

T. C.
GENELKURMAY BAŐKANLIĐI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
ASKERİ TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI BAŐKANLIĐI

MEME KANSERİNDE AKSİLLER DİSEKSİYON (LEVEL I VE II)
SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİNDE ‘ISOSULPHAN
BLUE’ KULLANILARAK YAPILAN SENTİNEL LENF NODU
BİYOPSİSİNİN YERİ

Şahin KAYMAK

Tbp. Yzb.

Gülhane Askeri Tıp Akademisi
Askeri Tıp Fakóltesi'nin
Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda
TIPTA UZMANLIK TEZİ
olarak hazırlanmıştır.

TEZ DANIŐMANLARI
Prof. Hv. Tbp. Tuğg. Sadettin ÇETİNER
Yrd. Doç. Tbp. Kd. Bnb. Nail ERSÖZ

Ankara
2007

GATA Askeri Tıp Fakóltesi Dekanlığına:

“Meme Kanserinde Aksiller Diseksiyon (Level I ve II) Sonuçlarının Değerlendirilmesinde ‘Isosulphan Blue’ Kullanılarak Yapılan Sentinel Lenf Nodu Biyopsisinin Yeri” konulu bu çalışma jürimiz tarafından Genel Cerrahi Anabilim Dalı’nda Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

.....
Prof. Hv. Tbp. Tuğg. Sadettin ÇETİNER (GATA) (Tez Danışmanı)

.....
Prof. Tbp. Tuğ. Turgut TUFAN (GATA) (Başkan)

.....
Prof. Hv. Tbp. Tuğg. Sadettin ÇETİNER (GATA)

.....
Prof. Tbp. Kd.Alb. Mustafa BAŞBOZKURT (GATA)

.....
Prof. Tbp. Kd. Alb. İsmail ARSLAN (GATA)

.....
Prof. Tbp. Kd. Alb. Yusuf PEKER (GATA)

ONAY:

Tbp. Yzb. Şahin KAYMAK’ın 08/10/2007 tarihinde savunduğu bu tez Akademi Kurulu’nca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve kabul edilmiştir.

M. Zeki BAYRAKTAR
Prof. Tbp. Tümgeneral
Askeri Tıp Fakóltesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışması, Gülhane Askeri Tıp Akademisi Askeri Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda yapılmıştır.

Bu çalışmada I. ve II. seviye aksiller diseksiyon sonuçları ile SLNB sonuçlarını irdelemek, güvenilirliklerini sorgulamak, SLNB klinik uygulama sonuçlarımızı değerlendirmek hedeflenmiştir.

Hastanemizdeki bilimsel araştırma ve çalışmalara sonsuz destek ve katkıları ile bizlere örnek olan dekanımız sayın Prof. Tbp. Tümgeneral M. Zeki BAYRAKTAR'a, eğitim ve öğretimime büyük katkılar sağlayan, bilgi ve tecrübelerinden yararlanabilme fırsatı bulduğum Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı değerli hocam Prof. Tbp. Tuğamiral C. Turgut TUFAN'a teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Tez çalışmamda fikirleri, önerileri ve eleştirileriyle bana yol gösteren çok değerli hocam ve danışmanlarım Sayın Prof. Hv. Tbp. Tuğgeneral Sadettin ÇETİNER ve Yrd. Doç. Tbp. Kd. Bnb. Nail ERSÖZ başta olmak üzere, cerrahi eğitimimde ve yetişmemde büyük emekleri geçen değerli hocalarım Sayın Prof. J. Tbp. Kd. Alb. Ali AKDENİZ'e, Prof. Tbp. Kd. Alb. İsmail ARSLAN'a, Prof. Tbp. Kd. Alb. Köksal ÖNER'e, Prof. Hv. Tbp. Kd. Alb. Orhan KOZAK'a, Prof. Tbp. Kd. Alb. Yusuf PEKER'e, Prof. Hv. Tbp. Kd. Alb. Ali İhsan UZAR'a, Doç. Dz. Tbp. Kd. Alb. Müjdat BALKAN'a, Doç. Hv. Tbp. Kd. Alb. Abdurrahman ŞİMŞEK'e, Doç. Tbp. Alb. Sezai DEMİRBAŞ'a, Doç. Tbp. Alb. Semih GÖRGÜLÜ'ye, Doç. Tbp. Alb. Gökhan YAĞCI'ya, Doç. Tbp. Yb. Taner YİĞİT'e ve tüm başasistanlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli uzmanlık öğrencisi arkadaşlarıma, Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nın tüm hemşire ve personeline teşekkür ederim.

Ayrıca cerrahinin tüm zorluklarını benimle paylaşan her zaman bana destek ve ümit kaynağı olan kıymetli aileme sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Şahin KAYMAK
Ankara- 2007

ÖZET

Şahin KAYMAK, Meme Kanserinde Aksiller Diseksiyon (Level I ve II) Sonuçlarının Değerlendirilmesinde 'Isosulphan Blue' Kullanılarak Yapılan Sentinel Lenf Nodu Biyopsisinin Yeri. GATA Genel Cerrahi A.D. Uzmanlık Tezi, ANKARA, 2007.

Meme kanserli hastalarda aksiller lenf nodlarında metastaz olup olmadığı adjuvan sistemik kemoterapinin planlanmasında ve hastalığın prognozunun belirlenmesinde son derece önemli bir faktördür. Ancak aksiller diseksiyon yapılmasının, aksiller lenf nodu metastazı olmayan vakaların tedavisi ve hastalıksız sağkalım süresine katkı sağlamadığı birçok çalışma ile gösterilmiştir. Son 15 yılda yapılan birçok çalışma aksiller lenf nodlarının metastatik durumunu SLNB'nin de yüksek doğruluk oranı ile gösterdiğini ortaya koymuştur. Ayrıca SLNB'nin aksiller diseksiyona oranla ihmal edilebilir düzeyde düşük morbiditeye sahip olduğu gösterilmiştir.

GATA Genel Cerrahi Kliniğinde Nisan 2005 ve Nisan 2007 tarihleri arasında 48 hastanın 45'inde mavi boya (isosulfan blue) kullanılarak SLNB ve takiben 40 hastada I. ve II. seviye aksiller lenf nodu diseksiyonu uygulandı. SLN ilk etapta intraoperatif olarak frozen ile, takiben de SLN ve aksiller lenf nodları H&E ile rutin patolojik incelemede değerlendirildi.

Hastaların yaş ortalamaları 51,98 dir. Aksilla diseksiyonunda en az 7 en çok 23 olmak üzere toplam 570 ve ortalama 14,25 lenf nodu çıkarıldı. Aksiller lenf nodu metastazı saptanan 10 hastadan toplam 29 adet metastatik lenf nodu çıkarıldı. Kırksekiz hastanın 45'inde SLN tespit edildi (%93,75), 3 hastada ise SLN bulunamadı. SLN tespit edilen 45 hastanın 17 sinde metastaz saptanırken, 28'inde metastaz saptanmadı. SLN tutulumu olmayan 28 hastanın 5'inde cerrahın tercihi doğrultusunda tamamlayıcı aksiller diseksiyona gidilmedi. SLN metastazı olan 17 hastanın 9'unda aksilla metastazı saptanırken, 8'inde saptanmadı. SLN metastazı olmayan ve takiben aksiller diseksiyon uygulanan 23 hastanın birinde aksiller metastaz saptanırken, 22'sinde aksiller metastaz saptanmadı. Sensitivite % 90, Spesivite % 73, Negatif prediktivite % 95,6, Yanlış negatiflik oranı % 10 olarak hesaplandı.

Sonuç olarak, klinik uygulamalarımız uygun meme kanserli hastalarda aksiller lenf nodu metastazlarının değerlendirilmesinde SLNB'nin minimal invazif ve etkili bir yöntem olarak kullanılabileceğini göstermiştir.

Anahtar kelimeler: Meme Kanseri, Sentinel Lenf Nodu, Aksiller Diseksiyon, *Isosulphan Blue*, Mavi Boya

Danışmanlar: Prof. Dr. Sadettin ÇETİNER, GATA Genel Cerrahi A.D.
Yrd. Doç. Dr. Nail ERSÖZ, GATA Genel Cerrahi A.D.

SUMMARY

Sahin KAYMAK, The role of sentinel lymph node biopsy, done with isosulphan blue dye, in evaluation of the results of axillary lymph node dissection (level I and II) in breast cancer. GMMA Department of General Surgery, Ankara, 2007

The presence or absence of axillary lymph node metastasis is a very important factor affecting prognosis and adjuvant systemic treatment. However many studies demonstrated that axillary lymph node dissection (ALND) does not have any effect on the treatment and overall survival in node negative patients. It was shown in many studies, done within the last 15 years, that sentinel lymph node biopsy (SLNB) also evaluates the axillary lymph node involvement status precisely. Besides SLNB results in negligible morbidity rates than ALND.

Between April 2005 and April 2007, 48 patients underwent SLNB (blue dye used in 45) and than 40 patients underwent level I and II ALND in Gulhane Military Medical Academy General Surgery Department. One half of sentinel nodes were examined by frozen section intraoperatively first. The remaining half of sentinel nodes and axillary dissection specimens were evaluated with hematoxylin and eosin stained sections.

The average age of patients was 51.98 years. The sentinel node was identified in 45 of 48 patients (93.75%). 570 axillary lymph nodes were dissected (range: 7-23) and an average of 14.25 lymph nodes were examined per case. Involvement of axillary lymph nodes was found in 10 cases and totally 29 lymph nodes were removed from these patients. Sentinel lymph node involvement was found in 17 of 45 patients, while pathologic examination did not revealed metastasis in 28 patients. A completion axillary node dissection was performed in all patients except 5 cases with negative SLNB. Axillary node involvement was detected in 9 of 17 patients with positive SLNB while no axillary lymph node metastasis was detected in 8 patients. Metastatic disease in axillary dissection specimen was found only 1 patient with negative SLNB. The overall sensitivity, specificity, negative predictive value and false negative rates were 90%, 73%, 95.6%, and 10% respectively.

In summary our results demonstrated that SLNB is a minimally invasive and affective method in evaluation of axillary lymph node status in properly selected breast cancer patients.

Key words:

Breast cancer, sentinel lymph node, axillary dissection, isosulphan blue, blue dye

Counsellors:

Sadettin CETINER, MD, Department of General Surgery, GMMA
Nail ERSOZ, MD, Department of General Surgery, GMMA

İÇİNDEKİLER

	sayfa
ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
İNGİLİZCE ÖZET	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER	ix
TABLolar	x
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
2.1. Anatomi	3
2.1.1. Meme Anatomisi	3
2.1.2. Aksilla Anatomisi	5
2.2. Fizyoloji	9
2.3. Aksiller Lenf Nodlarına Yaklaşımın Tarihçesi	11
2.4. Aksiller Diseksiyonun Amacı	13
2.5. Aksiller Diseksiyon Yöntemleri	14
2.5.1. Sampling	14
2.5.2. Alt Aksiller Diseksiyon	14
2.5.3. I. ve II. Seviye Aksiller Diseksiyon	14
2.5.4. Komplet Aksiller Diseksiyon	14
2.5.5. Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi	14
2.6. Aksiller Diseksiyonun Komplikasyonları	15
2.6.1. Lenfödem	15
2.6.2. Seroma	15
2.6.3. Yara Enfeksiyonu	16
2.6.4. Kronik Ağrı/Omuz Hareketlerinde Kısıtlılık	16
2.6.5. Ağrılı Lenfatik Oklüzyon	16
2.7. SLNB ve Tarihçesi	16
GEREÇ VE YÖNTEM	20
BULGULAR	26
TARTIŞMA	34
SONUÇ VE ÖNERİLER	46
KAYNAKLAR	47

SİMGELER VE KISALTMALAR

AJCC	: American Joint Committee of Cancer
BI-RADS	: Breast Imaging Reporting And Data System
C	: Servikal Vertebra
CA	: Karbonhidrat Antijen
ER	: Östrojen Reseptör
GATA	: Gülhane Askeri Tıp Akademisi
H&E	: Hematoksilen & Eosin
IHC	: İmmunohistokimyasal
İİAB	: İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
LAP	: Lenfadenopati
NIH	: National Institute of Health
NSABBP	: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project
PET	: Pozitron Emisyon Tomografi
PR	: Progesteron Reseptör
RT-PCR	: Reverse Transkriptase Polymerase Chain Reaction
SLN	: Sentinel Lenf Nodu
SLNB	: Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
Tc	: Teknesyum
Mavi Boya	: Isosulphan Blue

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
2.1. I., II. ve III. seviye lenf nodlarının şematik görünümü	8
2.2. Boyanmış bir sentinel lenf nodunun görünümü	19
2.3. Boyanmış bir sentinel lenf nodu ve bu noda drene olan lenf kanalının görünümü	19
3.1. Çalışma planı	23
3.2. İşaret teli ile işaretlenmiş olan kitleye eksizyonel biyopsi ve takiben ayrı kesiden aksiller diseksiyon planlanan hastada işaretlenmiş kesi yeri ve cilt hazırlığının görünümü	24
3.3. Peritümöral mavi boya enjeksiyonunun görünümü	24
3.4. Aynı kesiden modifiye radikal mastektomi uygulanacak hastada işaretlenmiş kesi yerleri (stewart kesi) ve cilt hazırlığının görünümü	25
3.5. I. ve II. seviye aksiller diseksiyon sonrası aksillanın görünümü	25

TABLolar

Tablo	Sayfa
4.1. SLNB sonuçları	28
4.2. Aksilla diseksiyonu sonuçları	28
4.3. SLN ve Aksiller lenf nodu metastazlı hasta sayıları	29
4.4. SLN tutulumu ile Aksiller tutulumun karşılaştırılması	29
4.5. Tümör boyutuna göre SLN tutulumu	30
4.6. Tümör boyutuna göre aksilla tutulumu	30
4.7. Hastaların tümör histolojik tiplerine göre dağılımları	31
4.8. Histolojik tiplere göre SLN metastaz durumunun dağılımı	31
4.9. Histolojik tiplere göre aksiller tutulum durumunun dağılımı	32
4.10. Tümör lokalizasyonu ile SLN tutulumunun karşılaştırılması	32
4.11. Tümör lokalizasyonu ile aksilla tutulumunun karşılaştırılması	32
4.12. 50 yaş altı ve üstü hastaların aksiller tutulum durumları	33

I. GİRİŞ

Meme kanseri ile ilgili bilgi ve birikimlerin artması ve adjuvan tedavilerin hızla gelişmesiyle hem primer tümörün hem de aksillanın cerrahisinde önemli değişiklikler olmuştur. Primer tümörün çıkartılmasında radikal ve konservatif cerrahi uygulamalar çokça tartışılmış ve bugün uygun hastalarda meme koruyucu yöntemler yaygın ve neredeyse rutin olarak kullanılır hale gelmiştir. Bu tartışmaların gölgesinden yeni yeni sıyrılmakla birlikte aksiller lenf nodu diseksiyonunun amacı ve sınırları da sorgulanmıştır. Komplet aksiller diseksiyonla beraber mamma interna ve mediastinal lenf nodlarının çıkarıldığı dönemlerden bugün sentinel lenf nodu biopsisi (SLNB) uygulamalarına gelinmiştir.

Tanı ve tarama yöntemlerindeki gelişmeler ve hastaların bilinçlenmesi sayesinde meme kanserleri artık daha erken evrelerde teşhis ve tedavi edilebilmektedir. Gelişmiş ülkelerde hastaların çoğu evre I ve evre II de teşhis edilmekte ve bunlarında yaklaşık %65'i aksiller lenf nodu metastazı yokken tedavi edilmektedir (10). Bu grup hastalarda aksiller diseksiyon sadece koltuk altında metastaz olup olmadığı ve dolayısı ile hastalığın prognozu konusunda bilgi vermekte olup, bunun dışında hastaya sağkalım süresi açısından bir katkısı olmamaktadır. Bununla birlikte aksiller diseksiyon kol ödemi, seroma, aksilladan geçen damar ve sinirlerin yaralanması, kol hareketlerinde kısıtlılık ve ağrı gibi birtakım komplikasyonları beraberinde getirmektedir (5, 23, 48). Bu komplikasyonlar meydana gelmesede dahi, hasta en azından yaşamının geri kalanında kolunu her türlü travmadan korumak zorunda kalacak ve sınırlı kullanacaktır.

Meme kanserinde aksillada metastatik lenf nodu varlığı ve bunların sayısı en önemli prognostik faktördür (4, 10, 23, 77, 85). Adjuvan tedavilerin planlanması için aksilladaki lenf nodlarına metastaz olup olmadığının bilinmesi zorunludur. Bu değerlendirmeyi yaparken bir taraftan da aksiller diseksiyonun morbiditesinden hastaları korumaya dönük arayışlar devam etmiştir. Henüz aksiller diseksiyondan elde edilecek bilgileri bire bir bize verebilecek non invazif bir teknik geliştirilememiştir. Aksillanın klinik olarak değerlendirilmesi hastaların yaklaşık üçte birinde yanıltıcı sonuçlar

vermektedir. Yine çalışmalarda aksillanın sintigrafi ve pozitron emisyon tomografisi (PET) ile incelenmesinin de preoperatif olarak metastaz varlığını tespit etmede yeterli olmadığı bulunmuştur (23, 40).

1930'lu yıllarda primer tümörün lenfatik drenajının fokal bir odağa yöneldiği ve buradan diğer lenf nodlarına yayıldığı tespit edilmiştir. Lenf nodu metastazının bu ilk durağı sentinel (bekçi) lenf nodu (SLN) olarak isimlendirilmiştir (37, 56). Bu bilgi doğrultusunda araştırmalar hızla devam etmiş ve SLNB kavramına ulaşılmıştır. SLNB'nin aksiller lenf nodlarının metastaz yönünden değerlendirilmesinde etkin ve morbiditesi düşük bir yöntem olduğu pek çok yayında bildirilmiştir (2, 4, 19, 24, 35, 47, 56, 65, 72, 75, 78).

Bu tezin amacı meme kanserli hastalarda aksiller lenf nodlarının metastaz yönünden değerlendirilmesi için yapılan rutin aksiller (I. ve II. seviye) diseksiyon sonuçları ile SLNB sonuçlarını irdelemek, aksiller diseksiyon ile SLNB'nin güvenilirliklerini sorgulamak ve kendi kliniğimiz için uygulanabilirliğini gözlemektir. Bu bağlamda aksiller lenf nodu metastazı olmadığı halde gereksiz yere aksiller diseksiyon uygulanacak olan hastalarda sınırlı aksiller diseksiyon (SLNB) uygulayarak bazı komplikasyonları önlemek mümkün olabilecektir.

