

SENTİNEL LENF NODÜLÜNDE MİKROMETASTAZ OLAN MEME KANSERLİ HASTALARDA AKSİLLER DİSEKSİYON GEREKLİ MİDİR?

V. Özmen¹, H. Karanlık¹, O. Asoğlu¹, A. İğci¹, M. Müslümanoğlu¹, M. Keçer¹, S. Tuzlali², A. Mudun³, M. Parlak¹

¹İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Meme Ünitesi, Çapa, İstanbul

²İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul

³İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul

AMAÇ: Sentinel lenf nodülü (SLN) biyopsisi, aksiller diseksiyona alternatif olarak başvuru ve meme kanseri hastalarının evrelemede kesin ve doğru evreleme imkanı sağlayan minimal invazif cerrahi tekniktir. Bununla birlikte hastaların önemli bir kısmında SLN metastatik tek odaktır. Çalışmamızın amacı SLN biyopsisi sonucunda mikrometastaz saptanan hastalarda aksiller diseksiyon gerekliliğini sorgulamaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Ekim 1998-Mart 2005 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Meme Hastalıkları Araştırma ve Tedavi Ünitesinde meme kanseri tanısı ile SLN biyopsisi yapılan 425 hastanın kayıtları retrospektif olarak incelendi. Hastalara yalnız mavi boya (235 hasta) veya mavi boya-Tc99m sülfür kolloid kombinasyonu (190 hasta) kullanılarak lenfatik haritalama yapıldı.

BULGULAR: Sentinel lenf nodülü çalışmaya katılan 425 hastanın 409'unda bulundu (%96). Hastaların 161'inde (%39) SLN'de metastaz mevcut olup 139 hastada makrometastaz, 22 hastada mikrometastaz saptandı. Makrometastaz saptanan hastaların 79'unda (%57) aksillada SLN dışında metastaz saptandı. Mikrometastaz tespit edilen 22 hastanın 3'ünde (%14) aksillada metastaz mevcuttu ($p<0.0001$). Yapılan çok değişkenli analizde tümör çapının >2 cm olması ($p=0.004$), makrometastaz varlığı ($p=0.008$) ve perigangliyoner invazyon varlığı ($p=0.041$) durumlarında sentinel olmayan lenf nodülü metastaz sıklığında belirgin artış saptandı.

SONUÇLAR: Sonuç olarak SLN biyopsisi yapılan hastalarda tümör çapı, SLN metastazının çapı ve perigangliyoner lenf nodu invazyonu değerlendirilerek aksiller metastaz varlığı tahmin edilebilir. Özellikle SLN de mikrometastaz saptanan hastalarda gereksiz aksiller diseksiyon oranları azaltılabilir.

IS A COMPLETION AXILLARY DISSECTION NECESSARY FOR PATIENTS WITH METASTASIS IN SENTINEL LYMPH NODE?

ABSTRACT

BACKGROUND: The sentinel lymph node biopsy for breast cancer allows for accurate staging of the axilla while the axillary node dissection can be avoided in patients with no sentinel node metastasis. However the sentinel lymph node is the only focus of axillary metastasis in a significant proportion of patients. The purpose of this study is to determine if a completion axillary dissection is necessary when microscopic metastasis is detected in the sentinel lymph node (SLN) of patients diagnosed with breast cancer.

METHODS: We reviewed the records of 425 patients with invasive breast cancer who underwent SLN biopsy at our institution between October 1998 and March 2005. These patients underwent intraoperative lymphatic mapping with blue dye alone or in combination with technetium-labeled sulfur colloid.

RESULTS: Sentinel nodes were identified in 409/425 of the patients (96%). Of the 409 patients in whom SLN biopsy was successful, 161 (39%) had metastasis in the SLN, and a completion axillary dissection was performed. Seventy-nine of these 139 patients (57%) with macrometastasis had additional disease in the axilla. A total of 22 patients was determined to have micrometastasis and 3 of 22 them (14%) had metastasis in non-sentinel lymph node(s) ($p<0.0001$). Multivariate analysis revealed that primary tumor >2 cm ($p=0.004$), the presence of macrometastases ($p=0.008$) and extracapsular invasion ($p=0.041$) were independent predictors of positive non-SLNs.

CONCLUSION: The likelihood of positive non-SLNs correlates with primary tumor size, size of the SLN metastasis, and extracapsular lymph node extension. The analysis of these factors may help determine which patients would benefit from additional axillary surgery. Especially axillary dissection may not be necessary for the subset of breast cancer patients with micrometastasis detected upon SLN biopsy.

