

Melanom'da bekçi lenf düğümü tespiti ve intraoperatif gama prob uygulama kılavuzu

Recep Bekiş, Aysel Aydın, Ayşe Mudun, İlknur Ak, Nuri Arslan, Murat Fani Bozkurt, Zeynep Burak, Zerrin Dede, Berna Değirmenci, Hakan Demir, Emre Entok, Berna Okudan, Özgür Ömür, Güzin Töre, Ömer Uğur, Erkan Vardareli, Mustafa Yılmaz, Doğangün Yüksel, Mahmut Yüksel

I. Amaç

Bu kılavuzun amacı, melanoma hastalarında bekçi lenf düğümü (BLD) tespiti yönteminin endikasyon, uygulama, yorum ve rapor edilmesi ile intraoperatif gama prob uygulaması aşamalarının tanımlanmasıdır.

II. Ön bilgi ve tanımlar

Bu uygulama kılavuzunda deriden köken alan primer malign melanom hastalarında BLD tespiti için yapılan lenfosintigrafi ve intraoperatif gama prob uygulaması anlatılmıştır. Bu tümörlerin evrelemesi tümörün Breslow kalınlığı, lezyonda ülserasyon olup olmadığı, bölgesel lenf düğümlerinin tutulumu ve lokal ve uzak metastazların varlığı ile belirlenir. Hastalığın evresi ile hastanın yaşam süresi arasında ilişki vardır.

Geçmişte, Sappey'in klasik deri lenfatik akımının anatomik tanımlamasına göre primer tümör alanından drene olan en muhtemel lenfatik yatağa elektif lenf düğümü diseksiyonu uygulanırdı. Ancak elektif lenf düğümü diseksiyonu intermediate (I ve II) evre melanomlu hastalar için tartışmalı bir yöntemdir. Çünkü çıkarılan lenf nodlarının %80'i tümör negatiftir. Ayrıca bu teknik anlamlı morbiditeye sahiptir ve maliyeti gereksiz yükseltmektedir. Aksine BLD biyopsisi yöntemi daha basittir ve anlamlı bir morbiditesi yoktur. Lenfatik drenaj hakkında doğru bilgi sağlar, lenfosintigrafi ve gama prob kılavuzluğunda cerrahın küçük bir insizyonla lenf düğümüne ulaşmasına olanak verir.

BLD biyopsisi lenfosintigrafi kılavuzluğunda intraoperatif gama prob ve/veya mavi boya (isosulfan blue dye) kullanılarak sıklıkla klinik olarak metastaz saptanmamış ya da erken intermediate evre melanomda (Breslow kalınlığı: 1-4 mm) uygulanır.

III. Endikasyonlar

1. Intermediate evre primer melanom (Breslow 1-4 mm)

2. Klinik olarak lenf düğümü tutulumu belirtisi olmayan melanom
3. Klinik olarak uzak metastaz yapmamış melanom

Şu durumlarda BLD biyopsisi önerilmez:

1. Bilinen metastazı olan melanom
2. Primer tümör veya hedef lenf nodları yatağına daha önceden geniş cerrahi uygulanan hastalar

IV. İşlemin uygulanması

Hasta hazırlama

Herhangi bir diyet veya ilaç kısıtlamasına gerek yoktur. Cerrahi ile aynı gün yapılacaksa preoperatif zaman ayarlaması yapılmalıdır. Görüntüleme için yeterli zaman ayrılmalıdır.

İşlemin uygulanması için gerekli bilgi

1. Hasta için BLD tespitinin endike olup olmadığına karar verilmelidir. Eğer endikasyon görülüyorsa hastayı ameliyat edecek cerrahla görüşülüp durum anlatılmalıdır.
2. Görüntüleme öncesi hastadan anamnez alınmalıdır.
3. Özellikle incelenecek bölge sorgulanmalı ve muayene edilmelidir.
4. Yakın zamanda yapılmış farklı sintigrafilerin olup olmadığı sorgulanmalıdır.
5. Biyopsi ile primer deri malignensisi saptanmış ve tümör sınıflaması (Breslow ve/veya Clark evrelemeleri) yapılmış olmalıdır
6. Primer lezyon alanına daha önce uygulanan geniş eksizyonlar (örneğin 10-15 cm 'den geniş fleplerin varlığı) lenfatik damarların haraplanması ile sonuçlanacağından çalışmanın başarısızlıkla sonuçlanmasına neden olabilir.