II. GENEL BİLGİLER

2.1. Anatomi

2.1.1. Meme Anatomisi

Meme reproduktif sistemin fonksiyonel yönden bir parçası olmakla beraber yapı ve gelişim açısından deriye bağlı bir çeşit apokrin bezdir. Meme dokusu üç temel yapıdan oluşur; cilt, cilt altı yağ dokusu ve meme dokusu (parankim ve stroma). Erişkin kadın memesi üstte, ikinci kosta ya da üçüncü kostonun üst sınırından başlar. Altta, altıncı kosta hizasında biter. Medial sınırı sternumun kenarında, lateral sınırı orta veya ön aksiller hattadır. Meme üst dış ucunda, m. pektoralis majör kasının alt kenarı boyunca koltuk altına doğru uzanır (*Spence*'in aksiller kuyruğu). Bu uzantı bazen ele gelen, hatta gözle görülebilen bir kitle oluşturabilir. Meme dokusunun ana kitlesi genellikle üst yarıda ve daha çok dış kadranda yerleşmiştir. Bu nedenle lezyonlar daha sık üst dış kadranda görülür. Derin planda, memenin yaklaşık dörtte üçü *m. pectoralis major* üzerinde bulunur. Dışta *m. serratus anteriorun*, altta kısmen *m. serratus anterior* ve eksternal oblik kasın, içte de rektus kılıfının üst kısmını örter.

Meme göğüs ön duvarında yüzeysel fasya içerisinde yer alır. Yüzeysel fasyanın yüzeysel veya subkütan tabakası hemen dermisin altındadır. Bu tabakadan başlayan fibröz lifler deriye ve meme başına uzanır. Bunlar memenin üst kısmında daha fazla gelişmiş olup Cooper ligamentlerini oluşturur. Cooper ligamentleri cilt ile yüzeysel fasyanın yüzeysel tabakası arasında uzanan ve meme parankimini saran, yönleri cilde dik olan ve meme dokusunu septalara ayıran fibröz bantlardır. Bunların uzanımlarına "*Duret Crestleri*" denir.

Cooper ligamentlerinin malign tümörlerle infiltre olması sonucu ya da herhangi bir nedenle gelişen fibrozis nedeniyle kısalması, deride karakteristik içeri çekilmeye neden olur (Portakal kabuğu görünümü, *Peau D'orange*). Kanserin sekonder işaretlerinden olan ciltte retraksiyonun nedeni budur. Kansere yanıt olarak gelişen bu desmoplastik reaksiyon komşu duktusların duvarlarını da kalınlaştırır. Bunların mammogramlarda belirginleşmesine,

kısalmalarıyla da meme başı çekintisi oluşmasına neden olur. Mammografilerde Cooper ligamanları ve arterlere ait kalsifikasyonların meme kanserlerinde görülen spiküllerle karıştırılmamaları önemlidir. Meme dokusu normalde bilateral ve simetrik bir patternededir. Simetrinin bozulması meme kanserinin işareti olabilir. Mammografiler daima bilateral ve birbirinin ayna görüntüsünü verecek şekilde elde edilmelidir

Memenin kan dolaşımı;

Arteriyel dolaşım üç kaynaktan gelir;

1. İnternal torasik arterin iki, üç ve dördüncü anterior perforan dalları göğüs duvarını sternumun kenarından delerek memenin medialini ve orta kısımlarını besler. Bunlar memenin en büyük damarlarıdır. Laktasyon sırasında büyük oranda genişlerler.

2. Torasik aortadan çıkan iki, üç, dört ve beşinci posterior interkostal arterlerin perforan dalları göğüs kafesi yanında kasları deldikten sonra ikiye ayrılırlar. Ön dallar meme derisini ve parankiminin lateralini beslerken, arka dallar da kaslara gider.

3. Aksiller arterin dalları daha çok üst dış kadranı ve memenin kuyruğunu besler. Başlıca dört adet dal vardır. Lateral torasik arter, süperior torasik arter, torakoakromial arterin pektoral dalı, subskapular arter. Memenin yaklaşık olarak %60'ını internal torasik arterin perforan dalları, %30'unu da lateral torasik arter besler. Ancak tüm arterler arasında yaygın anastomozlar vardır.

Memenin venleri :

Memenin venöz akımı genel olarak aksillaya doğrudur. Memebaşı çevresinde venler bir anastomoz çemberi "*circulus venosus*" oluştururlar. Memenin ve göğüs duvarının venöz kanını taşıyan başlıca üç grup ven vardır;

1. İnternal torasik venin perforan dalları

2. Aksiller vene dökülen dallar

3. Posterior interkostal venlerin perforan dalları (Bunlar arkada vertebral ven plexusuna, santralde ise azygos venine açılırlar).

Memenin lenfatik drenajı başlıca üç yoldan olur :

1. Aksiller lenf nodları, meme lenf akımının %75-97'si aksiller lenf nodlarına olmaktadır.
2. Parasternal (mammaria interna) lenf nodları, memenin toplam lenfatik akımının %3 -25'ini alır.
3. Posterior interkostal lenf nodları

2.1.2. Aksilla Anatomisi

Aksiller diseksiyon ve bu diseksiyon sırasında oluşabilecek komplikasyonların değerlendirilmesi açısından aksilla anatomisinin iyi bilinmesi gereklidir.

Aksiller çukur (*Fossa axillaris*) üçgen piramit biçimindedir. Ön duvarını *musculus pectoralis major* ve *minor* ile *fascia clavipectoralis* yapar. Arka duvarı *musculus subscapularis*, *musculus teres major* ve *musculus latissimus dorsi* oluşturur. Aksillanın iç duvarını *musculus serratus anterior* ve interkostal kaslar oluşturur. Apeks'i *ligamentum costoclaviculare* ile sonlanır. Bu noktada *fascia clavipectoralisin* bir yaprağı birinci kaburga ile *clavicula* arasında uzanır ve *ligamentum costoclaviculare* (Halsted ligamenti) adını alır. Burası aynı zamanda *vena axillaris*'in toraksa girdiği ve *vena subclavia* olarak adlandırıldığı yerdir. Tabanı ise koltuk altı kıllı deri ve *fascia axillaris* tarafından kapatılmıştır. İçerisinde lenf nodüllerini barındıran gözeli yağ dokusu vardır.

Aksiller çukur çevresindeki kaslar şunlardır:

- *Musculus latissimus dorsi*: Vücudun en geniş kasıdır. Yedinci torakal vertebradan aşağıya doğru torakal, lomber ve sakral vertebraların *processus spinosus*'ları ile *ligamentum supraspinalis*'lerinden başlar. *Fossa axillaris*'in arkasında dar bir tendon haline gelen kas humerusun *sulcus intertuberculosis*'inde sonlanır. *Nervus thoracodorsalis* tarafından inerve edilir. Kola dış rotasyon ve *adduction* hareketlerini yaptırır.
- *Musculus pectoralis major*: *Clavicula*'nın alt kenarı, *manubrium* ve *corpus sterni*'nin laterali, kaburgaların superomedial yüzlerinden başlar. Bütün lifler yukarı ve laterale doğru uzanıp humerus'un üst kısmına yapışır. Kola iç rotasyon ve *adduction* yaptırır.

- *Musculus pectoralis minor*: Üçüncü, dördüncü ve beşinci kaburgaların medialde üst yüzlerinden başlayıp *scapula*'nın *corocoid* çıkıntısının üst yüzeyinin medial kenarına yapışır.

- *Musculus serratus anterior*: Skapula'yı göğüs duvarına sabitler. Üst sekiz kaburganın lateralinden başlar. Skapula'nın ön iç yüzünden uzanıp medial vertebral kenarına tutunur. *Bell siniri* olarak da adlandırılan *nervus thoracicus longus* tarafından inerve edilir.

- *Musculus subclavius*: Birinci kaburganın kırkırdak kısmından başlar. İki şerit halinde *clavicula*'da sonlanır. Pektoralis majör kasının fasyasının kalınlaşması gibi görülür. Aksillanın apeksine gelindiğinin göstergesidir.

Aksilla diseksiyonunda üst sınır vena aksillaris'tir. Burada arter, ven ve brakial pleksus'un uzantısı olan sinirler bir kılıf içindedir. Vena aksillaris Halsted ligamenti ile *musculus latissimus dorsi* tendonu arasında uzanır. Arter ve venin dalları yanyana bulunur. Aksillada *arteria axillaris*'ten çıkan dallar *arteria thoracica suprema*, *arteria thoracoacromialis*, *arteria thoracica lateralis* (*arteria mammaria eksterna*), *arteria subscapularis* ile *arteria circumflexa humeri anterior* ve *posterior*'dur.

Koltuk altında bulunan ve brakial pleksus'un dalları olan fasikulus medialis, lateralis ve posterior diseksiyon sınırının üzerinde kalırlar. Aksilla diseksiyonunda önemli sinirler ise şunlardır :

- *Nervus thoracicus longus*: C5, C6, C7 sinir köklerinden üç dal halinde başlar ve klavikula altından geçerken birleşir. *Musculus serratus anterior*un motor inervasyonunu sağlar. Aksiller damarların arkasından geçip bu kas üzerinde yukarıdan aşağıya doğru iner. *Serratus anterior* kası skapula'yı göğüs duvarına tespit eder. Sinirin diseksiyon sırasında kesilmesi halinde '*scapula alata*' denilen skapula'nın göğüs duvarından ayrılması ile karakterize deformite ortaya çıkar.

- *Nervus thoracodorsalis*: Brakial pleksus'un posterior fasikulus'undan C6, C7, C8 sinir köklerinden çıkar. Aksiller damarların arkasından geçer *musculus pectoralis minör*ün dış kenarı hizasında subskapular kas üzerinde aşağıya doğru iner. Aksillada skapular grup lenf nodlarının yakınından geçer. *Musculus latissimus dorsi*'nin motor siniridir. Kesilmesi halinde önemli bir

kozmetik ya da fonksiyonel defekt oluşturmaz. Bununla birlikte diseksiyon sırasında korunmaya çalışılmalıdır.

- *Nervus pectoralis medialis*: Brakial pleksusun medial kordundan çıkar. Aksiller venin ön tarafından geçer. Muskulus pectoralis minör'ün arkasından aşağıya iner ve bu kası inerve eder. Sıklıkla bu kası delip pectoralis majör kasının lateral kısmının motor inervasyonunu sağlar.

- *Nervus pectoralis lateralis*: Brakial pleksus'tan lateral korddan çıkar. Pectoralis majör kasının medialinin motor inervasyonunu sağlar. Nervus pectoralis medialis ve lateralisin isimlendirilmeleri ile ilgili tartışmalar vardır. Birisi lateral korddan çıkıp mediali inerve eder, diğeri medial korddan çıkıp laterali inerve eder.

- *Nervii intercostobrachiales*: İkinci ve üçüncü interkostal sinirlerden çıkıp serratus anterior fasyasını delerek I. seviye lenf nodları bölgesine oradan da üst kol iç kesimine geçip dallanırlar. Duyu siniridirler.

Aksiller lenf nodları değişik şekillerde sınıflandırılmıştır. Patolojik anatomiye ve tümör yayılımını gösteren en detaylı sınıflama Pickren tarafından yapılmıştır.

- *Nodi lymphatici thoracici laterales*: Göğüs yan duvarında arteria torasica lateralis çevresinde sıralanmış olarak bulunurlar. Muskulus pectoralis majör dış kenarı hizasındaki bu nodüller musculus serratus anterior'u örten ince fasya tabakası üzerinde yerleşmiştir.

- *Nodi lymphatici subscapulares*: Vena aksillaris'in alt kenarı altında arteria subscapulares ile arteria, vena ve nervus torakodorsalis etrafında yerleşmişlerdir. Bu bölge yoğun yağ dokusuyla doludur. Bu yağ dokusu *nervi intercostobrachiales* tarafından çaprazlanır. Klasik radikal mastektomide bu sinir feda edilir.

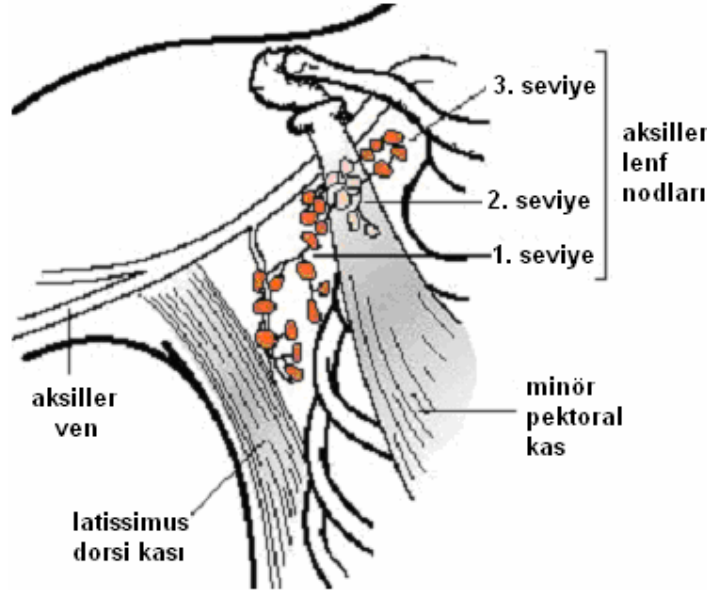
- *Nodi lymphatici centrales*: Bu gruptaki lenf nodları sabit bir anatomik oluşuma dayanmaz. Koltuk altını dolduran yağ dokusu içerisinde ortada bulunurlar. Bu sebeple fizik muayenede rahat palpe edilirler ve metastazların en sık görüldüğü nodüllerdir.

- *Nodi lymphatici interpectoriales*: Pectoralis majör ve minör kasları arasındadır. *Rotter grubu* olarak da adlandırılır.

- *Nodi lymphatici vena axillares*: Aksiller ven önünde ve alt kısmında bulunurlar ve musculus latissimus dorsi tendonuyla vena torakoakromialis arasında yer alırlar.

- *Nodi lymphatici subclaviculares*: Bu grup lenf nodları vena aksillaris'in medial kesiminde, vena torakoakromialis ile musculus subclavius arasında yer alırlar. Apeks'te lokalize oldukları için musculus pektoralis minör kesilmeden çıkarılmaları zordur.

Bu sınıflamada gerek ameliyat sırasında gerekse ameliyat pieslerinde lenf nodlarının gruplandırılması oldukça zordur. Bu amaçla *Berg* tarafından klinik kullanıma daha uygun başka bir sınıflama yapılmıştır ve aksiller lenf nodları I., II. ve III. seviye olmak üzere üçe ayrılmıştır (Şekil 2.1).



Şekil-2. 1 : I., II. ve III. seviye lenf nodlarının şematik görünümü.

I. seviye lenf nodları; pektoralis minör kasının lateral kenarının lateralinde yerleşen *external mammarian*, *scapular*, *axiller vein*, ve *central axiller* grup lenf nodlarıdır.

II. seviye lenf nodları; pektoralis minör kasının arkasında yerleşen *central axiller* grup lenf nodlarıdır.

III. seviye lenf nodları; pektoralis minör kasının medial kenarının medialinde yerleşen subklavikular lenf nodlarıdır. Muskulus pektoralis minörü çıkarmadan ya da kesmeden diseke edilmeleri zordur.

Pektoralis majör ve minör kasları arasındaki lenf nodlarını Grossman ve Rotter tanımlamıştır. *Rotter ganglionu* ya da interpektoral grup lenf nodları olarak adlandırılırlar.

İnternal mammarian lenf nodları parasternal bölgede interkostal aralıkta yerleşmiştir. İnternal mammarian damarlar boyunca ekstraplevral yağ dokusu içerisindeki lenf nodları interkostal aralıklara dağılmıştır. Mammaria interna lenf nodları ikinci interkostal aralıktan aşağı doğru transvers torasik kasla aynı planda plevradan ince bir fasya katıyla ayrılmıştır.

2.2. Fizyoloji

Lenfatik sistemin anatomi ve fonksiyonlarının öğrenilmesi diğer organ ve sistemlerden daha güç ve daha geç olmuştur. Lenfatik sistemle ilgili bilgiler ancak araştırma yöntem ve tekniklerinin gelişmesi ile öğrenilebilmiştir.

1. Lenf Damarları: Lenfatik damarlar endotel hücreleri ile çevrelenmiştir. Bu endotel hücrelerinin çok ince sitoplazmaları vardır. Elektron mikroskopik çalışmalarla endotel hücreleri arasındaki açıklıkların değişebildiği izlenmiştir. Bu açıklık tam kapalı (<10nm) ile tam açık (>500nm) arasında değişebilir. Bu endotel hücrelerinin dış yüzlerinde flamanlar vardır. İnterstisyel sıvının basıncı arttığında bu flamanlar sayesinde endotel hücreleri arasındaki açıklık artar. Bu açılım sentinel lenf nodu tespitinde kullanılan değişik partikül boyutlarındaki maddelerin lenfatik sisteme girişleri ve ilerlemesi açısından önemlidir (5, 36, 48).

2. Lenf Nodları: Lenf nodunun çevresinde fibroblast ve kollajenden oluşan bir dış korteks mevcuttur. Bunun altında endotel hücreleri ve makrofajlarla kaplı subkapsüler sinüs mevcuttur. Subkapsüler sinüs radial sinüzoidlerle devam eder; medüller sinüzoidler ve oradan da efferent duktusa drene olur.

Lenf nodlarının immün sistemdeki görevi karmaşıktır ve tam olarak aydınlatılamamıştır. Basit ifadeyle lenf sıvısını tekrar kana karışmadan önce filtre ederler. Kanseri hücresi ya da başka antijenin girişiyle lenf nodunda

hücre proliferasyonu, germinal merkezde proliferasyon, immünglobülin üretiminde artış ve lenfatik akımda artış başlar. Hücresel immün yanıt süresince parakortikal mesafe proliferere olan immünoblastlarla dolar (40, 84).

Lenf kanalları nonspesifik olarak interstisyumdaki antijenik maddeleri absorbe edip lenf nodlarına taşıyacak şekilde dizayn edilmiştir. Yabancı maddeler lenf nodlarında tutulup konsantre edilerek özelleşmiş immün sistem hücrelerine sunulurlar.

3. Memenin Lenfatik Drenajı: Memenin subepitelyal lenfatik pleksusu vücut yüzeyindeki subepitelyal lenfatik pleksusun devamıdır. Kapak içermeyen bu lenfatikler subdermal lenfatiklerle birleşip *Sappey'in* subareolar pleksusuna ulaşırlar. Subareolar pleksus meme başı ve areolanın lenfatiklerini alıp vertikal lenfatik damarlara katılır. Lenf sıvısı yüzeysel pleksustan derin pleksusa ve laktiferöz kanalların lenfatikleri yoluyla subareolar pleksustan perilobüler ve derin subkutanöz pleksusa tek yönlü akar. Periduktal lenfatikler kanal duvarının myoepitelyal tabakasının hemen dışında bulunurlar. Derin subkutanöz ve parankim içi lenfatikler merkezden dışa akımla aksiller ve mamma interna lenf nodlarına doğru ilerlerler. Radyoaktif kolloid injeksiyonları ile yapılan çalışmalarda lenfatik akımın fizyolojisi açıklanmış ve *Sapey'in* subareolar pleksusuna doğru sentripedal akım olduğu yolundaki eski hipotezin yanlış olduğu ortaya konmuştur. Memenin lenfatik akımının ancak %3 kadarı internal mammarian lenf nodlarına doğru olmakta, %97'si ise aksiller lenf nodlarına gitmektedir; aynı zamanda memenin dört kadranına yapılan injeksiyonla internal mammarian lenf nodlarına da akım gözlemlenebilir (83).

