



T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**ERKEN EVRE MEME KANSERİ
OLGULARINDA SENTİNEL LENF NODU
BİYOPSİ KLİNİK SONUÇLARIMIZ
(RETROSPEKTİF ÇALIŞMA)**

Dr. FIRAT TEKEŞ
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR-2015



T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**ERKEN EVRE MEME KANSERİ
OLGULARINDA SENTİNEL LENF NODU
BİYOPSİ KLİNİK SONUÇLARIMIZ
(RETROSPEKTİF ÇALIŞMA)**

Dr. FIRAT TEKEŞ
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR-2015

**TEZ DANIŞMANI
YARD. DOÇ. DR. ÖMER USLUKAYA**

ÖNSÖZ

İhtisas sürem boyunca deneyimlerinden faydalandığım, uzmanlık tezimin hazırlanmasında ve yazılmasında yardımlarını hiç esirgemeyen değerli hocam; Yrd. Doç. Dr. Ömer USLUKAYA'ya

Eğitim hayatımdaki büyük katkılarından dolayı Prof. Dr. Bilsel BAÇ, Prof. Dr. Celalettin KELEŞ, Prof. Dr. İbrahim Halil TAÇYILDIZ, Yrd. Doç. Dr. H. Gülşen YILMAZ, Prof. Dr. Mustafa ALDEMİR, Doç. Dr. Sadullah GİRGİN, Doç. Dr. Ercan GEDİK, Doç. Dr. Metehan GÜMÜŞ, Doç. Dr. Akın ÖNDER, Doç. Dr. Murat KAPAN, Doç. Dr. Abdullah BÖYÜK, Doç. Dr. İbrahim ALİOSMANOĞLU, Doç. Dr. Zülfü ARIKANOĞLU, Doç. Dr. Fatih TAŞKESEN, Doç. Dr. Mesut GÜL, Yrd. Doç. Dr. Abdullah OĞUZ, Yrd. Doç. Dr. Burak Veli ÜLGER, Yrd. Doç. Dr. Ahmet TÜRKOĞLU, Yrd. Doç. Dr. M. Veysi BAHADIR, Yrd. Doç. Dr. Zübeşir BOZDAĞ, Yrd. Doç. Dr. Ulaş ALABALIK hocalarıma,

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışma fırsatı bulduğum ve eğitimime büyük katkıları olan Op. Dr. Ünal BEYAZIT, Op. Dr. Serdar BAYGELDİ, Op. Dr. Tarık SIRÇA, Op. Dr. Metin ÇİFTÇİ, Op. Dr. Abidin TÜZÜN, Op. Dr. M. Salih KOLAKAN, Op. Dr. İ. TAŞ, Op. Dr. Ömer BAŞOL, Op. Dr. Vahhaç ALP, Op. Dr. Serkan POLAT, Op. Dr. Ömer Lütfi AKGÜL, Op. Dr. Hekim KUZU, Op. Dr. Musluh Hakseven ve Op. Dr. Eyyüp ÖNER başta olmak üzere tüm uzman arkadaşlarıma, desteklerini ve dostluklarını esirgemeyen Dr. Erman ÇETİN, Dr. M. Cemil KUBA ve Dr. Hıdır BUDAK, Dr. Nizamettin BOZBAY ve Dr. Esra HAMURCU kardeşlerime,

Bu günlere kadar üzerimde sayısız emeği olan ve hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan sevgili anne ve babama, değerli kardeşlerime teşekkür ederim.

Hiçbir zaman desteğini, sevgisini, anlayışını, fedakârlığını esirgemeyen her daim yanımda olan sevgili nişanım Gülten ÇİRKİN'e kucak dolusu sevgilerimle.

Dr. Fırat TEKEŞ

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	1
İÇİNDEKİLER	2
TABLO VE GRAFİKLER	3
RESİMLER	4
KISALTMALAR	5
ÖZET	6
ABSTRACT	7
1. GİRİŞ VE AMAÇ	8
2. GENEL BİLGİLER	9
3. MATERYAL VE METOD	36
4. İSTATİKSEL ANALİZ	36
5. BULGULAR	36
6. TARTIŞMA	42
7. SONUÇ	45
8. KAYNAKLAR	46

TABLO VE GRAFİKLER:

1. Tümörlerin meme yerleşimi
2. Hastaların tümör dağılımı
3. ER ve PR dağılımı
4. Tümörlerin histolojik tiplendirilmesi
5. SLN patolojik değerlendirilmesi
6. Hastaların tümör evreleri
7. Cerb B-2 dağılımı
8. Metilen mavisi uygulama şekli
9. Tümör boyutuna göre olguların dağılımı

Tablo 1: SLN pozitif olan aksillada bulunan lenf nodu sayısı

RESİMLER

1. Memenin anatomisi
2. Memenin arterial dolaşımı
3. Memenin lenfatik drenajı ile ilgili majör lenf nodu grupları. Lenf nodu grupları pektoralis minör kası ile ilişkili lokalizasyonlarına göre sınıflandırılmışlardır.
4. Memenin lenfatik drenaj yolları
5. Memede sentinel nod
6. Memenin lenfatik dolaşımı.
7. Sentinel lenf nodu
8. Meme kanserli bir hastanın tümörünün ve sentinel lenf nodunun lenfosintigrafik görüntüsü
9. Tümör etrafına boya enjeksiyonu
10. Mavi boyanmış sentinel lenf nodülü ve lenf yolu

KISALTMALAR

nm	: Nanometre
ml	: Mililitre
cm	: Santimetre
gr	: Gram
Peau d'orange	: Portakal kabuğu görünümü
BRCA	: Meme Kanseri Yatkınlık Geni (Breast cancer susceptibility gene)
SHBGSHBG	: Cinsiyet Hormonu Bağlayıcı Globulin (Sex Hormone Binding Globulin)
OK	: Oral Kontraseptif
SEER	: Surveillance Epidemiology and End Result Program
UICC	: Union International Contre Cancere
AJCC	: American Joint Committee on Cancer
NSABP	: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project
BM	: Basit mastektomi
MRM	: Modifiye radikal mastektomi
MKC	: Meme Koruyucu Cerrahi
RT	: Radyoterapi
SLN	: Sentinel Lenf Nodu
SLNB	: Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi
ALND	: Aksiller Lenf Nodu Diseksiyonu
DCIS	: Duktal Karsinoma İn situ
LCIS	: Lobüler Karsinoma İn situ
İİAB	: İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
H&E	: Hemotoksilen-eozin
E	: Evre
EGF	: Epidermal büyüme faktörü
ER	: Östrojen reseptör
FISH	: Fluresan in situ hibridizasyon
IDC	: İnvaziv duktal karsinom
TNM	: Tümör ,lenf nodu,metastaz
LN	: Lenf nodu

ÖZET

Aksiller lenf nodlarının durumu, meme kanserindeki en önemli prognostik faktördür. Bu nedenle aksillanın durumunu belirlemek, meme kanseri cerrahisinin ayrılmaz bir parçasıdır. Bununla beraber meme kanseri cerrahisinde morbiditenin de en önemli nedeni aksiller lenf nodu diseksiyonudur. Klinik olarak aksilla negatif erken evre meme kanserli hastaların % 10-30' unda, aksillada hastalık yayılımı saptanmakta ve diğer olgularda aksiller diseksiyon gereksiz olarak yapılmaktadır. Bu hastalarda, sentinel lenf nodu biyopsisi aksillanın evrelemesinde yaygın olarak kullanılmaktadır.

Amaç: Bu çalışmada, klinik olarak aksilla negatif erken evre meme kanserli hastalarda, prognozu etkileyen faktörlerin (yaş, hormon reseptör durumu, grade, tümör çapı, histolojik alt tip, tümör lokalizasyonu) aksiller lenf nodu tutulumuna etkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Bu geriye dönük çalışma, erken evre meme kanseri tanısıyla Ocak 2011 – Ocak 2015 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı' nda tedavi edilen 131 hastada yapıldı. Klinik olarak aksilla negatif erken evre meme kanserli hastalarda prognozu etkileyen faktörlerin (yaş, hormon reseptör durumu, grade, tümör çapı, histolojik alt tip, tümör lokalizasyonu), aksiller lenf nodu tutulumuna etkisi araştırıldı. Çalışmada elde edilen bulguların istatistiksel değerlendirmesinde, SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma) ve student-t, Mann-Whitney U, logistic regresyon testi kullanıldı. Her değişken için odds oranı hesaplandı ve tüm değişkenler için $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Hastalar yaş, tümör lokalizasyonu, histolojik alt tip, hormon reseptör ilişkisi, grade, tümör çapına ve aksiller tutulum olup olmamasına göre gruplara ayrıldı. Hastaların en düşük yaşı 31 , en büyük yaşı 79 idi. Toplam 131 hastanın; % 49.4' ünde sağ memede kitle, % 50.6'sında sol memede kitle tespit edildi. Hastaların, 105 (% 80.2)'inde invaziv duktal karsinom bulundu. Seksen üç (% 63.4) hastanın tümör lokalizasyonu, üst-dış kadrandı. Östrojen reseptör pozitifliği, 86 (% 65.6) hastada pozitifken, 45 (% 34.4) hastada negatif saptandı. Progesteron reseptör pozitifliği, 81 (% 61.8) hastada pozitifken, 50 (% 38.2) hastada negatif idi. Cerb-B2 reseptörü, 98 (% 74.8) hastada pozitifken, 33 (% 25.2) hastada negatif saptandı. Sentinel lenf nodu biyopsisinde aksiller tutulum, 58 hastada pozitifken, 73 hastada negatif olarak tespit edildi. Sentinel lenf nodu pozitifliği ile "histolojik alt tip", "tümör çapı" ve "grade" arasındaki ilişki lojistik regresyon testi ile değerlendirildi. Erken evre tümörlerdeki (T1 ve T2) sentinel lenf nodu pozitifliği, T3 tümörlerdekinden anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0.032$). Grade 1 ve grade 2 tümörlerdeki sentinel lenf nodu pozitifliği, grade 3 tümörlerinkinden anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0.029$). Histolojik alt tip sınıflamasına göre, invaziv duktal kanserlerdeki sentinel lenf nodu pozitifliği, diğer histolojik alt tiplerdekinden anlamlı bulunmadı ($p=0.999$).

Sonuçlar: Bu çalışmada klinik olarak aksilla negatif erken evre meme kanserli hastalarda; yaş, hormon reseptör durumu, histolojik alt tip ve tümör lokalizasyonu gibi prognostik faktörlerin aksiller lenf nodu invazyonunda etkisinin olmadığı tespit edildi. Ancak tümör çapı ve tümör grade' nin aksiller lenf nodu tutulumunda etkili olduğu saptandı.

Anahtar sözcükler: Meme kanseri, aksiller tutulum ve prognostik faktörler.

ABSTRACT

The condition of axillary lymph nodes is the most important prognostic factor in breast cancer. Therefore, determining of the condition of axilla is an indispensable part of the breast cancer surgery. However, the most important morbidity reason in the breast cancer surgery is the dissection of axillary lymph nodes. In 10-30% of early-stage breast cancer patients who are nonpalpable axillary lymph node in clinical examination, spread of disease is diagnosed in the region axillary but in the other cases axillary dissection is done unnecessarily. In these patients, biopsy of sentinel lymph nodes is commonly used for staging of the axilla tumors.

Purpose: In patients with early-stage breast cancer and nonpalpable axillary lymph nodes, we aimed to investigate whether the prognostic factors (age, the condition of hormone receptor, grade, diameter of the tumor, histological subtype, tumor localization) have an effect on the lymph node involvement.

Equipment and method: This retrospective study has been made on 131 patients with early stage breast cancer admitted to Dicle University Medicine Faculty General Surgery section between January 2011 and January 2015. In patients with early-stage breast cancer and nonpalpable axillary lymph nodes, it was researched influence of the prognostic factors on the involvement axillary lymph nodes.

It was used SPSS (statistical package for social sciences) for windows 15.0 program for statistical analyses. Some tests (descriptive statistical methods, student-t, Mann-Whitney U and logistic regression) were used to evaluate the data of the study. The odds ratio was calculated for each variance and for all variances $P < 0.05$ was considered statistically significant.

Findings: The patients were separated to groups according to age, tumor localization, histological subtype, hormone receptor positivity, grade, tumor diameter and axillary involvement. The youngest age of patients was 31 and the oldest was 79. Of 131 tumors, 49.4 % was in the right breast and 50.6% was in the left breast. Of 105 tumors, 80.2% was invasive ductal carcinoma. The tumor localization was upper-outer quadrant in 83 (63.4%) patients. Whereas estrogen receptor positivity was positive in 86 (65.6 %) patients, it was negative in 45 (34.4%) patients. Whereas progesterone receptor positivity was positive in 81 (61.8%) patients, it was negative in 50 (38.2%) patients. Cerb-B2 receptor was positive in 98 (74.8%) patients, but it was negative in 33 (25.2%) patients. In the sentinel lymph node biopsy, axillary involvement was positive in 58 patients, but it was negative in 73 patients. The relationship of sentinel lymph node positivity with prognostic factors ("histological subtypes," "tumor diameter" and "grade") was assessed by logistic regression test. Sentinel lymph node positivity of the early stages of tumor (T1 and T2) was significantly lower than that of T3 tumors ($p = 0.032$). The sentinel lymph node positivity of grade 1 and 2 tumors was significantly lower than that of the grade 3 tumors ($p = 0.029$). However, no statistically significant differences were found among different histological types of breast cancer ($p = 0.999$).

Results: In this study, in patients with early-stage breast cancer and nonpalpable axillary lymph nodes, prognostic factors such as the age, hormone receptor status, histological subtypes, and tumor localization were not found to have an impact on axillary lymph node invasion. However, it was determined that tumor size and tumor grade were effective in the axillary lymph node involvement.

Key words: Breast cancer, axillary involvement and prognostic factors.

GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri kadınlarda görülen kanserler arasında birinci sırayı, kansere bağlı ölümlerde ise akciğer kanserinden sonra ikinci sırayı almaktadır (1). Dünyada meme kanseri insidansı giderek artmaktadır. 1970'li yıllarda her 18 kadında bir görülürken günümüzde bu oran 8 kadında bire yükselmiştir.

Meme kanserinin doğru olarak evrelendirilmesi ve cerrahi sonrası adjuvan tedavi açısından değerlendirilebilmesi için, aksillada kanser hücrelerinin bulunup bulunmadığının bilinmesi gereklidir. Bu amaçla meme kanseri tedavisinde aksiller lenf nodu diseksiyonu cerrahi tedavinin bir parçası olmaktadır. Aksiller lenf tutulumu negatif olan hastaları gereksiz aksiller diseksiyondan ve komplikasyonlarından korumak amacıyla 1992 yılında aksiller sentinel lenf nodu biyopsisi uygulanmaya başlanmıştır. Sentinel lenf nodu biyopsisi çalışmaları çok olumlu olmasına rağmen günümüzde klinik olarak aksiller lenf nodu tutulumu olanlarda klasik aksiller diseksiyon halen geçerliliğini korumaktadır.

Aksiller cerrahi uygulanan hastalarda eski yıllara göre daha sınırlı aksiller diseksiyon tekniği uygulaması ile morbiditede ciddi azalma görülmesine rağmen, yine de devam etmektedir. Aksiller diseksiyonun yol açabildiği komplikasyonlar arasında en sık % 35 ile seroma oluşumunu görmekteyiz (2). Aksiller diseksiyonun diğer ciddi komplikasyonları arasında lenfödem, flep nekrozu ve sinir yaralanması sayabiliriz (2, 3). Aksiller diseksiyon meme kanserinin tedavisinde prognozu belirlemek ve evreleme amacı ile kullanılmaktadır. Aksillaya yönelik cerrahi girişimler de tıpkı memeye uygulanan cerrahi girişimler gibi giderek daha kısıtlı olmaktadır. Rutin aksiller lenf nodu diseksiyonunun yapılması daha az radikal cerrahi istenmesi açısından giderek artan oranda sorgulanmaktadır. Minimal girişimsel ve tanısal yöntemler preoperatif aksiller evrelendirmeyi sağlayacaksa tutulmuş lenf nodu bulunmayan hastalarda belki aksiller diseksiyondan kaçınılabilir.

Bu amaçla sentinel lenf nodu biyopsisi geliştirilmiştir. Sentinel lenf nodülü (SLN) bir diğer adı ile nöbetçi lenf bezi, primer tümör bölgesindeki drenajı alan ilk lenf nodülüdür (6). Sentinel lenf nodu biyopsisi, etkili bir şekilde primer tümörü drene eden büyük olasılıkla tümör hücresi içeren ilk aksiller lenf nodunu gösterebilmeyi hedeflemektedir. Bu gangliyonlara metastaz yapmamış olan vakalarda aksiller yayılım olmadığı ve morbiditeyi artıran aksiller kürajın bu hastalarda gereksiz olduğu bildirilmektedir (4-5).

Cabanas sentinel lenf nodu biyopsisini ilk kez 1977 yılında penis kanserinde ortaya koydu. Malign Melanom' da izosulfan blue ile tarif ettiği teknikle %90' ın üzerinde sentinel lenf nodunu doğru olarak tanımladı (7).

Sentinel lenf nodunun araştırılması ile ilgili ilk yayın 1997 yılında Giuliano ve arkadaşları tarafından yapıldı (6). Bundan sonra yapılan birçok çalışmada sentinel lenf nodu biyopsisinin, cerrahi olarak tedavi edilebilir hastalığı olanların önemli bir bölümünde, rutin aksiller diseksiyonun gerekliliğini ortadan kaldırabileceği belirtildi.

SLN'nun belirlenmesinde sadece mavi boya (metilen mavisi, isosulfan mavisi, patent blue viole), sadece nükleer madde (genellikle Tc-99) tek başına kullanılabileceği gibi iki yöntemin birleştirilmesinin başarıyı artırdığı genel kabul gören bir durumdur. Ancak bu yöntemin standart I. ve II. düzey aksiller lenf nodu diseksiyonunun (ALND) yerine kullanılabilmesi için %90' ın üzerinde doğruluk ve %5' in altında yanlış negatiflik oranlarına ulaşılacak tecrübenin kazanılmış olması gerekmektedir.

Bu çalışmada sadece mavi boya (metilen mavisi) ve kombine (metilen mavisi+ tc-99) kullanarak erken evre meme kanserinde klinik olarak aksilla negatif erken evre meme kanserli hastalarda prognozu etkileyen faktörlerden yaş, hormon reseptör durumu, histolojik alt tip ve tümör lokalizasyonu' nun aksiller lenf nodu invazyonunda etkisini araştırdık.

GENEL BİLGİLER

TARİHÇE

Tarihte ilk olarak meme kanserini cerrahi yöntemle çıkaran, MS 1. asırda yaşamış İskenderiye' li Leonidas' tır (8). Aulus Cornelius Celsus meme kanserinin ilk sınıflandırmasını yapmıştır. Bergamalı Galen de meme kanserinde cerrahiye ilk uygulayanlardandır. 14. yüzyılda yaşayan Guy de Chauliac memenin hızlı amputasyonunu sağlayan aletler geliştirmiştir. Vesalis kendi anatomi kitabını yazmıştır. Cervinius (1580) aksiller lenf düğümlerinin çıkarılması gerekliliğini savunmuştur. Fransız Bartoleny Cabrol 1590 yılında günümüzdeki teknikle ilk radikal mastektomiye uygulamıştır. Wilhelm Fabry Von Hilden (1550-1624) meme amputasyonunu hızlandıran aletler geliştirmiştir. Meme kanserinde aksiller diseksiyonun önemi ilk olarak 18. yüzyılda Lorenz Heister tarafından ifade edilmiştir (9). Le Dran (1685-1770) meme kanserinde lenfatiklerin çıkarılmasının önemini vurgulamıştır.

Jean Louis Petit (1674-1750) geniş eksizyon ve aksiller lenf düğümlerinin dikkatlice çıkarılmasını, diseksiyonun yeterli şekilde yapılmasını önererek meme cerrahisinin ilkelerini ortaya koymuştur. 19. yüzyılın ikinci yarısında modern meme cerrahisi filizlenmeye başlamıştır. Sappey (1885) meme lenfatiklerini net olarak tanımlamıştır. Moore (1867) meme kanserinde radikal cerrahiye savunmuştur. Moore meme kanserin küratif tedavisi ancak "hasta bezler" memeye beraber çıkarıldığında mümkün olabileceğini düşünmekteydi (10). Moore' un görüşünü desteklemekle beraber, Banks (1877) klinik olarak negatif aksiller lenf düğümlerinin her zaman çıkarılması gerektiğini savunmuştur (11). Benjamin Bell (1782) cilt flepleri oluşturarak insizyonun

primer kapatılabileceğini savunmuştur. Gros ve Volkman pektoral fasyanın rutin çıkarılmasını önermişlerdir. 1875 yılında Volkmann meme lenfatiklerinin aksiller nodlar ve pektoral fasya ile olan ilişkisini tespit ettikten sonra aksiller diseksiyonu desteklemiştir (12). Lister (1837-1912) pektoral kası keserek aksillada daha iyi diseksiyonun yapılabileceğini göstermiştir. Speese pektoral kasın rutin çıkarılmasını önermiştir.