Önlemler

Eğer operasyon anında gama prob kullanılacaksa radyofarmasötik cerrahi saatinden 0,5-3 saat önce enjekte edilmelidir. Bu madde intradermal enjekte edildiğinde genellikle çok hızlı hareket eder ve birden fazla lenf düğümüne gidebilir. Zaman geçtikçe tutulan lenf düğümü sayısı da artacağından operasyon saati gecik-

kirse operasyon öncesi tekrar son durumu görüntülemek için çekim yapılmalıdır.

Hamile ve emziren kadınlara bu test uygulanmaz. Ancak alınan radyasyon dozu oldukça düşüktür. Hasta için gerekiyorsa yarar zarar ilişkisi gözden geçirilerek, lezyonun yeri göz önüne alınarak gereken önlemler de alındıktan sonra dikkatli bir şekilde uygulanabilir. Bu durumda fetüsün alacağı radyasyon düzeyini düşürmek için eğer mümkünse enjeksiyon ile operasyon arasında zaman en alt düzeyde tutulmalıdır.

Radyofarmasötik

Ülkemizde lenfosintigrafide kullanılan radyofarmasötikler yurtdışından ithal edilmektedir. Ülkemizde Renyum sülfid kolloid (CIS – Fransa), Nanokolloid (Sorin- İtalya) bulunmaktadır.

Amerika'da lenfosintigrafi için FDA'in onay verdiği spesifik bir radyofarmasötik yoktur. Amerika'da filtre edilmiş (0,22µm) veya filtre edilmemiş Tc-99m sülfür kolloid formları kullanılmaktadır. Genellikle küçük partiküllü olan filtre edilmiş formlar önerilmektedir. Avrupa ve Avustralya'da ise Tc-99m antimony trisulfide kolloid (partikül büyüklüğü: 0,015-0,3µm) ve Tc-99m nanokolloid (partikül büyüklüğü: 0,05-0,8µm) kullanılmaktadır.

Radyofarmasötik enjeksiyonu

A. Radyofarmasötik melanom'un lokalize olduğu alanın veya eksizyonel biyopsi alanının (0.5-1 cm çevresine genellikle 4 adet (gerekirse 8'e kadar) intradermal olarak enjekte edilir. Enjeksiyon için 0,1ml içinde 3,7MBq (100µCi) Tc-99m kolloid hazırlanır (Toplam 18.5 MBq veya 500 µCi).

B. Enjeksiyonlar tüm yönlere lenfatik drenajı göstermesi için lezyon çevresine yapılmalıdır. Ancak baş-boyun ve distal ekstremiteler primer melanomları bu kuralın dışında tutulabilir. Baş-boyunda lenfatik drenaj sıklıkla ayak yönüne doğru olduğundan lezyonun proksimaline yakın yerleşimli BLD ile karışabileceğinden lezyonun inferior kısmına enjeksiyon yapılmaması daha uygun olabilir. Distal ekstremiteler lezyonlarında ise lezyonun proksimaline enjeksiyon yapmak yeterlidir.

C. Enjeksiyonlar yetkili ve mümkünse deneyimli bir hekim tarafından yapılmalıdır.

D. İntradermal enjeksiyon sırasında deride oluşan kabarcık (papül) içindeki yüksek basınç veya enjekte edilen bölgedeki derinin kalınlığına bağlı olarak iğne ile enjektörün birleşme yeri arasından aktivite fıskırabilir veya iğnenin deriden çıkarılması ile radyofarmasötik dışarı sızabilir. Sızma sonucu BLD ile karışabilecek radyoaktif bulaşlar oluşabilir. Bu nedenle enjeksiyon sırasında iğne ile enjektörün birleşme yeri arasına üstten pamuk ile tampon yapılması önerilir. Bunun gibi radyoaktif bulaşlara dikkat edilmeli ve oluşması durumunda o bölge temizlenmelidir.

E. Enjeksiyonlar tamamlandığında, radyofarmasötüğün lenfatik kanallar içinde ilerlemesini kolaylaştırmak için enjeksiyon alanlarına nazikçe masaj yapılabilir.

Görüntüleme işlemi

Enjeksiyon tamamlandıktan hemen sonra dinamik görüntüler alınmalıdır. Görüntülemeye önerilen düşük enerjili yüksek rezolüsyonlu kolimatördür. Enerji penceresi 140KeV, ± %20 aralık şeklinde ayarlanmalıdır. Dinamik görüntüler ilk 10 dakika 10-30 sn.lik alı-

Dozimetri

Erişkinler için radyasyon dozimetrisi

Radyofarmasötik	Uygulanan Doz MBq (mCi)	En yüksek radyasyona ¹ maruz kalan organ	mGy/MBq (rad/mCi)	Efektif Doz Miktarı ² mSv/MBq(rem/mCi)
Tc-99m küçük veya büyük kolloidler ¹	15-35 İntradermal (0,5-1)	Dalak	0,015 (0,057)	0,0019 (0,0071)