Nodal metastaz varlığında lenfatik akımın fizyolojik yolunda tıkanma olabilir ve alternatif yollar önem kazanabilir. Bu alternatif yollar karşı taraf internal mammarian lenf nodlarına derin substernal ya da yüzeysel presternal geçiş, lateral interkostal ve mediastinal drenaj, rektus abdominus kası boyunca subdiyafragmatik pleksuslara geçiştir (*Gerota yolu*). Gerota yolu ile karaciğere ve retroperitoneal lenf nodlarına direkt yayılım olabilir.

2.3. Aksiller Lenf Nodlarına Yaklaşımın Tarihçesi

Cervinus (1580) meme kanseri cerrahisinde aksiller lenf nodlarının çıkarılmasının gerekliliğini savunanların ilklerindendir. *Le Dran* (1685 -1770) meme kanserinin erken dönemde lokal bir lezyon olduğunu ve lenfatikler yoluyla yayıldığını bu nedenle lenfatiklerin çıkarılmasının önemini ve gerekliliğini vurgulamıştır. *Jean Louis Petit* (1674 -1750) geniş eksizyon, aksiller lenf nodlarının dikkatli çıkarılmasını ve diseksiyonun fasılasız yapılmasını, ayrıca ameliyat esnasında pektoral kasın değerlendirilmesini önererek modern meme cerrahisinin ilklerinden olmuştur. *Sappey* (1885) meme lenfatiklerini net olarak tanımlamış, meme parankiminin ve lenfatiklerinin pektoral fasyayı aşarak pektoral kasa penetre olduklarını ileri sürmüştür, böylece radikal mastektominin temelleri atılmaya başlanmıştır.

Charles H. Moore (1867) meme kanserinde cerrahinin radikal olması gerektiğini söyleyerek ameliyat esnasında tümörden uzak durulmasını, tüm meme glandının, tümöre yakın derinin, meme başının ve aksiller lenf nodlarının çıkarılmasının önemini vurgulamıştır. Ancak Moore bu teoriyi uygulamaya tam olarak yansıtamamış, daha çok teorik düzeyde kalmıştır.

Aksiller diseksiyonun meme kanseri tedavisindeki yeri ilk olarak 18. yüzyılda bir Alman cerrah olan *Lorenz Heister* tarafından sorgulanmıştır. 1875'te *Richard Volkmann* meme lenfatiklerinin aksilla ile pektoral fasya aracılığı ile de bağlantılı olduğunu göstermiştir. Charles Moore Londra'da meme kanserinin tedavi edilebilmesi için metastazlı lenf nodlarının çıkartılması gerektiğini bildirmiştir. *Banks*, Moore'un gözlemlerini desteklemiş ve aksiller lenf nodlarında klinik olarak tutulum saptanmasa bile çıkarılmalarını önermiştir. Gross ve Volkmann pektoral fasyanın rutin çıkarılmasını önermişlerdir. *Lister* (1837 -1912) Moore'un öğretilerini kuvvetle savunmuş ve pektoral kası keserek aksillanın daha iyi görülüp daha dikkatli bir diseksiyon yapılabileceğini göstermiştir. Radikal mastektomi konsepti 1739 yılında Petit ile başlayan Moore ile teorik temelleri oluşan, Alman cerrahi hocaları Volkmann, Bilroth ve Heidenhain ile uygulamaya giren ve 1894 yılında Halsted ve Meyer ile sonuca ulaşılan uzun ve yorucu bir serüvendir. 1894'te *Halsted* ve *Mayer* eş zamanlı olarak radikal mastektomiye

tarif etmişler ve bu yöntemle daha iyi lokal kontrol ve survi sağlandığını bildirmişleridir (5, 39, 50, 84). *William Halsted* (1852 -1923) meme kanserinin lokal bir hastalık olduğunu ve lenfatikler yoluyla aksillaya yayıldığı varsayımına dayanan 'HALSTEDİAN HİPOTEZİ'ni ortaya atmış ve bundan hareketle de 1882 yılında ilk radikal mastektomi ameliyatını yapmıştır (39).

Radikal mastektomi zamanla çeşitli modifikasyonlara uğramıştır. 1930 yılında *Patey* pektoralis majör'ü, *Auchincloss* ve *Madden* ise pektoralis majör ve minör'ü korudukları modifiye radikal mastektomi prosedürlerini tanımlamışlardır. Bu yöntem daha iyi kozmetik sonuç vermesine karşın çıkarılan lenf nodu sayısı standart radikal mastektomiye oranla daha azdır.

1907'de Halsted aksiller lenf nodlarının belirgin olarak tutulduğu vakalarda bile bu lenf nodlarının çıkarılmasının surviyi etkilemediğini gözlemiştir. *Wangensteen* supraklavikular, internal mammarian ve mediastinal lenf nodlarını da çıkararak diseksiyonu genişletmiştir. Fakat bu girişimlerin de surviye katkısı olmadığı görülmüştür. 1962'de *Kaae* ve *Johansen* internal mammarian lenf nodu rezeksiyonu yaptıkları ve yapmadıkları vakaları karşılaştırıp genişletilmiş rezeksiyonun surviye katkısı olmadığını göstermişlerdir.

Sir Geoffrey Keynes radyoterapinin mastektomiye eşit oanda survi sağladığını bildirmiştir. 1940'lardan itibaren radyoterapi meme kanseri tedavisinde yoğun olarak kullanılmıştır. *McWhirter* simple mastektomi ve aksillaya eksternal radyasyon uygulayarak radikal mastektomiyle karşılaştırılabilir sonuçlar elde etmiştir (5, 11, 40, 48, 84).

Auchincloss, 1960'lı yıllarda *Stewart*'ın uzun yıllar önce önerdiği transvers kesiyi yaygın olarak uygulamaya sokmuş ve aksiller diseksiyon esnasında pektoralis minör kasını koruyarak, aksillanın alt 2/3'ünü çıkarmaya başlamıştır. Böylece aksillanın tepesine kadar uzanan radikal aksiller diseksiyondan uzaklaşmaya başlanmıştır.

1992 yılında *Morton* ve arkadaşları melanoma da aksiller sentinel nod biyosisinin bu tarihe kadar rutin olarak uygulanan aksiller küraj yerine kullanılmasını önermişlerdir (54). *Giuliano* 1994'de bu tekniğin meme kanserinde yaygın kullanımını sağlayan çalışmaları başlatan kişidir (29).

2.4. Aksiller Diseksiyonun Amacı

Aksillanın patolojik evrelemesi meme kanserinde surviyi belirleyen en önemli prognostik göstergedir (4, 37, 77). Memorial Sloan-Kettering Cancer Center'da radikal mastektomi uygulanan hastaların 30 yıllık takiplerinde nod negatif hastalarda 30 yıllık survi %75 iken alt aksiller nodlarda metastaz olan hastalarda bu oran %40 olarak bulunmuştur (84). NSABP-B04 çalışmasında 10 yıllık takiple aksillanın tedavi edilmediği vakalarda lokal rekürrens oranı %17,8 modifiye radikal mastektomi ve postoperatif radyoterapi uygulanan hastalarda %3,1 olarak bildirilmiştir (84).

Aksillanın tutulumu büyük oranda hastalığın sistemik hale gelip gelmediğinin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Lenf nodu metastazı olmayan hastalarda diğer prognostik göstergeler iyi prognoz düşündürüyorsa adjuvan tedaviye gerek kalmamaktadır. Ancak dört ve daha fazla lenf nodunda metastaz tespit edildiğinde yüksek doz kemoterapi, on ve üzerinde metastatik lenf nodu varlığında ise kemik iliği transplantasyonu gibi tedaviler gündeme gelmektedir. Bununla birlikte tüm aksiller lenf nodlarının çıkarılmasının, surviye etkisi olduğu kanıtlanamamış olmakla beraber metastatik lenf nodu olan hastalarda lokal kontrol sağladığı kabul edilir (10, 40, 84).

Aksiller diseksiyonda tespit edilen pozitif lenf nodu sayısına göre uygulanacak kemoterapi rejimi belirlenir (4, 68, 77). Aksiller lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda alkileyici ajanların toksik etkileri dikkate alınarak kemoterapi kullanımının sınırlandırılması önerilir. S-faz fonksiyonu, nükleer grade, primer tümör büyüklüğü, damarsal yapılara invazyon gibi diğer prognostik faktörler kötü prognoz düşündürüyorsa kemoterapi planlanır (10, 84).

Tutulan lenf nodu sayısının primer tümörün boyutu ile birlikte arttığı ve bunun prognoz üzerinde metastatik lenf nodunun lokalizasyonundan daha etkili olduğu gösterilmiştir. Barth tutulan lenf nodu sayısının primer tümör büyüklüğü ile arttığını fakat her ikisinin birbirinden bağımsız prognostik faktörler olduğunu göstermiştir. Tutulan lenf nodu sayılarına göre ortalama 6,9 yıllık takiple survi kategorileri belirlenmiştir. Lenf nodu tutulumu olmayan

vakalarda uzun yaşam %94 iken, 1-3 lenf nodu tutulumunda %85, 4 ve daha fazla lenf nodu tutulumunda %58 olarak belirlenmiştir. Bu seride hastalıksız survi oranları sırasıyla %83, %73 ve %38 dir (6). Bu bulguları destekleyen *Smith ve arkadaşları* pozitif lenf nodu sayısı ile survi arasında belirgin bir korelasyon olduğunu ayrıca beşten fazla lenf nodunun tutulduğu vakalarda lokal rekürrensın yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Ondan fazla lenf nodunun tutulduğu vakalarda 10 -15 yıllık survi oranı %12 dir. 1-3 lenf nodunun pozitif olduğu vakalarda sistemik tedavilerin uygulanması ile mortalite %30, 4 -10 arasında %10 oranında düşerken, daha fazla lenf nodu tutulduğu hallerde anlamlı bir düşüş görülmez (82).

2.5. Aksiller Diseksiyon Yöntemleri

2.5.1. Sampling: Anatomik sınır dikkate alınmaksızın alt aksiller bölgeden lenf nodlarının çıkarılmasıdır. Normalden büyük olduğu düşünülen ve genellikle I. seviyedeki lenf nodları çıkarılır. Bazı çalışmalarda sampling elde edilen sonuçlar doğrultusunda bir alt aksiller diseksiyon olarak kabul edilir.

2.5.2. Alt Aksiller Diseksiyon (Low Axillary Dissection): I. seviye lenf nodlarının üstte aksiller vene, lateralde latissimus dorsi'ye ve medialde pektoralis minör kasına kadar çıkarılmasıdır.

2.5.3. I. ve II. Seviye (Level I ve II) Aksiller Diseksiyon: Aksillanın orta ve alt kısmının diseksiyonudur. Pektoralis minör kasının medial kenarına kadar yine üstte aksiller ven, lateralde latissimus dorsi kası sınır olacak şekilde diseksiyon yapılır. Pektoralis minör kası kesilirse işlem rahat uygulanır. Kesilmezse bu kas ekarte edilerek arkasındaki lenf nodları temizlenir.

2.5.4. Komplet Aksiller Diseksiyon: Tüm aksiller lenfatik içeriğın çıkarılmasıdır. Lateralde latissimus dorsi kasından, medialde subklavius kasına (*Halsted ligamenti*) kadar aksiller ven boyunca diseksiyon uygulanır.

2.5.5. Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi: Sentinel lenf nodu primer tümörden ayrılıp lenfatik dolaşıma katılan hücrelerin ilk ulaştığı lenf nodu ya da lenf nodu grubudur (37). İşlem sadece bu lenf nodu grubunun çıkarılmasını içermektedir.

2.6. Aksiller Diseksiyonun Komplikasyonları

2.6.1. Lenfödem: Aksiller diseksiyon sırasında o taraf üst ekstremitede geç dönemde ortaya çıkan kalıcı bir rahatsızlıktır. Yaşam kalitesini önemli ölçüde düşürür. Aksiller cerrahi sonrası %2 ile %32 arasında görüldüğü rapor edilmektedir. Bu farklı rakamlar ölçüm metodu, takip süresi, uygulanan cerrahi teknik gibi faktörlere bağlıdır (79, 87). Lenfödem varlığının değerlendirilmesinde kol ve ön kol çevresi ölçümleri, el sırtında ödem varlığına bakılmasının her iki kolun hacimlerinin suya daldırılarak ölçümü gibi yöntemler kullanılır. Normal popülasyonda iki kol arasında kullanıma bağlı kas hipertrofisinden kaynaklanabilen %20'lik bir fark görülebilir. Fakat 2-2.5 cm fark lenfödem olarak değerlendirilir (48).

Lenfödem iki yılı aşkın sürede ortaya çıkar. Lenfatik staz ve venöz dönüşün bozulmasına bağlıdır. Aksiller diseksiyon ve radyoterapinin birlikte uygulanması lenfödem görülme oranını artırır. Lenfödem varlığı genellikle uygulanan cerrahinin genişliği ile orantılıdır. Aksillanın tedavi edilmediği vakalarda %1, sampling uygulandığında %2,7, I. ve II. seviyenin çıkarıldığı vakalarda %9,4, komplet aksiller diseksiyonda ise %16 civarında rapor edilmiştir. Aksiller ven'in iskeletize edilmesi ve pektoralis minör kasının kesilmesi lenfödem insidansını artırır. Radyoterapi küçük lenfatik damarları tıkayarak ya da skar oluşturarak lenfödeme yol açar. Sadece aksillaya direkt radyasyon uygulandığında %4 civarında lenfödeme yol açar (5, 48, 76, 80).

Aksiller diseksiyon uygulanan taraftaki koldan tansiyon ölçülmemeli, intravenöz ya da intramüsküler ilaç uygulanmamalı, oluşabilecek küçük yaralar itina ile tedavi edilmelidir. Ayrıca hastaya bu kolunu kesilme ve yaralanmalardan özenle koruması, yemek yaparken ya da diğer riskli işlerde koruyucu eldiven kullanması öğütlenmelidir.

2.6.2. Seroma: Aksiller cerrahi sırasında lenfatik kanalların kesilmesi ve bu kanallardan oluşan sızıntılara bağlı gelişir. Ameliyat sonrası ilk iki hafta içinde oluşur ve 2-3 hafta kadar devam eder. Postoperatif dönemde hasta konforunu bozduğu gibi yara iyileşmesinin gecikmesine neden olur ve enfeksiyona predispozisyon yaratır. Ultrasonografik olarak hastaların %90 kadarında minimal seroma tespit edilebilir. Klinik önemi olanlar ise %2 civarında görülür (76, 84).

2.6.3. Yara Enfeksiyonu: Yara enfeksiyonu ile ilgili genel predispozan faktörler yanısıra seroma varlığı, konulan drenin uzun süre kalması fleplerin ince olması gibi sebeplerle ortaya çıkabilir (76, 84).

2.6.4. Kronik Ağrı / Omuz Hareketlerinde Kısıtlılık: Aksiller cerrahi sonrası hastaların %4-22'sinde görülen devamlı ağrıdır. Aksiller diseksiyon sırasında interkostobrakiyal sinirlerin kesilmesine bağlı olduğu düşünülmektedir. Bu ağrıya bağlı kollarını hareket ettirmekten kaçınan hastalarda omuz hareketlerinde kısıtlılık (*frozen shoulder*) gelişebilir. Cerrahi sırasında sinirlerin korunmasına dikkat edilirse görülme oranı düşer (76, 79).

2.6.5. Ağrılı Lenfatik Oklüzyon: Nadir görülür. Hasta cerrahiden 4-6 hafta sonra omuz ve el hareketlerinde şiddetli ağrı şikayeti ile gelir. Fizik muayenede aksillada omuz hareketlerini sınırlayan bir band palpe edilir. Bu bandın lenfatik oklüzyona bağlı geliştiği ve genel anestezi altında kesilmesiyle şikayetlerin ortadan kalktığı bildirilmiştir (79).

2.7. SLNB ve Tarihçesi

İlk olarak 1930'lu yıllarda lenfatik yolla metastazın karakteristikleri araştırılırken primer tümörün yaygın bir lenf nodu tutulumu yapmadan önce fokal bir odakta tutulduğu saptanmıştır. 1950 yılında gastrik malignitelerde vital boyalar denenmiştir. 1977'de *Cabanas* penil kanserlerde sentinel lenf nodu konseptini ilk olarak tanımlamıştır. 1977'de *Fee ve Robinson* melanomada lenfosintgrafiye kullanmıştır. 1992'de *Morton* melanomada boya tekniğini kullanmıştır. 1993 yılında *Alex ve Krag* melanomada sentinel nod tespitinde radiofarmasötikleri kullanmıştır. Yine 1993'te *Krag* meme kanserli hastalarda sentinel lenf nodu tespiti için radiofarmasötikleri kullanmıştır (5,

36, 48). 1994 yılında, *Giuliano* ve arkadaşları meme kanserinde mavi boya ile lenfatik mapping ve sentinel lenfadenektominin teknik detaylarını açıklamışlardır (29). Bu yöntemi uyguladıkları hastaların %65,5'inde sentinel nod boyanmış ve bunların %95,6'sında boyanan nodülün histolojik yapısı aksillanın patolojik kesin durumu hakkında bilgi vermiştir. Klinik çalışmalarda, I. ve II. seviye aksiller diseksiyon da yapılarak SLNB'nin güvenilirliği araştırılmıştır. Sonuçlar, mavi boya ve kolloid tekniğinin birlikte kullanılmasının %90'dan fazla başarılı olduğunu göstermektedir.

Metastazın sadece aksilladaki SLN'nda görülmesi, meme kanserinde lenfatik yayılımın bir sıra oluşturduğunu göstermektedir. Meme kanseri için yapılan klinik çalışmalarda çoğunlukla SLNB'nden sonra rutin aksiller diseksiyon yapıldığı için, negatif SLN'ndan sonra aksiller nüks oranı tam olarak bilinmemekle beraber bu oranın %25-31 arasında değiştiğini bildiren çalışmalar mevcuttur (12, 62). Melanom tanısı ile SLNB yapılan ve negatif sonuç alındığı için lenf diseksiyonu yapılmayan olgularda %2-8 lokal nüks saptanmış olup bu vakalara yönelik retrospektif çoklu kesitlerde, bunların önemli bir kısmında mikrometastaz saptanmıştır. Bu sonuçlar, SLNB'nin güvenilirliğini ve değerini artırmıştır.

SLNB aynı zamanda memenin lenfatik anatomisi hakkında bilgi sahibi olmamızı sağlamıştır. SLNB yapan araştırmacıların çoğu intraparakimal ve peritümöral injeksiyon yaparken, bazı araştırmacılar subdermal, intradermal veya periareolar injeksiyon yapmaktadırlar (15, 20, 29, 41, 63). Bu çalışmaların sonuçları karşılaştırıldığında elde edilen sonuçlar, memenin ve üzerindeki derinin lenfatik drenajının primer lenfatik kanal boyunca aynı SLN'na olduğunu düşündürmektedir.