Radikal mastektomi konsepti 1739 yılında Petit ile başlayan, Moore ile teorik temelleri oluşan, Alman cerrahi hocaları Volkman, Billoth ve Heidenhain ile uygulamaya giren ve 1894 yılında Halsted ve Meyer ile sonuca ulaşan yorucu ve uzun bir serüvendir. Halsted (1852-1923) meme kanserin lokal bir hastalık olduğu ve lenfatikler yoluyla aksillaya yayıldığı varsayımına dayanan "Halstedian Hipotezi"ni ortaya atmış ve bundan hareket ederek 1882 yılında ilk radikal mastektomi ameliyatını yapmıştır; 1894' de ise 50' ye yakın bir seriyle bu ameliyat tekniğini ayrıntılı bir şekilde tarif ederek yayınlamıştır (12). Halsted'in radikal mastektomi ameliyatında, tüm meme dokusu, üzerindeki deriyi de çok geniş olarak içine alacak şekilde altındaki büyük pektoral kas ve aksilla boşluğundaki tüm dokular ile birlikte tek parça halinde çıkarılmaktadır. Halsted' in bu yayınından on gün sonra Willy Meyer, New York Tıp Akademisi' nde yaptığı bir konuşmada aynı tekniği küçük pektoral kası da çıkararak uyguladığını, böylece aksiller diseksiyonun kolaylaştığını ve radikalleştğini açıklamış ve bu öneri Halsted tarafından da hemen benimsenerek klasik radikal mastektomi tekniği son şekline getirilmiştir (12). 1894 yılında Meyer ve Halsted radikal

mastektomiye tarif edip, bölgesel kontrol ve sürvi oranları bu yöntem ile daha iyi sonuçlara varıldığını göstermişlerdir (13, 14, 15, 16). Halsted'in hipotezi ve radikal mastektomi tekniği uzun yıllar tartışmasız kabul görmüş ve çok yakın yıllara kadar gelişmekte olan yeni görüş ve teknikler gözardı edilerek bazı ünlü cerrahlar tarafından tartışmasız tek yöntem olarak kullanılmaya devam edilmiştir.

Urban 1950' li yıllarda genişletilmiş radikal mastektominin en önde gelen savunucusu olmuş ve 1952'de ilk vaka serisini yayınlamıştır (16). Wangensteen, supraklaviküler ve mediastinal lenf düğümlerini de çıkarmaya başlamıştır (17). Ancak ameliyat mortalitesinin yüksekliği (% 12,5) ve morbiditenin de kabul edilemeyecek kadar yüksek olması nedeniyle terk edilmiştir(18).

Bir grup 1895 yılından başlayarak radyoterapiyi cerrahi ile kombine ederek daha iyi sonuçlar alınabileceğini ileri sürmüştür.

1948 yılında Londra Middlesex Hastanesi' nde alışan Patey ve Dyson, Gray'in 1838 yılında yayınladığı ve büyük pektoral kasta lenfatiklerin bulunmadığı gerçeğini göz önünde bulundurarak bu kası yerinde bırakan, pektoralis minor kasını ve aksilla lenfatiklerini çıkaran modifiye radikal mastektomi ameliyatını önermişlerdir (19, 20).

Auchincloss, transvers kesiyi yaygın olarak uygulamaya sokmuş ve aynı yıllarda Madden deri fleplerinin dikkatli diseksiyonu ile deri greftlerinin gerekliliğini minimuma indirmiştir (21). Auchincloss ve Madden ise pektoralis minor kasını da koruyarak aksiller diseksiyon uygulamaya başlamışlar, ancak radikal mastektomiye kıyasla çıkarılan lenf bezlerinin sayısını azaltmışlardır (22).

Haagensen mastektomi yapılmaması gereken klinik bulguları tarif ettikten sonra, meme kanserinde cerrahinin yerini daha da kısıtlamıştır (23). 1964'de Cronin ve Gero' nun geliştirdikleri prototip silikon protezleri zaman içinde büyük aşamalar kaydederek mastektomi sonrası rekonstrüksiyonlarda değişik şekillerde ve başarı ile kullanılmışlardır. Kısıtlı cerrahi rezeksiyonlar benimsenmeye, radyoterapi, meme kanserine etkili hormonlar ve sitostatik ilaçlarının kullanımı dşnlmeye ve denenmeye başlanmıştır. Bu döneme "Fisherian Dönemi" adını da verenler vardır.

1940 yılında Fitzwilliams erken meme kanseri için kısıtlı ve lokal cerrahi önermiştir. 1950'li yıllarda Büyük Britanya'da Park, McKinnon, Jones ve Porrit'in Amerika Birleşik Devletleri'nde Crile'in, Finlandiya'da Mustakallio' nun kısıtlı cerrahiye savundukları bilinmektedir (24). Mustakallio 1954 yılında lokal tümör eksizyonu ve radyoterapi ile tedavi ettiği Evre 1 meme kanserli 127 hastada 5 yıllık sağkalımın % 84 olduğunu yayınlamıştır(25).

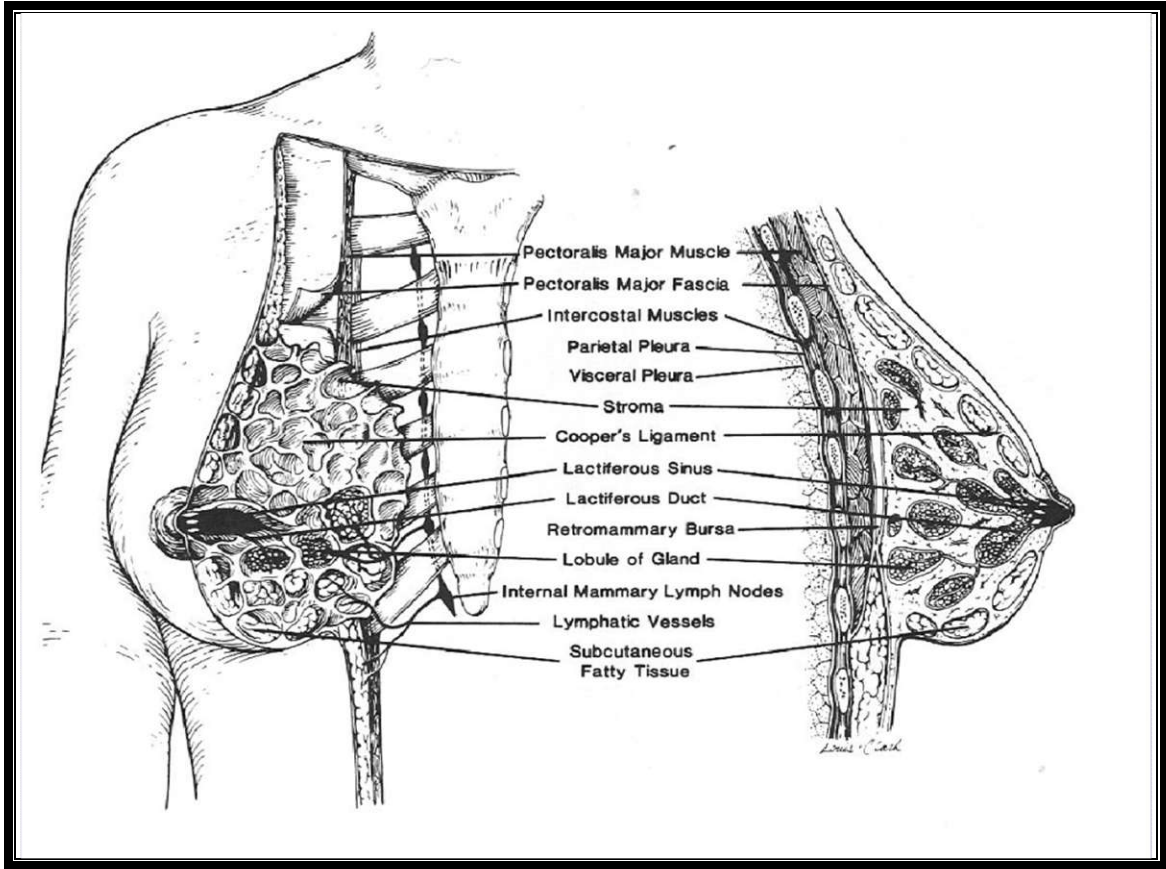
1992 yılında Morton ve arkadaşları melanomada kullanılan sentinel lenf nodu biyopsisi, bu tarihe kadar rutin olarak uygulanan aksiller diseksiyon yerine kullanılmasını önermişlerdir (26). Bunda amaç, aksiller lenf düğümleri negatif olan hastaları gereksiz aksiller diseksiyondan ve yol açabildiği komplikasyonlardan korumaktır. 1994'de Giuliano' nun meme kanserinde yaygın olarak uygulamaya başladığı bu teknikle başarı oranı % 90'ın üzerindedir; yanlış negatiflik oranı ise % 1- 11 arasında değişmektedir (27).

ANATOMİ

Erişkin bir kadında meme glandı, göğüs ön duvarında süperiorda ikinci ya da üçüncü kaburgalar seviyesinden, inferiorda altıncı ya da yedinci kaburgalar seviyesindeki meme altı kıvrımına kadar uzanır. Lateralinde, anterior ya da mid- aksiller çizgi, medialinde sternumun lateral sınırı yer alır. Memenin aksiller kuyruğuna "Spence" adı verilir. "Spence" aksiller kuyruğu anterior aksiller kıvrıma kadar uzanır. Memenin st yarısı, özellikle de üst dış kadranı memenin geri kalan bölgelerinden daha fazla glandüler doku içerir.

Anterior toraks duvarının sperfisyonel fasyası üzerinde yerleşim gösteren meme,

tubuloalveolar tipte glandular doku içeren 15-20 adet lobdan oluşur. Loblar arasında bulunan fibröz bağ dokusu destek görevi görürken, yağ dokusu boşlukları doldurur. Cilt altı bağ dokusu tüm glandı çevreleyerek loblar ve lobüller arasında septa şeklinde uzanımlar gösterir. İnterlobüller aralık yağ dokusundan zengindir. İntralobüller aralıkta ise bağ dokusu daha fazla, yağ dokusu daha azdır. Süperfisyel fasyanın yüzeysel tabakasından, yani hipodermisten meme parenkimine doğru uzanan fibröz bağ dokusu kalınlaşmalarına Cooper ligamanları adı verilir. Bu ligamanlar dermise bağlanarak meme dokusuna destek görevi yaparlar. Süperfisyel fasyanın derin tabakası toraks duvarının pektoral fasyanın (derin fasya) üzerinde, memenin posteriorunda uzanır. "Retromammaryen bursa" adı verilen boşluk memenin posteriorunda, süperfisyel fasyanın derin tabakası ile pektoralis major kasının fasyası arasındadır. Bu boşluk memenin toraks duvarı üzerinde hareketliliğini sağlar.



Resim 1: Memenin anatomisi

MEMENİN KAN DOLAŞIMI

- Arteriyel Dolaşım

Memenin arteriyel beslenmesini sağlayan üç ana arter vardır:

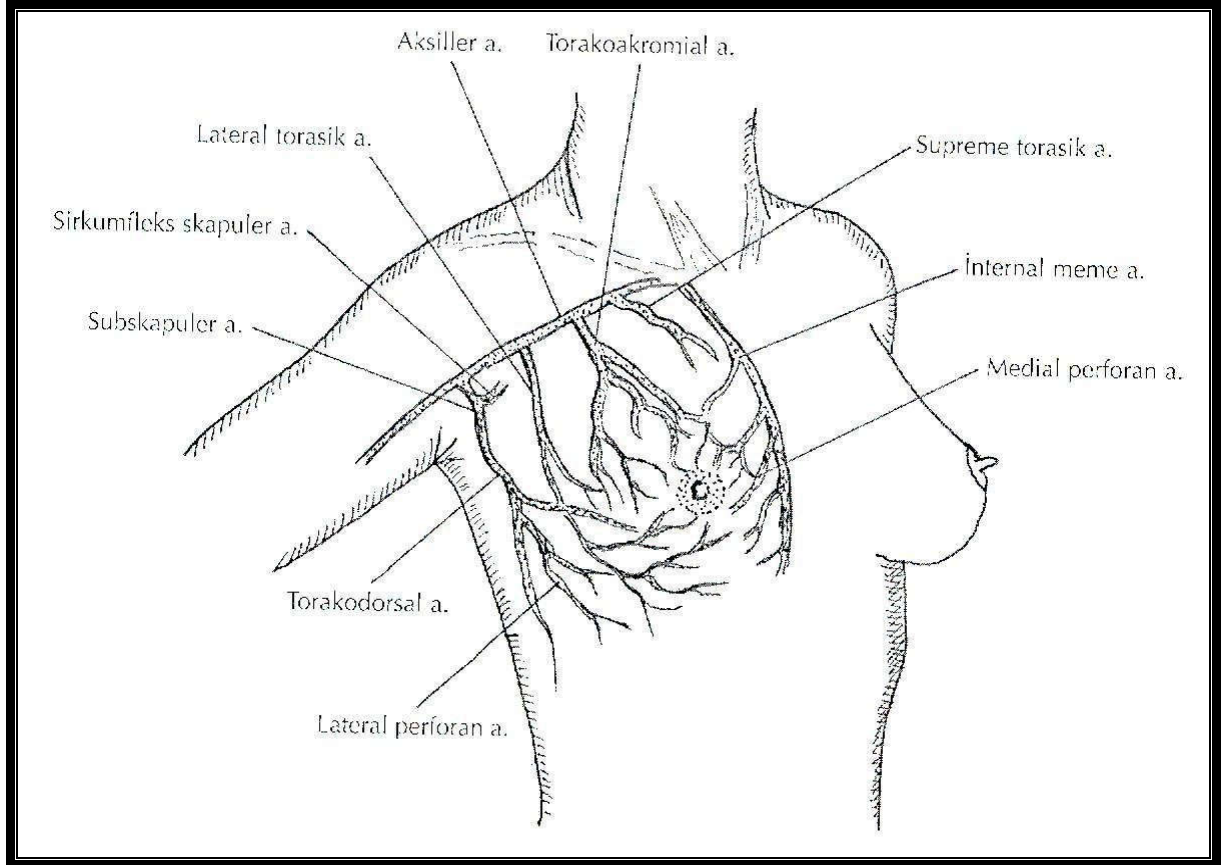
İnternal torasik (internal mammaryen) arterin perforan dalları: Subklavian arterin bir dalı olan internal torasik arter, internal interkostal kasların arkasından sternumun lateral sınırı boyunca ilerler. Bu arterden çıkan perforan dallar (medial perforan arterler) ikinci, üçüncü ve dördüncü interkostal aralıktan interkostal kasları ve pektoralis majör kasını geçerek memenin medial yarısının ve bu bölge cildinin kanlanmasını sağlarlar.

Posterior interkostal arterlerin lateral dalları: İkinci, üçüncü ve dördüncü interkostal aralıklarda posterior interkostal arterler mammaryen dallarını verirler ve memenin lateral yarısının arteriyel

beslenmesini sağlarlar. Bu damarlar laktasyon sırasında genişlerler.

Aksiller arterin dalları: Supreme torasik, torakoakromial ve lateral torasik arterler. Kadınlarda lateral torasik arter daha geniştir ve lateral mammaryen dallarını verir. Bunlar pektoralis majör kasının lateral sınırını çevreleyerek memeye ulaşırlar.

Subskapular arterin torakodorsal dalının memenin arteriyal beslenmesinde yeri yoktur, ancak aksiller diseksiyonu sırasında önem kazanır. Çünkü bu arter santral ve skapular lenf gangliyonu gruplarının yakınında seyreder.



Resim 2: Memenin arteriyal dolaşımı

• Venöz Dolaşım

Memenin venöz drenajı, meme kanserinin metastazı açısından önemlidir. Venöz damarlar, arterlere ve lenfatik damarlara eşlik ederler. Ana venöz drenaj aksillaya doğrudur. Süperfişyel venlerin meydana getirdiği geniş ağ meme üzerindeki cilt yüzeyinden seçilebilir. Meme başı çevresindeki venler anastomotik bir halka meydana getirirler. Bu halkaya sirkulus venozus adı verilir. Buradan ve meme parankiminden gelen venler, kanı memenin periferine, oradan da internal torasik, aksiller ve internal juguler venlere ulaştırırlar. Toraks duvarının ve memenin venöz drenajını sağlayan üç ana ven grubudur:

İnternal torasik venin perforan dalları: Memenin medial yarısından kaynaklanan perforan dallar internal torasik vene, bu vende brakiosefalik venekatılır.

Aksiller ven ile bağlantılı dallar: Basilik ve brakial venler birleşerek aksiller veni oluştururlar. Aksiller arterin medialinde uzanan aksiller vene memeden bir ya da iki adet pektoral dal katılır. Aksiller ven birinci kosta'nın proksimalinde subklavian ven olur.

Üçüncü, dördüncü ve beşinci posterior interkostal venlerin perforan dalları: Interkostal venler posteriorda vertebraların venöz sistemi ile bağlantılıdır.

Bu sistem azigos vene ve bu yolla brakiosefalik vene katılır. Anteriorda ise internal torasik venler yoluyla brakiosefalik ven ile bağlantı kurarlar. Bu venöz yollar ile ilerleyen metastatik emboli kalbe ve oradan da akciğerlere giderek, akciğerlerin kapiller yatağında kalır. Meme kanseri bu şekilde akciğerlere metastaz yapar.

Meme kanserinin diğer bir metastaz yolu vertebral ven pleksusudur (Batson pleksusu). Bu pleksus vertebrayı çevreleyerek sakrumdan kafa tabanına kadar uzanır. Torasik, abdominal ve pelvik organların venleri ile bu pleksus arasında bulunan venöz kanallarda valvül olmadığından dolayı kanın her iki yönde akımı mümkündür. Bu damarlar yoluyla metastatik emboli vertebralara ve santral sinir sistemine ulaşabilir.

MEMENİN İNNERVASYONU

Memenin duyu sinirleri ikinci-altıncı interkostal sinirlerinin anterior kütanöz dallarıdır. Bunlardan ikinci ve üçüncü interkostal sinirlerinin kütanöz dalları memenin üst bölümünün duyusunu sağlarken, asıl duyu sinirleri dördüncü, beşinci ve altıncı interkostal sinir dallarıdır. Memenin superior bölümünde sınırlı bir alanın duyusunu ise servikal pleksustan gelen dallar sağlar. Bunlar supraklavikuler sinirin anteromedial dallarıdır. Meme ve yüzeyindeki cilde sempatik sinir lifleri gönderen bu sinirlerin, damarlardaki kan akımı ve cildin ter bezlerinin sekretuar fonksiyonları üzerinde etkisi vardır. Memenin sekretuar fonksiyonları ise over ve hipofiz hormonlarının kontrolü altındadır.

Interkostal sinirlerin lateral dalları interkostal aralıktan geçerken serratus anterior kasına göre anterior ve posterior dallara ayrılırlar. Anterior dallar anterolateral toraks duvarının, lateral mammaryen dallar olarak adlandırılan üçüncü, dördüncü, beşinci ve altıncı dallar ise memenin duyusunu sağlarlar.

İkinci interkostal sinirin lateral dalından interkostal brakial adı verilen geniş sinir köken alır. Bu sinir, aksillanın cerrahi diseksiyonu sırasında aksilla tabanında görülebilir. Cerrahi sırasında bu sinir zarar görürse kolun superomedial kısmının ve aksilla tabanının duyusu kaybolur.

Interkostal sinirlerin anterior dalları sternumun lateral sınırında interkostal aralıktan çıkarlar. Bu sinirler lateral ve medial aralıktan toraks duvarına dallar verirler. Bu dallardan laterale uzananlar memenin medial bölümüne gelirler. Bunlar medial mammaryen dallar olarak adlandırılırlar.

AKSİLLER BÖLGE

• Aksilla sınırları

Aksilla toraks duvarı ile üst ekstremité arasındaki piramit şeklindeki boşluktur. Dört duvarı, bir tabanı ve apeksi vardır. Taban kısmını aksiller fasya ve cilt meydana getirir. Koltuk altı olarak adlandırılan bu bölgenin kubbe şeklinde bir yapısı vardır ve puberte sonrası dönemde üzerindeki cilt, kıllar ile kaplanır. Apeks, servikoaksiller kanal yoluyla boynun posterior üçgeni ile bağlantılı bir aralıktır. Servikoaksiller kanal anteriorda klavikula, posteriorda skapula, medialde birinci kosta ile sınırlıdır. Boyundan üst ekstremitéye uzanan birçok yapı buradan geçer.

Anterior duvarı pektoralis majör ve minör kasları ile bunların fasyaları meydana getirir. Posterior duvar ise skapulanın anterior yüzeyinde yer alan subskapular kas ve daha az oranda teres majör ve latissimus dorsi kasları ile bunların tendonları tarafından oluşturulur. Lateral duvarı ise humerus üzerindeki anterior ve posterior duvar kaslarının yapıldığı bölgeler arasındaki intertübüküler sulkus ile korakobrakial ve biceps kasları meydana getirir. Medial duvarı

serratus anterior kası tarafından oluşturulur.

- **Aksilla içeriği**

Aksilla üst ekstremiteye giden büyük damarları ve sinirleri içerir. Bunlar ve aksillanın içerdiği diğer yapılar gevşek bir bağ dokusu ile çevrelenmiştir. Damarlar ve sinirler aksiller kılıf adı verilen fasya tabakası içerisinde yer alırlar. Aksiller arter aksilla içerisinde üç bölüme ayrılır:

Birinci bölüm: Pektoralis minör kasının medialinde yer alır, birinci ve ikinci interkostal aralıklar üzerinde kalan toraks duvarı bölümünün kanlanmasını sağlayan supreme torasik dalını verir.