Çocuklar (5 yaş) için radyasyon dozimetrisi

Radyofarmasötik	Uygulanan Doz MBq (mCi)	En yüksek radyasyona ¹ maruz kalan organ	mGy/MBq (rad/mCi)	Efektif Doz Miktarı ² mSv/MBq(rem/mCi)
Tc-99m küçük veya büyük kolloidler ¹	15-35 İntradermal (0,5-1)	Dalak	0,050 (0,185)	0,0036 (0,013)

¹ICRP 53, sayfa: 180-182

²ICRP 80. Not: Tablodaki değerler, verilen dozun yalnızca %20 sinin sistemik olarak absorbe edildiği tahmin edil-
diğinden ICRP 80 de bulunan değerlerin %20 si alınmıştır.

nabilir. Genellikle bu süre içinde ilk bekçi lenf düğümü görünür hale gelir. Daha sonra ön ve yan (lenf düğümünün derinliğini saptamak amacı ile) pozisyonlardan 5 dakikalık statik çekimler (256x256 matriks, 1 zoom) alınır. BLD eğer ilk 15 dakikada görünmediyse görüne-ne dek veya 1-2 saate kadar statik görüntüler alınmaya devam etmelidir. Gövdedeki lezyonlar için görüntülemeler her iki aksillayı ve her iki inguinal bölgeyi içermelidir. Aksial iskeletteki lezyonlarda da ilgili lenf yatağı kamera altına alınır. İlave lateral ve oblik görüntüler multipl nodları aydınlatmak için faydalı olabilir. Görüntüleme esnasında hasta vücut konturu eksternal kaynak veya transmisyon görüntüleme ile çizilebilir. Baş-boyun lezyonlarında eksternal kaynak ile kulak, çene, boyun gibi anatomik bölgelere işaret konulabilir. Transmission görüntüleme için Co-67 düzlem kaynağı kullanılır. Hasta, kamera ile bu kaynak arasına yerleştirilerek çekim yapılır.

Görüntüleme esnasında hasta ameliyat pozisyonunda iken saptanan BLD'nün izdüşümü, persistan skop altında bir radyoaktif nokta kaynak yardımı ile bulunarak bu nokta hastanın üzerinde silinmez kalemle işaretlenir. İşaretleme gama prob yardımı ile de yapılabilir.

Gövde lezyonlarında bazı durumlarda BLD periskapular, triangüler intermusküler boşluk, vb alışılmadık yerlerde bölgelerde olabilir. Bu durumlarda lateral görüntüleme periskapular düğümleri aksiller düğümlerden ayırmak için kullanılır.

Ekstremiteler lezyonlarında BLD olabilecek in-transit (interval) lenf düğümlerini (primer tümör bölgesi ile BLD'nün izlenmesi beklenen lenf yatağı arasında görülen lenf düğümü) saptamak için dinamik ve statik görüntülere diz veya dirsek bölgeleri girmelidir.

Uygulama

Ameliyathanede gama prob kullanımı:

Cerrah kılavuz olarak lenfosintigrafi görüntüleri ve derideki işaretleri kullanmalıdır. İnsizyonun optimum yerini tespit etmek için gama prob yardımı ile en yüksek aktivite sayımı veren bölgeler seçilir. Gama prob kullanılırken steril bir koruyucu veya eldiven içine konulur. İnsizyondan sonra sayımlar önce tarama modunda yapılır. Bu modda ilgili alandaki en yüksek sayım veren yerler saptanmaya çalışılır. Aktivite bulduktan sonra zamanlı sayıma geçilir. Bulunan aktiviteden genellikle 10 saniyelik süreli sayım alınır. Cerrah prob yardımı ile lenf düğümünün yerini saptadıktan sonra alanı diseke ederek BLD'ne ulaşır ve çıkarır. BLD çıkarıldıktan sonra çıkarttığı alanın zemin aktivitesinden gama prob ile 10 saniyelik sayım alır. Gama prob ile aktivite sayımları toplanırken enjeksiyon alanından gelen sayımların asıl sayıma karışmamasına dikkat edilmelidir. Toplanan her aktivite sayımı kayıt edilmelidir. BLD hem in-vivo hem de ex-vivo sayılmalıdır.

dır. Ayrıca zemin aktivite (sternal çentik seviyesi, kontrateral akciğer apeksi, karşı ekstremiteler gibi) sayımları da kayıt edilmelidir. Zemin aktivite sayımını alırken enjeksiyon yerinden, nodal aktiviteden, mesaneneden, karaciğer ve dalak lokalizasyonundan uzak bir yerden alınmalıdır.