Meme kanserinde SLNB ile ilgili sonuçlar çok olumlu olmasına rağmen, henüz aksiller diseksiyonun yerini alamamıştır. Çok sayıda ve deneyimli cerrahların katıldığı geniş, randomize prospektif klinik çalışmaların sonuçları, SLNB'nin aksiller diseksiyonun yerini alıp alamayacağını gösterecektir.

Sentinel lenf nodu tespitinde amaç özetle; primer tümörün drene olduğu ilk lenf nodunu doğru olarak tespit etmek, cerrahi olarak çıkarmak,

metastaz olup olmadığını doğru olarak saptamak, metastaz yoksa diseksiyonu sonlandırmaktır.

Bu amaçla kullanılan iki temel yöntem vardır:

1. Vital boyalar: Primer tümör çevresine veya areola etrafına injekte edilen boyanın tümör hücreleri ile aynı lenfatik yolu kullanarak aynı lenf noduna ulaşması ve SLN'nu gözle görünebilecek şekilde boyaması esasına dayanır. Bu amaçla *Indigo carmine*, *Sky Blue*, *Berlin Blue*, *Carbon*, *Clorofil* ve son olarakta bu çalışmalarda rutin kullanıma giren *Isosulphan Blue* ya da *Patent Blue Violet* kullanılmıştır.

Ticari isimleri farklı (*lymphazurin* ve *patent blue dye*) ancak kimyasal yapıları aynı olan (%1'lik isosulphan blue) mavi boya bu teknik için kullanılmaktadır (29). Boya, injeksiyondan sonra seçici olarak lenf kanallarına geçer. Verilen boyanın %90'ı safra, %10'u idrarla atılır. Hastalar idrarda ve dışkıda oluşacak mavi renk değişikliği konusunda uyarılmalıdır.

Mavi boyanın, hastaların %1,5'inde injeksiyon yerinde, boyunda ve el ayalarında allerjik döküntü yaptığı bildirilmektedir (15). Toplam 1700 hastalık bir seride ise, üç olguda ilacın verilmesinden sonra ani hipotansiyon gelişmiştir. Mavi boya ve sülfür kolloidin lokal anestezik ve diğer ilaçlarla karıştırılmaması da gerekmektedir.

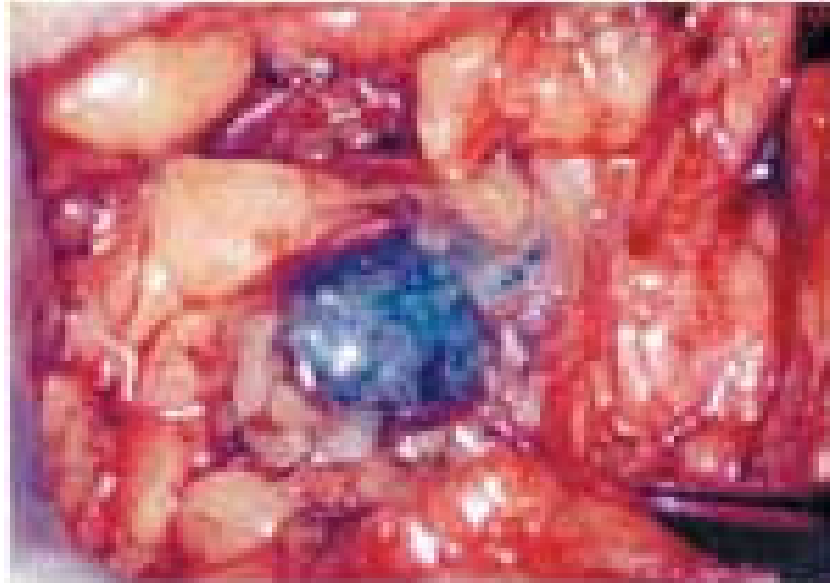
Mavi boyanın tümör etrafına, eksizyonel biyopsi yapılanlarda ise kavite duvarına ve dört kadrana (üst, alt, iç ve dış) verilmesi tercih edilmektedir. Dış kadranda tümörlerinde injeksiyondan 5-7 dakika sonra, iç kadranda tümörlerinde ise injeksiyondan 10 dakika sonra SLN aranır. Aksilla kıl çizgisinin (*hairline*) yaklaşık 1 cm altından transvers küçük bir kesi yapılır (2-3cm) ve klavipektoral fasyaya ulaşılır ve fasyanın altındaki açık mavi lenf kanalı bulunarak kanal distal ve proksimale doğru izlenir ve SLN'na ulaşılır (şekil 2.2. ve 2.3). SLN, hastaların %94'ünde aksilla kıl çizgisinin hemen altında ve 5 cm çapında bir alanda bulunur. Bazen birden fazla olabilir, bu nedenle SLN bulunduğundan sonra başka bir SLN olup olmadığı araştırılmalıdır.

2. Radiofarmasötikler: SLNB için radiofarmasötiklerin kullanımı da vital boyalara benzer. Primer tümör, areola çevresi ya da biyopsi kavitesi çevresine injekte edilen radiofarmasötik lenfatik dolaşıma girip SLN'nda

tutulur. İntraoperatif Gamma prob yardımıyla radyoaktivitenin en yüksek tespit edildiği aksiller lenf nodu bölgesi SLN olarak kabul edilir ve çıkarılır.



Şekil-2.2 : Boyanmış bir sentinel lenf nodunun görünümü.



Şekil-2.3 : Boyanmış bir sentinel lenf nodu ve bu noda drene olan lenf kanalının görünümü.

III. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Gülhane Askeri Tıp Akademisi Genel Cerrahi Kliniği'nde Nisan 2005 – Nisan 2007 tarihleri arasında yapıldı. Meme kanseri tanısı konulan ve cerrahi tedavi planlanan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastalarla ilgili bir yaş sınırlaması uygulanmadı.

Hastalar preoperatif olarak değerlendirildi. Fizik muayeneleri yapıldı. Primer tümörün toraks duvarı ya da meme derisine infiltrate olduğu, meme derisinde ödem ülserasyon ya da deri nodülleri olan veya inflamatuvar tip kanseri olan hastalar çalışma dışında tutuldu.

Preoperatif ultrasonografi, mammografi, PET ve diğer tanıya dönük tetkikler hastayı takip eden cerrah tarafından bağımsız olarak planlandı. Bu tetkiklerin sonuçları da operasyon öncesinde değerlendirildi. Görüntüleme yöntemleri sonuçlarında uzak metastaz varlığı, meme cildi invazyonu, satellit nodüllerin olması, inflamatuvar kanser saptanan olgular çalışmaya alınmadı.

Hastaların tanısı için ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) ya da eksizyonel biyopsinin kullanılmasına hastayı takip eden cerrah bağımsız olarak karar verdi. Çalışmaya preoperatif tanısı konulmuş hastaların yanı sıra intraoperatif frozen inceleme ile tanısı konulan hastalarda dahil edildi.

Bütün hastalara uygulanılacak işlem hakkında operasyon öncesinde bilgi verildi. Ameliyat sonrasında bir kaç gün idrar ve dışkı renginin mavi olacağı söylendi. Hastalara genel anestezi ve entübasyon uygulandıktan sonra operasyon uygulanacak taraftaki kol sargı yardımıyla yukarıya asılarak aksiller çukur ortaya kondu. Yapılacak operasyona göre kesi yerleri çizildi. Modifiye radikal mastektomi uygulanacak hastalarda areolayı içine alan elipsoid kesiler (*Stewart incision*) kullanıldı (Şekil-3.4). Meme koruyucu cerrahi uygulanılacak vakalarda memede ayrı kesi, SLNB ve aksiller diseksiyon için ayrı kesi kullanıldı. Aksiller diseksiyon için vertikal planda S şeklindeki ve ortası aksilla kıl çizgisinden geçen kesiler tercih edildi (Şekil-3.2). Aynı seansta protez ile rekonstrüksiyon uygulanan hastalarda ise plastik ve rekonstrüktif cerrahi operatörü ile beraber kesi şekline karar verildi.

Kesi yerlerinin belirlenip işaretleyici kalem ile çizilmesini takiben povidon iyot ile cilt hazırlığı yapıp steril yeşil örtüler yerleştirildi. Primer

tümörün çıkarıldığı vakalarda biyopsi kavitesi duvarlarında; çıkarılmadığı vakalarda ise kitle çevresinde dört nokta belirlendi. Bu noktaların kitle ya da biyopsi kavitesini eşit aralıklarla çevrelemesi ve yine kitle ya da biyopsi kavitesine mümkün olduğunca yakın fakat sağlam parankim içerisine injeksiyon yapmaya imkan verecek şekilde olmasına itina gösterildi. Her dört noktaya yaklaşık 1 cc olacak şekilde toplam 4 cc %1'lik mavi boya kullanıldı. 5 cc lik enjektöre çekili steril mavi boya 22 G iğne ile parankime injekte edildi (Şekil-3.3).

Boyanın lenfatik dolaşıma geçmesi için dış kadrana lokalize olan tümörlerde yaklaşık 5-7 dakika, iç kadrana lokalize tümörler için ise yaklaşık 10 dakika masaj uygulanarak beklendi. Tek kesi uygulanan hastalarda yapılan kesinin aksiller köşesinde, ikinci bir kesi kullanılan vakalarda ise aksiller diseksiyon için yapılan keside cilt ve ciltaltı geçildi. Memenin aksillaya uzanan kuyruğu ortaya kondu. Bu yağlı doku içerisinde disektör ve koter kullanılarak yapılan narin künt ve keskin diseksiyon ile boyanmış lenf nodu/nodları yada lenfatik kanal azami kanama denetimi eşliğinde arandı. Bazı vakalarda ince, bazılarında ise belirgin bir çizgi şeklinde mavi boyalı lenfatik kanala rastlandı. Bu kanal proksimale ve distale doğru diseke edilerek ortaya kondu. Birleştiği boyalı lenf nodu ya da lenf nodları tespit edildi. Bazı vakalarda ise ilk diseksiyonda doğrudan boyalı lenf nodu tespit edildi. Bu vakalarda direkt tespit edilen lenf noduna gelen lenfatik kanalda ortaya kondu ve başka boyalı lenf nodu olup olmadığı araştırıldı. Uygulanan uzun süreli ve detaylı diseksiyona rağmen sentinel lenf nodu tespit edilemeyen üç vaka oldu ve bu vakalar çalışma dışı bırakıldı. Bulunan boyalı lenf nodları çıkartılıp SLN olarak ayrıldı ve frozen inceleme için patoloji laboratuvarına gönderildi. SLN diseksiyonunu takiben cerrahın tercih ettiği şekilde modifiye radikal mastektomi, meme koruyucu cerrahi ya da eş zamanlı protez uygulaması operasyonu ile primer tümör çıkarıldı. I. ve II. seviye lenf nodları çıkarılacak şekilde aksiller diseksiyon tamamlandı (Şekil-3.5).

Literatürde kullanılan mavi boya Kanada ve Fransa'da hazırlanmış %1 ya da %2,5'luk solüsyonlardır. Türkiye'de solüsyon halinde hazırlanmış

preparat olmadığından etken madde olarak Sigma firması tarafından üretilen toz partikül halindeki 5 ve 10 gramlık mavi boya temin edildi. (Patent Blue Violet - proposed USAN Isosulphan blue Sigma Chemical CO. Po Box 14508 St Louis – USA) GATA Eczacılık Bilimleri Merkezi laboratuvarlarında bu etken maddenin distile su içerisinde %1'lik steril solüsyonları hazırlandı ve kullanıldı.

3.1. İstatistiksel Analiz : Çalışma planı doğrultusunda sentinel lenf nodunun bulunmasını takiben rutin aksiller diseksiyon yapılan hastalarda SLN bulma oranı, sensitivite, spesifite, negatif prediktivite ve yanlış negatiflik oranları hesaplandı (Şekil-3.1).

Hesaplamalarda aşağıdaki formüller kullanıldı.

SLN bulma oranı: SLN bulunan hastalar / Tüm hastalar

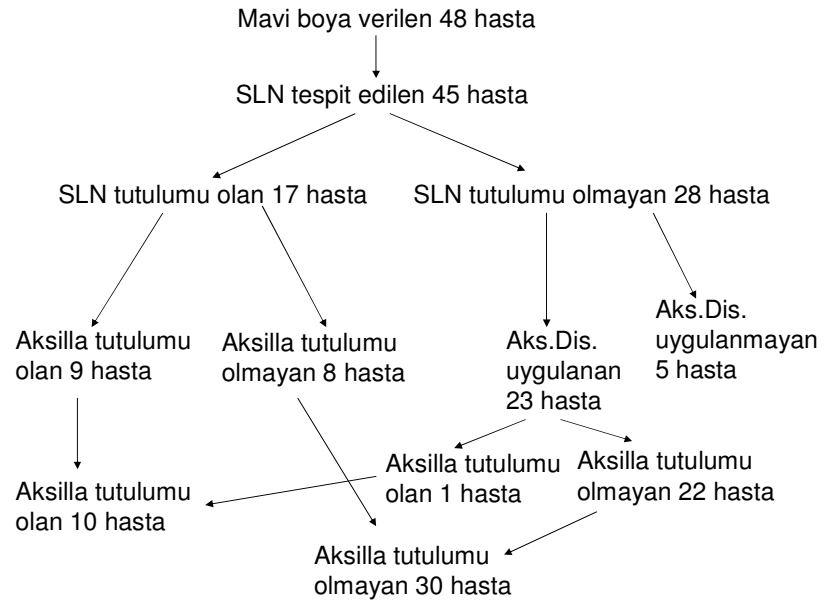
Sensitivite: SLN ve Aksillası (+) hastalar / Aksillası (+) tüm hastalar

Spesifite: SLN ve Aksillası (-) hastalar / Aksillası (-) tüm hastalar

Negatif prediktivite: SLN ve Aksillası (-) hastalar / SLN (-) hastalar

Yanlış negatiflik oranı: SLN (-) ve Aksillası (+) hastalar / Aksillası (+) tüm hastalar

Yaş, menapoz durumu, ilk doğum yaşı, aile hikayesi, CA 15-3, laktasyon, sigara kullanımı, menarş yaşı, tanı koymada kullanılan yöntem, tümör çapı, tümörün histopatolojik tipi, lokalizasyon, östrojen ve progesteron reseptör pozitifliği gibi kliniko-patolojik özellikler ile SLN ve non sentinel (aksilla) lenf nodu metastazı arasındaki ilişkiler tek değişkenli analizler (Fisher's exact testi) kullanılarak belirlendi ve $p < 0,05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Veriler SPSS for Windows 10.0 (SPSS Inc, Chicago, IL) istatistik paket programı kullanılarak bilgisayara girilmiş ve analiz edilmiştir.



Şekil-3.1 : Çalışma planı.



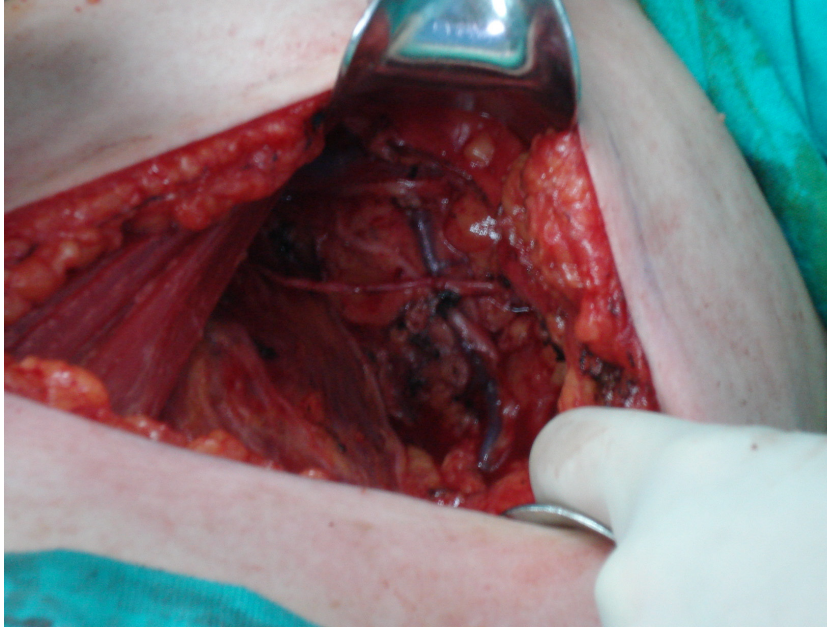
Şekil-3.2 : İşaret teli ile işaretlenmiş olan kitleye eksizyonel biyopsi ve takiben ayrı kesiden aksiller diseksiyon planlanan hastada işaretlenmiş kesi yeri ve cilt hazırlığının görünümü.



Şekil-3.3 : Peritümöral mavi boya injeksiyonunun görünümü.



Şekil-3.4 : Aynı kesiden modifiye radikal mastektomi uygulanacak hastada işaretlenmiş kesi yerleri (stewart kesi) ve cilt hazırlığının görünümü.



Şekil- 3.5 : I. ve II. seviye aksiller diseksiyon sonrası aksillanın görünümü.

IV. BULGULAR

Meme kanserinde aksiller diseksiyon (I. ve II. seviye) sonuçlarının değerlendirilmesinde isosulphan blue kullanılarak yapılan sentinel lenf nodu biyopsisinin yeri konulu çalışma meme kanserli 48 hastaya preoperatif uygulanan (peritümöral veya kavite duvarlarına) mavi boya injeksiyonu sonrasında SLN tespit edilen 45 hastada yapıldı (SLN tespit oranı %93,75). Bu hastaların yaş aralığı 30–83, ortalaması 51,98 olarak belirlendi. Hastaların 21'i premenapozal, 24'ü postmenapozal dönemde idi. Hastaların menapoz durumları ile SLN ve aksilla tutulumu karşılaştırıldı ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (sırasıyla $p=0,565$ ve $p=0,097$).

Hastaların 8'inde aile hikayesinin olduğu, 37'sinde ise olmadığı tespit edildi. Aile hikayesi olan 8 hastanın 3'ünde aksilla tutulumu tespit edilirken, aile hikayesi olmayan 32 hastanın 7'sinde aksilla tutulumu tespit edildi. Aile hikayesi ile aksilla tutulumu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,36$). Aile hikayesi olan 8 hastanın 5'inde, aile hikayesi olmayan 37 hastanın ise 12'sinde SLN tutulumu tespit edildi. Aile hikayesi ile SLN tutulumu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,112$).

Menarş yaşı aralığı 12 – 16, ortalaması 13,98 olarak belirlendi. Doğum yapmış olan 41 hastanın ilk doğum yaşı aralığı 17 – 30, ortalaması 21,9 olup bu hastaların ortalama doğum sayısı 2,7 olarak bulundu. 4 hastanın doğum yapmadığı ve bu hastaların 3'ünde SLN tutulumu olduğu tespit edildi. Bebeğini 1 yaşına kadar emziren 39 hasta ile 2 aydan daha kısa süre emziren 2 hastanın SLN tutulumları arasındaki ilişki Ki-Kare testi ile değerlendirildi ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p= 0,29$).