İkinci bölüm: Pektoralis minör kasının posteriorundadır ve iki dalı vardır. Torakoakromial ve lateral torasik arter. Torakoakromial, akromial, klavikuler, deltoid ve pektoral dallarını verir. Lateral torasik arter ise pektoralis minör kasının lateral sınırından ve serratus anterior kasının yüzeysel sınırından geçer ve lateral mammaryen dallarını verir.

Üçüncü bölüm: Pektoralis minör kasının lateralinde bulunur. Bu bölümde aksiller arterin üç dalı vardır. Anterior ve posterior sirkumfleks humeral arterler ve subskapular arter. Subskapular arter, sirkumfleks skapular ve torakodorsal dallarını verir.

Aksiller ven ve dalları arterleri izlerler. Deltoid ve pektoralis majör kasları arasındaki oluktan geçen sefalik ven klavipektoral fasyadan geçtikten sonra aksiller ven ile birleşir.

Aksilla içerisinde, aksiller arter ile brakial pleksusun çeşitli bölümleri yakın ilişki içindedir. Brakial pleksusun çoğu dalı pleksustan aksillada ayrılır .

- **Aksiller fasya**

Pektoralis majör ve minör kasları ile bunların üzerindeki fasya aksillanın anterior duvarını meydana getirir. Bu fasyanın iki tabakası vardır. Superfisyonel tabaka pektoral fasya adını alır. Klavikuladan aksilla tabanına uzanan derin tabakaya klavipektoral ya da kostokorakoid fasya adı verilir. Klavipektoral fasya, klavikula altındaki subklavius kasını ve pektoralis minör kasını içine alır. Klavipektoral fasyanın üst bölümü kostokorakoid membran olarak adlandırılır. Bu bölge aksillanın apikal bölgesi olup, Level III lenf gangliyonu bölgesinin ön kısmıdır. Sefalik ven, lateral pektoral sinir ve torakoakromial arterin dalları kostokorakoid membranı delip geçerler. Bundan sonra klavipektoral fasya yeniden iki yaprağa ayrılıp pektoralis minör kasını içine alır. Klavipektoral fasyanın bu bölümü Level II lenf gangliyonu bölgesinin ön bölümünü oluşturur. Klavipektoral fasyanın alt kısmı, korakoaksiller fasya olarak adlandırılır. Bu fasya da Level I lenf gangliyonu bölgesinin ön kısmıdır.

- **Aksiller lenf gangliyonları**

Memenin lenfatik drenaj sisteminin izlediği primer yol aksiller lenf gangliyonlarından geçer. Aksiller lenf gangliyonları altı grupta incelenir.

Aksiller ven grubu (lateral grup): Aksiller venin medial ve posteriorunda yerleşim gösteren 4-6 adet lenf gangliyonundan oluşur. Üst ekstremiteden gelen lenf drenajının büyük bölümü bu gangliyonlara olur.

Eksternal mammaryen grup (anterior ya da pektoral grup): 4-5 lenf gangliyonundan oluşan bu grup pektoralis minör kasının alt sınırı boyunca lateral torasik damarlara yakın olarak yerleşim gösterir. Bu lenf gangliyonları memenin lenfatik drenajının büyük bölümünü sağlar. Lenf akımı bu lenf gangliyonlarından santral ya da subklavikuler lenf gangliyonlarına doğrudur.

Skapular grup (posterior ya da subskapular grup): Skapulanın lateral sınırı boyunca, aksillanın posterior duvarında yerleşen ve 6-7 lenf gangliyonundan oluşan bu grup boyun, omuz ve gövdenin posterior kısmının lenfatik drenajını sağlar. Lenf buradan santral ve subklavikuler lenf gangliyonlarına akar.

Santral grup: Bu grup 3-4 lenf gangliyonundan oluşur. Genelde pektoralis minör kasının

posteriorunda yer alır. Diğer üç gruptan ve direkt olarak memeden lenf akımı alır. Bu grup hemen cildin altında yağ dokusu içerisinde yerleşim gösterdiğinden genelde palpablardır.

Subklavikuler grup (apikal grup): Pektoralis minör kasının üst sınırının posteriorundaki 6-12 adet lenf gangliyonundan oluşan bu grup, aksiller venin mediali boyunca aksilla apeksine kadar uzanır. Bu gangliyonlardan çıkan lenfatik damarlar birleşerek subklavian trunkusu oluştururlar.

İnterpektoral grup (Rotter grubu): Pektoralis majör ve minör kasları arasında 1-4 adet küçük lenf gangliyonundan oluşan bu gruptan çıkan lenfatikler santral ve subklavikuler lenf gangliyonlarına giderler.

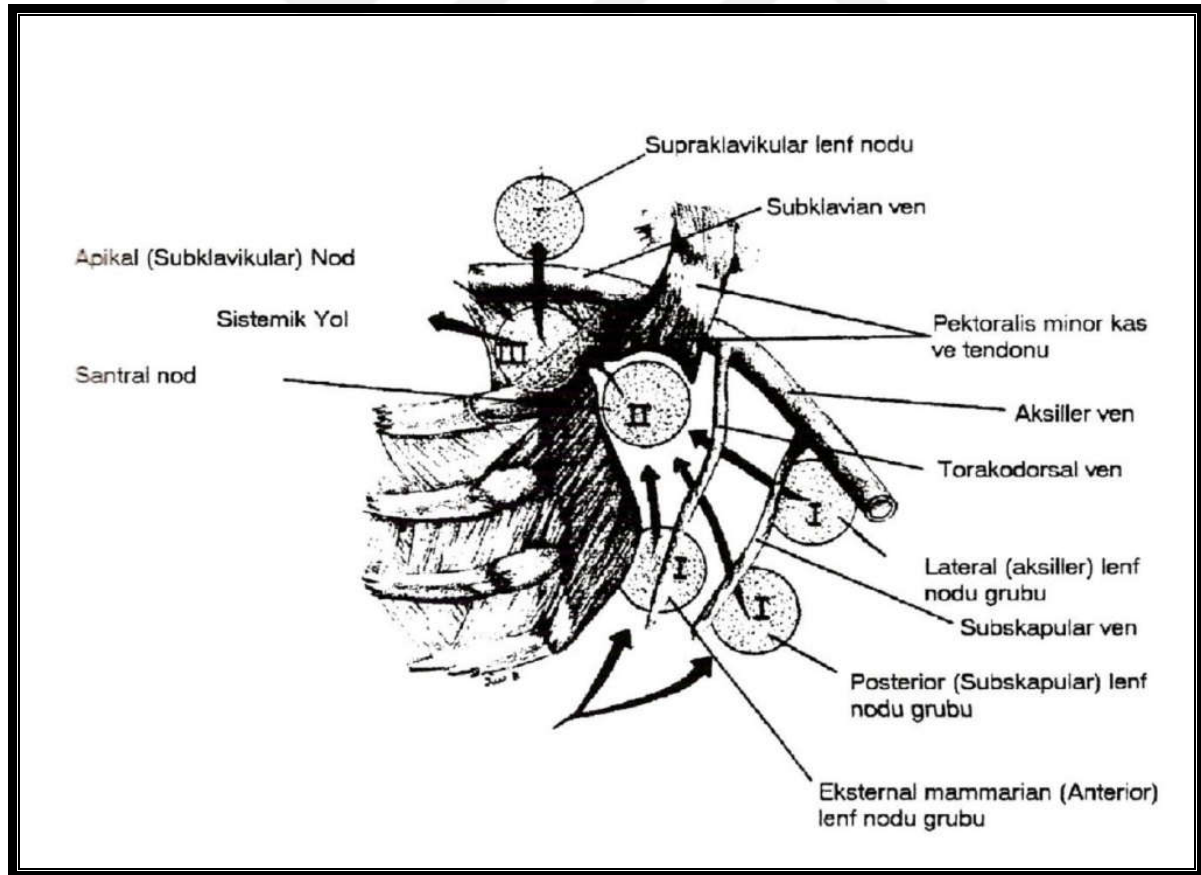
Aksiller lenf gangliyonları, anatomik olarak, pektoralis minör kasına göre yerleşimlerine bakılarak üç gruba ayrılırlar: (resim 3)

Level I: Pektoralis minör kasının alt sınırının lateralinde ya da inferiorunda yer alan lenf gangliyonlarını içerir. Bu gruba eksternal mammaryen, aksiller ven ve skapular lenf gangliyonu grupları girer.

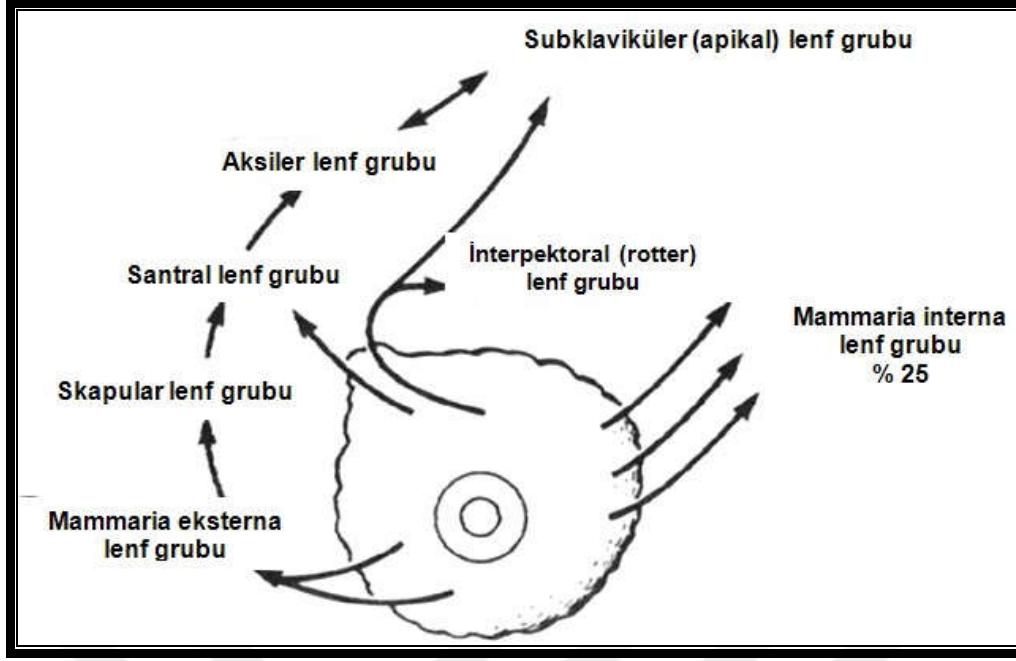
Level II: Pektoralis minör kasının posteriorunda yerleşen gangliyonlar grubu olup, bu grup santral ve bir kısım subklavikuler lenf gangliyonu grubunu içerir.

Level III: Pektoralis minör kasının üst sınırının superiorunda ve medialinde yer alan gangliyon grubu, subklavikuler lenf gangliyonu grubunu kapsarlar.

Toplam lenf gangliyonların sayısı 20-35 arasında değişmektedir ve bunların % 60'ı Level I, % 20'i Level II, ve % 20'si Level III grubunda yerleşim göstermektedir (28, 29).



Resim 3: Memenin lenfatik drenajı ile ilgili majör lenf nodu grupları. Lenf nodu grupları pektoralis minör kası ile ilişkili lokalizasyonlarına göre sınıflandırılmışlardır.



Resim 4: Memenin lenfatik drenaj yolları

- **İnternal mammaryen lenf gangliyonları**

İnternal mammaryen lenf gangliyonları, toraks ön duvarında, ikinci-altıncı interkostal aralıklara denk gelen parasternal bölgede yerleşim gösteren lenf gangliyonlarıdır. Bunlar daha çok memenin santral ve medial kesimlerinden drenaj alırlar. Bu lenf gangliyonlarından gelen lenfatik akım subklaviküler lenf gangliyonu grubunda sonlanır .

MEMENİN LENFATİK DOLAŞIMI

Meme dokusunun içerisinde bulunan lenfatik ağ çok yaygın ve zengindir. Memenin kapiller lenfatik damarları, lenfatik akımın başlangıcını oluştururlar. Bu kapiller damarlar drene ettikleri dokularda kör olarak başlar ve aynı özellikteki diğer kapiller damarlar ile anastomoz yaparak lenfatik kanalları meydana getirirler. Bu kanallar içerisindeki lenf sıvısı pulsatil olarak tek yönlü hareket eder. Meme cildinde subepitelyal alanda yer alan valfsiz lenfatik kanallar, horizontal olarak karın ve ön duvarı cildinin lenfatikleri ile devamlılık gösterir. Bu subepitelyal lenfatik kanallar, vertikal planda subdermal, intraparenkimal ve daha derinde fasyal lenfatik kanallar olarak da adlandırılırlar. Valfli olan bu lenfatik kanallar içerisindeki akım tek yönlü olup, ana vasküler yapılar paralel olarak bölgesel lenfatik drenaj alanlarına doğru ilerler. Ancak herhangi bir şekilde tıkanma meydana geldiğinde (tümör infiltrasyonu veya infeksiyon) bu akım tersine dönebilir.

Genel olarak, memenin lenfatik akımı, subepitelyal pleksustan başlar ve intraparenkimal lenfatikler üzerinden aksiller veya parasternal internal mammaryen alana yönelir. Lenfatik akım aksiller alanda sırası ile Level I, II ve III lenf gangliyonları üzerinden gerçekleşir. Her türlü akım rotasında lenfatiklerin sonlanacağı en uç nokta, solda torasik duktus, sağda ise sağ lenfatik trunkustur. Ancak, bunların dışında iki aksesuar yol mevcuttur. Lenfatik akım bu yollar üzerinden direkt olarak Level III lenf gangliyonlarına drene olabilir. Bunlardan birincisi transpektoral yoldur. Memenin lenfatikleri pektoralis majör kasını penetre ederek pektoralis majör ve pektoralis minör kasları arasındaki lenf gangliyonlarına (Rotter grubu), buradan da Level I ve II' yi atlayarak Level III lenf gangliyonlarına drene olur. İkinci aksesuar yol ise retropektoral yoldur.

Retromammaryen bursa içerisindeki lenfatik kanallar pektoral fasya üzerindeki lenfatikler ile anastomoz yaparlar ve pektoralis majör kasını penetre ederek torakoakromial arter eşliğinde Level

II grubu lenf gangliyonlarına ulaşırlar.

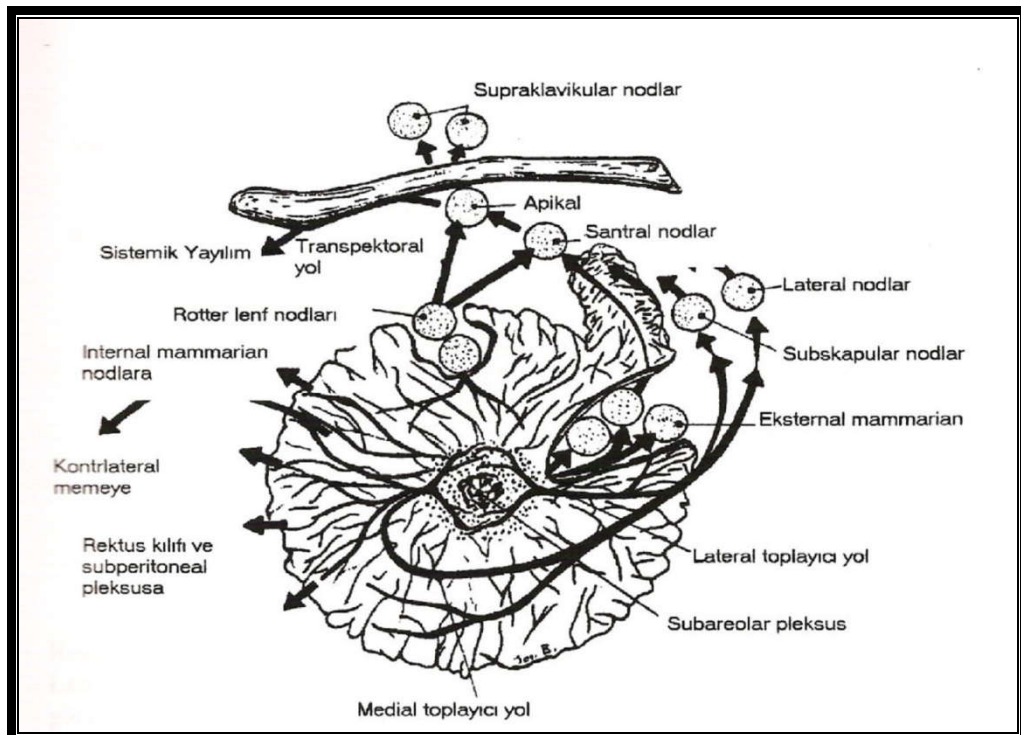
Daha önce vurgulandığı üzere memenin cildinde yer alan lenfatik kanallar, gövdenin tüm ön duvarının cildinde yer alan lenfatik kanalların bir komponentidir. Bu lenfatikler karşı memenin cilt lenfatikleri ile de ilişkilidir.

Bütün bu lenfatik bağlantılar nedeniyle, umbilikus seviyesinin üzerinde kalan bölgedeki cildin lenfatik drenajı aksiller bölgeye doğrudur. Bu kısımdan aşağıda kalan cildin lenfatikleri ise inguinal bölgeye drene olur.

Subareolar (Sappey) lenfatik pleksus memenin lenfatik akımı içerisinde çok tartışılan bir konudur. Özellikle meme kanseri cerrahisinde sentinel lenf gangliyonu konseptinin yerleşimi subareolar pleksusun lenfatik işaretlemesindeki önemini artırmıştır. Areola ve çevresindeki cildin subepitelyal lenfatikleri, meme başı ve areola bölgesinin lenfatik akımını subareolar pleksusa taşırlar. Bu pleksustan çıkan lenfatik kanallar, ana laktifer duktusların etrafındaki lenfatikler üzerinden intraparakimal (periduktal/perilobuler) lenfatik kanallar ile devamlılık gösterirler. Bu akım tek yönlüdür ve bölgesel lenfatik toplayıcı alanlara doğrudur.

Memenin intraparakimal lenf kanallarının, pektoral fasya (derin fasya) içerisindeki küçük lenfatik kanallar ile olan anastomozları memenin lenfatik akımının ana rotası değildir. Ancak diğer akım yollarının tıkanması durumunda lenfatik drenaj bu yolla gerçekleşebilir. Bu şekilde, memenin lenfatik akımı pektoral kasın lenfatiklerinin izlediği yol olan transpektoral yolu izler.

Daha önce yapılmış olan radyoaktif madde işaretlemeli çalışmalarda tüm memenin lenfatik akımının % 3-25 'inin internal mammaryen, % 75-97' sinin ise aksiller lenf gangliyonlarına drene olduğu gösterilmiştir. Yapılmış çeşitli çalışmalarda memenin santral ve medial kesimlerinin lenfatiklerinin öncelikli olarak internal mammaryen lenf gangliyonlarına drene olduğu öne sürülmüşse de, hem de internal mammaryen lenf gangliyonlarına, memenin her bölgesinden lenfatik olduğu gösterilmiştir. İnternal mammaryen ve aksiller Level I ve II lenf gangliyonlarının drenajı ortak olarak subklavikuler lenf gangliyonlarına, buradan da supraklavikuler lenf gangliyonlarına olmaktadır (resim 4, 5).



Resim 5: Memenin lenfatik dolaşımı.

CERRAHİ TEKNİKLER

Meme kanseri çoğu zaman, başlangıçtan itibaren lenfojen ve hematojen yayılarak sistemik bir hastalık özelliği göstermektedir. Bu nedenle cerrahi tedavi yanında radyoterapi, kemoterapi ve hormonoterapi yapılmaktadır.

Meme kanserinin cerrahi tedavisi son 25 yılda büyük oranda değişikliğe uğramıştır. Meme kanserinin güncel cerrahi tedavisi hastalıklı organın kısmen veya tamamen çıkarılması yanında koltukaltı diseksiyonuna dayanır. Bununla hem hastalığın bölgesel tedavisi hem de tümörün evresi yapılabilmekte, ayrıca yardımcı tedavinin gerekli olup olmadığı kararı verilebilmektedir. Hastalığın yararlı biçimde cerrahi tedavisinin yapılabilmesi için klinik olarak çok ilerlememiş olması gerekmektedir.

Eğer hastalarda kol ödemi, enflamatuvar meme kanseri, uzak metastaz, parasternal bölgede tümöre ait kitleler, supraklaviküler gangliyonlar, meme derisinde satellit tümörler, meme derisinde karsinomaya bağlı ülserasyonlar, meme derisinde yaygın ödem gibi durumlarda, hastalık inoperabl olarak kabul edilir (30, 31). Bu hastalara radyoterapi veya kemo-hormonoterapi uygulanabilir. Ancak bu tedavide iyi yanıt alınan belirli bir kesimde sonradan uygun cerrahi tedavi yapılabilir. Meme kanserinin cerrahi tedavisinin etkili bir biçimde yapılabilmesi için meme ve koltukaltı lenfatik sistemi ve anatomisinin iyi bilinmesi gereklidir (32).

