin bir uygulamadır. "SLNB'de metastaz saptanan hastaların tümünde ALND uygulaması yapılmalı mıdır?" sorusunun yanıtı için geniş serilerde uzun süre takipli çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Kaynaklar

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010;127(12):2893-917.
2. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ. Meeting highlights: Updated international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(17):3357-65.
3. Singletary SE, Allred C, Ashley P, et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20(17):3628-36.
4. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977;39(2):456-66.
5. Morton DL, Wen DR, Wong JH, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992;127(4):392-9.

6. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994;220(3):391-8; discussion 398-401.
7. Edge SB, Byrd DR, eds. *AJCC cancer staging manual*. 7th ed. New York: Springer; 2010.
8. Cserni G. Complete sectioning of axillary sentinel nodes in patients with breast cancer. Analysis of two different step sectioning and immunohistochemistry protocols in 246 patients. *J Clin Pathol* 2002;55(12):926-31.
9. Tavassoli FA, Devilee P (eds). *World Health Organization Classification of Tumours, Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs*. Lyon: IARC Press; 2003.
10. Tavassoli FA: *Pathology of the Breast*. Connecticut: Appleton-Lange; 1922:25-52.
11. Edge SB, Byrd DR, eds. *AJCC cancer staging manual*. 7th ed. New York; Springer; 2010.
12. Tot T. Clinical relevance of the distribution of the lesions in 500 consecutive breast cancer cases documented in large-format histologic sections. *Cancer* 2007;110(11):2551-60.
13. Cabioglu N, Ozmen V, Kaya H, et al. Increased lymph node positivity in multifocal and multicentric breast cancer. *J Am Coll Surg* 2009;208(1):67-74.
14. Kuehn T, Bembenek A, et al. A concept for the clinical implementation of sentinel lymph node biopsy in patients with breast carcinoma with special regard to quality assurance. *Cancer* 2005;103(3):451-60.
15. Clarke D, Newcombe RG, Mansel RE. The learning curve in sentinel node biopsy: The ALMANAC experience. *Ann Surg Oncol* 2004;11(3 Suppl):211S-5S.
16. Mc Masters 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(3):292-300.
17. Cserni G, Amendoeira I, Apostolikas N, et al. Pathological workup of sentinel lymph nodes in breast cancer. Review of current data to be considered for the formulation of guidelines. *E J Cancer* 2003;39(12):1654-67.
18. Cserni G, Gregori D, Merletti F, et al. Meta-analysis of non-sentinel node metastases associated with metastatic sentinel nodes in breast cancer. *Brit J Surg* 2004;91(10):1245-52.
19. Allweis TM, Badriyyah M, Bar Ad V, et al. Current controversies in sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *The Breast* 2003;12(3):163-71.
20. Pepels MJ, de Boer M, Bult P, et al. Regional recurrence in breast cancer patients with sentinel node micrometastases and isolated tumor cells. *Ann Surg* 2012;255(1):116-21.
21. Ellis IO, Galea M, Broughton N, Locker A, Blamey RW, Elston CW. Pathological prognostic factors in breast cancer. II. Histological type. Relationship with survival in a large study with longterm follow-up. *Histopathology* 1992;20(6):479-89.
22. Rosen PP, Groshen S, Kine DW, Norton L. Factors influencing prognosis in node-negative breast carcinoma: Analysis of 767 T1N0M0/T2N0M0 patients with long-term follow-up. *J Clin Oncol* 1993;11(11):2090-100.
23. Ding SL, Sheu LF, Yu JC, et al. Expression of estrogen receptor-alpha and Ki67 in relation to pathological and molecular features in early-onset infiltrating ductal carcinoma. *J Biomed Sci* 2004;11(6):911-9.
24. Giuliano AE, Morrow M, Duggal S, Julian TB. 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(7):687-92.
25. 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(10):927-33.
26. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC trial. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(9):599-609.