Sigara kullanımı hikayesi olan 8 hasta ile olmayan 37 hastanın SLN ve aksiller tutulumları arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,98$ ve $p=0,81$).

Çalışma grubundaki 45 hastanın 35'inde preoperatif mammografi, 33'ünde meme ultrasonografisi ve 40'ında aksiller ultrasonografi tetkiki yapıldı. Hastaların Ultrasonografik ve mammografim değerlendirilmeleri rutin teşhis programı çerçevesinde farklı radyologlar tarafından yapıldı.

Mammografi uygulanan 35 hastanın sonuçları BI-RADS'a göre değerlendirildiğinde; 18 hastada BI-RADS 5 , 15 hastada BI-RADS 4, 1 hastada BI-RADS 3 ve 1 hastada da BI-RADS 0 olduğu görüldü. Meme ultrasonografisi uygulanan 33 hastanın sonuçları değerlendirildiğinde; 24 hastada BI-RADS 5, 9 hastada BI-RADS 4 olduğu görüldü. Aksiller ultrasonografi uygulanan 40 hastanın sonuçları değerlendirildiğinde; 29 hastada lenfadenopati (LAP) saptanmaz iken, 11 hastada şüpheli malign veya reaktif görünümlü LAP saptandı. Preoperatif PET tetkiki uygulanan 17 hastanın, 12'sinde tetkik meme malignitesini desteklerken 5'inde desteklemiyordu.

Meme kanseri için kullanılan CA 15-3 tümör markeri 41 hastada çalışıldı; 35 hastada normal, 6 hastada ise yüksek olarak tespit edildi. CA 15-3 düzeyi normal olan 35 hastanın 14'ünde, yüksek olan 6 hastanın ise 2'sinde SLN tutulumu tespit edildi. Yine CA 15-3 düzeyi normal olan ve aksiller diseksiyon uygulanan 32 hastanın 8'inde, yüksek olan 4 hastanın da birinde aksiller tutulum tespit edildi.

Çalışma grubundaki hastaların 28'inde patolojik tanı için İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB), 11'inde eksizyonel biyopsi, 6'sında ise intraoperatif frozen inceleme yöntemi uygulandı.

Operatörün tercihi doğrultusunda 18 hastada modifiye radikal mastektomi (%40), 21 hastada meme koruyucu cerrahi (%46,7), 6 hastada mastektomi ve aksiller diseksiyonu takiben eş zamanlı protez implantı ile rekonstrüksiyon ameliyatı (%13,3) uygulanmıştır.

Mavi boya injeksiyonundan itibaren SLN'nun çıkarılmasına kadar geçen süre en az 10 en çok 28 dakika olmak üzere ortalama 19,5 dakikadır. Bu süreye 5-7 dakikalık bekleme süresi dahildir.

48 hastaya uygulanan mavi boya injeksiyonundan sonra 45 hastada SLN tespit edildi (%93,75), 3 hastada ise SLN tespit edilemedi (%6,25). 45 hastaya uygulanan SLNB sonrası 18 hastada 1 adet, 15 hastada 2 adet, 12 hastada ise 3 adet olmak üzere toplam 84, hasta başına da ortalama 1,86 adet SLN tespit edildi. SLN'nda metastaz tespit edilen toplam 17 hastanın

11'inde 1 adet, 3'ünde 2 adet ve 3'ünde 3 adet olmak üzere toplam 26 , hasta başına da ortalama 1,52 adet metastatik SLN tespit edildi.

SLNB sonrası SLN metastazı saptanmayan 5 hastada operatörün bağımsız kararı ile tamamlayıcı aksiller diseksiyon yapılmadan işlem sonlandırıldı. Bu 5 hastanın; 3'ü duktal karsinom, biri tübüler karsinom, biride lobüler karsinom tanısı aldı. 40 hastada SLNB sonrası metastaz sonucuna bakılmaksızın, yine operatörün bağımsız kararı ile tamamlayıcı aksiller diseksiyona gidildi.

40 hastanın aksiller diseksiyonunda metastatik ve nonmetastatik ayrımı yapılmaksızın en az 7 en çok 23 olmak üzere toplam 570 lenf nodu, hasta başına da ortalama 14,25 lenf nodu tespit edildi. Aynı zamanda 40 hastanın aksilla diseksiyonunda metastatik lenf nodu 10 hastada saptanmış olup, metastatik lenf nodu sayısı en az 1, en çok 8 olmak üzere toplam 29 olarak tespit edildi. Aksiller metastaz saptanan hastalarda, hasta başına düşen ortalama aksiller metastatik lenf nodu sayısı 2,9 olarak bulundu. Aksiller diseksiyon uygulanan 40 hastada metastaz saptanmayan lenf nodu sayısı en az 3 en çok 23 olmak üzere toplam 541, hasta başına da ortalama 13,52 olarak tespit edildi. Çıkarılan sentinel lenf nodlarının ve sentinel olmayan (aksiller) lenf nodlarının metastaz durumlarının dağılımları Tablo 4.1. ve 4.2. de gösterilmektedir. Tablo 4.3. de ise SLN metastazı ve aksiller lenf nodu metastazı durumları gösterilmektedir.

Tablo 4.1. SLNB sonuçları.

Çıkarılan lenf nodu	En az	En çok	Hasta başına ortalama	Toplam
Metastatik	1	3	1,52	26
Nonmetastatik	1	3	2,07	58

Tablo 4.2. Aksilla diseksiyonu sonuçları.

Çıkarılan lenf nodu	En az	En çok	Hasta başına ortalama	Toplam
Metastatik	1	8	2,9	29
Nonmetastatik	7	23	13,52	541

Tablo 4.3. SLN ve Aksiller lenf nodu metastazlı hasta sayıları.

	Sentinel lenf nodu	Aksiller lenf nodu
Metastaz var	17	10
Metastaz yok	28	30
Toplam	45	40

Aksiller metastaz saptanan 10 hastadan 9 tanesinde SLN'nda da metastaz tespit edildi. SLN metastazı saptanan 17 hastanın 8 tanesinde aksiller metastaz tespit edilmedi (%47). 9 vakada SLN ile birlikte en az bir non SLN (aksilla) metastatik iken 8 vakada sadece SLN metastatik olarak bulundu. Sadece 1 vakada SLN da metastaz yok iken nonsentinel 1 lenf nodunda metastaz saptandı. Yanlış negatiflik oranı 10 vakada 1; yani %10 olarak saptandı. SLN metastazı ile aksiller (non SLN) metastaz arasındaki ilişki Ki-Kare testi ile değerlendirildi ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,001$). SLN metastazı saptanmayan 23 hastanın 22'sinde aksiller tutulumda saptanmadı. Sensitivite %90, spesifite %73, negatif prediktivite oranı %95,6 olarak hesaplandı. SLN metastazı ile aksiller (non SLN) metastazın karşılaştırılması Tablo 4.4. de görülmektedir.

Tablo 4.4. SLN tutulumu ile Aksiller tutulumun karşılaştırılması.

	Aksilla tutulumu var	Aksilla tutulumu yok	Toplam
SLN tutulumu var	9	8	17
SLN tutulumu yok	1	22	23
Toplam	10	30	40

Çalışmaya alınan hastaların patoloji sonuçlarına göre tümör boyutları 0,4 cm ile 5,5 cm arasında olup ortalama 1,88 cm olarak bulundu. Hastalar TNM sınıflandırmasına (AJCC - 2002, American Joint Committee on Cancer) göre sınıflandırıldığında; 1 hastanın primer tümör büyüklüğü T1a, 10 hastanın T1b, 21 hastanın T1c, 12 hastanın T2, 1 hastanın T3 olarak tespit edildi (%71'i T1). Hastaların tümör boyutuna göre SLN tutulum durumları Tablo 4.5. de gösterilmiştir. SLN tutulumu ile tümör boyutu arasındaki ilişki

Ki-Kare testi ile değerlendirildi ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,629$).

Tablo 4.5. Tümör boyutuna göre SLN tutulumu.

	T1a	T1b	T1c	T2	T3
SLN tutulumu var	0	3	8	5	1
SLN tutulumu yok	1	7	13	7	0

Yine aynı şekilde hastalarda tümör boyutuna göre aksilla tutulum durumu Tablo 4.6. da gösterilmiştir. Aksilla metastazı ile tümör boyutu arasındaki ilişki Ki-Kare testi ile değerlendirildi ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,44$).

Tablo 4.6. Tümör boyutuna göre aksilla tutulumu.

	T1a	T1b	T1c	T2	T3
Aksilla tutulumu var	0	2	5	2	1
Aksilla tutulumu yok	1	7	13	9	0

Patolojik değerlendirme sonucunda; 20 hastanın Evre 1 (%44,4), 19 hastanın Evre 2A (%42,2), 5 hastanın Evre 2B (%11,1), 1 hastanın Evre 3A (%2,2) olduğu saptandı.

Çalışmaya alınan 45 hastanın 12 tanesinde infiltratif duktal karsinom (idk), 2'sinde intraduktal karsinom, 1'inde infiltratif lobüler karsinom (ilk), 9'unda infiltratif duktal karsinom+ duktal karsinoma in situ (dcis), 1'inde infiltratif lobüler karsinom+ mikropapiller karsinom+ tubuler karsinom, 2'sinde müsinöz adenokarsinom, 2'sinde tubuler karsinom, 1'inde tubuler karsinom+ infiltratif lobüler karsinom, 1'inde mikst karsinom, 4'ünde mikst karsinom+ infiltratif lobüler karsinom+ infiltratif duktal karsinom, 10'unda infiltratif duktal karsinom+ intraduktal karsinom tespit edildi. Hastaların tümör histolojik tiplerine göre dağılımları Tablo 4.7.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.7. Hastaların tümör histolojik tiplerine göre dağılımları.

Histolojik tip	Hasta sayısı	(%)
İnfiltratif duktal karsinom (idk)	12	26,7
İntraduktal karsinom	2	4,4
İnfiltratif lobüler karsinom (ilk)	1	2,2
İnfiltratif duktal karsinom+ dcis	9	20
İnfiltratif lobüler karsinom+ mikropapiller karsinom+ tubuler karsinom	1	2,2
Müsinöz adenokarsinom	2	4,4
Tubuler karsinom	2	4,4
Tubuler karsinom+ infiltratif lobüler karsinom	1	2,2
Mikst karsinom	1	2,2
Mikst karsinom+ ilk+ idk	4	8,9
İdk+ intraduktal karsinom	10	22,2
Toplam	45	100

Hastaları histolojik olarak duktal karsinom, lobüler karsinom ve diğerleri olmak üzere 3 gruba ayırdıktan sonra sentinel lenf nodu metastazı ve aksilla metastazı durumunun histolojik tiplere göre dağılımı Tablo 4.8. ve Tablo 4.9. da verilmiştir. Tümörün histolojik tipi ile sentinel lenf nodu tutulumu ve aksilla tutulumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi ($p= 0,675$ ve $p=0,87$).

Tablo 4.8. Histolojik tiplere göre SLN metastaz durumunun dağılımı.

SLN metastazı	Duktal karsinom	Lobüler karsinom	Diğer	Toplam
Var	13	3	1	17
Yok	20	4	4	28
Toplam	33	7	5	45

Tablo 4.9. Histolojik tiplere göre aksiller tutulum durumunun dağılımı.

Aksilla tutulumu	Duktal karsinom	Lobüler karsinom	Diğer	Toplam
Var	8	1	1	10
Yok	22	5	3	30
Toplam	30	6	4	40

Çalışmaya alınan hastalardan 23 tanesinde tümör sağ memede, 22 tanesinde tümör sol memede saptandı. Hastaların 26'sında üst dış kadran (%57,8), 6'sında alt dış kadran (%13,3), 9'unda üst iç kadran (%20) ve 4'ünde ise areola (%8,9) yerleşimli tümör saptandı.

Tümör lokalizasyonu ile SLN metastazı ve aksilla metastazı arasındaki ilişki Ki-Kare testi ile değerlendirildi ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,816$ ve $p=0,881$). Tümör lokalizasyonu ile SLN tutulumunun ve aksilla tutulumunun karşılaştırılması Tablo 4.10. ve Tablo 4.11. de gösterilmiştir

Tablo 4.10. Tümör lokalizasyonu ile SLN tutulumunun karşılaştırılması.

Tümör yeri	SLN tutulumu yok	SLN tutulumu var	Toplam
Üst dış kadran	17	9	26
Alt dış kadran	3	3	6
Üst iç kadran	5	4	9
Areola	3	1	4

Tablo 4.11 Tümör lokalizasyonu ile aksilla tutulumunun karşılaştırılması.

Tümör yeri	Aksilla tutulumu var	Aksilla tutulumu yok	Toplam
Üst dış kadran	6	17	23
Alt dış kadran	2	4	6
Üst iç kadran	1	6	7
Areola	1	3	4

Çalışmaya alınan hastaların yaşları 50 yaş altı ve üstü olarak gruplandırıldığında; 23 hasta 50 yaş altı, 22 hasta 50 yaş üstü olarak tespit

edildi. Bu iki grup SLN tutulumu açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldı ve sonuç anlamlı bulunmadı ($p= 0,672$). Fakat bu iki grup aksiller diseksiyon sonrasında non SLN tutulumu açısından karşılaştırıldığında 50 yaş altı 19 hastadan 2'sinde metastaz tespit edilirken, 50 yaş üstü 21 hastadan 8'inde metastaz tespit edilmiştir (Tablo 4.12). Bu sonuçlar Ki-Kare testi ile karşılaştırıldığında sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P=0,04$).

Tablo 4.12. 50 yaş altı ve üstü hastaların aksiller tutulum durumları.

	Aksiller tutulum yok	Aksiller tutulum var	Toplam
50 yaş ve altı	17	2	19
50 yaş üzeri	13	8	21
Toplam	30	10	40

Hastaların 8'inde östrojen reseptör (ER) ekspresyonu tespit edilmedi, 37'sinde ER ekspresyonu tespit edildi. 6 hastada progesteron reseptörü (PR) ekspresyonu tespit edilmedi, 39 hastada ise PR ekspresyonu tespit edildi. ER ve PR ekspresyonu varlığı ile SLN tutulumu arasındaki ilişki Ki-Kare testi ile değerlendirildi ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (sırasıyla $p= 0,986$ ve $p= 0,809$). Yine aynı şekilde ER ve PR ekspresyonu varlığı ile aksilla tutulumu arasındaki ilişki karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (sırasıyla $p=1$ ve $p=0,609$).

Hastaların postoperatif dönemde gerekli tedavilerinin tamamlanması amacı ile alınan tıbbi onkoloji ve radyasyon onkolojisi konsültasyonları sonucunda; 27 hastaya sadece adjuvan kemoterapi planlanırken, 7 hastaya kemoterapi + radyoterapi, 4 hastaya hormonoterapi + radyoterapi ve 7 hastaya sadece hormonoterapi planlandı. Toplam 34 hastaya adjuvan kemoterapi, 11 hastaya hormonoterapi, 11 hastaya radyoterapi planlandı.

V. TARTIŞMA

Prognozun ve adjuvan tedavi rejimlerinin belirlenmesi açısından aksilladaki lenf nodlarının durumunun doğru olarak belirlenmesi mutlak gereklidir. Bunun için günümüzde halen en güvenilir yöntem tüm aksiller lenf nodlarının çıkarılması ve her birinin patolojik olarak incelenmesi yani komplet aksiller diseksiyondur. Fakat bu yöntem aynı zamanda morbiditesi en yüksek olan invazif bir yöntemdir. Bu nedenle 1991 yılında yapılan National Institute of Health'in (NIH) Konsensus Konferansında, tedavide rutin I. ve II. seviye aksiller diseksiyon önerilmiştir (55). Ancak bu cerrahi girişimler de radyoterapinin ilavesi ile artan morbiditeye sahiptir.

Aksiller diseksiyonda çıkarılan lenf nodu sayısı başta diseksiyon genişliği olmak üzere bir takım faktörlere bağlıdır. NSABBP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project)-B04 çalışmasında çıkarılan lenf nodu sayısı ortalamaları değişik merkezlerde 7 ile 30 arasında saptanmıştır. Rakamlar arasındaki bu büyük farkın uygulanan cerrahi teknik, cerrahın tecrübesi ve eğilimleri ile patoloğun diseksiyon materyalini değerlendirme alışkanlıklarına bağlı olduğu belirtilmiştir (24, 35, 84, 88). Bizim çalışmamızda aksiller diseksiyon uygulanan 40 hastada çıkarılan lenf nodu sayısı; en az 7 en çok 23 olmak üzere ortalama sayı 14,25 olarak bulundu. Bu açıdan çıkarılan lenf nodu sayısı literatür ortalaması ile uyumludur.

Komplet aksiller diseksiyon bütün lenf nodlarının çıkarılmasına ve incelenmesine olanak tanır. Bazı metastatik lenf nodlarının çıkarılmaması ve hastalık evresinin gerçeğinden düşük belirlenmesi söz konusu değildir. Ayrıca aksillada metastatik lenf nodu saptanırsa ilave bir tedavi gerekmez. Hastaya radyoterapi uygulanmayacağı için morbidite oranlarının I. ve II. seviye aksiller diseksiyonla karşılaştırılabilecek düzeyde olduğunu savunan yayınlar vardır (80). Komplet aksiller diseksiyon lokal rekürrens riskinide en aza indirger. NSABBP-B04 çalışmasında aksiller rekürrens riskinin çıkarılan lenf nodu sayısı ile ters orantılı olduğu ve nodal metastaz varlığında riskin arttığı bildirilmiştir (84).

I. ve II. seviye lenf nodları çıkarıldığında evreleme hatası oranı %2,6 olarak bildirilmiştir. Komplet aksiller diseksiyon uygulanan 278 vakalık bir

seride 29 hastada (%10,4) rotter ganglionlarında ve apikal lenf nodlarında metastaz saptanmıştır (80, 81). Geride bırakılan bu lenf nodları dikkate alındığında I. ve II. seviye lenf nodlarının çıkarıldığı vakalarda radyoterapi uygulama gerekliliği ortaya çıkar. Buda morbiditeyi artırır. 259 hastalık bir seride I. ve II. seviye diseksiyonu takiben 2 hastada iki yıl içinde lokal rekürrens izlenmiştir (82). Bizim çalışmamızda SLNB'ni takiben 40 hastaya I. ve II. seviye diseksiyon uygulanmıştır. Amerika Birleşik Devletleri ulusal kanser enstitüsü konsensus konferansında da 1990 yılında kür sağlanabilceği düşünülen meme kanserlerinde I. ve II. seviye lenf nodlarının diseksiyonu önerilmiştir (10).

Gerçekte anatomik olarak tarif edilen I., II. ve III. seviye lenf nodlarını gerek operasyon esnasında gerekse patoloji pieslerinde kesin sınırlarla ayırt etmek mümkün değildir. Operasyonda hastanın pozisyonu, aksiller kuyruğun meme ile birlikte çekilmesi pektoralis minör kasının ekartörle çekilmesi gibi nedenlerle bazı lenf nodları farklı cerrahlarca farklı lokalizasyonlarda değerlendirilebilir.