Sentinel lenf nodülü (SLN) biyopsisi, aksiller tutulum ve prognoz hakkında bilgi veren bir yöntemdir. Sentinel lenf nodülü, aksilladaki lenfatik akımı alan ilk lenf nodülü olarak tanımlanır. SLN'de metastatik tutulumun olmaması durumunda teorik olarak, aksillada bulunan ve sentinel olmayan lenf nodülleri (nSLN) olarak adlandırılan diğer lenf nodüllerinde de metastazın olmayacağı düşünülmektedir. SLN biyopsisinin rutin aksiller diseksiyona alternatif bir yöntem olarak ortaya çıkmasına karşın, bu konudaki gelişim oldukça hızlı olmuştur. Sonuç olarak SLN biyopsisinin rutin aksiller diseksiyona bağlı lenfödem, kolda ağrı, uyu-

şukluk gibi komplikasyonların azalması yanında, hastanede kalış sürelerinin kısalması, maliyet oranlarının azalması ve adjuvan tedavinin daha doğru ve kesin olarak belirlenmesine imkan tanıdığı belirlenmiştir (1-5).

SLN biyopsisinin cerrahi onkoloji alanında hızla kabul görmesi ve yaygın kullanımına bağlı olarak standart hale getirilemeyen ve üzerinde tartışılacak birçok konu mevcuttur. En çok tartışılan konular; 1) SLN ve non-SLN metastazını etkileyen faktörler 2) Histopatolojik incelemede en uygun yöntemler 3) Mikrometastazların klinik önemi 4) Aksiller diseksiyondan kaçınılabilecek hasta

gruplarının belirlenmesi. Çalışmamızın amacı günümüzde sıkça karşılaştığımız bu konuları klinik tecrübelerimiz ve literatür bilgileri ışığında tartışmak, ülkemizin meme kanseri konusundaki çalışmalarına bir ivme kazandırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Hastalar

Bu prospektif çalışmamızda klinik olarak T1-3 N0 meme kanserli 425 olguya Ekim 1998-Mart 2005 tarihleri arasında SLN biyopsisi uygulandı. Çalışmanın ilk bölümünde (Ekim 1998-Nisan 2002) SLN biyopsisini takiben tüm hastalara level I-II aksiller diseksiyon yapıldı.

Çalışmanın 2. bölümünde ise (Mayıs 2002-Mart 2005) sadece SLN pozitif hastalara aksiller diseksiyon uygulandı. Hamile veya klinik olarak lenf nodu pozitifliği bulunan hastalar ile neoadjuvan kemoterapi gören hastalar çalışma kapsamı dışında bırakılırken, ameliyat tipi hasta seçiminde kriter olarak kullanılmadı. Hastaların evrelendirilmesinde Amerikan kanser komitesinin (AJCC) 2002 yılında belirlediği yeni meme kanseri evreleme sistemi kullanıldı (6).

Cerrahi girişim

Çalışmanın ilk aşamasında (Nisan 2002 ve öncesi), 228 hastaya SLN biyopsisini takiben rutin aksiller diseksiyon yapıldı. Mayıs 2002 ve

Tablo 1. Hastaların klinik ve patolojik özellikleri ile SLN metastazını etkileyen faktörler

Klinik ve patolojik özellikler	SLN negatif (%) (n=248)	SLN pozitif (%) (n=161)	p değeri
Yaş			
<50	121 (48.7)	91 (56.8)	0.125
≥50	127 (51.3)	70 (43.2)	
Tümör çapı			
T1	166 (66.9)	73 (43.9)	<0.0001
T1a	15 (5.9)	4 (2.0)	
T1b	40 (16.1)	13 (7.4)	
T1c	111 (44.9)	56 (34.5)	
T2	82 (33.1)	88 (56.1)	
T2	82 (33.1)	88 (56.1)	
Multifokalite			
Var	21 (8.1)	18 (10.8)	0.360
Yok	227 (91.9)	143 (89.2)	
Lokalizasyon			
Dış kadran	170 (59.1)	116 (73.0)	0.688
İç kadran	64 (25.4)	36 (21.6)	
Santral	14 (5.5)	9 (5.4)	
Histopatolojik tip			
Duktal	194 (78.4)	125 (75.7)	0.095
Lobular	13 (5.1)	17 (10.8)	
Mikst	41 (16.5)	22 (13.5)	
Lenfovasküler invazyon			
Var	84 (33.9)	86 (54.7)	<0.001
Yok	164 (66.1)	74 (45.3)	
HG			
1	5 (1.7)		0.256
2	124 (50.2)	76 (48.6)	
3	118 (48.1)	82 (51.4)	
NG			
1	4 (1.3)	1 (0.7)	0.746
2	136 (55.1)	84 (52.7)	
3	108 (43.6)	75 (46.6)	
ER			
Pozitif	154 (61.5)	112 (70.3)	0.081
Negatif	92 (38.5)	49 (29.7)	
PR			
Pozitif	137 (55.6)	92 (57.4)	0.719
Negatif	109 (44.4)	69 (42.6)	
SLN bulma yöntemi			
Mavi boya	116 (47.9)	78 (48.6)	0.884
Kombine teknik	132 (52.1)	83 (51.4)	