RADİKAL MASTEKTOMİ

Tarihsel önemi dışında uygulama alanı olan bir tedavi yöntemi değildir. Girişim, tüm meme dokusu, pektoralis major ve minör kası ile birlikte aksiller dokunun çıkarılması esasına dayanır. Kol ödemi, flep nekrozu ve hematomun fazla olması, rekonstrüksiyonun uygun olmaması nedeniyle günümüzde, cerrahları radikal mastektomiden uzaklaştırmıştır.

BASİT MASTEKTOMİ(BM)

Simple, total ya da basit mastektomi olarak bilinir. Tüm meme dokusu ile birlikte pektoralis major kasın fasiası çıkarılır. Ayrıca meme kuyruğunun diseksiyonu sırasında level I seviyesinde lenf bezi de çıkartılabilir.

Basit Mastektomi Endikasyonları;

- Meme koruyucu tedavi yapılanlarda gelişen nüksler veya yeni oluşan karsinomlarda,
- Yaygın biçimdeki DCIS ve LCIS olgularında,
- Ülsere olmuş veya olma ihtimali olan lezyonlarda yaşam kalitesini artırmak için,
- Yaşlılarda veya ameliyat riski olan aksillası negatif olan genç hastalarda ve bazı olgularda profilaktik olarak yapılır.

MEME KORUYUCU CERRAHİ (MKC)

Segmental rezeksiyon, lumpektomi, kadranektomi ve tilektomi olarak alt gruplara ayrılır.

-Segmentel Mastektomi: Tümör üzerindeki küçük deri parçası ve tümör dokusu ile etrafında sağlam cerrahi sınır sağlayacak meme dokusunun çıkarılmasıdır.

-Lumpektomi: Meme kanseri en az 1 cm' lik bir temiz cerrahi sınır elde etmeye yetecek kadar normal görünümlü meme dokusuyla birlikte eksize edilir.

-Kadranektomi: Tümörün bulunduğu meme kadranının üzerindeki deri ve altındaki pektoral faysa ile çıkarılmasıdır.

-Tilektomi: Kitlenin etrafındaki meme dokusuyla birlikte geniş şekilde çıkarılmasıdır.

1990 yılında “National Institutes of Health” konsensus toplantısı sonucunda evre I ve evre II invaziv meme kanseri bulunan kadınlarda MKC uygun tedavi yöntemi olarak kabul edilmiştir. Son yıllarda yaygınlaşan mamografik tarama programları nedeniyle meme kanseri erken evrede yakalanmakta ve buna bağlı olarak MKC oranı artmaktadır. MKC sonrası lokal nüks oranları yılda %1-2 olarak bildirilmiştir. MKC için hasta seçiminde tümör çapı belirleyici olmasına rağmen tümör çapı ile meme boyutu arasındaki oranın daha önemli olduğuna inanılmaktadır. Santral bölgedeki tümörün meme başını çıkarmadan MKC yapılması güçtür, diğer kadrarlarda ise iyi kozmetik sonuç vermesi nedeniyle dış ve iç kadrarlarda tümör olmasının santral bölgeye göre sırasıyla 1.99 ve 1.96 kat MKC ‘yi artırdığı bildirilmiştir.

Meme Koruyucu Mastektomiye Etkileyen Faktörler:

1. Hastanın tercihi: MRM ile MKC tedavisinin olumlu ve olumsuz yanları hastaya anlatılarak tercih hastaya bırakılmalıdır.
2. Tıbbi nedenler: MKC sonrası radyoterapi yapılmasını engelleyen nedenler (hamilelik, kollajen doku hastalığı) olmamalıdır.
3. Hastanın yaşı: Özellikle 35 yaşın altında lokal nüksün fazla olduğu unutulmamalıdır.
4. Kozmetik sonuçlar: MKC sonrası geriye kalan meme dokusunun estetiği iyi olmalıdır.
5. Tümörün boyutu ve sayısı: Büyük tümörlü (T3) ve multipl odaklı tümörlerde MKC etkisiz kalabilir.
6. Radyoterapi durumu: Radyoterapi olanağı yoksa MKC tercih edilmemelidir.

KURTARMA(SALVAGE)MASTEKTOMİ

Kurtarma mastektomisi daha önce koruyucu tedavi yapılmış hastalarda nüks veya aynı memede yeni kanser geliştiği zaman yapılır. Eğer, ilk tedavide aksiller diseksiyon veya aksillaya radyoterapi uygulanmış ise girişim total mastektomi şeklinde yapılır.

SUBKUTAN MASTEKTOMİ

Estetik görünüm için meme derisi ve memebaşı areola kompleksinin bırakılarak sadece deri altı meme dokusunun meme alt kıyısından girilerek çıkarılması yöntemidir. Daha çok profilaktik mastektomi için kullanılır.

PROFİLAKTİK MASTEKTOMİ

Endikasyonları :

A) Meme kanseri olmayan hastalarda bilateral profilaktik mastektomi endikasyonları;

-Bilateral multifokal DCIS varlığı

-Tek taraflı DCIS veya LCIS ile birlikte karşı memede atipik duktal hiperplazi (ADH)

-Bilateral ADH ve premenopozal 1.derece meme kanserli akraba

-Bilateral orta ve yüksek riskli proliferatif meme dokusu ve 2 veya daha fazla 1. derece akrabada premenopozal bilateral meme kanseri bulunması

-Yukarıdaki seçeneklerden birisi ile birlikte BRCA-1 gen mutasyon varlığı

B) Meme kanserli hastalarda karşı memeye profilaktik mastektomi endikasyonları;

-Diğer memede DCIS, LCIS veya ADH varlığı

-Bir veya daha fazla birinci derece akrabada meme kanseri varlığı

-Bu iki faktörün birlikte olması

MODİFİYE RADİKAL MASTEKTOMİ

İlk kez 1948’ de Patey ve Dyson tarafından yapılmıştır (33). Tüm meme dokusu, pektoralis majör kasın fasyası, pektoralis minör kası ve koltuk altı lenf dokusu çıkarılır. Auchincloss ve Madden pektoralis minör kası bırakarak bu yöntemi modifiye etmişlerdir. Bu yeni girişim simple

mastektomi ve aksiller diseksiyon olarakta tanımlanmaktadır. Meme kanseri tedavisinde tüm dünyada en çok yapılan ameliyattır.

Rekonstrüksiyon için uygun olması, kozmetik yönden iyi sonuçlar vermesi, ameliyat süresinin kısa olması ve sürvi yönünden diğer radikal girişimlerle eşdeğer olması modifiye radikal mastektomiye popülerize etmiştir (34).

Modifiye radikal mastektomide meme başı ve areolayı içine alacak şekilde Stewart insizyonu yapılır. Cilt kenarları huklar ile traksiyona alınır. Fleplerin kalınlığı 7-8 mm olmalıdır. Diseksiyona üstte klavikula, iç kesimde sternum kenarı, yanda latissimus dorsi ve altta rektus kasının ön kılıfına kadar devam edilir. Meme sternumdan latissimus dorsi' ye kadar pektoralis majör fasyası ile birlikte kaldırılır. Pektoralis majör kasının üst dış kenarındaki kostokorakoid fasya kesilir ve aksillaya girilir. Pektoralis minör ile arasındaki yağ dokusu ve gangliyonlar prepare edilir. Bu arada aksiller ven belirlenir. Ven etrafındaki lenfatik drenajı sağlayacak bir miktar gözenekli doku bırakılır (35, 36). Torakodorsal ve torasikus longus sinirleri korunmalıdır. Torakodorsal sinir latissimus dorsi kasını innerve ettiği için kesilmesi kolun addüksiyonu ve iç rotasyonunda zayıflığa neden olur. Torasikus longus siniri kesilince serratus anterior kası denerve olacağı için skapula alata (kanat skapula) gelişir (37,38).

AKSİLLER DİSEKSİYON

Koltuk altı lenf diseksiyonu, koltuk altı yağ dokusu ve gözenekli doku ile birlikte lenf bezlerinin çıkartılmasıdır (39). Koltuk altı anatomik olarak üstte vena aksillaris, yanda latisimus dorsi, medialde serratus anterior ve iç ve ön kesimde pektoral kas kenarı ile sınırlıdır.

Aksiller diseksiyonun amacı arasında lokal kontrolü sağlamak, hastalığın evresini belirlemek, kemoterapi ve radyoterapi gibi yapılması düşünülen ek tedavi yöntemleri hakkında karar vermek, prognostik bilgiler sağlamaktır.

Aksiller diseksiyonun sürvi üzerine etkisi çok azdır. Bu nedenle aksiller diseksiyonun aksiller ven yaralanması ve kol ödemi gibi ciddi komplikasyonlarından kaçınmak amacıyla aksillaya cerrahi girişim yapmadan, lenf bezlerinin tümör ile ilişkisini araştırmak için US, Tomografi ve PET gibi görüntüleme yöntemleri denenmiş, ancak yanılğı oranlarının yüksekliği nedeniyle bu yöntemler güvenilir bulunmamıştır.

• Aksiller örnekleme

Aksillanın alt kısmından anatomik sınırları tanımlamaksızın nodların çıkarılması olarak tanımlanır. Pektoral nod biyopsisi aksiller kuyruk çevresindeki nodların muhtemelen bazıları veya hepsi Level I olmak üzere çıkarılmasına verilen bir addır (40). Tanımlanmış anatomik işaretler kullanılmadığında bu nod örnekleme körlemesine yapılır. Bazı çalışmalarda "örnekleme" terimi kullanılan prosedür tam olarak düşük seviyeli aksiller diseksiyon olduğunda kullanılır (41). Bu terminolojinin kullanımı sonuçlarla bağdaşmayabilir. Yine de çalışmaların çoğunda aksillanın yeterince evrenmesi için minimum 3-5 nodun çıkarılması gerektiğine kanaat getirilmiştir (41, 42). 3 noddan daha azı çıkarıldığında yalancı negatif sonuçlar önemli derecede artmaktadır. Steele ve arkadaşları çalışmalarında 135 hastaya, komple aksiller diseksiyon veya örnekleme prosedüründen sonra, aksillaya daha fazla tedavi uygulamamak üzere rastgele seçmişlerdir; aksiller temizlemenin nod pozitif olarak bilinen hastaların sayısını artırmadığını gözlemlemişlerdir (43).

Onlar hastaların rastgele seçilmesinin (randomizasyonun) önemli bir ölçüt olduğuna karar vermişlerdir. Çünkü cerrah örnekleme prosedürünü komple aksiller temizleme takip edeceğinin farkında ise, yeterli örneklemenin çıkarılmasında yeterince dikkat göstermeyebilir (44). Aksine aksiller diseksiyon gerçekleştirilmeyecekse örnekleme prosedürü daha yoğun olabilir.

Örneklemenin avantajı, modern görüntüleme teknikleriyle ve primer lezyonun boyutundaki

azalma ile yaklaşık tüm hastaların 2/3' ünün nod negatif olmasıdır. Örnekleme, komple aksiller diseksiyonla veya bütün hastalara körlemesine radyoterapi verme alışkanlığıyla ilgili morbiditeyi azaltabilir (önemli bir avantaj). Hatta örnekleme ile nodal durum tanımlandığında, nod pozitif hastalarda örnekleme takiben yapılacak radyoterapi ile aksiller diseksiyon sadece nükslerin kontrolünde kullanılabilir. Ancak primer örnekleme prosedürü planlanandan daha yaygın olduğunda, radyoterapi uygulaması kolda ciddi uzun dönem morbiditeye yol açabilir (41). Ayrıca pozitif nodlar palpabl olduğunda radyoterapi efektif değildir. Aksillaya daha ileri bir cerrahi işlem uygulamanın gerekip gerekmediğini belirlemek için intraoperatif imprint sitolojisinin veya frozen seksiyonlarının kullanımı örnekleme prosedürünün başarısını % 86'dan % 90'a çıkarabilir ve aynı zamanda aksiller temizleme işleminde mümkün kılabilir (45). Yinede önemli sayıda hastada pozitif nodlar kalacaktır ve prosedür çok zaman harcayan ve genel olarak geçerli olmayan bir yöntemdir.

Örnekleme prosedürün toplam hata yüzdesi 24' tür, vakaların % 10' nda nodal doku tanımlamada başarısız olunmuştur ve vakaların % 6' sında pozitif nodların sayısı daha az olarak tahmin edilmiştir (44). 30 hastanın 4' ünde (%13) örnek nod negatif olarak gelmiştir fakat komple aksiller temizlemede nod pozitifliği gösterilmiştir. Bu yüzden aksiller örneklemin dezavantajları şunlardır: 1) Aksiller diseksiyondan yararlanabilecek nod pozitif hastaları belirlemedeki başarısızlık, 2) Pozitif nodların toplam sayısını tahmin etmedeki başarısızlık (bu tahmin etme, daha yoğun kemoterapi ve belkide kemik iliği transplantasyonu endikasyonunu belirler).

- **Düşük seviyeli aksiller diseksiyon**

Bu işlem aksilladaki Level I nodların latissimus dorsinin sınırından medial olarak pektoral minör kasının lateral sınırına doğru en blok rezeksiyonu olarak tanımlanır. Bu yöntem komple aksiller diseksiyonda görülen yüksek lenfödem oranına maruz kalmadan bütün nod pozitif hastalarının % 99' unu saptayacaktır (46). Yine de hastaların % 3-5'inde "kaçak metastazlar" oluşur. Nod pozitif hastanın saptanması tüm nodal hastalığın çıkarılması ile eş anlamlı değildir.

- **Level I-II aksiller diseksiyon**

Bu işlem pektoralis minör kasını gevşeterek ve ekarte ederek aksillanın aşağı ve orta bölümlerinin en blok rezeksiyonu olarak tanımlanır. Diseksiyon latissimus dorsi kasından pektoralis minör kasının iç sınırına kadar uzanır.

- **Tam aksiller diseksiyon**

Bu işlem latissimus dorsiden iç tarafta subklaviyus kasına (halstedin ligamanı) kadar tüm aksiller içeriğinin çıkarılması ve aksiller venin temizlenmesi olarak tanımlanır.

- **Aksiller diseksiyonun etkisi**

Aksiller diseksiyon örneğinde belirlenen lenf nod sayısı çeşitli faktörlere bağlıdır. Bunların en önemlisi primer cerrahinin genişliğidir. Veronesi ve arkadaşları çalışmalarında hasta başına düşen ortalama nod sayısı 20,5 idi. Fakat Halsted ve Patey modifiye radikal mastektomiler ile, Rosen ve arkadaşlarının çalışmalarındaki quadranektomi ve aksiller diseksiyon ile çıkarılan nodlar arasında önemli fark yoktu (47, 48). Belirlenen ortalama nod sayısı benzerken, uygulanan prosedürler farklı idi. Radikal ve geniş mastektomilerde modifiye mastektomilerden daha fazla nod çıkarılmıştır (49).

Modifiye radikal girişimdeki ortalama nod sayısı 20,8 iken standart radikal yöntemdeki 22,7 ve geniş radikal yöntemdeki 23,8 idi. Bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı idi. Yinede bu randomize bir çalışma değildi ve muhtemelen ameliyat yapan cerrahin görevinde bir çelişki vardı, stage 1 ve stage 2 için modifiye mastektomi uygulanırken, daha ileri evreler için standart radikal

mastektomi uygulanmıştır. Geniş mastektomi sadece santral ve medial lezyonları olan hastalara uygulanmıştır.

Pektoralis minör kasının kesilmesi ile elde edilen nod sayısı artmayabilir (47). Fakat bu doku henüz randomize bir şekilde çalışılmamıştır. Bir çok hastada pektoral kas aksiller veni sıkıca çevreler ve gerekli gevşeme sağlanmasını güçleştirerek arkasını veya medial diseksiyonu zorlaştırır. Bu kasın bölünmesi aksillanın direkt görülmesini sağlar ve hastaya rahatsızlık vermez.

Çeşitli merkezlerde yapılan NSABP-BO 4 trial çalışmada, nod sayısı 7-30 arasında değişmektedir. Sayıdaki bu farklılık cerrahi teknik farklılığından veya patoloğların cerrahi örnekteki nodları saptamadaki kabiliyet farklarından kaynaklanabilir. Tüm bu çalışmalarda patoloğların aksiller nodları bulma kabiliyeti çok önemlidir. Cerrahlar patoloji rotasyonları esnasında yaptıkları diseksiyonlarda nod pozitif hastalarda 30-40 nod bulmuşlardır. Örneğin patolojik incelemesinde uygulanan yöntem, örnekte bulunan nodların sayısı üzerinde oldukça etkilidir, örneğin kimyasal temizlemesi nodların sayısını artırır fakat bu pahalı bir prosedürdür. Ayrıca nodların sayısının bu şekilde artmasının aksiller metazların varlığı hakkında kesin bilgi sağlayacağı şüphelidir. Multiple ince kesitlerde nodların % 20'sinde mikrometastaz bulunmuştur. Bu da zaman alıcı ve pahalı bir yöntemdir (50).

Bu durumda bir çok çalışmada bahsedilen cerrahi evrelerin özellikleri tartışmakta fayda vardır. Ameliyat masasında görüldüğünde bu evreler, patoloğun belirlediği evrelerle bağdaşmayabilir. Patoloji laboratuvarında aksiller içeriklerin üzerinde yatan göğüs ile beraber göğüse en yakın nodlar kesin Level III' tür. Bu yüzden derecelendirmeyi yayınlayan çalışmalar, cerrahın örneği hastadan almadan önce dikkatli bir şekilde etiketlendirmesine dayanmalıdır. Çünkü modifiye mastektomide pektoralis minör kası çıkarılmaz ve patoloğların önceki ilişki derecesini hesaplaması imkansızlaşır. Hatta Rotter's nodları eğer hepsi çıkarıldıysa ayrı bir örnek gibi incelenmelidir çünkü modifiye radikal mastektomide aksiller içeriklerle beraber çıkarılamazlar. Bu yüzden sadece cerrahın ameliyatta örneği etiketlediği Rosen ve arkadaşlarının çalışması gibi çalışmalar, lenf nodların düzenli progresyonunu ve skip metastazların nadirliğini gösterme açısından değerlidirler (48).

Bazı vakalarda metastazları belirlemek için kullanılan prosedürün başarısızlığı ve örnekleme komple aksiller diseksiyondan önce gerçekleştirildiğinde görülen aksiller başarısızlık nedeniyle örneklemenin yararları sorgulanmaktadır (44, 51).

Komple aksiller diseksiyondan daha az olarak aksiller lenf nodu biopsisi olan hastaların % 25-42' sinde ve örnekleme yapılan nod pozitif hastaların % 14-30' unda başarısızlık olmuştur. Level I-II diseksiyon, metastazları saptamada % 95 başarılıdır fakat Level III nodları olan hastaların % 14-24' ünde geride mikrometastazlar bırakır ve sadece klinik olarak negatif aksillası olan hastalara uygulanmalıdır (40, 44, 50, 52). Bir çalışmada, aksiller örnekleme esnasında nodları elde etmedeki başarısızlığın doktora bağlı olduğu gösterilmiştir. Aksiller örneklemeyle alınan örnekte cerrah en az 4 nod saptamakla sorumluysa, hastaların % 99,5' unda nodlar saptanabilir (43). Nodal metastazları saptamadaki başarısızlık problemi biraz da, aksiller biyopsi ve örnekleme prosedürleri için farklı çalışmalarda farklı terimler kullanılması nedeniyle. Eğer bu terimler kesin değil ise, diseksiyonun genişliği anatomik terimlerle veya aksiller sınırlar referans alınarak belirtilmediğinde bu terimler kullanılmamalıdır.