Son 15 yılda primer meme kanserinin aksiller lenfatik drenajını ve lenf nodlarındaki tümöral invazyonu değerlendirmeye dönük sentinel lenf nodunun tespiti esasına dayalı minimal invazif teknikler geliştirilmiştir. SLNB klasik I. ve II. seviye ya da komplet aksiller diseksiyonun yerini alabilecek teknik olarak gündeme gelmiş, konuyla ilgili pek çok araştırma yapılmış ve halende yapılmaya devam edilmektedir.

Çalışmaya alınan 45 hastada mavi boya kullanılarak SLNB uygulandı ve hemen arkasından (cerrahın kararı ile diseksiyona devam edilmeyen 5 hasta hariç) I. ve II. seviye lenf nodları çıkarılarak aksiller diseksiyon tamamlandı. Bu hastaların 28'inde preoperatif tanı için İİAB, 11 hastada eksizyonel biyopsi uygulanırken, 6 hastada intraoperatif frozen inceleme ile tanı konuldu. Tanı amaçlı uygulanan eksizyonel biyopsi, İİAB ya da intraoperatif frozen inceleme tekniği ile SLNB nin başarısı arasında anlamlı ilişki olmadığı özellikle preoperatif eksizyonel biyopsinin SLNB için kontrendikasyon teşkil etmediği bildirilmiştir (19, 22, 38, 53). Aynı şekilde biyopsi sırasında çıkarılan volümle ve biyopsinin yapılmasından SLNB'ne

kadar geçen süre ile SLNB'nin başarısı arasında anlamlı ilişki olmadığını bildiren yayınlar mevcuttur (38). Başka bir çalışmada ise geniş eksizyonel biyopsi uygulanan vakalarda SLN'nun gamma prob ile lokalize edilemediği ve bu vakalarda yanlış negatiflik ya da başarısız SLNB oranının yüksek olduğu bildirilmiştir (26). Çalışmamızda preoperatif İİAB uygulanan 30 hastanın 2'sinde, eksizyonel biyopsi uygulanan 12 hastanın 1'inde SLN tespit edilemedi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p= 0,64$). Bununla birlikte özellikle aksillaya yakın yerleşimli tümörlerde geniş eksizyonel biyopsi uygulandığında bu bölgedeki lenfatik kanalların tahrip olduğunu ve işaretlemeye kullanılan ajanın aksiller bölgeye gitmediği düşünülmektedir.

SLNB uygulamalarında enjeksiyon yeri ile ilgili çeşitli görüşler olmakla birlikte en çok uygulanan ve standart uygulama haline gelen yöntem peritümöral veya biyopsi kavitesi çevresine intraparankimal enjeksiyondur (29, 67). Bizim çalışmamızda da aynı yöntem uygulandı. Subareolar lenfatik plexus içine enjeksiyon özellikle multifokal tümörlerde SLN'nun tespiti için önerilmiştir (44, 46, 52, 67). Tümör içine enjeksiyonla SLNB mümkün olmakla birlikte eksizyonel biyopsi ile tanıya gidilen vakalarda bu uygulama mümkün olmaz. Biyopsi kavitesine yapılacak enjeksiyonlarda ise lenfatik dolaşıma geçiş sınırlı olacaktır (24, 67).

Vital boyalar enjeksiyonu takiben hızla interstisyel aralıktan lenfatik kanallara geçip SLN'na ulaşırlar. İnjektasyonu yaptıktan hemen sonra kesi yapılırsa boyanın geçeceği lenfatik kanalı da kesmek mümkün olabilir. Bu amaçla 5 -10 dakika bekleme süresi önerilir. Öte yandan enjeksiyon ile kesi arasındaki süre 20 dakikayı geçerse boya SLN nu geçip diğer nodları (non SLN) boyayabilir. Bizim çalışmamızda bu bekleme süresi dışı kadran tümörlerde 5-7 dakika, iç kadran tümörlerinde ise 10 dakika olarak uygulandı. İnjektasyonun yapılmasından itibaren SLN'nun çıkarılmasına kadar geçen süre ise en az 10 en çok 28 dakika olmak üzere ortalama 19,5 dakika olarak saptandı. Bu sürenin uzadığı durumlarda SLN'ndaki boyanın koyu mavi renginin bir miktar açıldığı gözlemlendi. Verilen boyanın %90'ı safra ile %10'u ise idrarla atıldığından hastaların idrar ve dışkı renginde değişmeye neden olur.

Çalışmaya dahil edilen hastalar bu konuda preoperatif bilgilendirildi ve uyarıldı.

Mavi boya'nın, hastaların %1,5'inde injeksiyon yerinde, boyunda ve el ayalarında allerjik döküntü yaptığı bildirilmektedir (15). Bu tip reaksiyonlarda hastaya damar yolu ile *diphenhydramine* verilmeli ve izlenmelidir. Toplam 1700 hastalık bir seride ise 3 olguda boyanın verilmesinden sonra ani hipotansiyon gelişmiştir (20). Bunlarda ise, küçük doz epinefrin, intravenöz sıvı replasmanı, *diphenhydramine* ve steroid gerekmiştir. Bizim çalışmamızda boya verilmesi esnasında ve sonrasında herhangi bir komplikasyon ile karşılaşılmadı.

Cerrahlar genellikle mastektomi sırasında memeyi pectoralis majör kası üzerinden ayırdıktan sonra diseksiyonu aksiller kuyruğa doğru ilerletip memeyle beraber aksiller içeriği de tek parça halinde çıkarmayı tercih etmektedirler. Modifiye radikal mastektomi uygulanan 18 hastada SLNB'nin aynı kesiden yapılması teknik olarak güçlük yaratmadı ve ekartörler yardımıyla zorlanmadan SLN'na ulaşıldı. Çalışmaya katılan bazı cerrahlar alışkanlıkları dışında önce aksillaya müdahale edip daha sonra mastektomi uygulamaktan rahatsız olmuştur. Bu rahatsızlık SLN'nun bulunamadığı ya da bulmak için fazlaca diseksiyon gerektiği vakalarda aksiller anatomisinin bozulmasından kaynaklanmaktadır. İlerleyen süreçte SLNB preoperatif farklı seansta uygulanırsa bu sakınca ortadan kalkacaktır. SLNB yöntemlerinin birlikte kullanımı ve cerrahın tecrübesi arttıkça SLN çok daha az diseksiyonla ve daha kısa sürede ortaya konabilecektir.

Aksiller diseksiyon ve SLNB'nin ayrı kesilerden yapıldığı hastalarda aksilla kıl çizgisini ortalayan S şeklinde vertikal insizyonlar tercih edilmiştir. Bu kesi aksilla tabanını en uzun ekseninden açması sebebiyle exprojur sağlamaktadır. Aksiller diseksiyon için planlanan kesinin daha küçüğüyle SLNB yapmak mümkün olur.

SLN tespiti için aksiller insizyon açıldığında 16 hastada önce boyalı lenfatik kanal görülüp bu kanal takip edilerek SLN'na ulaşıldı. 21 hastada ise önce boyanmış lenf nodu görüldü. 8 vakada ise ilk etapta SLN bulunamayıp aksilla diseksiyonu I. ve II. seviye düzeyine tamamlanırken bulunup çıkarıldı.

Özellikle metastaz olan vakalarda SLN normalden büyük olmakta ve ilk etapta boyalı lenf nodu tespit edilmektedir. Fakat mavi boya ile birlikte radyofarmasötikler ve intraoperatif gamma prob kullanılırsa hem kesi tam SLN üzerinden yapılacak hem de diseksiyonda doğrudan SLN'na yönelinecektir (36).

Çalışmamızda, 45 hastada SLN tespit edildi (%93,75), 3 hastada SLN tespit edilemedi (%6,25). 425 vakalık bir çalışmada sadece mavi boya kullanılarak yapılan yöntemin SLN tespit oranı %95, kombine yöntem kullanılarak ise %97 hesaplanmış (64). Diğer çalışmalarda da sadece mavi boya kullanılarak sentinel lenf nodu tespit oranı %65-93, yanlış negatiflik oranı %0-12 ve sensitivite ise %83-100 arasında bildirilmektedir (9, 29, 31, 45, 60, 74). Bu açıdan bizim çalışmamızdaki SLN tespit oranı ve %90'lık sensitivite oranı literatürlerle uyumludur.

SLNB işleminde vital boyaların kullanımı cerrah için oldukça kolaydır. Önemli denebilecek bir iş gücü ya da zaman kaybı getirir. Fakat preoperatif lenfosintigrafi ve intraoperatif gamma prob kullanımının bazı uygulama güçlükleri vardır. Herşeyden önce radiofarmasötiklerin SLN tespitinde kullanımı için taşınabilir gamma prob olarak tanımlanan radyoizotop dedektör sistemine ihtiyaç vardır. Preoperatif lenfosintigrafi için hastanın operasyondan bir gün önce nükleer tıp kliniğinde tetkiklerinin yapılması gereklidir. Yine intraoperatif gamma probun SLN'nun tespiti için operasyondan iki saat kadar önce hazırlanmış Tc-99m sülfür kolloidin peritümöral enjeksiyonu yapılmalıdır. Tc-99m'in sülfür kolloidle bağlanması ve filtre edilip hazırlanması işlemi yaklaşık bir saatlik süre gerektirmektedir. Hazırlanan bu maddenin yarılanma ömrü 6 saat olduğu için bir gün öncesinden hazırlanması ya da toplu olarak hazırlanması ve gerektiğinde kullanılması güçtür. Nükleer tıp laboratuvarındaki hazırlıklar, ameliyat listelerinin ve zamanlamanın yapılması tam bir koordinasyon gerektirir. Buna ilave olarak operasyona alınacak hasta da, öncesinde devam eden bir operasyonun uzaması durumunda 2 saat sonrasına göre planlanarak yapılan enjeksiyon, çok erken yapılmış olacak ve bu da işaretli maddenin aksilladaki dağılımını değiştirecektir. Bu sorunların çözülebilmesi için ilgili kliniklerden temsilcilerin

görev alacağı bir SLNB ekibi oluşturulmalıdır. Ayrıca hasta ve cerrahın aldığı radyoaktivite miktarı cerrahları tedirgin etmekle birlikte bu miktar oldukça küçüktür. İntraoperatif gamma prop ile yapılan ölçümler esnasında cerrahın aldığı radyoaktivite her insanın doğadan ve kozmik ışıklardan aldığı yıllık dozun %2'si kadardır (1).

SLN sayısı bizim çalışmamızda en az 1, en çok 3 olmak üzere ortalama 1,86 olarak tespit edildi. Cserni sadece vital boyalar kullanarak yaptığı çalışmasında ortalama 1,3 SLN bulmuştur (19). Bass her iki yöntemin beraber kullanıldığı çalışmasında ortalama 2,02, Cox ise 1,92 SLN bulmuştur (7, 18, 42). Bu açıdan bizim ortalamamız literatürlerle uyum göstermektedir.

Yanlış negatiflik oranı (SLN tutulumu yok iken aksiller tutulumu olan hastaların, aksiller tutulumu olan tüm hastalara oranı) 10 vakada 1 vaka yani %10 olarak saptandı. Bu oran çeşitli serilerde %0,8 ile %11 arasında bildirilmektedir (7, 16, 21, 42, 60, 74, 88). Cerrahın tecrübesinin arttıkça yanlış negatiflik oranının düştüğü bildirilmiştir. Bu oranın %10,6 olarak hesaplandığı 500 vakalık seride çalışmaya katılan 8 cerrahın ilk 6 vakaları çalışma dışı bırakıldığında oran %5,2'ye düşmüştür (17). Sadece vital boyaların kullanıldığı 174 vakalık bir seride yanlış negatiflik oranı %4,3 olarak hesaplanmış, bütün yanlış negatif sonuçların çalışmanın ilk yarısında alındığı bildirilmiştir (29). Bizim çalışmamızdaki vaka sayısının az olması nedeni ile yanlış negatiflik oranının biraz yüksek çıktığını düşünmekteyiz. Yanlış negatiflik oranının gerçeği yansıtabilmesi için çalışma gruplarındaki vaka sayılarının yüksek olması önerilmektedir (60, 74).

Yanlış negatiflik oranını etkileyen diğer bir faktörde patolojik incelemedir. SLNB yapılan hastalarda, SLN'nun multiple seri kesitlerle ve *Hematoksilen&Eosin* (H&E) dışında özel yöntemlerle boyanması, daha önce negatif olarak yorumlanmış olan lenf nodlarında mikrometastazların (< 2 mm) saptanmasını sağlamıştır. Sitokeratinlere karşı hazırlanan antikörlerle lenf nodunun immünohistokimyasal (IHC) boyanması veya *reverse transkriptase polymerase chain reaction* (RT-PCR) ile incelenmesi, *ultrastaging* olarak isimlendirilir ve bu yöntemlerle daha küçük mikroskopik tümör odakları ortaya konulabilir. Multiple kesitlerle H&E boyanması ve ultrastaging ile lenf nodu

pozitifliği %3,5 ile %22 arasında artarken, IHC yöntemlerle lenf nodu pozitifliği saptama oranı %6 ile %29 arasında artmıştır (32, 44, 57, 60, 74).

Mikrometastazların klinik bir öneme sahip olup olmadıkları henüz net olarak bilinmemekle birlikte tümör çapının 1 cm'den küçük olduğu ve SLN'da mikrometastaz (0,2–2 mm) saptanan hastalarda aksiller metastaz oranlarının düşük olması nedeniyle aksiller diseksiyondan kaçınılabileceği düşünülmüştür. Devam eden çalışmaların uzun dönem sonuçları, aksiller diseksiyondan kaçınılabilecek SLN pozitif hastaların belirlenmesinde daha kesin sonuçlar sağlayacaktır (4, 74, 81). International (Ludwig) Breast Cancer Study Group tarafından yapılan bir retrospektif çalışmada, meme kanseri tanısı ile ameliyat edilen ve aksillası rutin patolojik inceleme sonucunda negatif olan 921 hastada aksilla yeniden değerlendirilmiştir (70). Aksilladaki bütün lenf nodüllerine 3 mm'lik 6 kesit yapılmış, bunlardan iki tanesi H&E ile, diğerleri immünohistokimyasal yöntemle incelenmiştir. 83 hastada (%9) mikrometastaz saptanmıştır. Hastaların 6 yıllık takibinde, aksillasında mikrometastaz olanlarda hastalıksız yaşam oranı %53 iken, aksillası negatif olanlarda bu oran %71 olarak bulunmuştur. Ortalama yaşam süresinde de farklılık saptanmıştır. Aksillası negatiflerde %86 olan 6 yıllık yaşam süresi, aksillasında mikrometastazı olanlarda %70'e düşmüştür ($p=0,009$).

Bütün mikrometastazların klinik olarak önemli olduğunu kabul etmek güçtür. T1a ve T1b meme kanseri olan hastalarda mikrometastaz oranının %20 kadar yüksek olduğu bildirilmektedir (8). Bazı hastalarda, aksiller lenf nodlarında görülen izole tümör hücreleri (Amerikan Kanser Komitesinin yeni meme kanseri evreleme sistemine göre 0,2 mm'den küçük metastazlar izole tümör hücreleri (isolated tumor cells - ITC) olarak adlandırıldı ve bu hastalar pN0 olarak kabul edildi) ve tümör hücresi kümelerinin gerçek mikrometastazlardan ayırt edilmesi gerektiği vurgulanmaktadır (66).

425 hasta ile yapılan bir çalışmada SLN'dan farklı düzeylerde seri kesitler yapılarak, H&E ve IHC yöntemle incelenmiş ve metastaz saptanan 161 hastanın 22'sinde (%14) mikrometastaz, 139'unda (%88) makrometastaz saptanmıştır. Makrometastaz saptanan 139 hastanın 79'unda (%57), mikrometastaz saptanan hastaların ise 3'ünde (%14) aksillada da metastaz

saptanmış ($p<0,0001$). Ek olarak 7 hastada IHC inceleme ile ITC bulunmuştur (64). Yapılan bir başka çalışmada aksiller lenf nodu negatif olarak değerlendirilen hastalara uygulanan seri kesit ve IHC incelemeler ile hastaların %25-31'inde metastaz olduğu saptanmıştır (12, 62). Ne yazık ki IHC ve seri kesit incelemelerinin 15-20 lenf noduna uygulanması ciddi zaman ve maliyet giderlerine yol açacağından pratikte uygulanması mümkün olmamaktadır (64).

Yanlış negatiflik oranını düşürmek için hasta seçiminin iyi yapılması, SLN'nun patolojik incelemesinin titizlikle (multiple kesit, H&E boyama, IHC inceleme, ultrastaging v.s.) yapılması, radyofarmasötik ajanlarla vital boyaların birlikte kullanılması ve cerrahın deneyimi artana kadar SLNB ile birlikte rutin aksiller diseksiyonun yapılması önerilmektedir.

Çalışmamızda 40 hastanın aksiller diseksiyonunda metastatik ve nonmetastatik ayrımı yapılmaksızın en az 7 en çok 23 olmak üzere toplam 570 lenf nodu, hasta başına da ortalama 14,25 lenf nodu tespit edildi. Aynı zamanda 40 hastanın aksilla diseksiyonunda metastatik lenf nodu 10 hastada saptanmış olup, metastatik lenf nodu sayısı en az 1, en çok 8 olmak üzere toplam 29 olarak tespit edildi. Aksiller metastaz saptanan hastalarda, hasta başına düşen ortalama aksiller metastatik lenf nodu sayısı 2,9 olarak bulundu. Aksiller diseksiyon uygulanan 40 hastada metastaz saptanmayan lenf nodu sayısı en az 3 en çok 23 olmak üzere toplam 541, hasta başına da ortalama 13,52 olarak tespit edildi. Birden çok SLN çıkarılan vakalarda SLN'larından biri reaktif nitelikte iken non sentinel başka lenf nodunda metastaz saptanması mümkündür. Bunu bizim çalışmamızda SLNB uygulanırken çıkarılan volümle açıklamak mümkündür. Özellikle gamma prob ile tespit yapıldığında radyoaktivitenin artmış olduğu bölge çıkarılacak ve SLN boyanmış olarak izlenmeyecektir. Dolayısı ile SLN olarak patolojiye gönderilen parça içerisinde aynı zamanda gerçekte SLN olmayan reaktif lenf nodları olacaktır.

Tümör lokalizasyonu ile SLNB'nin başarısı arasında anlamlı ilişki olmadığı bildirilmiştir (38). Fakat iç kadrarlarda yerleşen tümörlerin SLNB'nin başarısını olumsuz yöne etkilediğini bildiren yayınlar da vardır (35). Bizim

çalışmamızda primer tümör yerleşim yeri ile SLNB'nin başarısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p= 0, 67$). Mammaria interna lenf nodlarına iç kadranlardaki tümörlerin daha fazla drene olacağı kanıtlanamamıştır. Memenin her bölgesinden hem aksillaya hem de mammaria interna lenf nodlarına drenaj olmaktadır. Fakat iç kadranlarda yerleşen tümör çevresine verilen işaretleyici ajanın aksillaya ulaşana kadar alması gereken yol daha fazladır. Bu yolun tümör trombüsleri ya da başka şeylerle tıkalı olması şansı da daha fazladır.