sonrasında cerrahi girişim uygulanan hastalara (197 hasta) yalnızca SLN'nin histopatolojik inceleme sonuçlarının pozitif olması durumunda aksiller disseksiyon uygulandı. SLNB, yalnız mavi boya (n=2-35) veya mavi boya ile Tc 99m sülfür kolloid kombinasyonu (kombine teknik, n=190) kullanılarak yapıldı. Kombine tekniğin uygulandığı grupta, ameliyat günü İstanbul Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda hastaların lenfosintigrafileri çekildi. Ortalama 0,5 miliküri Tc-99m radyoizotop sülfür kolloid tümörün bulunduğu kadrana subdermal olarak enjekte edildi. ADAC (Vertex Dual Heat Qamma Camera Philips Medical Systems Milpitas, California, USA) çift başlı kamera ile anterior ve lateral toraks görüntüleri 45 dakika dinamik, hemen ardından 5 dakika statik olarak kaydedildi. Sintigrafide 45. dakikada drenaj olmayan hastalarda 2 saatlik geç görüntüler alındı. Genel anestezi indüksiyonundan sonra enjeksiyon bölgesi, aksilla, mamma interna grubu lenfatikleri (2-6 interkostal aralıklardan), supraklavikuler bölge, gama prob (Navigator) ile incelendi, 10 saniyelik sayımlar alınarak kaydedildi. Tüm hastalara kesi yapılmadan önce subareolar veya peritümoral isosulfan blue (Lymphazurin; Zenith parenterals, Rosemont, IL) enjeksiyonu yapıldı. Enjeksiyonu takiben aksillaya doğru 5-7 dakikalık meme masajı yapılmasını takiben, aksillaya yapılan yaklaşık 1-2 cm'lik ayrı bir insizyonla maviye boyanmış lenfatik kanal bulunarak, kanalın proksimaline doğru yapılan disseksiyonla maviye boyanmış lenf nodülü bulundu. Sentinel lenf nodülü (SLN) eksize edilerek frozen-section inceleme için patolojiye gönderildi. Kombine tekniğin uygulandığı hastalarda prob aksillada ileri geri hareket ettirilerek, en yüksek sayım veren yöne doğru disseksiyona devam edildi. Mavi boyalı olan ve en yüksek sayım veren lenf bezi (sıcak nodül- hot spot) çıkarıldı. Sentinel lenf nodülü disseksiyonuna radyoaktivite, en yüksek sayım veren lenf nodunun 1/10'undan daha az oluncaya kadar devam edildi. Hastalara meme koruyucu cerrahi veya mastektomi girişimini takiben ameliyat sonlandırıldı.

Patoloji

Tüm SLN ve nSLN, meme hastalıklarında uzmanlaşmış patoloğlar tarafından değerlendirildi. İntra-operatif incelemeye alınan SLN ikiye bölünerek imprint sitolojik inceleme yapıldı. Pozitif olduğuna karar verilenlerde aksiller disseksiyon yapıldı. Negatif olanlar parafin incelemeye alındı. Her SLN'den farklı düzeylerde (100-500 mm aralıklı) seri kesitler yapılarak, hematoksilin-eozin (H-E) ve immunohistokimyasal (IHC) yöntemle incelendi. Yalancı negatif olgularda on ayrı düzeyden daha kesit yapılarak dokuz kesit standart H-E ile boyandı. Bir kesit ise immunohistokimyasal (IHC) inceleme için antisitokeratin antikoru ile işaretlendi (AE1 / AE3, mouse monoclonal, ready to use, DAKO cat. number N1590). Mikrometastaz terimi, 2mm'den küçük 0.2mm'den büyük metastazlar için kullanıldı. Amerikan kanser komitesinin yeni meme kanseri evreleme sistemine göre 0.2mm'den küçük metastazlar "izole tümör hücreleri (isolated tumor cells)" (ITC) olarak adlandırıldı ve bu hastalar pN0 olarak kabul edildi.