SENTİNEL LENF NODU BİYOPSİSİ

Sentinel lenf nodülü (SLN) (nöbetçi lenf bezi), primer tümör bölgesindeki drenaj alan ilk lenf nodülüdür (53). Tümörden lenfatik yayılım olduğu zaman ilk olarak bu lenf nodülünün tutulacağı kabul edilir ve SLN' de metastaz yoksa diğer lenf nodüllerinde de tümör olmadığı varsayılır (26). Günümüzde, lenfatik yayılımın prognostik açıdan önemli olduğu saptanmış meme, malign

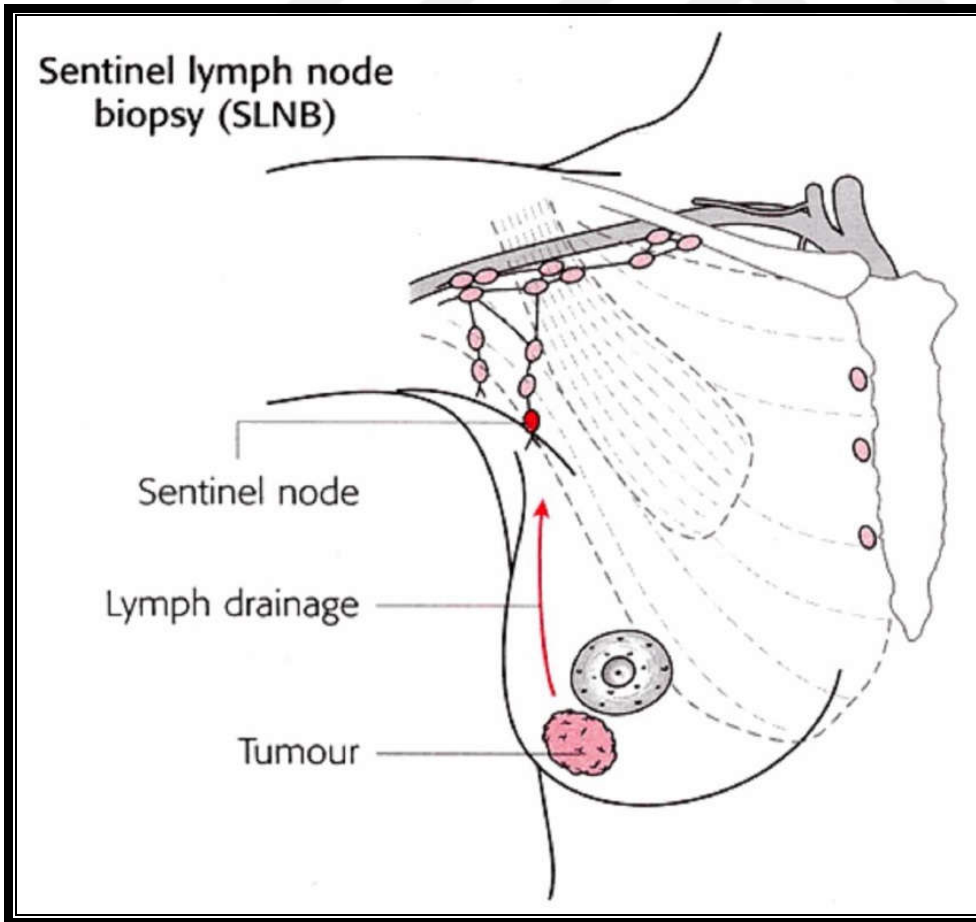
melanom, tiroid, kolorektal, mide gibi solid tümörlerde “muhtemel lenfatik yayılımın olabileceği ilk bölgesel lenf nodülünün belirlenmesi amacı ile SLN biyopsisi yapılmaktadır.(Resim5)

İlk kez Kett ve arkadaşları (54), 1970 yılında kontrast maddenin memedrene olduğu ilk lenf nodülünü göstermiş, “sorguous node” olarak adlandırmışlardır.

Günümüzde kullanılan SLN terimi ilk kez Cabanas (53) tarafından 1977 yılında penil karsinomlarda yaptığı çalışmalarda tanımlanmıştır. 1991 yılına kadar bu konu üzerinde çok fazla durulmamış, 1992’de ilk olarak malign melanomlu hastalarda Morton (26) ve arkadaşları mavi boya kullanarak lenfatik haritalama yapmışlardır.

Meme kanserinde SLN biyopsisinin ilk yayınlandığı çalışma 1993 yılında Krag (55) ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Bu araştırmacılar tümör çevresine Tc 99m ile işaretli filtre edilmemiş sülfür kolloid enjeksiyonu yaparak 22 hastanın 18’ inde sentinel lenf nodülünü bulmuşlardır. Meme kanserinde SLN biyopsisinde ilk kez mavi boya yönteminin kullanıldığı çalışma 1994 yılında Johne Wayne Enstitüsü’ nden Giuliano (56) ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır. Bu çalışmada 174 hastanın % 66’ sında sentinel nodül boyanmış ve boyanan lenf nodüllerinin % 96’ sı aksillanın durumunu doğru olarak

yansıtmıştır. 1996 yılında Moffitt kanser merkezinden Albertini (5) ve arkadaşları (54) hastalık bir çalışmada mavi boya ve radyoaktif madde tekniklerini bir arada kullanmışlardır. Devam eden çalışmalar, ileriki yıllarda erken evre meme kanserinde SLN biyopsisinin, standart aksiller disseksiyonun yerini alabileceğini düşündürmektedir.



Resim 6: Memede sentinel nod

Aksillada sentinel lenf nodülü biopsisi için kullanılan yöntemler

SLN'yi belirlemek için bu güne kadar mavi boya, lenfosintigrafi ve gama prob yöntemleri geliştirilmiştir. Yapılan çalışmalar bu yöntemlerin bir arada uygulandığında, tek tek uygulanmasına nazaran çok daha başarılı sonuçlar elde edildiğini göstermiştir (57,58).

Lenfosintigrafi ve gama prob

İlk kez 1953 yılında, Sherman ve Ter-Pogossian'ın nükleer tıp yöntemleri ile lenfatik sistemi göstermelerinden (59) bu yana lenfosintigrafi giderek gelişmiş ve lenfatik akımı görüntülemek, lenfatik sistemi etkileyen lenf nodülü metastazlarını ve diğer patolojik durumları saptamak için kullanılan klinik bir yöntem haline gelmiştir.

Radyoaktif madde spesifik organı çevreleyen dokuya veya ekstrasellüler alanına enjekte edilir. Görüntüleme zamanı; kullanılan radyofarmösitiğin cinsine, çalışmanın endikasyonuna ve beklenen lenfatik drenaj yönüne göre değişir. Lenfosintigrafide erken dinamik görüntüler lenfatiklerde radyonüklid hareketini, geç statik görüntüler ise lenf nodüllerini gösterir. Lenfosintigrafi lenfatik drenaj yönündeki bütün lenf nodüllerini gösterdiği gibi, normal akımda tıkanıklık varsa ters akım ile alternatif lenf nodüllerini de görünür hale getirebilir. Klasik lenfosintigrafide kullanılan ajanlar; Tc 99-m ile bağlanan çapı 30 nm'den küçük olan antimon veya renyum sülfid kolloiddir. Bu maddeler subdermal veya intradermal olarak enjekte edildiklerinde lenf damarları boyunca, damarların endotelial filamentleri yardımıyla ilerleyerek lenf bezine ulaşırlar. Burada bulunan makrofajlar veya lenfositler tarafından fagosit edilerek lenf bezinin görülür hale gelmesini sağlarlar. Bu maddelerin partikül çapları çok büyük olmadığından bir kısmı bu lenf bezini geçerek sonraki lenf bezlerini de görünür hale getirirler. SLN'de kullanılacak radyofarmasötik maddenin bazı özellikleri olması gerekir. Radyofarmasötik madde kolay hazırlanabilmeli, düşük maliyetli olmalı, lenf bezinde yüksek oranda tutulmalı, lenfatiklerden hızlı taşınmalıdır.

Bu özellikler kullanılacak maddenin çapı ile yakın ilişki gösterir. Partikül çapı küçüldükçe lenf bezleri daha hızlı ve çok sayıda görülür. Partikül çapı arttıkça lenf bezinin görülme zamanı uzar ve sayısı azalır. Lenfosintigrafi için uygun partikül çapı 100-200 nm' dir. SLN tespiti için ideal kabul edilen enjeksiyon tekniği yoktur. En çok kullanılan subdermal ve peritümöral teknikler olmasına rağmen, intradermal, subareolar, intratümöral ve periareolar enjeksiyon teknikleri de uygulanmaktadır (60). Meme dokusunun ektoderm kökenli olması nedeni ile memenin dermal ve parankimal lenfatikleri subareolar lenfatik pleksusta birleşerek aksillaya drene olur (60).

Buna dayanarak tümör üzerindeki subdermal bölgeye verilen radyofarmösitiğin tümörün bulunduğu bölgenin lenfatikleriyle aynı lenf bezine drene olacağı düşünülmüştür. Subdermal enjeksiyon tekniği Veronesi ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (4).

Çalışmada 50-200 nm çapında kolloid kullanılmış ve SLN bulma oranı %98 olarak bulunmuştur. Bu yöntemin en önemli avantajı subdermal lenfatik pleksusun zengin olması sebebiyle SLN tespitinde başarı oranının yüksek olmasıdır. Dezavantajları ise hızlı lenfatik transport nedeniyle yalancı negatiflik oranının yüksek olması ve mamma interna lenf nodüllerini göstermedeki yetersizliğidir. Peritümöral enjeksiyon tekniğinde radyofarmasötik madde tümör etrafında dört kadrandan, tümöre 0.5-1 cm uzak olacak şekilde parankim içine enjekte edilir. Peritümöral teknik aksilla dışındaki lenf nodüllerine drenajı daha iyi gösterir (61). Bu teknikte parankimde lenfatik akım az olduğu için verilen maddenin taşınması yavaştır. Operasyon için acele edilen zamanlarda kullanılmamalıdır. Mateos ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada subdermal ve peritümöral yöntem karşılaştırılmış ve benzer sonuçlar alınmıştır (62).

Görüntüleme yapılması için hastaya gama prob görüntüleme yatağında supin pozisyonda ve ipsilateral kol başın altında olacak şekilde pozisyon verilir. Radyokolloid enjeksiyonun yapılacağı bölge steril hale getirilir. Hazırlanan radyofarmösitik madde intraparankimal veya subdermal teknikle enjekte edilir.

Enjeksiyon ile eş zamanlı olarak 20-30 sn intervallerle 30-45 dk' lık dinamik çekim yapılır. Dinamik lenfosintigrafi lenf nodüllerinin lokalizasyonunu kronolojik sırada gösterir. Erken görüntüler, sentinel nodüle uzanan lenfatik kanalı ve birden fazla sayıdaki SLN' yi saptamada yardımcı olur. Dinamik çekimi takiben ön ve yan projeksiyonlarda iki statik görüntü alınarak sentinel lenf nodülünün tam lokalizasyonu belirlenir. Subdermal enjeksiyon yöntemiyle SLN daha hızlı görünür hale gelirken, peritümöral görüntüleme için ortalama iki saat süre geçmesi gerekmektedir. Eğer iki saatte lenf nodülü görülmezse yeterli vakit varsa 18 saate kadar görüntü alınması gerekebilir. Saptanan lenf nodülü cilt üzerinde silinmez kalem ile işaretlenerek ameliyathaneye gönderilir.

Lenfosintigrafi: Cerraha SLN' nin yerini saptamada yardımcı olarak, insizyonun küçük olmasını ve aksilla dışı sentinel lenf nodüllerinin saptanmasını sağlar.

Gama prob; ucunda yüzeye çarpan gama fotonları algılayacak bir dedektör bulunan, elle tutularak kullanılan bir cihazdır. Sentinel lenf nodüllerini saptamada kullanılan çeşitli firmaların ürettiği gama problemleri mevcuttur; [Navigator (USSC, Norwalk, CT), Neoprobe (Neoprobe, Dublin, OH), C-Trak (CareWise Medical, MA)]. Gama prob ile intraoperatif sentinel lenf bezi lokalizasyonu, radyofarmasötik enjeksiyonundan sonraki 2-18 saat içinde yapılabilir. İdeal zaman ise enjeksiyondan sonraki 2-3 saat içinde yapılmasıdır. Operasyonda hasta uyutulduktan sonra, gama prob aksiller bölgeye tutularak veya ameliyat öncesi lenfosintigrafi ile işaretlenen yerlerden radyoaktivite sayımları alınarak, en yüksek aktivite olan yerden aksiller insizyon yapılır. Steril kılıf içerisine konulan gama prob yardımı ile aksiller yatakta en yüksek aktivite veren yöne doğru disseksiyon yapılır. Bu sırada probu radyofarmösitik madde enjeksiyonu yapılan bölgeye doğru tutmamak gerekir, yansıma sonucunda yanlış yüksek aktivite alınabilir. En yüksek sayım alınan nodül sentinel lenf nodülüdür. Bu nodülden en az on saniye süre ile radyoaktivite sayımı toplanır. Bu sayımlar lenf bezindeki aktivitenin in vivo $1/3$ ü ex vivo ise $1 / 10$ ' undan azı olana kadar, aksillada SLN disseksiyonuna devam edilir. Kullanılan radyoaktif maddeler farklı olduğundan prob kullanımında SLN için bir konsensus bulunmamaktadır. Gama prob kullanımı hem cerrahinin süresini hem de insizyonun kısa olmasını sağlar (62).

SENTİNEL NOD BİYOPSİSİ



Resim 7: Gama prob ile aktivite alınan lenf nodunun aynı zamanda metilen mavisi ile boyalı olduğu görülüyor.



Resim 8: Meme Kanserli bir hastanın tümörünün ve sentinel lenf nodunun lenfosintigrafik görüntüsü (daha iyi görüntü oluşturabilmek için arka planda flat kullanılmıştır)

Mavi boya tekniği

Mavi boya tekniği için dünyada en çok %1' lik lymphazurine (izosulfan mavisi) kullanılmasına rağmen, Corneli Üniversitesi' nden Dr. Rache Simmons ve arkadaşları (63,64) ve yaptıkları çalışmalarda sentinel lenf nodülünü bulmada izosulfan mavisine göre daha düşük ağırlıklı olan % 1'lik metilen mavisinin izosulfan mavisi ile aynı başarıyı yakaladığını göstermişlerdir.

Metilen mavisi, izosulfan mavisine göre daha az yan etki insidansı (65), daha kolay bulunabilmesi ve ucuz olması sebebiyle bazı merkezler tarafından tercih edilmektedir.

Metilen mavisinin ciltte yaptığı nekroz gibi lezyonların çoğunlukla intradermal enjeksiyondan sonra olduğu, bu sebeple intradermal yerine derin parankimal enjeksiyon yapılması gerektiği Stradling ve arkadaşları (66) tarafından yapılan çalışmada gösterilmiştir. 3-5 ml mavi boya tümör etrafındaki meme parankimine, eksizyonel biopsi yapılan hastalarda kavite duvarlarına, palpabl olmayan lezyonlarda ultrasonoğrafı rehberliğinde lezyonun çevresine enjekte edilir. Enjeksiyonu takiben boya maddesi seçici olarak lenfatik kanallara girer ve onlara parlak bir renk verir.

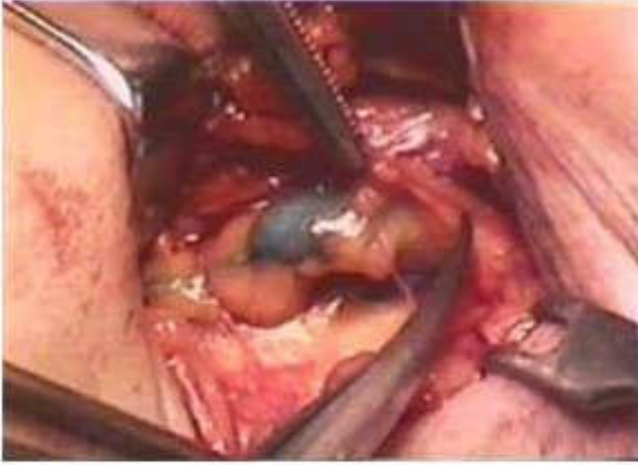
Enjeksiyon sonrası yapılan masajın mavi boyayla SLN saptama oranını %73.0' dan %88.3' e çıkardığını Bass ve arkadaşları (67) yaptıkları çalışmada göstermişlerdir. Bazı yazarlarca öne sürülen masaj yapılmasının tümörden sistemik dolaşıma yayılım yapabileceği düşüncesi olmasına rağmen (68), SLN' de sadece sitokeratin (+) saptanan hastalar, masaj yapılan ve yapılmayanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (67). Bu konuda halen büyük hasta gruplu çalışmalar devam etmektedir. Masaj tümörden aksillaya doğru yapılır. Masaj süresi tümörün aksillaya yakınlığına göre 5-10 dakika arasında değişmektedir. Masaj sonrasında aksiller kıl çizgisinin 1 cm altından yaklaşık 2-3 cm'lik bir insizyon yapılır. Disseksiyon ve kanama kontrolü için elektrokoter kullanımı iyi bir görüntü sağlayabilir.

Klavipektoral fasya geçilerek mavi ile boyanan lenfatik kanal bulunur, lenfatik kanal proksimal ve distaline doğru dikkatli ve nazik bir disseksiyonla takip edilerek SLN bulunmaya çalışılır, mavi ile boyalı lenfkanalının kesilmemesine özen göstermelidir. Sentinel lenf bezinin %94'ü merkezi aksiller kıl çizgisinin tepesi olan 5 cm çaplı bir daire içerisinde bulunur (68).

Geriye kalan % 6'sı ise, aksillada düzey 2 lenf bezleri lokalizasyonundadır (69). Bazı durumlarda lenf nodülüne geçisi tümör hücrelerinin tıkaması sonucu, lenf bezi mavi ile boyanmayabilir. Böyle bir durumda lenf nodüne gelen mavi boyalı kanalın varlığında, o lenf nodülü SLN olarak kabul edilebilir. Bazı hastalarda birden fazla SLN bulunabileceğinden birinci SLN çıkarıldıktan sonrabaska nodüller araştırılmalıdır.



Resim 9: Tümör etrafına boya enjeksiyonu



Resim 10: Mavi boyanmış sentinel lenf nodülü ve lenfyolu

Endikasyonlar

Meme kanserinde SLN biyopsisi aksiller lenfatik metastaz ihtimali düşük olan, aksillası klinik olarak negatif, tümör boyutu T1 ve T2 evresinde olan hastalara yapılabilir.

Hastadan mutlaka yapılacak işlem için onam alınmalıdır. SLN biyopsisi belli bir tecrübe gerektirdiğinden operasyon, öğrenme eğrisi sürecini tamamlamış tecrübeli cerrahlar tarafından yapılmalıdır.

Kontrendikasyonlar

- Daha önceden geçirilmiş aksiller girişim varlığı
- Daha önce memeye veya aksillaya radyoterapi yapılmış olması
- Kullanılacak mavi boya ve radyoaktif maddelere karşı allerji olması
- Prepektoral alana protez yerleştirilmiş olması
- İnflamatuvar meme kanseri (70,71)

Tartışmalı durumlar

Multisentrik tümör varlığı: Bazı araştırmacılar tarafından araştırma protokolleri dışında kullanılmaması tavsiye edilirken (70), yapılan yeni çalışmalar (72, 73) SLN' nin multisentrik tümörlerde de başarı ile bulunduğunu göstermiştir.

Gebelik: Gebelikte mavi boya ve radyoaktif maddenin riskleri tam olarak bilinmemekle birlikte, yapılan konsensus (70) sonucunda yeterince bilgi elde edilene kadar gebelikte SLNB' nin yapılmamasına karar verilmiştir.

Klinik pozitif aksilla: Metastatik aksiller lenf nodülünde efferent lenfatiklerin tıkanması sonucu SLN saptanmasında hata olabileceği düşünülmüştür. Fisher ve arkadaşlarının çalışmasında (74) klinik olarak pozitif olan lenf nodüllerinin %27'sinin patolojik olarak negatif olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak klinik olarak aksillası pozitif olan hastalarda sentinel lenf bezi biyopsisi yapıldığında, makroskopik şüpheli nonsentinel lenfnodüllerinin de alınması gerekmektedir (75).

Duktal karsinoma in situ (DCIS): Konvansiyonel aksiller disseksiyon sonucu bu hasta grubunda aksiller metastaz oranı, % 1 veya daha az olarak kabul edilmiştir. SLN biopsisi sonucu immunohistokimyasal yöntemler kullanılmasıyla lenfnodülünde metastaz oranının %6-12 oranında olduğu görülmüştür (76,77). Intra ve arkadaşlarının (78) yaptığı çalışmada 223 DCIS saptanan hastaya SLN biyopsisi yapılmış, bu hastaların 5' i mikrometastaz olmak üzere yalnızca 7' sinde (% 3,1) metastaz saptanmıştır. Sonuç olarak yüksek risk taşıyan DCIS hastalarında SLN biyopsisi

önerilebilir.

T3 ve T4 tümörler: Tümör çapı 5 cm' den büyük olan tümörlerde lenfatik tutulum oranı yüksek olduğundan ve lenfatik haritalamada bazı güçlükler olduğundan bu hasta grubuna SLN biopsisi önerilmemektedir (79).

Komplikasyonlar

Genel olarak % 5' in altında bir komplikasyon oranı görülmektedir. Mayo Clinic' ten Blanchard ve arkadaşlarının (80) yaptığı 1253 hastalık bir çalışmada aksiller diseksiyon sonrası görülen, kol ödemi (% 34), ağrı (% 38), seroma oluşumu (%24), infeksiyon (% 9) gibi komplikasyonlar, SLN biopsisi sonrasında sırasıyla (% 6, % 14, % 7 ve % 3) oranında saptanmıştır. Yalnızca SLN biyopsisi yapılan hastaların takibinde sadece 1 hastada aksiller nüks saptanmıştır (%0.1).

SLN biyopsisinin önemli bir komplikasyonu da allerjik reaksiyonlardır. Basit ürtikerden, anafilaktik şoka kadar geniş bir yelpazede olan allerjik reaksiyonlara izosulfan mavisini kullanıldığında daha yüksek oranlarda rastlanmaktadır. Montgomery ve arkadaşlarının (81) yaptığı 2392 hastalık çalışmada, 39 hastada (% 1.6) allerjik reaksiyonlar ortaya çıkmıştır. Bunların çoğunluğunun ürtikeryal lezyonlar olduğu görülmüştür. Geç reaksiyonlarda ortaya çıkabileceğinden enjeksiyon sonrası hasta 30-60 dakika yakın takip edilmelidir. Mavi boya sülfür kolloid ve lokal anestetiklerle karıştırılmamalıdır. Mavi boya enjekte edilen hastalar, dışkı ve idrarlarının mavi ile boyanabileceği konusunda uyarılmalıdır. Yapılan çalışmalarda hastaların ve hastane personelinin, maruz kaldığı radyasyon miktarının güvenli sınırlar içerisinde olduğu gösterilmiştir (82).