Mammaria interna lenf nodlarına drenaj tüm meme lenfatik akımının %3-5'lik bir kısmını oluşturur. Bu lenf nodlarında metastaz varlığı tümör boyutunun küçük olduğu vakalarda surviyi olumsuz yönde etkilerken büyük olduğu vakalarda etkilemez (27, 83). Preoperatif lenfosintigrafi ya da intraoperatif gamma prob kullanımı ile mammaria interna lenf nodları içerisinde yerleşen bir SLN olduğunu tespit etmek mümkündür. Fakat vital boyaların tek başına kullanıldığı vakalarda bu bölgede diseksiyon yapılmayacağı için bu lenf nodu tespit edilemez. Bizim çalışmamızda sadece vital boya kullanılarak 48 hastadan 45'inde (%93,75) SLN tespit edildi. SLN tespit edilemeyen 3 vakada (%6,25) SLN'nun mammaria interna lenf nodları içerisinde yerleşmiş olması ihtimali söz konusudur. İnternal mammarian lokalizasyonlu bir SLN yanında aksiller lokalizasyonlu ikinci bir SLN bulunma ihtimali de yüksektir. Dolayısıyla internal mammaria lenf nodlarına drenaj SLNB uygulamalarında önemli bir sorun değildir (58, 83).

Lenf nodu negatif olarak bulunan hastaların %30 kadarında 10 yıl içerisinde rekürrens izlenmektedir. Daha öncesinde bahsedildiği gibi; lenf nodlarının seri kesitlerle yeniden incelenmesi sonucunda bulunan metastazların %9 ile %30'unun önceden yapılmış olan rutin patolojik incelemede tespit edilemediği belirlenmiştir (3, 30, 68, 85). Bu yetersizlik lenf nodundan alınan kesit aralıklarının azaltılması ve sitokeratin IHC inceleme ile yani spesifik monoklonal antikor ile boyama yapılması sayesinde ortadan kaldırılabılır (22, 58, 68, 78). Bu tarz incelemenin diseke edilen tüm lenf nodlarına uygulanmasının pratik olmadığı belirtilmişti. Fakat sadece SLN'dan

seri kesitler alınıp sitokeratin IHC inceleme yapmak mümkün olabilir. Buda SLNB'nin bir başka avantajı olarak karşımıza çıkmaktadır (43, 69).

SLN'nun intraoperatif frozen ve *touch imprint* sitoloji yöntemi ile değerlendirilmesi konusunda halen tartışmalar vardır. Bazı yayınlarda intraoperatif değerlendirme yeterli ve güvenilir bulunmamış, %15-30 oranında yanlış negatiflik bildirilmiştir. Yani rutin frozen inceleme ya da *imprint* sitoloji ile metastaz olmadığı bildirilen vakaların %15-30 kadarında normal patolojik incelemeler sonunda metastaz saptanmıştır (57, 58, 59, 89). Bazı yayınlarda ise bunun aksi bulgular rapor edilmiştir (71). 74 vakalık bir seride intraoperatif frozen incelemenin sensitivitesi %87 ve spesifitesi %100 bulunmuştur. İmprint sitoloji içinde sensitivite %62 ve spesifite %100 bulunmuştur (86). SLN'nun intraoperatif frozen incelemesinde metastaz saptanmadığında aksiller diseksiyondan vazgeçebilmek için rutin takip sonrası gelecek sonuca göre ikinci bir operasyonla aksiller diseksiyon yapma olasılığını göz önünde bulundurmak gereklidir. Bizim çalışmamızda intraoperatif frozen inceleme sonucu sentinel lenf nodunda metastaz saptanmayan 28 vakadan 5 tanesinde cerrahın kendi tercihi doğrultusunda aksiller diseksiyona gidilmedi. Bu 5 vakanın rutin patolojik takip sonuçlarında da SLN'nda metastaz saptanmadı.

Konuyla ilgili pek çok yayında belirtilen bir öğrenme zamanı (*learning curve*) vardır (19, 28). Her iki yöntemi birlikte uygulayan deneyimli bir cerrahın SLN'nu tespit oranı %94 iken, işlemi yeni uygulayan cerrahlar için bu oran %86 olarak hesaplanmıştır (17). Sadece vital boyalar kullanıldığında ilk 50 vakada %58,6 oranında SLN tespit edilirken daha sonraki vakalarda bu oran %72,4 olarak bulunmuştur (29). Bir cerrahın %90 başarıya ulaşması için 53 vakada işlemi uygulaması gerektiği bildirilmiştir (7). Bizim çalışmamızda sadece vital boyalar kullanılmış olmasına rağmen SLN'nun %93,75 oranında tespit edilmesinde; operasyonu uygulayan cerrahların deneyimli ve SLNB hakkında bilgi sahibi olmalarının yanısıra işlemin genel anestezi altında yapılmış olması ve takiben aksiller diseksiyonun tamamlanacağını biliniyor olması nedeni ile aksillanın daha rahat explore edilmesi de etkili olmuştur.

Elde ettiğimiz SLN tespit oranı, deneyimli cerrahların opere ettiği hastalarda elde edilen SLN tespit oranları ile paralellik göstermektedir.

Sentinel lenf nodunda metastaz olan hastalarında bir kısmında aksiller diseksiyon yapmama yönünde çalışmalar vardır. SLNB uygulanan hastaların bir kısmında sadece SLN metastatik iken aksiller lenf nodlarında metastaz saptanmamaktadır. Bizim çalışmamızda SLN tespit edilen ve aksiller diseksiyon uygulanan 40 hastanın 17'sinde SLN tutulumu tespit edildi ve bu 17 hastanın da 8'inde aksiller metastaz olmadığı yani sadece SLN metastazı olduğu görüldü.

Sadece SLN metastazı olan vakalarda aksiller diseksiyonun SLNB ile sınırlı bırakılabilmesi için primer tümör karakteristiklerinin aksiller metastaz ile ilişkisi çok iyi bilinmelidir. Aksiller metastaz varlığı ile ilgili en önemli faktör tümörün büyüklüğüdür (51). T1 tümörlerde bu oran %21-35 arasında bildirilmiştir. Primer tümör boyutu 0,5 cm den küçük T1a tümörlerde bu oran %3-20'ye düşer. Tümör boyutu büyüdükçe bu oran %50'lere doğru tırmanır. Primer tümörü 1 cm den küçük ve aksiller metastazı olan vakaların %71'inde sadece 1 ya da 2 metastatik lenf nodu saptanmıştır. Bizim çalışmamızdaki 8 hastanın tümör boyutlarına baktığımızda; 1'inin T1b, 4'ünün T1c ve 3'ünün T2 olduğu görüldü. Çalışmalar göstermiş ki; tümörün invazif histolojiye sahip olması aksiller metastaz varlığında tümör boyutundan daha az etkilidir. Tümörün iyi diferansiye olduğu vakalarda aksiller metastaz %14 civarında iken az diferansiye tümörlerde bu oran %32 olarak bulunmuştur (51). T1 tümörlerde lenfatik invazyon varlığında aksiller metastaz oranı %51 iken lenfatik invazyon olmayan vakalarda bu oran %19 olarak bildirilmiştir. 40 yaşın altındaki hastalarda aksiller metastaz oranı %37 iken 40 yaşın üzerinde bu oran %25 olarak bildirilmiştir (28). Bizim çalışmamızdaki 8 vakanın tamamı 40 yaşın üzerindedir. Yapılan çalışmalarda; SLN tutulumu olan hastalarda aksiller lenf nodlarının tutulumu ilgili en önemli faktörler: tümör boyutu, SLN metastazının boyutu, yaş, menapoz öncesi dönem ve östrojen reseptör negatifliği olarak değerlendirilmiştir (49, 51). Tümör boyutu 2 cm nin altında olan ve SLN da mikrometastaz saptanan hastalarda aksiller diseksiyon uygulanmasına gerek olmadığı doğrultusunda yayınlar mevcuttur

(12, 73). Bizim çalışmamızda hastaları 50 yaş altı ve üzeri olarak gruplandırdığımızda literatür bulgularının tersine 50 yaş üzeri grupta, 50 yaş altı gruba göre aksiller tutulum oranında artış yönünde farklılık tespit edildi. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,04$). Fakat literatürlerde belirtildiği şekilde bizim çalışmamızda tümör boyutu ile aksiller metastaz arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p=0,44$).

SLNB tekniklerinin bir arada kullanımı ile erken evre (I ve II) meme kanserli hastaların %70-80 kadarını oluşturan ve tanı sırasında aksiller metastazı olmayan hasta grubunu komplet aksiller diseksiyonun morbiditesinden korumak mümkün olur (29, 37, 72). Bizim çalışmamızda SLN tespit edilen ve sonrasında tamamlayıcı aksiller diseksiyon uygulanan 40 hastanın 23 tanesinde SLN'nda metastaz saptanmamış olup; bu 23 hastanın da 22'sinde aksiller metastaz saptanmadı. Negatif prediktivite oranı %95,6 olarak hesaplandı. Esasen bu 23 hasta SLNB tekniğinin başlıca hedef kitlesidir. SLN'nun patolojik incelemesine göre karar vermiş olsak yanlış negatif bulduğumuz bir vaka ile birlikte toplam 23 vakada aksiller diseksiyon yerine sadece SLNB yapmakla yetinmiş olacaktık. SLN tespit edilen ve sonrasında aksiller diseksiyon uygulanan 40 hastanın 23'ü (%57,5) aksiller diseksiyonun potansiyel morbiditesinden korunmuş olacak, fakat bir hasta (%2,5) daha düşük evrede değerlendirilip gerektiği şekilde tedavisi planlanmayacaktı. SLN tespit edilemeyen hastalarda ve SLN metastatik olan hastalarda rutin aksiller diseksiyon uygulanacağı için hastalar işlemde olumsuz yönde etkilenmeyeceklerdir.

SLN tespitine dönük çalışmaların başarısı için kullanılan vital boyaların, radiofarmasötik ajanların kinetiği ile bunları ölçmek için kullanılan cihazların çalışma prensiplerinin çok iyi anlaşılması gerekir. Bütün merkezler kendileri için multidisipliner bir yaklaşımla SLNB'nin etkinliğini güvenilirliğini tespit etmelidirler. Hatta SLNB ile ilgili genel cerrahi, nükleer tıp, patoloji ve radyoloji uzmanlarının birlikte çalıştığı ekipler kurulmalıdır (7, 14, 34, 37). SLNB sonuçlarının istatistiki yorumları doğrultusunda %90 ve üzerinde bir sensitiviteye ulaşılan kadar SLNB'ne ilave rutin aksiller diseksiyon uygulanmalıdır (61).

VI. SONUÇ VE ÖNERİLER

SLNB, I. ve II. seviye aksiller lenf nodları çıkarılmadan da tutulum durumunu yüksek bir doğruluk oranı ile saptayabilme potansiyeline sahiptir. Ayrıca SLNB uygulamaları sonucunda oluşan morbidite oranı rutin aksiller diseksiyon ile kıyaslandığında ihmal edilebilir düzeydedir. I. ve II. seviye aksiller lenf nodlarının çıkarılıp incelenmesi aksiller diseksiyondan beklentilerimize cevap vermekle birlikte beraberinde radyoterapi uygulandığında morbiditesi komplet aksiller diseksiyona yakın orandadır.

Klinik uygulama sonuçlarımız, uygun meme kanserli hastalarda aksiller lenf nodu metastazlarının değerlendirilmesinde SLNB'nin minimal invazif ve etkili bir yöntem olarak kullanılabileceğini göstermiştir.

SLNB sonucunda tutulum saptanan bir kısım hastalarda da aksiller diseksiyon uygulamama yönünde eğilimler vardır. Fakat halen hangi grup hasta ve tümörlerde SLN tutulumu olduğu halde aksiller tutulumun olmayacağı netlik kazanmış değildir ve bu konuda uzun dönem çalışmaların sonuçlarını beklemek gerekmektedir. Bu nedenle SLNB sonucunda tutulum saptanan hastalarda ilave I. ve II. seviye aksiller diseksiyon yapılması gerektiğini düşünmekteyiz. Heterojen hasta gruplarında ve kombine yöntemlerle uygulanan SLNB çalışmalarının umut verici sonuçları bu yöntemin uygun meme kanserli vakalarda nodal metastazların değerlendirilmesi için kullanılabilecek minimal invazif ve etkili bir yöntem olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte SLNB uygulayan merkezler SLN tespiti ve patolojik değerlendirmesi konusunda öncelikle kendi güvenilirliklerini saptamalı ve kabul edilebilir başarı oranlarına ulaşana kadar SLNB yanında rutin aksiller diseksiyonu uygulamalıdır.

VIII. KAYNAKLAR

1. Alazraki, N.P. , Styblo, T. , Grant, S.F. , Cohen, C. , Larsen, T. , Aarsvold, J.N. : Sentinel Node Staging Of Early Breast Cancer Using Lymphoscintigraphy And The Intraoperative Gamma-Detecting Probe. *Semin Nucl Med*, 30(1):56-64, 2000
2. Albertini, J.J. , Lyman, G.H. , Cox, C. , Yeatman, T. , Balducci, L., Ku, N., Shivers, S., Berman, C., Wells, K., Rapaport, d., Shons, A., Horton, J., Greenberg, H., Nicosia, S., Clark, R., Contor, A., Reintgen, D.S., : Lymphatic Mapping And Sentinel Node Biopsy In The Patient With Breast cancer : *JAMA*, 276(22):1818-1822, 1996
3. Allred, D.C. , Elledge, R.M. : Caution Concerning Micrometastatic Breast Carcinoma in Sentinel Lymph Nodes. *Cancer*, 86:905-907, 1999
4. Anderson, B.O. , Austin-Seymour, M.M. , Gralow, J.R. , Moe, R.E. , Byrd, D.R. : A Multidisciplinary Approach to Locoregional Management of the Axilla for Primary Operable Breast Cancer. *Cancer Control*, 4(6):491-499, 1997
5. Arthur, Z. , Krasnow, H. , Robert, S.H. : Lymphocintigraphy Revisted. *Nucl Med Ann*, 17-96, 1999
6. Barth, R.J. , Danforth, D.N. , Venzon, D.J. , Straus, K.L. , d'Angelo, T. , Merino, M.J. , Gerber, L. : Level of Axillary Involvement by Lymph Node Metastases From Breast Cancer is not An Independent Predictor of Survival. *Arch Surg*, 126(5):574-577, 1991
7. Bass, S.S. , Cox, C.E. , Ku, N.N. , Berman, C. , Reintgen, D.S. : The Role Of Sentinel Lymph Node Biopsy In Breast Cancer. *J Am Coll Surg*, 189(2):183-194, 1999
8. Bass, S.S. , Dauway, E. , Mahatme, A. , Ku, N.N., Berman, C., Reintgen, D., Cox, C.E.: Lymphatic mapping with sentinel node biopsy in patients with breast cancer <1 cm (T1a-T1b). *Am Surg*, 65:857-861, 1999

9. Bostick, P.J. , Giuliano, A.E. : Vital dyes in sentinel node localization. *Sem Nucl Med*, 30:18-24, 2000
10. Brenin, D.R. , Morrow, M. , Moughan, J. , Oven, J.B., Wilson, J.F., Winchester, D.P.: Manegement Of Axillary Lymph Node In Breast Cancer : A National patterns of Care Study of 17,151 Patients, *Ann Surg*, 230(5): 686-691, 1999
11. Cabanes, P.A. , Salmon, R.J. , Vilcoq, J.R. , Durand, J.C. , Fourquet, A., Gautier, C., Asselain, B.: Value Of Axillary Dissection In Addition To Lumpectomy And Radioterapy In Early Breast Cancer. The Breast Carcinoma Collaborativa Group of the Institut Curie, *Lancet*, 339: 1245-1248, 1992
12. Chu, K.U. , Turner, R.R. , Hansen, N.M. , Brennan, M.B. , Bilchik, A. , Giuliano, A.E. : Do All Patients With Sentinel Node Metastasis From Breast Carcinoma Need Complete Axillary Node Dissection? *Ann Surg*, 229(4):536-541, 1999
13. Chu, K.U. , Turner, R.R. , Hansen, N.M. , Brennan, M.B. , Giuiliano, A.E. : Sentinel node metastasis in patients with breast carcinoma accurately predicts immunohistochemically detectable nonsentinel nod metastasis. *Ann Surg Oncol*, 6:756-761, 1999
14. Chu, K.U. , Giuliano, A.E. : Potential And Pitfalls Of Sentinel Node Detection In Breast Cancer. *Recent Results Cancer Res*, 157:237-249, 2000
15. Chung, M.A. , Cady, B. : New lessons from the sentinel node. *Surg Oncol Clin N Am* 10:461-473, 2001
16. Cicco, C. , Cremonesi, M. , Luini, A. , Bartolemei, M. , Grana, C. , Prisco, G., Galimberti, V., Cazla, P., Viale, G., Veronesi, U., Paganelli, G. : Lymphoscintigraphy And Radioguided Biopsy Of The Sentinel Axillary Node In Breast Cancer. *J Nucl Med*, 39(12):2080-2084, 1998

17. Cody, H.S. , Hill, A.D. , Tran, K.N. , Brennan, M.F. , Borgen, P.I. : Credentialing For Breast Lymphatic Mapping: How Many Cases Are Enough? *Ann Surg*, 229(5):723-728, 1999
18. Cox, C.E. , Pendas, S. , Cox, J.M. , Joseph, E. , Shons, A.R., Yeatman, T., Ku, N.N., Lyman, G.H., Berman, C., Haddad, F., Reintgen, D.S.,: Guidlines for sentinel node biopsy and lymphatic mapping of patients with breast cancer. *Ann Surg*, 227(5):645-653, 1998
19. Cox, C.E. , Bass, S.S. , McCann, C.R. , Ku, N.N. , Berman, C. , Durand, K. , Bolano, M. , Wang, J. , Peltz, E. , Cox, S. , Salud, C. , Reintgen, D.S. , Lyman, G.H. : Lymphatic Mapping And Sentinel Lymph Node Biopsy In Patients With Breast Cancer. *Annu Rev Med*, 51:525-542, 2000
20. Cox, C.E. , Salud, C.J. , Harrinton, M.A. : The role of Selective sentinel lymph node dissection in breast cancer. *Surg Clin North Am*, 80:1759-1776, 2000
21. Cserni, G. , Boross, G. , Baltas, B. : Value of axillary sentinel nodal status in breast cancer. *World J Surg*, 24(3):341-344, 2000
22. Czerniecki, B.J. , Scheff, A.M. , Callans, L.S. , Spitz, F.R. , Bedrosian, I., Conant, E.F. , Orel, S.G. , Berlin, J. , Helsabeck, C. , Fraker, D.L. , Reynolds, C. : Immunohistochemistry With Pancytokeratins Improves The Sensitivity Of Sentinel Lymph Node Biopsy In Patiens With Breast Carcinoma. *Cancer*, 1;85(5): 1098-1103, 1999
23. Dees, E.C. , Lawrence, N. , Souba, W.W. , Smith, B. : Does Information From Axillary Dissection Change Treatment In Clinically Node-Negative Patients With Breast Cancer? , *Ann Surg* 226(3): 279-287, 1999
24. Doting, M.H. , Jansen, L. , Nieweg, O.E. , Piers, D.A. , Tiebosch, A.T. , Koops, H.S. , Rutgers, E.J. , Kron, B.B. , Peterse, J.L. , Olmos, R.A. , de Vries, J. : Lymphatic mapping with intralesional tracer administration in breast carcinoma patiens. *Cancer*, 88(11): 2546-2552, 2000