İstatistiksel Analiz

Sentinel lenf nodunun bulunmasını takiben rutin aksiller disseksiyon yapılan hastalarda (şekil 1) yanlış negatiflik ve tanısal kesinlik oranlarının hesaplanmasında aşağıdaki formüller kullanıldı. SLN Bulma Oranı: SLN bulunan hastalar / Tüm hastalar

Tablo 2. Tümör çapı ile SLN metastazı arasındaki ilişki

	T1a-b	T1c	T2	P value
SLN pozitifliği	17 (%11)	56 (%35)	88 (%54)	0.0001
Micrometastasis	2(%2)	6 (%4)	14 (%9)	0.154
Macrometastasis	15(%9)	50 (%31)	76 (%45)	<0.001

Yanlış Negatiflik Oranı: SLN (-), nonsentinel nod (+) / Aksillası pozitif olan tüm hastalar

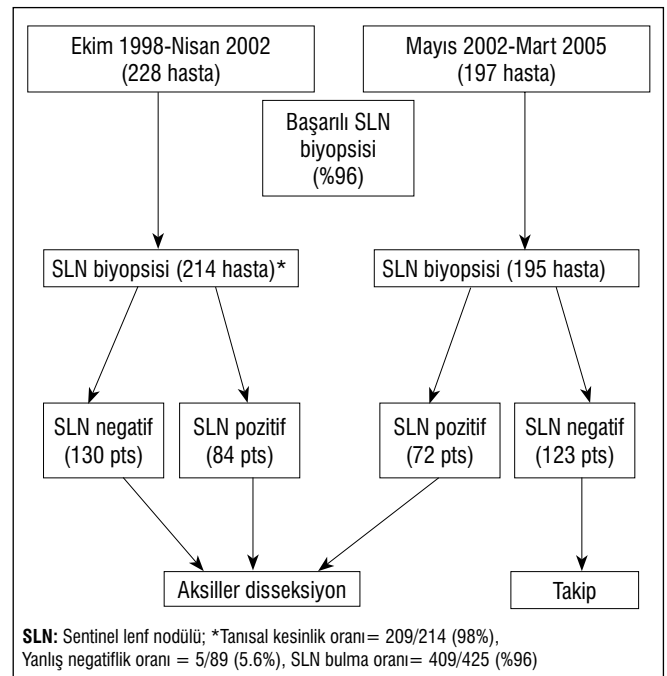
Tanısal Kesinlik : [gerçek (+) + gerçek (-)] / [gerçek (+) + gerçek (-) + yanlış (-) + yanlış (+)] SLN ve aksilla histopatolojisinin uyumlu olduğu olgularda, başarılı SLN biyopsisi oranıdır.

Yaş, tümör çapı, multifokalite, tümörün histopatolojik tipi, lokalizasyon, histolojik ve nükleer grad, lenfovasküler invazyon, östrojen ve progesteron reseptörleri, sentinel lenf nodülünü bulma yöntemi, sentinel lenf nodülü metastazının büyüklüğü gibi klinikopatolojik özellikler ile SLN ve nSLN metastazı arasındaki ilişki tek değişkenli analizler (Fisher's exact testi) kullanılarak belirlendi ve p<0.05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Tek değişkenli analizde anlamlı bulunan parametrelere, bağımsız değişkenin belirlenmesi amacıyla çok değişkenli istatistiksel analiz uygulandı. Sentinel olmayan lenf nodu metastazı olasılığı %95 güven aralığında çok değişkenli regresyon analizi kullanılarak belirlendi. İstatistiksel analizler "SPSS for Windows 10.0" (SPSS Inc, Chicago, IL) yazılımı kullanılarak gerçekleştirildi.

Bulgular

Klinik ve patolojik özellikler

Çalışma kapsamına 425 hasta alındı, medyan yaş 46 (24-78) idi. Sentinel lenf nodülü 425 hastanın 409'unda (%96) bulundu. Ç-



Şekil 1: Çalışma planı

Table 3. Sentinel lenf nodülü pozitif hastalarda (n=161) nSLN metastazını etkileyen faktörler (Tek değişkenli analiz)