Öğrenme eğrisi

Yapılan çalışmalar cerrahın SLN biyopsisini aksiller diseksiyon yapmaksızın uygulayabilmesi için belirli bir öğrenim süresinin gerektiğini göstermiştir. Amerikan Meme Cerrahları Derneği' nin bu konudaki tavsiyeleri, SLN saptama oranının en az % 85 ve yanlış negatiflik oranının %5' in altında olması gerektirir. İlk 20 vakada SLN biyopsisi sonrasında aksiller diseksiyon yapılması da önerilmektedir (83). Cody ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (84) SLN' nin % 86' lık saptama oranına 16 vakada ulaşıldığı görülmüştür. İlk 6 hasta çalışma dışı bırakıldığında, yanlış negatiflik oranının % 5, eğer ilk 15 hasta çalışma dışı bırakılırsa bu oranın % 2 olduğu görülmektedir.

SLN'NİN PATOLOJİK DEĞERLENDİRİLMESİ

Standart aksiller diseksiyon materyalinin patolojik incelemesi iki aşamada yapılır. Birinci aşamada lenf nodülü ikiye bölünerek makroskopik olarak, ikinci aşamada ise lenf nodülünde ince kesitler alınıp hematoksin-eozin ile boyanarak mikroskopik olarak metastaz varlığı araştırılır. SLN patolojik incelemesi ise daha detaylı değerlendirme gerektirmektedir. SLN biyopsisi yapan cerrah lenf nodülü için ameliyat sırasında patolojik inceleme isteyebilir, metastaz saptanırsa aksiller diseksiyon kararını ameliyat sırasında verebilir. Bu şekilde hastanın ikinci kez ameliyatı gerekmez. Ancak ameliyat sırasında yapılan hızlı inceleme de bazen ciddi tanı sorunları yaratabilir (85).

Patolojik inceleme şu basamaklardan oluşmaktadır: Makroskopik inceleme, intraoperatif değerlendirme, kalıcı kesitler, ve sitokeratin ile immünohistokimyasal (İHK) inceleme.

Makroskopik inceleme

Çıkarılan SLN sayısı, büyüklükleri ve makroskopik özellikleri kaydedilir. Cerrahlar SLN' leri mavi boyayı ve radyoizotopu almalarına göre "sadece mavi", "sadece sıcak", "mavi ve sıcak" olmak üzere 3 gruba ayırır. Bu gruplar birbirlerinden ayrı tutularak incelenmelidir (86). Perinodüler dokular dikkatli bir diseksiyon ile, tercihen kör uçlu forseps kullanarak ayrılmalıdır. Bu işlem için bistüri kullanılması incelenmesi gereken kapsüle, subkapsüler sinüse ve parakapsüler lenfatiklere zarar verebilir (86). Afferent lenfatik kanallar lenf nodülünün tüm kapsüler yüzeyi boyunca yayılmıştır. Histolojik değerlendirmenin amacı dondurulmuş kesitte bile bu kanalların

mikroskopik olarak görülmesini sağlamaktır. SLN' nin dilimlenmesi uzun aksi hizasına paralel olarak yapılmalıdır. Dilimlenme aralığı incelemenin yapıldığı merkeze göre değişmekle beraber, 5 mm' den küçük olan lenf nodülleri iki parçaya bölünmesi, 5 mm' den büyük olan lenf nodüllerinin ise ilk kesit santralden geçecek şekilde 3 mm aralıklarla dilimlenmesi uygun olan yaklaşımdır. Elde edilen bloklardan birbirinin devamı olan 3-4 kesit yapılır. İlk kesitler hematoksileneozin (HE) ile boyanır. İlk kesitte metastaz yoksa, ikinci kesitler HE ile, üçüncü kesitler IHK boyama yöntemi ile boyanmalıdır. Üçüncü kesitte IHK ile boyanan hücrelerin, ikinci kesitteki H&E boyamada tümöral nitelikte olduğu konusunda şüphe varsa, dördüncü kesitte başka olasılıklara yönelik IHK uygulanabilir. Çünkü, kullanılan epitelyal belirleyicilerin SLN' leri içindeki histiosit, plazma hücresi gibi hücrelerde de pozitif boyanma gösterebileceği bilinmektedir (87).

İntraoperatif değerlendirme

İntraoperatif değerlendirme için operasyonun seyrini etkileyecek deneyimli bir patolog görüşüne gereksinim duyulur. Nodülde yapılan incelemede metastaz saptanırsa aksiller disseksiyon yapılır. İnceleme negatif ise disseksiyon kararı, ameliyat sonrasındaki inceleme sonucuna göre verilir. İntraoperatif değerlendirme için "touch imprint sitolojik inceleme", "frozen (dondurulmuş) kesit" ya da "sitokeratin ile hızlı immunoboyama" teknikleri kullanılabilir.

SLN biyopsisinin güvenilirliğini araştıran çalışmalarda; SLN' lerin dondurulmuş kesit ve imprint incelemelerinde sırasıyla % 87, %62 oranında sensitivite, % 100 oranında spesifite (%0 yalancı pozitiflik) saptanmıştır. % 10 oranındaki mikrometastazlar ise parafin kesitlerde saptanmıştır. Bu çalışmaların sonuçları yalancı pozitifliğin hiç olmaması nedeni ile SLN metastazını saptamada intraoperatif dondurulmuş kesit değerlendirmenin güvenilir bir yöntem olduğunu desteklemektedir (87).

İmprint Sitolojik İnceleme

İmprint sitolojik inceleme, operasyon esnasında materyalin kesilmiş yüzünün lama dokundurulması esasına dayanır. Böylece materyalin yüzeyindeki hücreler lam üzerine geçmiş olur. Lam daha sonra boyanarak mikroskopta incelenir. Bu metod SLN'de metastatik odak aranması için kolay ve hızlı bir metoddur. Makroskopik olarak (+) görünen nodüllerde imprint sitoloji doğrulayıcı bir metod olarak kullanılabilir. İmprint sitolojinin (+) olması daha detaylı incelemelerin önüne geçebilir, ancak (-) ya da şüpheli durumlarda frozen kesit endikasyonu ortaya çıkar. Bu teknikte patolog deneyimi oldukça önemlidir. Özellikle obez hastalarda nodülün yağlı görüntüsü makroskopik incelemeyi etkiler. Bu gibi durumlarda imprint inceleme nodal dokuyu ayırtılabilmektedir. Aynı durumda dondurulmuş kesit almak ise teknik olarak güçtür (86). İmprint sitolojik inceleme metodunun sensitivite ve spesifitesinin, dondurulmuş kesite göre düşük olduğu rapor edilmiştir. Cserni (88) imprint sitolojik inceleme ile %17' lik yanlış negatiflik oranı rapor etmiş, ancak bu oranın, örnek yüzeyin geniş ve iyi seçilmiş olması ile düzeltilebileceğini belirtmiştir. Rubio (89) ise çalışmasında imprint sitoloji ile % 98,2' lik doğruluk oranı bildirmiştir.

Dondurulmuş kesit (frozen) incelemesi

Dondurulmuş kesit, nodülün yapısını incelemeyi olanaklı kılar. Kesit alınırken doku kaybı olmamasına dikkat edilmelidir. Teorik olarak alınan kesitlerde düzeltme yapılması metastaz odaklarının atlanmasına yol açabilmektedir. Bazı patologlar dondurulmuş kesit incelemeyi, doku kaybı olması ve yüksek yalancı negatiflik oranı nedeni ile tercih etmezken, Turner (90) ve Roda (86) yaptıkları çalışmalar sonucunda dondurulmuş kesitler iyi alındığı takdirde mikrometastazların belirlenme şansının düşmediğini belirtmişlerdir. Dondurulmuş kesit almak için hazırlanan blokların kesit alınacak yüzeylerinin düz olmasına dikkat edilmelidir. Dondurulmuş kesitte bazı zorluklarla karşılaşılabilir. Özellikle nodüler dokunun yağlı infiltrasyonunun varlığında imprint sitolojik

inceleme yapılması daha uygun olabilir. Dondurma işlemine bağlı vasküler kanallarda kanser hücrelerini taklit eden atipik endotel hücreler gibi bozukluklarda ise teşhis kalıcı kesitler ile konulmalıdır (78). Dondurulmuş kesit inceleme tekniğinin kullanıldığı çalışmalarda % 5,5- 43 arasında yanlış negatiflik oranları bildirilmiştir (91).

Sitokeratin ile Hızlı İmmunoboyama

Dondurulmuş kesit (-) ya da şüpheli bulunan vakalarda yararlı olabilir ve hatta frozen kesit sensitivitesini arttırabilir. İlk defa Veronesi ve arkadaşları (4) tarafından tanımlanan metod, operasyon esnasında dondurulmuş kesitler üzerinde uygulanabilir. Metodun klinik değeri henüz tam olarak yerleşmemiştir.

Kalıcı histolojik kesitler SLN'lerin histolojik olarak nasıl incelenmesi gerektiği konusunda tam bir fikir birliğine varılamamıştır. Kesit sayısı ve bloğun neresinden alınacağı konusu belirsizdir. Meyer'e (14) göre, nod içinde metastaz saptayabilmek; kesitlerin kalınlığına, kaç kesit alındığına, kesitlerin hangi aralıklarla alındığına ve tümör çapına bağlıdır. Lenf nodüllerinin patolojik incelemesinde en ucuz yöntem makroskopik olarak incelemektir. Bu negatif ise, bloğun her yüzeyinden bir kesit incelenmelidir. Bu da negatif ise sistemik seri kesit alınması işlemine geçilmelidir. En iyi inceleme için çeşitli modeller öne sürülmüştür. Sadece bir bölümü gösteren kesitler incelendiğinde yanlış negatiflik oranı %20 ve daha fazla olmakta, daha çok bölgeyi temsil eden kesitlerde ise oran %2' lere düşmektedir. Turner (92) ve arkadaşları doku bloğundan 40 mikron (ya da 100 mikron) aralıkla en az iki seviyeden kesit alınmasını tavsiye etmektedirler. Sitokeratin ile (İHK) immunohistokimyasal inceleme SLN incelemesinde değeri belirlenmemiştir, ancak çoğu araştırmacı bu tekniğin yüksek sensitivitesi olduğunu SLN' nin doğru bir şekilde incelenmesi için İHK yöntemini kullanmak gerektiğini savunmaktadır. Özellikle invaziv lobüler karsinoma ait mikrometastazlarda, tümör hücreleri ayrı ayrı durdukları ve küçük boyutlu oldukları için bunları standart H&E boyalı lamlarda saptamak çok zor olmaktadır (85, 93, 94). Birden fazla histolojik seviyenin incelenmesi ve İHK kullanılması evre artışına (N0'dan N1' e gibi) ya da daha önce farkedilmeyen tümörün belirlenmesine (vakaların %33'ünde) sebep olmaktadır (95). Turner ve arkadaşları (86) bu metod ile evre artış oranını %14.3 olarak vermiştir. Çalışmalarda değişik sitokeratinler kullanılmıştır. Literatürdeki çalışmalara rağmen İHK uygulamasına karşı olan gruplarda bulunmaktadır. ABD' deki Cerrahi Patoloji Laboratuvarları Direktörleri Birliği, lenf nodülü incelemelerinde İHK uygulamasının mecburi olmadığını belirtmiştir (85).

Nisan 2001 'de Philadelphia' da yapılan konsensus toplantısında da İHK uygulamasının mecburi olup olmaması konusundaki tartışmasında kesin sonuca varılamamıştır (71). Sonuç olarak halen bu metodun gerekli bilgiyi verip vermediği ve ek H&E kesitlerinin yerini alıp almayacağı kesinleşmemiştir.

Moleküler yöntemler

SLN'de İHK yöntemle bazı mikrometastazların yakalanamadığı ve bu metastazlarda hassas bir yöntem olan revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu yönteminin kullanılabileceği bilinmektedir (85). Selim epitel inklüzyonların bulunması reaksiyonun pozitif çıkmasına neden olmaktadır. Yanlış pozitif sonuçların önlenmesi için kontaminasyon ve çapraz reaksiyon yönlerinden önlem alınmalıdır (96). Yöntemin klinik yönden duyarlılığı belirsizdir.

POSTOSTOPERATİF KOMPLİKASYONLAR

ERKEN KOMPLİKASYONLAR

- Akciğer problemleri
Enfeksiyon

- Cilt nekrozu Seroma
- Sinir kesilmesi

GEÇ KOMPLİKASYONLAR

- Lenfödem
- Post mastektomi ağrı sendromu
- Diğer

- AKCİĞER PROBLEMLERİ

Atelektazi

Postoperatif dönemde en sık rastlanan akciğer komplikasyonudur. Sebep, sıklıkla postoperatif dönemde göğüse yapılan sıkı bandajdır. Artık bu yöntemin yara altında sıvı toplamasını azaltmadığı anlaşılmış ve terk edilmiştir (97, 98).

Pnömotoraks

Daha çok radikal mastektomi sırasında ince uçlu aletlerle interkostal aralıkta kanama kontrolü yaparken, parietal plevranın delinmesi sonucu oluşur. Tek taraflı olarak gelişir ve ameliyat sonrası dönemde solunum güçlüğü ile ortaya çıkar. Tedavisi, hastanın ciddi solunum sıkıntısı varsa kapalı toraks drenajı ile sağlanır. Genellikle akciğer ekspansiyonu hızla gelişir ve tüp 2-3 günde çekilir (97, 98, 99).

- Enfeksiyon

Meme ameliyatları esas olarak temiz ameliyatlar olarak kabul edilir ve antibiyotik tedavisi gerektirmez (100, 101). Aksiller diseksiyonundan sonra enfeksiyon görülme oranı % 5,6- 14,2 arasında değişmektedir (101). Profilaktik antibiyotik kullanımı enfeksiyon görülme oranını düşürmektedir (100). Erken olarak en çok stafilokok ve streptokoklara rastlanmaktadır. Bunlar daha çok sellülit ve kısmen de apseye neden olurlar. Enfeksiyona hazırlayıcı etken olarak, sıvı birikimleri, yarada ayrılma, ameliyat alanının uzun süre açıkta kalması, beslenmesi sınırlı olabilen ince cilt flepleri, aksilla çevresinde lenfatik drenajın bozulmuş olması, ileri yaş, diyabet, beslenme bozukluğu ve konak savunma mekanizmalarında olabilecek bozukluklar yer almaktadır (2, 99, 102, 103, 104).

Aynı hastada girişim sayısı arttıkça enfeksiyon olasılığı da artmaktadır. Bunlarda profilaktik antibiyotik kullanılabilir. Radyoterapinin enfeksiyon oranını % 15-28 arttırdığı bildirilmektedir. Radyoterapi özellikle kolda ödemi artırdığı için önemlidir. Sellülit tipinde olan enfeksiyon antibiyotik (penisilin, sefalosporin) ve ıslak ılık pansumanlarla tedavi edilebilir. Tedavide uygun antibiyotik seçimi ve kol elevasyonu etkin olmaktadır (105, 106). Eğer apse oluşmuşsa, mutlaka drene edilmelidir (104, 107). Meme ameliyatları sonrası ortaya çıkan enfeksiyon ciddi bir problemdir. Enfeksiyon cilt nekrozu ve kolda lenfödeme yol açabilmektedir. (100, 101).

• Cilt Nekrozu

Mastektomi sonrası cilt nekrozu % 8'den % 60' lara varabilen oranlarda görülebilen ve ciddi morbiditeye yol açabilen bir komplikasyondur. Bu durum, yara iyileşmesinin iyi olmaması sonucu, enfeksiyon, fibrozis, kol ödemi, omuz hareketlerinde kısıtlılık ve hastanede yatma süresinin uzaması gibi sonuçlara yol açabilmektedir (98, 102, 107, 108).

Neden olarak cilt fleplerinin ince olarak hazırlanması, ameliyat sonrası flepler üzerine sıkı bandaj, yaranın gergin olarak kapatılması, diyabet, şişmanlık, ileri yaş ve pıhtılaşma anomalileri sayılabilir (101). Jolly ve Viar vertikal insizyonların transvers insizyonlara göre 4 misli daha fazla nekroz eğilimli olduklarını ortaya koymuşlardır (109).

Nekroz daha çok üst kesimde görülür. Bu, muhtemelen alt bölgenin superior epigastrik arterden kanlanması ve iyi beslenmesi ile ilgilidir. Ölü dokuların eksizyonu ve cilt grefti konulması enfeksiyonu ve seyrek olan lenfatik kanalların fibrozunu önler.

- **Seroma**

Ameliyat sahasında cilt altında sıvı toplanması çok sık görülen bir komplikasyondur. Diseksiyon sırasında bazı lenf yolları açılmakta ve lenf sıvısı sızmaktadır. Sızan lenf sıvısı aksilla başta olmak üzere, fleplerin yapışmasının güç olduğu boşluklara birikmektedir. Genelde postoperatif ilk iki hafta içinde seroma birikmektedir, sonra ki iki üç haftalarda stabil kaldıktan sonra rezorbe olmaya başlar (110). Mastektomilerden sonra en çok görülen komplikasyon olup, klinik olarak bulunan ve hastayı rahatsız eden seroma insidansı % 4,2 iken, ultrasonografi yardımı ile bulunan ise % 92'lere ulaşmaktadır (111).

Pozitif lenf bezi varlığı, şişmanlık ve ayrıca Rauch ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada çıkarılan lenf nodu sayısı seroma gelişiminde etkili olduğu gösterilmiştir (100, 112).

Özellikle enfeksiyona zemin hazırlaması, lenfödeme neden olması, fleplerin beslenmesini etkilemesi ve radyoterapi gibi yardımcı tedavilerin yapılmasını geciktirmesi açısından önemlidir (101).

Aksiller diseksiyon sırasında kesilen lenfatik kanalların dikkatli bağlanması aksiller çukurda lenf toplanmasını azaltacaktır. Ameliyat sırasında aksillanın lateral tarafında aksiller ven civarında yağlı dokuların bağlanması ile kısmen önlenabilir.

Seroma oluşumunu önlemek amacıyla aspiratif drenler kullanılmakta ve bu drenler günlük debi 30 cc oluncaya kadar alınmamakta, böylece bekleme süresi 7-14 güne kadar çıkabilmektedir. Ayrıca dren, hastanın günlük aktivitesini sınırlamakta ve enfeksiyon riskini artırmaktadır. Eğer, dren alındıktan sonra haftada iki defa aspire edilmesine karşın günlük miktar 150 cc den fazla ise yeniden drenkonulabilir.

Seroma ile drenaj miktarı veya süresi, postoperatif kol hareketleri, veya aksillaya tek veya multiple dren kullanımı arasında bağlantı yoktur (100, 102, 113, 114).

- **Sinir Kesilmesi**

Torasikus longus siniri mastektomi sırasında korunmalıdır. Sinirin kesilmesi skapula alata oluşmasına neden olur (105, 115, 116).

Lateral pektoral sinirin kesilmesi ile pektoralis majör kas atrofisi yapar. Kas çekilme işlemini kaybeder. Torokodorsalis latissimus dorsinin siniri olup kesilmesi omuz ve kol hareketlerini etkilemesi dışında önemli bir sorun yaratmaz.

Bazı cerrahlar sinir kesilmesinden kaçınmak amacıyla ameliyat sırasında siniri stimüle ederek koruma yöntemini benimsedikleri için, uzun etkili kas gevşeticiler kullanmamaktadır.

- **Lenfödem**

Aksiller diseksiyon sonrası lenfödem insidansı % 2-32 bildirilmiştir (117, 118, 119, 120, 121, 122, 123). Lenfödem varlığını saptamak için en sık kullanılan yöntem kol, ön kol çevresi ve el sırtında çukur bırakan ödem varlığıdır (120). Kontrol grubunda iki kol arasında % 20 kadar çap farkı saptanmıştır. Lenfödem için anlamlı 2-2,5 cm' den büyük değer bulunmasıdır.

Uygulanması daha zor fakat daha anlamlı sonuç veren diğer bir yöntem ise iki kol arasında hacim farkıdır (118, 123). Burada ise aradaki farkın 150 cc' den fazla olması anlamlıdır.

Lenfödem erken veya geç dönem ortaya çıkabilir. Erken dönemdekiler genelde teknik hatalara bağlı olup kolun yükseğe kaldırılması, sarılması ve omuz hareketlerinin normal hale gelmesi ile kendiliğinden geçer. Geç dönemdekiler ciddi bir sorun olup tedavisi son derece zordur.

Oluşumu hakkında değişik düşünceler vardır. Tromboflebitin etken olduğunu bildirenler yanında, aksiller ven tıkanması veya azalmış venöz dönüş, lenf kanallarının obstrüksiyonu sonucu stazından ve destrüksiyonundan dolayı da gelişebileceği iddia edilmektedir. Ayrıca, kolun distal kesiminde venöz sistem ve lenfatik sistemler arasında bağlantılar vardır. Normal koşullarda işlev dışı olan bu sistem, ameliyat sonrası drenaj yönünden önem kazanır. Lenfatiko-venöz sistemin kişiden kişiye çok farklı olması ve bazılarında yetersiz olması lenfödemin açıklanmasında önem kazanır (112, 119, 124). Ayrıca yapılan bazı çalışmalar da, aksiller diseksiyon sonrası arteriyel akımın arttığını da göstermiştir. Lenfödemi olan hastalarda artmış olan arteriyel akım, sempatik tonusun kaybına bağlanmıştır (120).