Çıkarılan bir veya daha fazla sayıda lenf düğümü sintigrafide ilk görülme sırasına göre numaralandırılarak BLD 1, BLD 2 diye adlandırılmış formalli şişelere konulmalıdır. Şişelerin özel olarak işaretlenmesi ve patoloji bölümüne gönderilmesi biyopsinin sağlıklı bir şekilde tamamlanması açısından önemlidir.

G. İşleme

Görüntülerde lenf düğümlerinin daha iyi izlenebilmesi için bilgisayarın kontrast ayarları artırılarak sağlanabilir.

H. Yorum

Görüntü kriterleri:

a. Dinamik imajlar tümör alanından drene olan ilk lenf düğümünün saptanmasında faydalıdır. BLD en aktif izlenen değil enjeksiyon yerinden doğrudan akım alan ilk lenf nodudur.

b. Aynı anatomik bölgeden ayrı lenfatik yollar ile ayrı BLD'leri saptanabilir. Genellikle birden fazla BLD olabilir.

Intraoperative prob kriterleri:

a. Çeşitli prob kriterleri BLD tespiti için kullanılmıştır (örneğin: zemin aktivite, BLD dışındaki lenf düğümlerinin in-vivo ve ex-vivo aktivite sayımları ile tahmini BLD sayımlarının karşılaştırılması)

b. Gama prob ile BLD'den alınan aktivite sayımları genellikle zemin aktivite sayımlarının 10 katı olmalıdır. Başka bir deyiş ile ilk çıkarılan lenf düğümünün ex-vivo sayımının 1/10'undan daha az aktivite kalana kadar lenf düğümü veya doku çıkarılmaya devam etmelidir.

I. Raporlama

Cerrahi yazılı raporlamadan önce olduğundan görüntüleme sonucu cerraha hemen iletilmelidir. Lenfosintigrafi imajları nükleer tıp hekimi veya teknisyeni tarafından ameliyathaneye götürülmeli ve görüntülemeler ve deri işareti hakkında cerraha sözlü bilgi verilmelidir.

Yazılı raporlamada kullanılan radyofarmasötik, verilen doz, uygulanan enjeksiyon metodu, yeri ve görüntüleme protokolü belirtilmelidir. Ayrıca raporlamada aşağıdaki bilgiler de yer almalıdır:

- BLD lokalizasyonu, eğer görülürse in-transit lenf düğümü içerip içermediği
- Eğer izlenebilirse lenf kanallarının varlığı
- Sekonder lenf düğümlerinin sayısı
- Prob ile in-vivo ve ex-vivo BLD'den ve cerrahi son-

rası cerrahi yataktan alınan aktivite sayımları (bu not genellikle ameliyat sonrası hastanın dosyasına veya raporuna eklenebilir.)

J. Kalite güvenliği

BLD'nün yerinin deriye işaretlenmesi için external kaynak kullanıldığı zaman, deri kontaminasyonundan kaçınmak için dikkatli olunmalıdır. Üretim endüstrisine göre gama probun uygun kalibrasyonları yapılmalıdır.

K. Hata kaynakları

1. Deri kontaminasyonu
2. Deri işaretinin ameliyat pozisyonunda işaretlenmemiş olması
3. Enjeksiyondan sonra ilk görüntülerin alınmasında gecikme
4. Hafif düzeyde aktivite tutan alanların kontrastının artırılmasında yetersizlik
5. Sonuçların cerraha hemen ulaştırılmasında yetersizlik
6. Sekonder lenf düğümündeki aktivite tutulumunun fazla olması nedeniyle onu BLD zannetmek

L. Radyasyon emniyeti

Radyasyon emniyeti ameliyathane, patoloji ve nükleer tıp personelleri için dikkate alınmalıdır. Lenfositografi ve intraoperatif gama prob ile BLD lokalizasyon çalışmalarını yapan hemşireler, doktorlar ve teknologlar her kurumun kurallarına göre radyasyon dozimetresi kullanmak için eğitilirler. Bu prosedürlerde alınan radyasyon dozu ihmal edilecek kadar düşük olduğundan diğer radyasyon prosedürleri ile karşılaşmayan personel için dozimetri kullanılmasına gerek yoktur. BLD çalışmalarında personele dozimetri verilmesi kararı yalnızca radyasyon ile karşılaşanlara lokal kurum tarafından verilir. Aşağıdaki bilgiler bu tespitleri yapmak için faydalıdır:

A. Verilen radyoaktivite 18,5 MBq (500 μ Ci)'in altındadır. Bu aktivitenin yaklaşık %1'i BLD'ne geçmektedir, 185 kBq (5 μ Ci).