	nSLN negatif (%) (n=79)	nSLN pozitif (%) (n=82)	p değeri
Yaş			
<50	44 (56.2)	47 (57.3)	0.412
≥50	35 (43.8)	35 (42.7)	
Tümör çapı			
T1a	4 (4.1)	4 (4.0)	0.013
T1b	9 (11.0)	4 (4.0)	
T1c	32 (41.1)	23 (28.0)	
T2	34 (43.8)	55 (68.0)	
Multifokalite			
Yes	6 (6.8)	13 (14.7)	0.192
No	73 (93.2)	69 (85.3)	
Histopatolojik tip			
Duktal	59 (76.7)	61 (74.7)	0.441
Lobular	7 (8.2)	11 (13.3)	
Mikst	13 (15.1)	10 (12)	
Lenfovasküler invazyon			
Var	38 (47.9)	51 (61.3)	0.181
Yok	41 (52.1)	31 (38.7)	
Lokalizasyon			
Dış kadran	53 (68.5)	63 (77.3)	0.431
İç kadran	21 (26.0)	14 (17.3)	
Santral	5 (5.5)	5 (5.3)	
HG			
2	42 (54.2)	35 (43.2)	0.287
3	36 (45.8)	46 (56.8)	
NG			
1		1 (1.3)	0.432
2	42 (53.4)	43 (52.0)	
3	37 (46.6)	38 (46.7)	
ER			
Pozitif	56 (50)	56 (50.0)	0.672
Negatif	23 (46)	26 (54)	
PR			
Pozitif	48 (61.6)	45 (53.3)	0.327
Negatif	31 (38.4)	37 (46.7)	
SLN bulma yöntemi			
Mavi boya	39 (49.3)	39 (48.0)	0.654
Kombine teknik	40 (50.7)	43 (52.0)	
Metastatik SLN sayısı			
1	45 (57.5)	53 (65.3)	0.430
>1	34 (42.5)	29 (34.7)	
SLN metastazının çapı			
Makrometastaz	60 (63)	79 (57)	<0.0001
Mikrometastaz	19 (86)	3 (14)	
Periangliyoner invazyon			
Var	30 (37.0)	56 (68.0)	<0.0001
Yok	49 (63.0)	26 (32.0)	

nSLN: Sentinel olmayan lenf nodülü

Tablo 4. nSLN metastazını etkileyen faktörler (çok değişkenli analiz sonuçları)

	OR	95% CI	P değeri
T1	1		
T2	1,84	1.34 – 8,24	0.004
Periangliyoner invazyon			
Var	1,41	1.05 – 3.94	0.041
Yok	1		
SLN metastazının çapı			
Mikrometastaz			
Makrometastaz	7,65	2.28 – 39,03	0.008

İşmaya katılan hastaların klinik ve patolojik özellikleri Tablo 1'de görülmektedir. Sentinel lenf nodülü bulma oranı yalnız mavi boya kullanılan grupta %95, kombine tekniğin kullanıldığı grupta ise %97 olarak bulundu. Ortalama SLN sayısı 1.6 (1-8) olup tamamı level 1 düzeyinde bulundu. Sentinel lenf nodülünün bulunmasını takiben rutin aksiler diseksiyon yapılan grup 1 hastalarda tanısallık oranı %97 (207/214), yanlış negatiflik oranı %7 (7/94) olarak bulundu. Bulunan SLN lerin 161'inde metastaz saptandı. Metastaz saptanan 161 hastanın 22'sinde (%14) mikrometastaz, 139'unda (%88) makrometastaz saptandı. Ek olarak 7 hastada IHC inceleme ile ITC bulundu. Ortalama tümör çapı 2 cm (0.3-5cm) idi. Tümör çapının 2 cm'den büyük olmasının ve lenfovasküler invazyon varlığının SLN metastazını etkileyen en önemli faktörler olduğu saptandı (Tablo 1). Sentinel lenf nodülünde metastaz saptanma oranı ile tümör çapı arasında direkt bir ilişki bulunurken, metastaz türü ile (mikrometastaz – makrometastaz) tümör çapı arasındaki ilişki Tablo 2'de görülmektedir.

nSLN metastazını etkileyen faktörler

Sentinel lenf nodülü metastazı saptanan 161 hastanın 82'sinde (%51) nSLN'nde metastaz saptandı. Sentinel olmayan lenf nodülü metastazını etkileyen klinik ve patolojik özellikler tablo 3 de görülmektedir. Yapılan istatistiksel analizde SLN'nde makrometastaz bulunmasının, periangliyoner invazyon varlığının ve tümör çapının 2 cm'den büyük olmasının nSLN metastazını etkileyen bağımsız faktörler olduğu saptandı (Tablo 4).

Tartışma

Erken evre meme kanserinde aksiller lenf nodu metastazı rekürrens ve sağkalım açısından en önemli prognostik faktördür. Bununla birlikte aksiller metastaz saptanmayan hastaların yaklaşık %25'inde tanı ve tedaviyi takip eden 5-10 yıllık süre içerisinde nüks ve/veya hastalığa bağlı ölüm görülmektedir (7,8). Primer tümöre yönelik olarak birçok prognostik faktör incelenmiş ve lenf nodlarının sağladığı prediktif değere eşdeğer bir faktör bulunamamıştır (9). Bununla birlikte rutin uygulanan aksiler lenf nodu diseksiyonunda lenf nodlarının tek kesit yapılarak incelenmesi lenf nodunun %1 inden küçük bir kısmının incelenmesi ile sonuçlanmakta, bu da beraberinde gerçek metastaz oranlarının düşük bulunmasına yol açmaktadır (10). Aksiler lenf nodu negatif olarak değerdendirilen hastalara uygulanan seri kesit ve immunohistokimyasal

(IHC) incelemeler ile hastaların %25-31 inde metastaz olduğu saptanmıştır (11,12). Ne yazık ki IHC ve seri kesit incelemelerinin 15-20 lenf noduna uygulanması ciddi zaman ve maliyet giderlerine yol açacağından pratikte uygulanması mümkün olmamaktadır.