Lenfödemin yaş ile ilişkisi ise, oluşma riski 60 yaş altı % 7 ve 60 yaş üstü ise % 25 olarak bildirilmiştir (89). Başka çalışmalarda ise bağlantı kurulamamıştır (120, 123). Obezite lenfödem oluşumunu anlamlı bir şekilde artırdığını bildirilmiştir (123).

Aksiller diseksiyon ve koltuk altı radyoterapi beraber uygulanması, bunların tek başına uygulanmasına kıyasla, lenfödem insidansını 3-7 kez artırmaktadır (101, 117, 121, 123, 125).

Lenfödem varlığı çoğu vakada yapılan operasyona bağlıdır. Veronesi ve arkadaşları radikal mastektomi sonrası lenfödem insidansını % 6,6 ve lumpektomi+ aksiller diseksiyon sonrası ise % 3,1 olarak bildirmişlerdir (122).

Aksiller diseksiyon yapılmayan hastalarda lenfödem insidansı % 0-3, Level I-II lenf nod diseksiyonda ise % 2,7-9,4 ve Level III diseksiyon da ise % 4,8-16 olarak bildirilmiştir (117, 119, 121). Lenfödem insidansını lenfadenektomi tekniği de etkilemektedir. Aksiller veni çıplak bir biçimde diseke etmek, pectoralis minör kasını ayırarak veya oblik kesiler, transvers veya vertikal kesilere nazaran lenfödem insidansı artırmaktadır (121, 126).

Mastektomi geçiren hasta, girişim yapılan kesimdeki el ve kola son derece dikkat etmesi gerekir. Özellikle o koldan kan alınması, enjeksiyon gibi işlemlerden kaçınılması gerektiğini vurgulanmalıdır.

- **Donmuş Omuz / Hareket Kabiliyetinin Azalması**

Donmuş omuz erken mobilizasyondan kaçınılarak ve genellikle fizik tedaviyle önlenabilen ender fakat tedavi edilmesi zor bir komplikasyondur. Hareket kabiliyetinin azalması insidansı % 0-10 arası değişir (116, 121, 127). Bir yıllık takipte omuzdaki hareketlerin (abdüksiyon, addüksiyon, rotasyon, fleksiyon) 20 dereceye kadar azalması ameliyat öncesi fonksiyonla kıyaslandığında insidansı %19' dur (101). Başka bir çalışmada bir yıllık takipte hastaların %17' sinde omuz hareketinde 15 derece yada daha az bir azalma olmuştur ve sadece % 4' ünde 15-30 derecelik hareket azalması olmuştur. Genelde radyasyon alan hastalarda radyasyon dozu arttıkça hareket kabiliyeti azalır (116). Daha önce belirtildiği gibi hasta kısmen egzersiz yapmak için iyi motive edilirse, omuz hareketlerini kısıtlayıcı giysilerin terkedilmesi, bu komplikasyonu önler.

- **Postmaktektomi Ağrı Sendromu**

Aksiller diseksiyon esnasında interkostobrakial sinirin kesilmesine bağlı olarak hastaların % 4-22'si kronik uzun süreli ağrı hisseder (101, 116, 127, 128, 129). Operasyondan kısa bir süre sonra meydana gelen bu ağrı, hastaların %84' ü aksillada, % 74' ü kolun medial kısmında, % 58' i ise göğüs duvarında lokalizedir (129). Zaman içinde azalmayan ağrı, hareket ile şiddeti arttığından, hasta kol hareketlerini kısıtlı tutmaktadır. Buna rağmen hastaların sadece % 25'inde analjezik gerekmektedir. Bazen kesilen sinir ucunda nörinom gelişir. Tedavi olarak enjeksiyon veya nörinomun çıkartılması denenebilirse de başarılı olma şansı düşüktür. Bu nedenle, aksiller diseksiyon sırasında zor da olsa siniri korumak için azami gayret gösterilmelidir. Yapılan bir

Çalışmada lenfödem komplikasyonu gelişmiş hastalarda, postmastektomi ağrı sendromu daha sık görölmektedir(101).

- **Ağrılı Lenfatik Oklüzyonu**

Ağrılı lenfatik oklüzyonlar aksiller nod biyopsisini veya temizlenmesini takiben aksillada omuz hareketlerini kısıtlayıcı palpabl gergin bantlarla birlikte omuz ve dirsek hareketlerinin aşırı ağrılı olması olarak tanımlanmışlardır (118). İlk ameliyatı takiben 4-6 hafta içinde ortaya çıkabilir ve biyopsi ile, genel anestezi altında bantların bölünmesiyle ve takiben fizik tedavi ile iyi bir şekilde tedavi edilebilir. Biyopsi, lenfatik oklüzyonun tümörden kaynaklanmadığını gösterir. Bu, kısmen aksiller cerrahiye takiben lenf stazına bağlıdır fakat lenfödemden uzaktır. İnsizyon planlanmalıdır, böylece suture edildiğinde aksiller kıvrıma girmez.

- **Diğer Komplikasyonlar**

Aksiller diseksiyonun diğer komplikasyonları ven tromboflebiti ve yüzeysel ven flebitidir. Bunlar bütün hastalarda % 0-3 oranında görölen minör komplikasyonlardır (110, 121). Bu insidans, ameliyat esnasında aksiller ven görünmediğinde artar.

Özetle deneyimli cerrahlar tarafından tedavi edilen hastalarda tüm komplikasyonların oranı çok düşüktür. Ölçülebilen ödem olabilse de, görölebilen ödem insidansı % 1' in altındadır. Göğüs ağrısı aksiller diseksiyonundan çok mastektomiye bağlıdır ve hareket kabiliyetinin kazanılması, normal aktiviteye dönüş beklenir. Ameliyat sonrası 8. günden sonra egzersizlere başlanır ve 6 hafta içinde hastanın tüm hareket kabiliyetine kavuşması beklenir.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada son dört yıl (2011 Ocak-2015 Ocak) içinde erken evre meme kanserli ve klinik olarak aksillası negatif olan hastalar üzerinde metilen mavisi ve kombine teknik ile yaptığımız sentinel lenf nodu çalışmasının sonuçları değerlendirilmektedir.

Cerrahi Polikliniğinden meme kanseri tanısı ile cerrahi tedavi amacı ile kliniğimize yatırılan meme kanserli klinik olarak aksillası negatif olan 131 kadın hasta üzerinde yapılmıştır. Çalışma grubuna alınan hastaların tümüne, operasyonun başında 5 cc %1 lik metilen mavisi subareolar dört kadrana enjekte edilmiş ve bu hastaların 47 tanesinde sabah dört kadrana radyoizotop madde yapıp intraop gamaprob kullanılarak kombine teknik uygulanmıştır.

Yaklaşık 5 dakika bekleme süresinin ardından aksillada ön koltuk altı çizgisi üzerinde kıl çizgisi bitim yerinde 2 cm lik insizyon yapılmış ve mavi boyalı lenf nodları bulunarak eksize edilmiştir. Patolojik sonuç geldikten sonra oluşan kavite hemostazı takiben yara primer kapatılmıştır.

Çıkarılan lenf nodları operasyon anında frozen tekniği ile histopatolojik olarak değerlendirilmiş. Metastaz saptanan lenf nodları pozitif olarak kabul edilmiş ve akabinde hastalara aksiller diseksiyon uygulanmıştır. Negatif sonuç alındığında aksiller diseksiyon yapılmamış ve kesin patolojik sonuç beklenmiştir.

Operasyon anında frozen section ile incelenen materyal kesin histopatolojik değerlendirmek için parafin kesitlerde incelenmek üzere gönderildi ve pozitif sonuç alınan hastalar daha sonra çağrılarak level I-II aksiller diseksiyon yapılmıştır.

Hastalar lenf nodu tutulumu olan ve olmayan şeklinde iki gruba ayrıldı. Hastaların demografik özellikleri ve histopatolojik sonuçları hasta kayıtlarından ulaşılarak not edildi ve iki grup arasında karşılaştırıldı.

Klinik olarak aksilla negatif erken evre meme kanserli hastalarda yapılan sentinel tutulumuna göre prognozu etkileyen faktörleri (yaş, hormon reseptör durumu, grade, tümör çapı, histolojik alt tip, tümör lokalizasyonu) axiller lenf nodu tutulumu üzerine etkisi değerlendirildi.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanı sıra niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise student- t, Mann Whitney U ve lojistik regresyon testi; iki yüzde arasındaki farkın önemlilik testi kullanıldı. Sonuçlar % 95' lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Bu çalışma, yaş ortalaması 55.47 ± 10.72 (31-79) olan 131 kadın hasta üzerinde yapılmıştır. Tümörlerin 66 tanesi (%50.4) sol, 65 tanesi (%49.6) sağ yerleşimli idi. Tümörlerin 83 tanesi (%63.4) üst dış kadranda, 7 tanesi (%5.3) alt dış kadranda, 20 tanesi (%15.3) üst iç kadranda, 14 tanesi (%10.7) alt iç kadranda, 7 tanesi (%5.3) retroareolar yerleşimliydi.

Tümör büyüklüğü ortalama 31.38 ± 3.02 mm (5-100 mm) olarak bulunmuştur. T1 tümör sayısı

31 olup %23.6, T2 tümör sayısı 72 olup %54.9, T3 tümör sayısı 23 olup %17.5 ve DCIS olgu sayısı 5 olup %3.8 olarak değerlendirildi. Hastaların 105 tanesi (%80.2) invazif duktal karsinom, 17 tanesi (%13) invazif lobüler karsinom, 4 tanesi (%3,1) diğer karsinom olguları (apokrin karsinom, medüller karsinom, metaplastik karsinom), 5 tanesi (%3.8) tanesi ise yüksek gradeli DCIS olgularıydı.

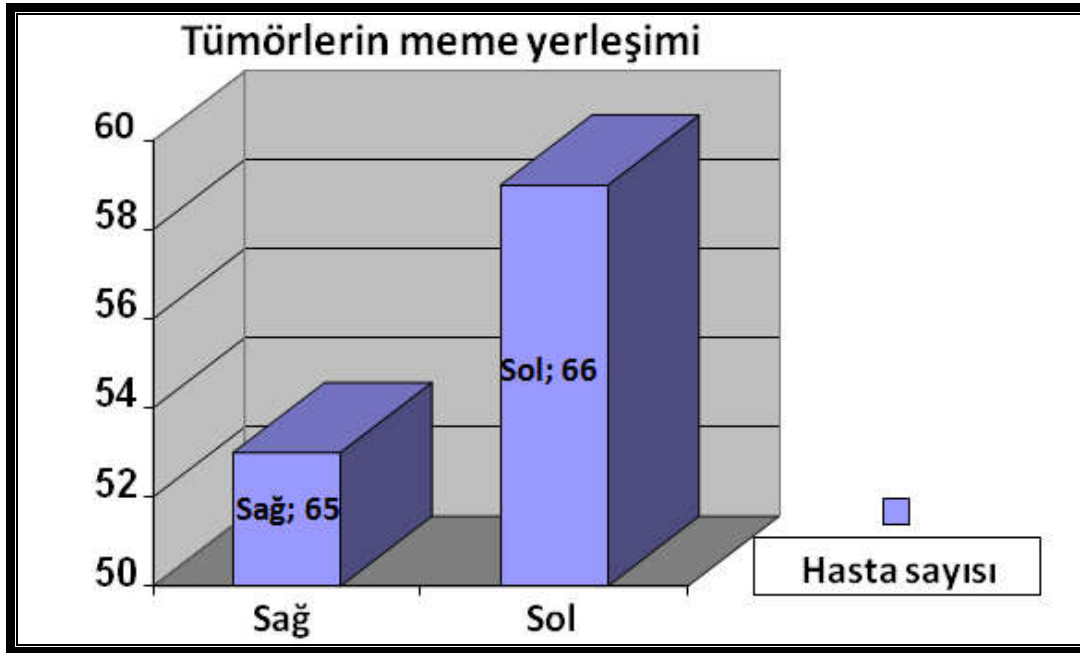
SLN pozitif bulunan 58 hastaya (%44.6) aksiller diseksiyon uygulanmıştır. Aksiller diseksiyon uygulanan hastalarda bulunan pozitif lenf nodu sayısı ortalama 2.48 (1-5) olarak tespit edilmiştir. Bu olgular içinde en az bir en fazla ise 5 lenf nodu pozitif olarak bulunmuştur. Progesterone reseptör 81 (%61.8) hastada pozitif saptanırken 50 (%38.2) hastada negatif saptanmıştır. Cerb-B2 reseptörü 98 (%74.8) hastada negatif saptanırken 33 (%25.2) hastada negatif saptanmıştır. Yapılan sentinel lenf nodu biyopsisinde toplamda 58 hastada aksiller tutulum pozitif olarak değerlendirilirken 73 hastada negatif olarak değerlendirilmiştir.

Hastaların evrelerine baktığımızda 30 hasta (%22.9) evre I, 50 hasta (%38.1) evre II, 46 hasta (%35.1) evre III, ve 5 hasta (%3.8) DCIS olarak tespit edilmiştir. Evre III hastalar başlangıçta aksilları klinik olarak negatif olan hastalar olup, SNL pozitif olarak bulunmuş ve aksiller diseksiyon uygulanmış hastalardır.

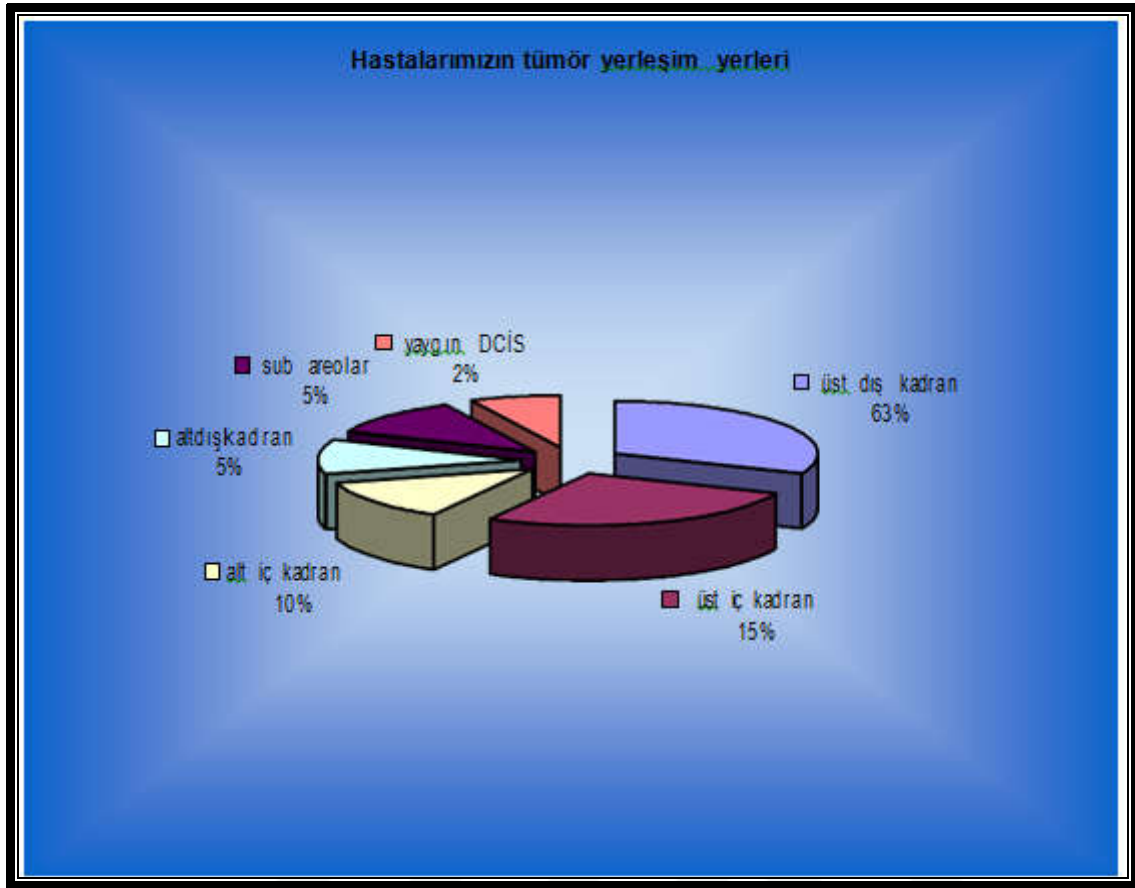
SNL uygulaması, 84 hastada (%64.1) subareolar metilen mavisi, 47 hastada (%35.9) ise kombine teknik (metilen mavisi + intraop gamaprob) uygulanmıştır.

Çalışmada 78 hastaya meme koruyucu cerrahi (mkc) (%59.5), 26 hastaya simple mastektomi (%19.8) ve 26 hastaya modifiye radikal mastektomi (%19.8) yapılmıştır. Çalışma boyunca 58 hastada (%44.2) yapılan frozen sonucu pozitif olarak değerlendirilmiş ve bu hastalara aksiller diseksiyon uygulanmıştır.

Yapılan lojistik regresyon analiz sonuçlarından tümör çapı ve grade bağımsız risk faktörü olarak saptandı. Yapılan istatistiksel analizde T3 tümörlerde T1 ve T2 ye göre, Grade 3 tümörlerde Grade 1 ve 2 ye göre anlamlı yüksek lenf nodu metastazı saptandı (Sırasıyla p:0032, p:0029). Hastaların bulguları **Tablo 1** ve **Grafik 1-9** arasında gösterilmiştir.

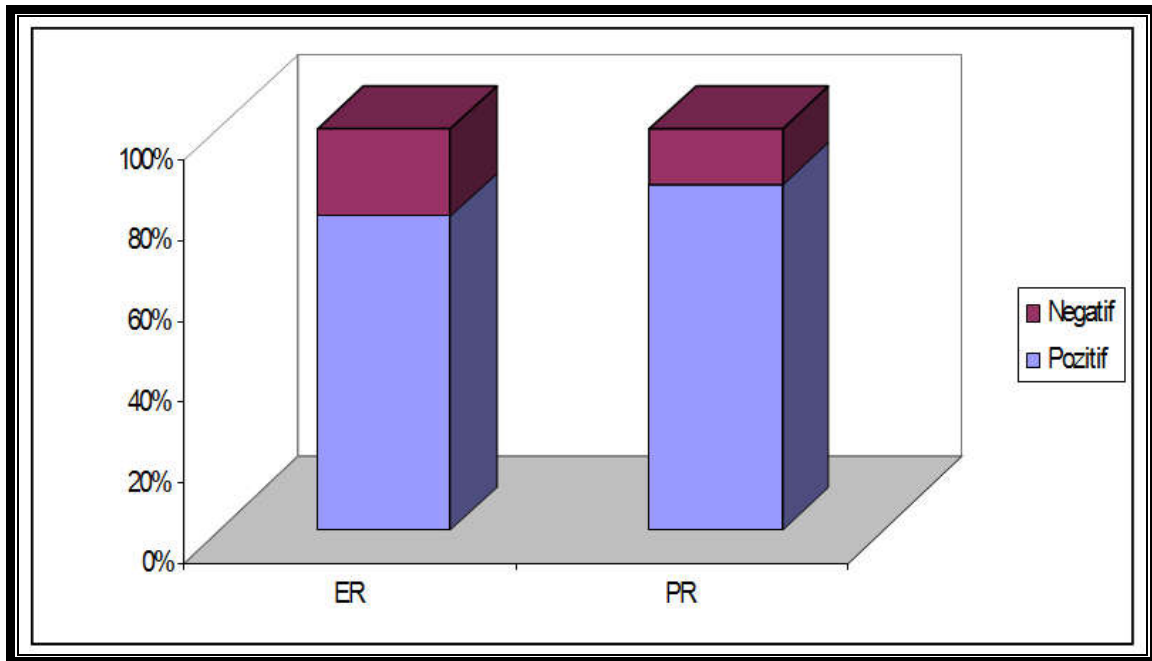


Grafik 1: Tümörlerin meme yerleşimi.