B. Her hasta için cerrahın ellerinin aldığı radyasyon dozu tahminen 5-94 μ Sv (0,5-9 mrem) dir. İnsanların 1 yılda doğal kaynaklardan ve kozmik ışınlardan aldığı göreceli efektif tüm vücut radyasyon dozu yaklaşık 3 mSv (300 mrem) dir. Bir cerrah melanom hastalarında kabaca yılda 30-60 BLD cerrahisi yapabilir. Bu sürede cerrahın tüm vücudunun doğal radyasyon nedeniyle aldığı dozdan, parmaklarının maruz kaldığı radyasyon dozu daha fazla değildir.

C. Radyoaktif BLD ve primer tümör materyalini (enjeksiyon alanını içerdiğinden) kısıtlı bir süre için elleyen patoloji personelinin maruz kaldığı radyasyon dozu cerrahın maruz kaldığı radyasyondan daha fazla değildir. Bu nedenle histolojik materyaller gecikmesiz incelenebilir (zaten patologlar daha iyi doku kesiti ala-

bilmek için genelde gelen materyalleri 1 gün süre ile formalde beklettiklerinden pratik olarak ertesi gün lenf düğümünde radyoaktivite oranı yok denecek kadar azdır).

D. Ameliyathanedeki (tamponlar) ve patoloji bölümündeki radyoaktif atıkların biyolojik zararı olabileceğinden kurumsal radyasyon güvenliği kurallarına göre toplanmalıdır.

Kaynakça

1. The New Melanoma Staging System. Kim CJ, Reintgen DS, Balch CM. Cancer Control 2002;9: 9-15
2. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald J, et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the AJCC melanoma staging system. J Clin Oncol 2001; 19: 3622-3634
3. Alazraki N, Glass E:C, Castronovo F, Valdes Olmos R:A, Podoloff D. Procedure Guideline for Lymphoscintigraphy and the Use of Intraoperative Gamma Probe for Sentinel Lymph Node Localization in Melanoma of Intermediate Thickness 1.0. J.Nucl Med. 2002 Oct; 43 (10): 1414-141
4. Kapteijn BA, Nieweg OE, Muller SH, Liem IH, Hoefnagel CA, Rutgers EJ, Kroon BB. Validation of gamma probe detection of the sentinel node in melanoma. J Nucl Med. 1997Mar;38: 362-6.
5. Nieweg OE, Jansen L, Kroon BB. Technique of lymphatic mapping and sentinel node biopsy for melanoma. Eur J Surg Oncol. 1998 ;24:520-4.
6. Uren RF, Thompson JF, Howman-Giles R, Shaw HM. Melanoma metastases in triangular intermuscular space lymph nodes. Ann Surg Oncol. 1999 Dec;6(8):811.
7. Uren RF, Howman-Giles R, Thompson JF, McCarthy WH, Quinn MJ, Roberts JM, Shaw HM. Interval nodes: the forgotten sentinel nodes in patients with melanoma. Arch Surg. 2000 Oct;135(10):1168-72.
8. Valdes Olmos RA, Nieweg OE. Reproducibility of cutaneous lymphoscintigraphy: same or different lymphatic routes and sentinel nodes after reinjection? J Nucl Med. 2001;42:430-1.
9. Roozendaal GK, de Vries JD, van Poll D, Jansen L, Schraffordt Koops H, Nieweg OE, Kroon BB. Sentinel nodes outside lymph node basins in patients with melanoma. Br J Surg. 2001 ;88:305-8.
10. Uren RF, Howman-Giles R, Thompson JF. Patterns of lymphatic drainage from the skin in patients with melanoma. J Nucl Med. 2003 Apr;44(4):570-82.
11. Thompson JF, Uren RF. Teaching points on lymphatic mapping for melanoma from the Sydney Melanoma Unit. Semin Oncol. 2004 Jun;31:349-56.

Bu kılavuzun hazırlanmasındaki katkılarından dolayı nükleer onkoloji grubu üyeleri, Hikmet Bayhan, Nesrin Arslan Canpolat, Tevfik Fikret Çermik, Özlenen Gonca Çivi, Okan Falay, Fikriye Gül Gümüşer, Yavuz Narin, Mustafa Serdengeçti, Fevzi Tamgaç, Mustafa Ünlü, Gülin Uçmak Vural, Akın Yıldız'a teşekkürlerimizi sunarız.