Sentinel lenf nodülü (SLN) biyopsisi, aksiller disseksiyona alternatif olarak başvuru ve meme kanseri hastalarının evrelemesinde kesin ve doğru evreleme imkanı sağlayan minimal invazif cerrahi tekniktir. Patoloğun çok daha az sayıda lenf noduna daha fazla zaman ayırabilmesi, IHC ve seri kesit incelemelerini yapabilmesi metastazı yakalayabilme oranlarını yükseltmiştir (12-14). Saptanan mikrometastaz oranlarındaki artış beraberinde yeni tartışma konularını doğurmuştur. En önemli ve güncel tartışma konularından birisi SLN biyopsisi sonucunda mikrometastaz saptanan hastalara aksiller lenf nodu disseksiyonu ve adjuvan tedavinin yapılmasını gerçekten gerekli olup olmadığı üzerinedir (15-17).

Günümüzde birçok merkezde belli bir deneyim sonrasında SLN biyopsisi, meme kanserinin cerrahisi ve evrenmesinde başvuru standart bir girişim olarak kabul edilmektedir (18-21). Aksiller disseksiyon, yalnızca SLN'nin pozitif olarak bulunduğu hastalara uygulanmaktadır. Bununla birlikte SLN pozitif hastalara yapılan aksiller disseksiyon sonrasında hastaların yaklaşık yarısında SLN dışındaki lenf nodlarında metastaz olmadığı saptanmaktadır. Bu çarpıcı gerçek son yıllarda erken evre meme kanseri olgularının artması ve aksiller metastaz oranlarındaki göreceli azalma nedeniyle daha dikkat çekici hale gelmiştir. Bu gerçek sadece SLN pozitif hasta alt gruplarının oluşturulabilmesi yönünde bazı çalışmaları beraberinde getirmiştir (23-26). Bizim çalışmamızda da SLN pozitif (n=161) bulunarak aksiller disseksiyon yapılan hastaların 82'sinde (%51) aksillada metastaz saptanmıştır.

Tümör çapının artışı ile nSLN metastazı arasında doğru orantılı bir ilişki olduğu birçok çalışmada üzerinde durulan bir konu olmuştur (20,22,23,27-32). Reynolds ve arkadaşları (20), tümör çapının <2cm olduğu hastalarda (pT1), nSLN metastazının pT2 hastalara göre düşük oranda olduğunu göstermişlerdir. Joseph ve arkadaşlarının (30) benzer bir çalışmasında, nSLN metastazının tümör çapı ile doğrudan ilişkili olduğunu ve T1a, T1b ve T1c için nSLN metastaz oranlarının sırasıyla %0, %12 ve %47 olarak bulunmuştur. Bahsedilen bu çalışmalara ek olarak hem literatürdeki birçok çalışma (22,23,28,30,31), hemde çalışmamızın sonuçları doğrultusunda primer tümör çapının hem SLN hem de nSLN metastazı ile doğrudan ilişkili olduğu saptanmıştır.

Kaynaklar

1. Noguchi M. Current controversies concerning sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2004; 84: 261-271.
2. Giuliano AE, Jones RC, Brennan M, Statman R. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *J Clin Oncol.* 1997; 15: 2345-2350.
3. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, Moffat F, Klimberg VS, Shriver C, Feldman S, Kusminsky R, Gadd M, Kuhn J, Harlow S, Beitsch P. The sentinel node in breast cancer: a multicenter validation study. *N Engl J Med.* 1998; 339:941-946.
4. Schrenk P, Shamiyeh A, Wayand W. Sentinel lymph-node biopsy compared to axillary lymph-node dissection for axillary staging in breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol.* 2001; 27: 378-382.

