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 evrelendirmesi doğru olarak yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Sentinel lenf düğümü biyopsisi, operasyon sırasında inceleme, operasyon sonrası inceleme, frozen, imprint, immünohistokimya, mikrometastaz, izole hücre metastazı, 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 gerekmiştir (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, radiokoloid, metilen mavisi, gamma prop uygulanmaktadır (2,5). Birçok merkezde mavi boya ve radyokoloid 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, hastalısız sağkalım, bölgesel kontrol açısından istatistiksel fark olmadığı, SLDB'nin klinik olarak nod negatif hastalarda güvenli ve etkili olduğu, aksiller diseksiyona gerek olmadığı belirtilmektedir (8,9).

Günümüzde SLDB erken evre, klinik olarak nod negatif meme kanserlerinin ALD evrelemesinde, 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 Düzümünün 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 kullanılırsa (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

Imprint dokundurma, basma: Imprint (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. İntraoperatif 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 lamine ayrı ayrı 2 alanına birer kez dokundurulur, 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).

Imprint 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.

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

Imprint 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 kazınıp elde edilen materyalin lam üzerine yayılmasıdır. Imprint 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. Hilusta 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 tercihinine bağlı olarak bazı merkezlerde her iki yöntem birlikte uygulanmaktadır.

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

Boya seçimi patoloğun tercihinine, 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 örneklemeye yeterlidir. Makroskopik metastaz görünümü yok ise, lenf düğümünün büyüklüğüne göre 2-3 örneklemeye yapılır. Frozen için örneklenen dokunun kesit yüzü, yüzeyde olacak şekilde diske yerleştirilir.

Lenf düğümlerinde, çoğunlukla hilusta 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 örneklenerek 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 hücresel 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

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

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 evrelemesinde 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 Düzümlerinin 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 Düzümlerinin 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 Düzümü) 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&eoizin)

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 kullanılımasının 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&eozen)

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 hücreyel yapı bulunabilir (5,32,45). Bunlar içinde dendritik retikulum hücreleri, plazma hücreleri, histiositler, benign inklüzyonlar, dışarıdan taşınan bulaş epitel hücreleri, ektopik meme dokusu, skleroze adenozis, megakaryositler, mezoteliyal 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 ektopik 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 hücrelik 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, mammoglobulin 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 Kanseri 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

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, Kanseri 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 Kanseri Evreleme Kılavuzu'nun 7. baskısında metastatik hücrelerin sayısı ile ilgili eklemeler yapılmış, 200'den az hücre varsa İTH, 200'den fazla hücre varsa mikrometastaz olarak tanımlanmış (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 15. Sentinel lenf düğümünde mikrometastaz (immünohistokimyasal, pansitokeratin "AE1/AE3")

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 Evrelemesinde ve Raporlandırılmasındaki Güçlükler ve Öneriler

SLNB'nin pN0-pN1mi evrelemesinde 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, immünhistokimyasal negatif
pN0 (i+): Histolojik olarak metastaz yok, immünhistokimyasal 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&eoizin)

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) mı? 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 dağınık 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 ektrakapsüler 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 yanı sıra 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 hiçbirisi 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 görülen 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

1. Cserni G. Axillary staging of breast cancer and the sentinel node. *J Clin Pathol* 2000;53:733-741.
2. Bekiş R, Koçdor MA, Taşçı C, et al. Detection of Sentinel Lymph Node in Breast Carcinoma Using A Combined Injection Technique. *Türk J Nucl Med* 2007;1-6.
3. Tsuda H. Histological examination of sentinel lymph nodes: significance of macrometastasis, micrometastasis, and isolated tumor cells. *Breast Cancer* 2015;22:221-229.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Yamada A, Takabe K. Should we examine sentinel lymph nodes during the operation? *Gland Surg* 2012;1:161-163.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. Ozmen V, Unal ES, Muslumanoglu ME, et al. Axillary sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Surg Oncol* 2010;36:23-29.
18. 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.
19. 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.
20. 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(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 düğümlerinde 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.