25. Dowlatchahi, K. , Fan, M. , Snider, H.C. , et al : Lymph node micrometastases from breast carcinoma: Reviewing the dilemma. *Cancer*, 80:1188-1197, 1997
26. Feldman, S.M. , Krag, D.N. , McNally, R.K. , Moor, B.B. , Weaver, D.L. , Klein, P. : Limitation in gamma probe localization of the sentinel node in breast cancer patients with large excisional biopsy. *J Am Coll Surg*, 188(3):248-254, 1999
27. Freedman, G.M. , Fowble, B.L. , Nicolaou, N. , Sigurdson, E.R. , Torosian, M.H. , Boraas, M.C. , Hoffman, J.P. : Should Internal Mammary Lymph Nodes In Breast Cancer Be A Target For The Radiation Oncologist? *Int J.Radiat Oncol Biol Phys*, 46(4):805-814, 2000
28. Gajdos, C. , Tartter, P.I. , Bleiweiss, I.J. : Lymphatic Invasion, Tumor Size, And Age Are Independent Predictors Of Axillary Lymph Node Metastases In Women With T1 Breast Cancers. *Ann Surg*, 230(5):692-696, 1999
29. Giuliano, A.E. , Kirgan, D.M. , Guenter, J.M. , Morton, D.L. : Lymphatic Mapping and Sentinel Lymphadenectomy For Breast Cancer. *Ann Surg*, 220(3):391-401, 1994
30. Giuliano, A.E. , Dale, P.S. , Turner, R.R. , Morton, D.L. , Evans, S.W., Krasne, D.L. : Improved axillary staging of breast cancer with sentinel lymphadenectomy, *Ann Surg*, 222(3): 394-401, 1995
31. Giuliano, A.E. , Jones, R.C. , Brennan, M. , Statman, R. : Sentinel Lymphadenectomy In Breast Cancer. *J Clin Oncol*, 15:2345-2350, 1997
32. Giuliano, A.E. , Kelemen, P.R. , Sophisticated techniques detect obscure lymph node metastases in carcinoma of the breast. *Cancer*, 83:291-313, 1998
33. Giuseppe Viale, Eugenio Maiorano, Giancarlo Pruneri, Mauro G. Mastropasqua, Stefano Valentini, Viviana Galimberti Et al : Predicting The Risk For Additional Axillary Metastases In Patients With Breast

Carcinoma And Positive Sentinel Lymph Node Biopsy. *Ann Surg*, 241:319-325, 2005

34. Glass, E.C. , Essner, R. , Giuliano, A.E. : Sentinel Node Localization In Breast Cancer. *Semin Nucl med*, 29(1):57-68, 1999
35. Guenther, J.M. : Axillary Dissection After Unsuccessful Sentinel Lymphadenectomy For Breast Cancer. *Am Surg* 65(10):991-994, 1999
36. Gulec, S.A. , Moffat, F.L. , Carrol, R.G. , Krag, D.N. : Gamma Probe Guided Sentinel Node Biopsy In Breast Cancer, *Q J Nucl Med* 41(3):251-261, 1997
37. Haigh, P.I. , Giuliano, A.E. : Role Of Sentinel Lymph Node Dissection In Breast Cancer. *Ann Med*, 32(1):51-56, 2000
38. Haigh, P.I. , Hansen, N.M. , Qi, K. , Giuliano, A.E. : Biopsy Method And Excision Volume Do Not Affect Success Rate Of Subsequent Sentinel Lymph Node Dissection In Breast Cancer. *Ann Surg Oncol* 7(1):21-27, 2000
39. Halsted, W.S. : A clinical and histological study o certain adenocarcinomata of the breast. *Ann surg*, 28: 557, 1998
40. Haris, J. , Morrow, M. , Norton, L. : Axillary Treatement. (Chapter 36, Section 2: Malignant Tumors of the Breast) *Cancer: Priciples & Practice of Oncology*, Fifth Edition; Eds. Vincent, T. DeVita, Jr. , Samuel, H. , Steven, A. Lippincott-Raven Publishers, Philedelphia 1997. 1541-1616
41. Hill, A.D., Tran, K.N. , Akhurst, T. , Yeung, H., Yeh, S.D., Rosen, P.P., Borgen, P.I., Cody, H.S.,: Lessons learned from 500 cases lymphatic mapping for breast cancer. *Ann Surg* 229:528-536, 1999
42. Jaderborg, J.M. , Harrison, P.B. , Kiser, J.L. , Maynard, S.L. : The Feasibility And Accuracy Of The Sentinel Lymph Node Biopsy For Breast Carcinoma. *Am Surg*, 65(8): 699-703, 1999

43. Kambiz, D. , Ming, F. , Kenneth, J.B. , Danieli J.S. , Samir, P. , Howard, C.S. : Occult Metastases in the Sentinel Lymph Nodes of Patients with Early Stage Breast Carcinoma. *Cancer*, 86:990-996, 1999
44. Kern, K.A. : Sentinel Lymph Node Mapping In Breast Cancer Using Subareolar Injection Of Blue Dye. *J Am Coll Surg*, 189(6):539-545, 1999
45. Keshtgar, M.R., Waddington, W.A. , Lakhasi, S.R. , Ell, P.J., (eds), *The Sentinel Node In Surgical Oncology. Surgical Techniques.* Springer-Verlag. Berlin Heidelberg, sf 79- 91, 1999
46. Klimberg, V.S. , Rubio, I.T. , Henry, R., Cowan, C. , Colvert, M., Korourian, S. : Subareolar Versus Peritumoral Injection For Location Of sentinel Lymph Node. *Ann Surg*, 229 (6):860-865, 1999
47. Kollias, J. , Gill, P.G. , Chatterton, B.E. , Hall, V.E. , Bochner, M.A. , Coventry, B.J. , Farshid, G. : Reliability of sentinel node status in predicting axillary lymph node involvement in breast cancer. *Med J. Aust*, 1;171(9):461-465, 1999
48. Krag, D.N.; Minimal Access Surgery for Staging Regional Lymph Nodes: The Sentinel Node Concept. *Curr Probl Surg*, 35(11):951-1018, 1998
49. Lagares-Garcia, J.A. , Garguilo, G. , Kurek, S. , LeBlond, G., Diaz, F. : Axillary Lymph Node Dissection In Breast Cancer: An Evolving Question? *Am Surg*, 66(1):66-72, 2000
50. Lewison E.F. : Breast cancer surgery from Halsted to 1972. *Proc Natl Cancer Conf* , 7:275-279, 1972
51. Maibenco, D.C. , Weiss, L.K. , Pawlish, K.S. , Severson, R.K. : Axillary Lymph Node Metastases Associated With Small Invasive Breast Carcinomas, *Cancer* 85(7):1530-1536, 1999
52. Mertz, L. , Mathelin, C. , Marin, C. , Gairard, B. , Chenard, M.P. , Brettes, J.P. , Bellocq, J.P. , Constantinesco, A. : Subareolar Injection Of 99m-Tc Sulfur Colloid For Sentinel Nodes Identification In Multifocal Invasive Breast Cancer. *Bull Cancer*, 86(11):939-945, 1999

53. Miner, T.J. , Shriver, C.D. , Jaques, D.P. , Maniscalco-Theberge, M.E. , Krag, D.N. : Sentinel Lymph Node Biopsy For Breast Cancer: The Role Of Previous Biopsy On Patient Eligibility. *Am Surg*, 65(6):493-499, 1999
54. Morton, D.L. , Wen, D.R. , Wong, J.H. , Economou, J.S. , Cagle, L.A., Storm, F.K., Foshag, L.J., Cochran, A.J.: Technical Details Of Intraoperative lymphatic Mapping For Early Stage Melanoma. *Arch Surg*, 127:392-400, 1992
55. NIH consensus conference on the treatment of early breast cancer. *JAMA* 265:391-395, 1991
56. Nieweg, O.E. , Jansen, L. , Valdes Olmos, R.A. , Rutgers, E.J. , Peterse, J.L. , Hoefnagel, K.A. , Kroon, B.B. : Lymphatic Mapping And Sentinel Lymph Node Biopsy In Breast Cancer. *Eur.J. Nucl. Med.* 26(4 suppl): 11-16, 1999
57. Wada, N., Imoto, S., Hasebe, T., Ochiai, A., Ebihara, S., Moriyama, N. : Evaluation Of Intraoperative Frozen Section Diagnosis Of Sentinel Lymph Nodes In Breast Cancer, *Jpn J Clin Oncol*, 34(3):113-117, 2004
58. Noguchi, M. , Tsugawa, K. , Bando, E. , Kawahara, F. , Miva, K. , Yokoyama, K. , Nakajima, K. , Tonami, N. : Sentinel Lymphadenectomy In Breast Cancer: Identification Of Sentinel Lymph Node And Detection Of Metastases. *Breast Cancer Res Treat*, 53(2):97-104, 1999
59. Noguchi, M. , Bando, E. , Tsugawa, K. , Miva, K. , Yokoyama, K. , Nakajima, K. , Michigishi, T. , Tonami, N. , Minato, H. , Nonomura, A : Staging Efficacy Of Breast Cancer With Sentinel Lymphadenectomy. *Breast Cancer Res Treat*, 57(2):221-229, 1999
60. Omgo, E. Nieweg, MD, PhD, And Susanne H. Estourgie : What is Sentinel Lymph Node And What is a False – Negative Sentinel Node? *Ann Surg Oncol*, 11(3):169 -173, 2004

61. Orr, R.K. , Hoehn, J.L. , Col, N.F. : The Learning Curve For Sentinel Node Biopsy In Breast Cancer: Practical Considerations. Arch Surg 134(7):764-767, 1999
62. Ozmen, V. , Muslumanoglu, M. , Cabioglu, N., Tuzlali, S., Ilhan, R., Kecer, M., Bozfakioglu, Y., Dagoglu, T. : Increased false negative rates in sentinel lymph node biopsies in patients with multifocal breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 76: 237-244, 2002
63. Ozmen, V. , Muslumanoglu, M. , Cabioglu, N. Et al : Sentinel lymph node biopsy in patients with invasive breast cancer : Is multifocality a contrindication to sentinel lymph node biopsy. Breast Cancer Res Treat, 2002
64. Özmen, V. , Karanlık, H. , Asoğlu, O. , İçci, A. , Müslümanoğlu, M. , Keçer, M. , Tuzlalı, S. , Madun, A. , Parlak, M. : Sentinel lenf nodülünde mikrometastaz olan meme kanserli hastalarda aksiller diseksiyon gerekli midir? J Breast Health 1(1):12-17, 2005
65. Paganelli, G. , De Cicco, C. , Chinol, M. : Sentinel Node Localization By Lymphoscintigraphy: A Reliable Technique With Widespread Applications. Recent Results Cancer Res, 157:121-129, 2000
66. Page, D.L. , Anderson, T.J. , Carter, B.A. : Minimal solid involvement or regional and distant sites : when is metastasis not a metastasis ? Cancer, 86:2589-2592, 1999
67. Pelosi, E. , Bello, M. , Giors, M. , Ala, A. , Giani, R. , Bussone, R. , Bisi, G. : Sentinel lymph node detection in patients with early-stage Breast cancer: Comparison of periareolar and subdermal/peritumoral injection techniques. J Nucl Med, 45:220 - 225, 2004
68. Pendas, S. , Dauway, E. , Cox, C.E. , Giuliano, R. , Ku, N.N. , Schreiber, R.H. , Reintgen, D.S. : Sentinel Node Biopsy And Cytokeratin Staining For The Accurate Staging Of 478 Breast Cancer Patients. Am Surg, 65(6):500-506, 1999

69. Pendas, S. , Dauway, E. , Giuliano, R. , Ku, N.N. , Cox, C.E. , Reintgen, D.S. : Sentinel Node Biopsy In Ductal Carcinoma In Situ Patients. *Ann Surg Oncol*, 7(1):15-20, 2000
70. Prolonged disease-free survival after one course of perioperative adjuvant chemotherapy for node negative breast cancer. The Ludwig Breast Cancer Study Group. *N Eng J Med*, 320:491-496, 1989
71. Ratanawichitrasin, A. , Biscotti, C.V. , Levy, L. , Crowe, J.P. : Touch Imprint Cytological Analysis Of Sentinel Lymph Nodes For Detecting Axillary Metastases In Patients With Breast Cancer. *Br J Surg*, 86: 1346-1349, 1999
72. Reintgen, D. , Joseph, E. , Lyman, G.H. , Yeatman, T. , Balducci, L. , Ku, N.N. , Berman, C. , Shons, A. , Wells, K. , Horton, J. , Greenberg, H., Nicosia, S. , Clark, R. , Shivers, S. , Li, W. , Wang, X. , Cantor, A. , Cox, C. : The role of selective lymphadenectomy in breast cancer. *Cancer Control*, 4(3):211-219, 1997
73. Reynolds, C. , Mick, R. , Donohue, J.H. , Grant, C.S. , Farley, D.R. , Callans, L.S. , Orel, S.G. , Keeney, G.L. , Lawton, T.J. , Czerniecki, B.J.: Sentinel Lymph Node Biopsy With Metastasis: Can Axillary Dissection Be Avoided In Some Patients With Breast Cancer ? *J Clin Oncol.*, 17(6):1720-1726, 1999
74. Robert, C.G. , Martin, II. Et al : Clinicopathologic Factors Associated With False – Negative Sentinel Lymph Node Biopsy In Breast Cancer. *Ann Surg*, 241:1005 - 1015, 2005
75. Robert E. Mansel, Lasley Fallowfield, Mark Kisin, Amit Goyal, Robert G Newcombe, J. Michael Dixon, Constantinos Yiangou, Kieran Horgan, Nigel Bundred, Ian Monypenny, David England, Mark Sibbering, Tholkifl I. Abdullah, Lester Barr, Utheshtra Chetty, Dudley H. Sinnett, Anne Fleissig, Dayalan Clarke, Peter J. Ell : Randomized Multicenter Trial Of Sentinel Node Biopsy Versus Standard Axillary Treatment In Operable Breast Cancer: The ALMANAC Trial, *J Natl Cancer Inst*, 98:599-609, 2006

76. Roses, D.F. , Brooks, A.D. , Haris, M.N. , Shapiro, R.L., Mitnick, J. :
Complications Of Level 1 And 2 Axillary Dissection In The Treatment Of
Carcinoma Of The Breast. *Ann Surg*, 230(2): 194-201, 1999
77. Sandrucci, S., Caselegno, P.S., Percivale, P., Mistrangelo, M.,
Bombardieri, E., Bertoglio, S. : Sentinel Lymph Node Mapping And
Biopsy For Breast Cancer : A Review Of The Literature Relative To
4791 Procedures. *Tumori*, 85(6):425-434, 1999
78. Schlag, P.M. , Bembenek, A. : Specification Of Potential Indications And
Contraindications Of Sentinel Lymph Node Biopsy In Breast Cancer. :
Recent Results Cancer Res, 157:228-236, 2000
79. Schrenk, P. , Rieger, R. , Shamiyeh, A. , Wayand, W. : Morbidity
Following Sentinel Lymph Node Biopsy Versus Axillary Lymph Node
Dissection For Patients With Breast Carcinoma. *Cancer*, 1;88(3):608-
614, 2000
80. Senofsky, G.M. , Moffat, F.L. Jr, Davis, K. , Masri, M.M. , Clark, K.C. ,
Robinson, D.S. , Sabates, B. , Ketcham, A.S. : Total axillary
lymphadenectomy in the management of breast cancer. *Arch Surg*,
126(11):1336-1342, 1991
81. Siegel, B.M. , Mayzel, K.A. , Love, S.M. : Level 1 and 2 axillary
dissection in the treatment of early stage breast cancer. *Arch Surg.* ,
125:1144-1146, 1990
82. Smith, J.A. , Gamez-Araujo, J.J. , Gallager, H.S. , White, E.C. ,
McBride, C.M. : Carcinoma of the breast: Analysis of total lymph node
involvement versus level of metastasis. *Cancer*, 39(2):527-532, 1977
83. Sugg, S.L. , Ferguson, D.J. , Posner, M.C. , Heimann, R. : Should
internal mammary nodes be sampled in the sentinel lymph node era?.
Ann Surg Oncol, 7(3):188-192, 2000
84. Taneja, C. , Gardner, B. : Therapeutic Value Of Axillary Lymph Node
Dissection For Breast Cancer. *The Breast (Second Edition)* , (Eds)

Bland, K.I. , Copeland, E.M. W.B. Saunders Company. 1998 (Volume 2)
943-961

85. Weaver, D.L. , Krag, D.N. , Ashikaga, T. , Harlow, S.P. , O'Connell, M. :
Pathologic Analysis Of Sentinel And Nonsentinel Lymph Nodes In
Breast Carcinoma: A Multicenter Study. *Cancer*, 1;88(5): 1099-1107,
2000
86. Van Deist, P.J. , Torrensa, H. , Borgstein, P.J. , Pijpers, R. , Bleichrodt,
R.P. , Rahusen, F.D. , Meijer, S. : Reliability of intraoperative frozen
section and imprint cytological investigation of sentinel lymph nodes in
breast cancer. *Histopathology*, 358(1):14-18, 1999
87. Velanovich, V. , Szymanski, W. : Quality of life breast cancer patients
with lymphedema. *Am J Surg*, 177(3):184-188, 1999
88. Veronesi, U. , Paganelli, G. , Viale, G. , Galimberti, V. , Luini, A. ,
Zurrida, S. , Robertson, C. , Sacchini, V. , Veronesi, P. , Orvieto, E. , De
Cicco, C. , Intra, M. , Tosi, G. , Scarpa, D. : Sentinel Lymph Node
Biopsy And Axillary Dissection In Breast Cancer: Results In A Large
Series. *J Natl Cancer Inst*, 17;91(4):368-373, 1999
89. Zurrida, S. , Galimberti, V. , Orvieto, E. , Robertson, C. , Ballardini, B. ,
Cremonesi, M. , De Cicco, C, Luini, A. : Radioguided Sentinel Node
Biopsy To Avoid Axillary Dissection In Breast Cancer. *Ann Surg Oncol*,
7(1):28-31, 2000