Sentinel lenf nodülü metastazı, metastaz çapına göre makrometastaz (>2mm) ve mikrometastaz (<2mm) olarak iki ayrı grupta incelenir. İzole tümör hücreleri(ITC) olarak adı geçen ve genellikle IHC çalışmalarla saptanabilen metastazlar, mikrometastazlardan tümör çapının 0.2 mmden küçük olması ile ayrılabilir. Yeni meme kanseri evreleme sistemine göre ITC hastaları lenf nodülü negatif olarak kabul edilmekte olup, bu hastaların klinik bir öneme sahip olup olmadıkları konusundaki çalışmalar devam etmektedir (6). Sentinel lenf nodülündeki metastaz çapının, nSLN metastazının belirlenmesindeki önemli faktörlerden biri olduğu birçok çalışma ile gösterilmiştir (12,20,28,29,31-37). Viale ve arkadaşları (35), SLN pozitif saptanan ve aksiller disseksiyon yapılan 1228 hastanın incelenmesinde SLN metastaz büyüklüğü, lenfovasküler invazyon varlığının nSLN metastazındaki bağımsız parametreler olduğunu saptamışlardır. Çalışmamızda SLN de mikrometastaz bulunan hastalardan 4'ünde (%18) aksillada diğer lenf nodüllerinde metastaz olduğu ve bu hastaların tümör çaplarının 1cm'den büyük olduğu dikkati çekmektedir.

Lenfovasküler invazyon ve perigangliyoner invazyon varlığı ile metastatik SLN sayısının kötü prognostik kriterler olduğu bildirilmektedir (31-33). Çalışmamızda lenfovasküler invazyon hem SLN hem nSLN metastaz sıklığını arttırmasına karşın, nSLN metastazındaki sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildir. Perigangliyoner invazyon ise, SLN pozitif hastaların 85'inde bulunmuş olup, nSLN metastazı ile doğrudan ilişkili olduğu saptanmıştır. Metastatik SLN sayısının nSLN metastazını belirleyen önemli bir faktör olduğunu gösteren Viale (35,38) ve Rahusen (33) in çalışmalarına karşın bizim çalışmamızda nSLN metastazının metastatik SLN sayısı ile bir ilişkisi gösterilememiştir.

Sonuç olarak, meme kanseri nedeniyle ameliyatı yapılan ve SLN metastazı saptanan hastalarda tümör çapı, SLN metastazının türü (mikrometastaz / makrometastaz) ve perigangliyoner invazyon varlığı, nSLN metastazını ve dolayısıyla aksiller disseksiyon gerekliliğini belirleyen en önemli faktörlerdir. Çalışmamızın sonuçları doğrultusunda tümör çapının 1 cm'den küçük olduğu ve SLN de mikrometastaz saptanan hastalarda nSLN metastaz oranlarının düşük olması nedeniyle aksiller disseksiyondan kaçınılabileceği düşünülmüştür. Devam eden prospektif randomize çalışmaların (ACOSOG Z0011) uzun dönem sonuçları, aksiller disseksiyondan kaçınılabilecek SLN pozitif hastaların belirlenmesinde daha kesin sonuçlar sağlayacaktır.

5. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg.* 1994; 220: 391-401.
6. 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; 20:3628-3636.
7. Fisher ER, Anderson S, Redmond C, Fisher B. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project protocol B-06: 10-year pathologic and clinical prognostic discriminants. *Cancer.* 1993; 71: 2507-2514.

8. Nemoto T, Vana J, Bedwani RN, Baker HW, McGregor FH, Murphy GP. Management and survival of female breast cancer: results of a national survey by the American College of Surgeons. *Cancer*. 1980; 45: 2917-2924.
9. Galea MH, Blamey RW, Elston CW, Ellis IO. The Nottingham Prognostic Index in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 1992; 22: 207-219.
10. Kollias J, Murphy CA, Elston CW, Ellis IO, Robertson JF, Blamey RW. The prognosis of small primary breast cancers. *Eur J Cancer*. 1999; 35: 908-912.
11. Ozmen V, Muslumanoglu M, Cabioglu N, et al. Increased false negative rates in sentinel lymph node biopsies in patients with multi-focal breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2002;76: 237-244.
12. Chu KU, Turner RR, Hansen NM, Brennan MB, Giuliano AE. Sentinel node metastasis in patients with breast carcinoma accurately predicts immunohistochemically detectable nonsentinel node metastasis. *Ann Surg Oncol*. 1999; 6: 756-761.
13. Barnwell JM, Arredondo MA, Kollmorgen D, et al. Sentinel node biopsy in breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 1998; 5:126-130.
14. Czerniecki BJ, Scheff AM, Callans LS, et al. Immunohistochemistry with pancytokeratins improves the sensitivity of sentinel node biopsy in patients with breast cancer. *Cancer*. 1999; 85:1098-1103.
15. Galimberti V, Zurrada S, Zucali P, et al. Can sentinel node biopsy avoid axillary dissection in clinically node-negative breast cancer patients? *The Breast*. 1998; 7: 8-10.
16. Fournier K, Schiller A, Perry RR, Laronga C. Micrometastasis in the Sentinel Lymph Node of Breast Cancer Does Not Mandate Completion Axillary Dissection. *Ann Surg*. 2004; 239: 859-865.
17. van Iterson V, Leidenius M, Krogerus L, von Smitten K. Predictive factors for the status of non-sentinel nodes in breast cancer patients with tumor positive sentinel nodes. *Breast Cancer Res Treat*. 2003; 82: 39-45.
18. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med*. 2003; 349:546-553.
19. Eroglu A, Mudun A, Ozmen V, et al. Comparison of subdermal and peritumoral injection techniques of lymphoscintigraphy to determine the sentinel lymph node in breast cancer. *Clin Nucl Med*. 2004; 29: 306-11.
20. Reynolds C, Mick R, Donohue JH, et al. Sentinel lymph node biopsy with metastasis: can axillary dissection be avoided in some patients with breast cancer? *J Clin Oncol*. 1999; 17: 1720-1726.
21. Ross MI. Sentinel node dissection in early-stage breast cancer: Ongoing prospective randomized trials in the USA. *Ann Surg Oncol*. 2001; 8: 77-81.
22. Chu KU, Turner RR, Hansen NM, et al. Do all patients with sentinel node metastases from breast carcinoma need complete axillary node dissection? *Ann Surg*. 1999; 229: 536-541.
23. Wong SL, Edwards MJ, Chao C, et al. Predicting the status of the nonsentinel axillary nodes: a multicenter study. *Arch Surg*. 2001; 136: 563-568.
24. Nos C, Harding-MacKean C, Fréneaux P, et al. Prediction of tumor involvement in remaining axillary lymph nodes when the sentinel node in a women with breast cancer contains metastases. *Br J Surg*. 2003; 90: 1354-1360.
25. Bader AA, Tio J, Petru E, et al. T1 breast cancer: identification of patients at low risk of axillary lymph node metastases. *Breast Cancer Res Treat*. 2002; 76: 11-17.
26. Mignotte H, Treilleux I, Faure C, Nessah K, Bremond A. Axillary lymph-node dissection for positive sentinel nodes in breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol*. 2002; 28: 623-626.
27. Turner RR, Chu KU, Qi K, et al. Pathologic features associated with nonsentinel lymph node metastases in patients with metastatic breast carcinoma in a sentinel lymph node. *Cancer*. 2000;89: 574-581.
28. Saidi RF, Dudrick PS, Remine SG, Mittal VK. Nonsentinel lymph node status after positive sentinel lymph node biopsy in early breast cancer. *Am Surg*. 2004;70: 101-105.
29. Hwang RF, Krishnamurthy S, Hunt KK, et al. Clinicopathologic factors predicting involvement of nonsentinel axillary nodes in women with breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2003; 10:248-254.
30. Joseph KA, El-Tamer M, Komenaka I, Troxel A, Ditkoff BA, Schnabel F. Predictors of nonsentinel node metastasis in patients with breast cancer after sentinel node metastasis. *Arch Surg*. 2004; 139:648-651.
31. Degnim AC, Griffith KA, Sabel MS, et al. Clinicopathologic features of metastasis in nonsentinel lymph nodes of breast carcinoma patients: a metaanalysis. *Cancer*. 2003; 98: 2307-2315.
32. Sachdev U, Murphy K, Derzie A, Jaffer S, Bleiweiss IJ, Brower S. Predictors of nonsentinel lymph node metastasis in breast cancer patients. *Am J Surg*. 2002;183: 213-217.
33. Rahusen FD, Torrenga H, van Diest PJ, et al. Predictive factors for metastatic involvement of nonsentinel nodes in patients with breast cancer. *Arch Surg*. 2001; 136: 1059-1063.
34. Kamath VJ, Giuliano R, Dauway EL, et al. Characteristics of the sentinel lymph node in breast cancer predict further involvement of higher-echelon nodes in the axilla: a study to evaluate the need for complete axillary lymph node dissection. *Arch Surg*. 2001; 136: 688-692.
35. Viale G, Maiorano E, Prurevi G, et al. Predicting the risk for additional axillary metastases in patients with breast carcinoma and positive sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg*. 2005; 241: 319-325.
36. Goyal A, Douglas-Jones A, Newcombe RG, et al. Predictors of non-sentinel lymph node metastasis in breast cancer patients. *Eur J Cancer*. 2004; 40: 1731-1737.
37. Changsri C, Prakash S, Sandweiss L, and Bose S. Prediction of additional axillary metastasis of breast cancer following sentinel lymph node surgery. *The Breast J*. 2004; 10: 392-397.
38. Viale G, Zurrada S, Maiorano E, et al. Predicting the status of axillary sentinel lymph nodes in 4351 patients with invasive breast carcinoma treated in a single institution. *Cancer*. 2005; 103: 492-500.