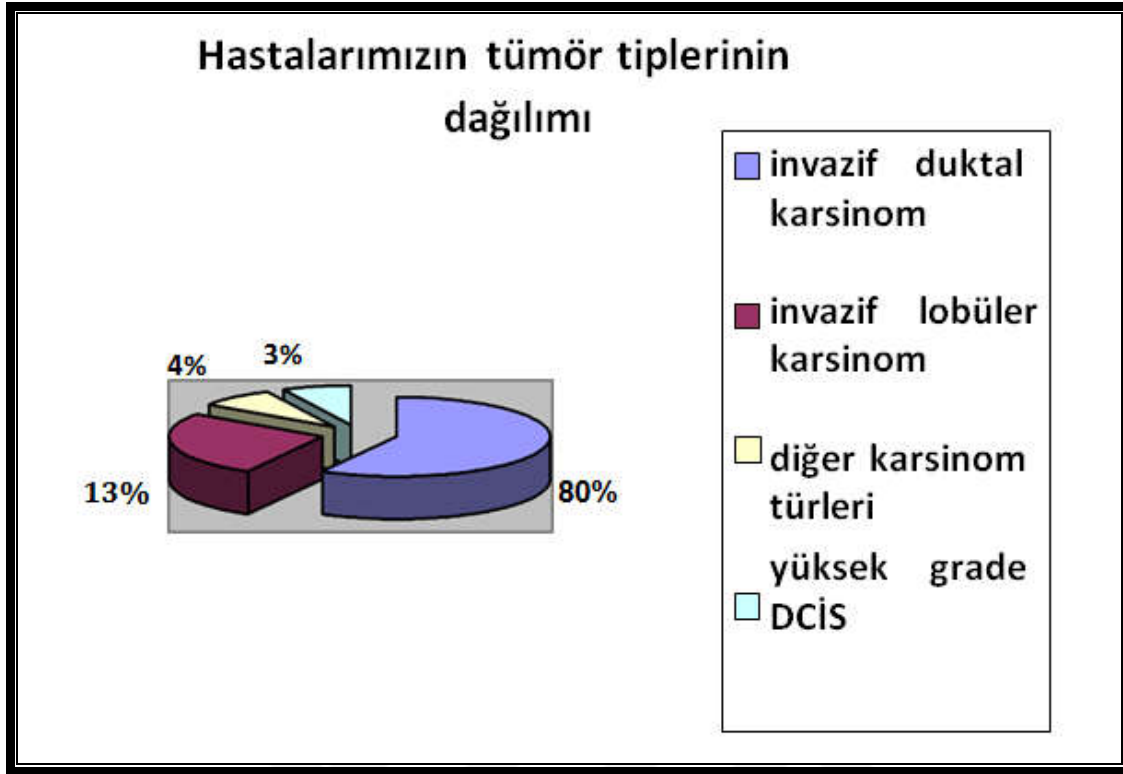


Grafik 2: Hastaların tümör dağılımı

Östrojen reseptör pozitifliği 86 hastada % 65.6 ile pozitifken 45 hastada % 34.4 ile negatif saptandı. Progesterone reseptör pozitifliği 81 hastada % 61.8 ile pozitif saptanırken 50 hastada % 38.2 ile negatif saptandı. Cerb-B2 reseptörü 98 hastada % 74.8 ile negatif saptanırken 33 hastada % 25.2 ile pozitif saptandı.

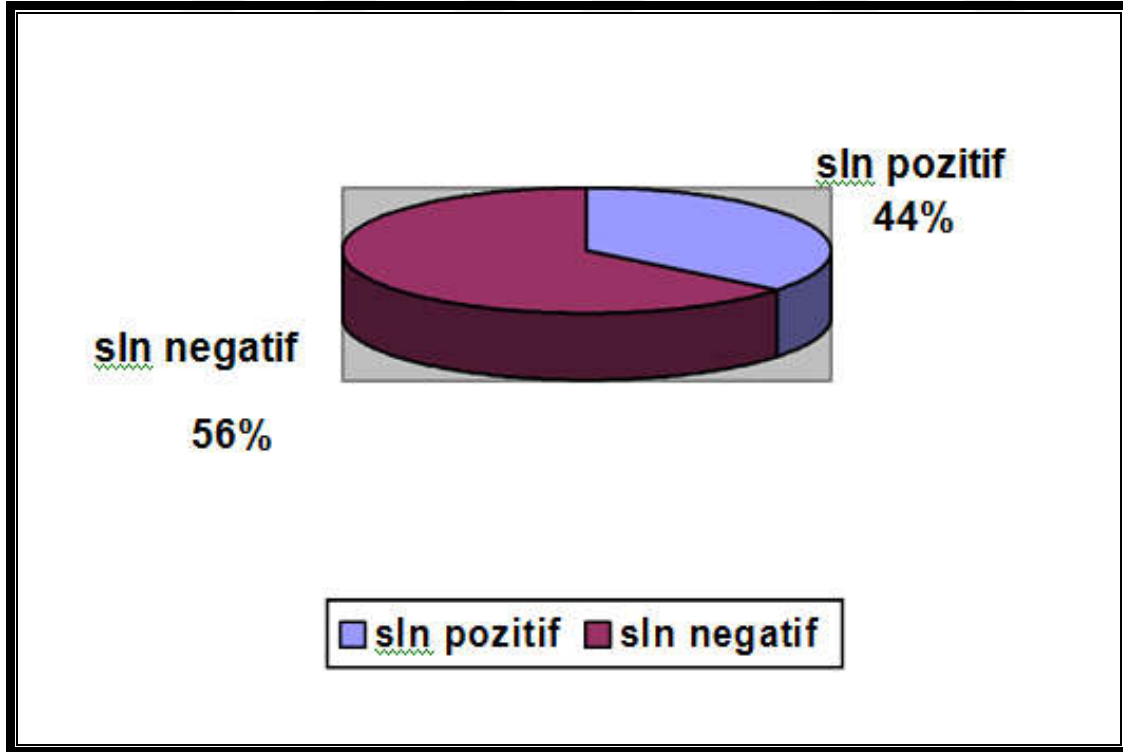


Grafik 3: ER ve PR dağılımları



Grafik 4: Tümörlerin histolojik dağılımı.

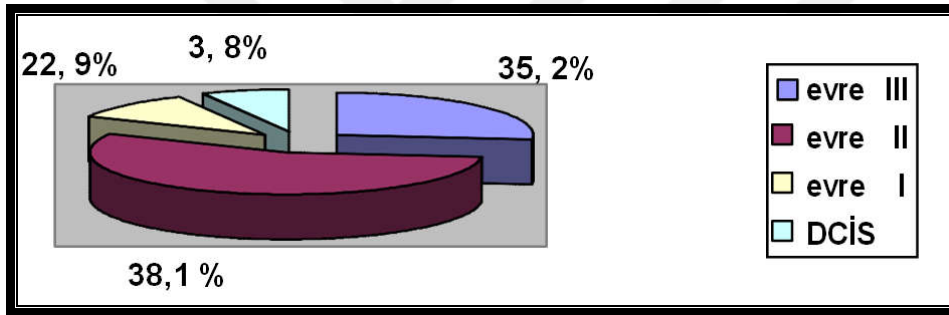
SLN DEĞERLENDİRİLMESİ



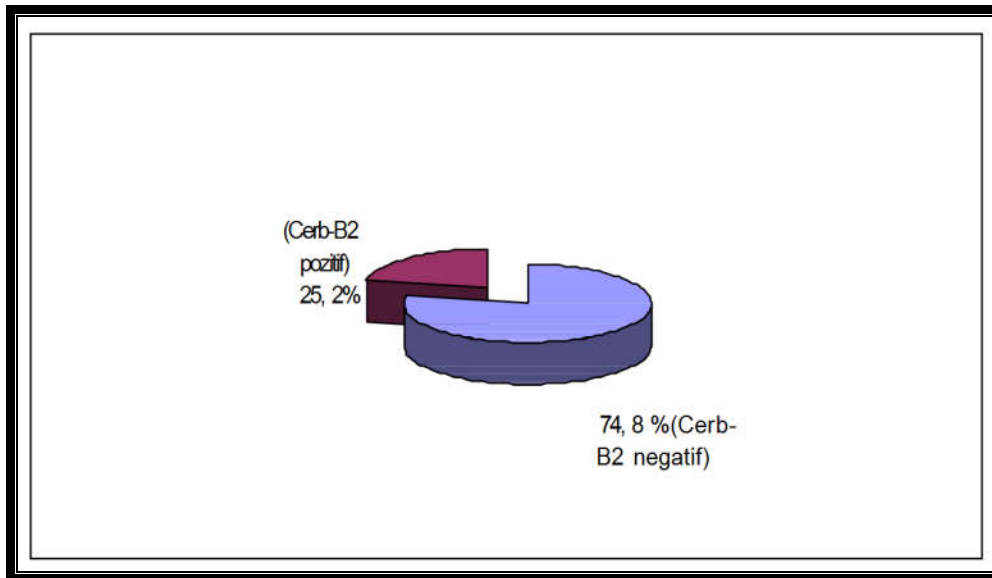
Grafik 5: SLN'nin patolojik değerlendirilmesi

SLN POZİTİF HASTA SAYISI	ÇIKARILAN LENF NODU SAYISI
27	1
16	2
10	3
2	4
3	5
TOPLAM=58	

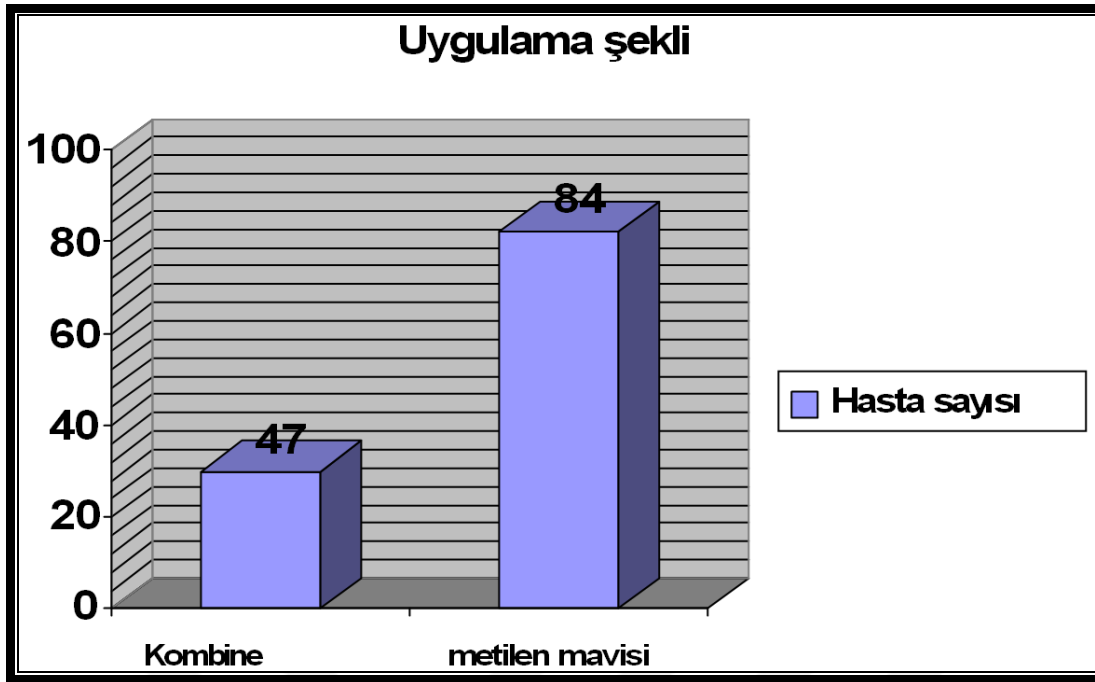
Tablo 1: SLN pozitif olan aksillada bulunan lenf nodusayısı



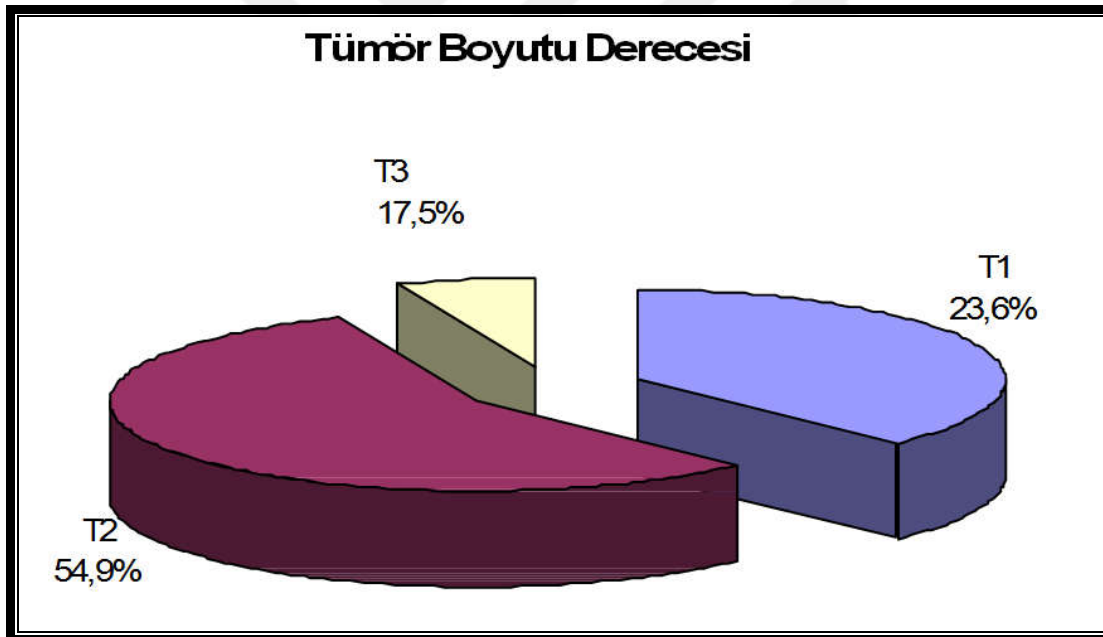
Grafik 6: Tümörlerin evreleri



Grafik 7: Cerb-B2 dağılımı.



Grafik 8: Metilen mavisi enjeksiyon şekli ve kombine(metilen mavisi + gama prob) şekli.



Grafik 9: Tümör boyut sınıflaması.

TARTIŞMA

Meme kanseri sık görülen, sürekli artış gösteren bir hastalıktır (1). Meme kanserinin prognozunun belirlenmesinde ve uygulanacak tedavi protokolünün seçiminde en önemli faktör aksiller lenf nodlarının durumudur. Aksiller lenf nodlarında histolojik incelemede saptanan metastatik tutulum primer meme kanserli hastalarda en güçlü prognostik faktördür (91). Bu nedenle uzun süredir aksilla disseksiyonu meme kanserinin cerrahi tedavisinin ayrılmaz bir parçası olmuştur.

Meme kanserinin tek bir hastalık gibi değil, farklı seyir ve prognoza sahip, aynı zamanda farklı patolojik süreçlerin birleşimi şeklinde değerlendirilmesi gerektiği görüşü giderek yaygınlık kazanmaktadır. Uzun süreli sağkalım, esas olarak sadece erken tanıyla değil tümörün davranışı ve malignite potansiyeli ile belirlenmektedir.

Cinsiyet, yaş, genetik durum gibi etyolojik faktörlerden korunmak mümkün olmadığından hastalığın erken dönemde teşhis ve tedavisi önem kazanmaktadır, bu nedenle meme kanseri için değişik tedavi modelleri geliştirilmiştir. Bu nedenle, hastalığın doğal seyrini önceden tahmin edebilen, en elverişli tedavi planını saptamaya izin veren ve hastalığın geleceğini değerlendirebilen prognostik işaretleyicileri ortaya koymak çok önemlidir.

Meme kanseri için uzun süreli sağkalıma etki eden faktörler birçok çalışmada gösterilmiştir (91,92). Bunların içinde aksiller lenf nodu tutulumu, tümör boyutu, grade ve yaş gibi prognostik faktörler hala güncelliğini korumakta, aksiller lenf nodu tutulumu varlığı ve sayısı meme kanserli hastalarda en değerli prognostik faktör olarak kabul edilmektedir (93,94).

Hasta yaşı, hastalısız ve genel sağkalım üzerine önemli, bağımsız prognostik faktör olarak değerlendirilmektedir (95, 96). Genç yaşta; ER negatifliğinin, c-erbB-2 pozitifliğinin, aksiller lenf nodu invazyonunun ve yüksek grade varlığının daha fazla olduğu, bu nedenle genç yaşta cerrahi sonrası lokal kontrolün bu faktörler ile ilişkili olduğu belirtilmiş, genç yaşın lokal kontrol üzerine olumsuz etkisi olduğu vurgulanmıştır (97, 100).

Bu değerlendirmeleri destekler şekilde Thomas ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada meme kanserli hastalar <46 yaş ve >69 yaş olacak şekilde gruplandırılmış, ER pozitifliği, nod negatifliği ve uzun dönem hastalısız dönemin >69 yaş olanlarda daha fazla olduğu, bu yüzden de ileri yaşta meme kanseri prognozunun daha iyi olduğu vurgulanmıştır (97). Pierga ve arkadaşları da yaşlı hastalarda steroid hormon reseptörü pozitif tümörlerin daha fazla olması nedeniyle adjuvan endokrin tedaviyi daha fazla aldıklarını bu yüzden de nüks oranının daha az olduğunu vurgulamışlar (101).

Bizim çalışmamızda istatistiksel olarak karşılaştırıldığında hasta yaşı ile aksiller lenf bezi tutulumu arasında anlamlı bulgu gösterilemedi, fakat yaş ilerledikçe ölüm riski artmış olarak bulundu. Bu sonuç gelişen kanserin yarattığı artmış morbidite riski ve eşlik eden artan yaşa bağlı değişen biyolojik özellikler sonucuna bağlı olarak yorumlanabilir.

Fizik muayenede koltukaltında ele gelen lenf nodu tespit edilmeyen hastaların ALND sonrası patolojik olarak lenf nodu tutulumu olma olasılığı %30-40 olarak bildirilmektedir (50). Bu oran bizim hastalarımızda % 44 dir. Aksillanın tutulumu primer tümörün çapı ile uyumlu olarak artmaktadır. Literatürde tümör çapı ile aksilla tutulumu arasındaki oranlar, palpe edilemeyen tümörlerde yaklaşık %10 (122) T1a'da %5' den az T1 de %4.4-20.6, T2 de %7.1-51 olarak bildirilmektedir. (123,124,125). Bizim hastalarımızda tümör çapı ile aksiller tutulum arasındaki oranlar T1 de %16.0, T2 de %34.3 olup literatür ile benzer sonuçlar tespit edilmiştir.

Meme kanserinde tümör boyutu ile aksiller nod tutulumu doğrudan ilişkilidir. Tümör

boyutuna göre aksilla tutulumunun incelendiği çalışmalarda in situ tümörlerde % 1, T1a tümörlerde % 3-5, T1b tümörlerde % 10-17, T2 tümörlerde % 23-48, T3 tümörlerde % 29-64 arası aksilla tutulumu olduğu görülmektedir (90,102, 103). Yapılan çalışmalar sonucunda tümör boyutu arttıkça aksiller lenf nodlarının tutulum riskinin arttığı gözlemlendi. Bu çalışmada tümör boyutu 2 cm'nin altında olan 32 (% 24.2) olgunun 10'unda (% 31,2) aksillada hastalık yayılımı saptandı. Tümör boyutu 2 cm' nin üzerinde olan 99 (% 75,8) olgunun ise 50' sinde (% 50,5) aksillada hastalık yayılımı vardı (p<0,05). Bu oranlar literatür ile karşılaştırıldığında benzer sonuçlar olduğu görüldü.

Sentinel lenf nodu biyopsisi tanı sonrasında kullanılan bir tekniktir. Ana rolü evreleme üzerinedir. Kanserin orijinal yerinden çıkıp çıkmadığının tespiti ve prognoz ve kemoterapi ihtiyacı hakkında bilgi verir. Eski uygulamalarda disseke edilen tüm lenf nodlarının her birinde tek kesit ile metastaz aranması yapılırken bugün ise tek bir lenf nodunda multipl kesitler yapılarak, immunohistokimyasal yöntemlerle deneyimli ellerde titiz çalışıldığında sentinel lenf nodu örnekleme altın standart olarak kabul edilmektedir.

Literatürde sadece mavi boya kullanılarak lenf nodu saptama oranı %65- 93 (125) lenfosinografi ve gamma el probu kullanılarak %94-98, yanlış negatiflik sadece mavi boya kullanımında %0-12, lenfosintigafi kullanılarak %2.3-4.7 olarak bildirilmektedir (89). 8059 hastayı içeren 69 çalışmanın irdelendiği bir meta-analizde SLN haritalama başarısı, incelenen çalışmaların %50'sinde %90' nın altında olmak üzere %41 ile %100 arasında, yanlış negatiflik oranları ortalama %7.3 olmak üzere %0 ile %29 arasında tespit edilmiştir (65). Belirleme oranı ACOSOG Z10 çalışmasında %98.6 NSABP B32 de %97 olarak bulunmuş ve mükemmel sonuçlar için cerrahi deneyimin şart olduğunu belirtilmiştir. SLN cerrahisinde pozitif doğruluk oranı %90'dan fazla yanlış negatiflik %5 den az olmalıdır.

Sentinel lenf biyopsisinde kaç lenf nodunun çıkarılacağı cerrahın becerisine ve isteğine bırakılmamıştır. Tek lenf nodu çıkarıldığında yanlış negatiflik %12-13 iken 2-3 lenf nodu çıkarıldığında yanlış negatiflik % 5-7 geriler. Bir lenf nodu çıkarıldığında başka boyanmış lenf nodu varsa bunlar da çıkarılmalıdır. Çalışmalarda ortalama sentinel lenf nodu sayısı 2 veya 2' nin hafif üzeridir. (ACOSOG-Z10 çalışması ön sonuçları çıkarılan lenf nodu ortalaması: 2.56) Çalışmamızda da ortalama 1.93 lenf nodu bulunmuştur.

Sentinel lenf nodu biyopsisinin sadece mavi boya sadece izotop veya her ikisinin beraber uygulanacağını söyleyen yayınlar vardır. Sadece mavi boya daha ucuz, daha basit, daha yaygın olduğu için kullanılır. Bizim çalışmamızda %1 lik metilen blue kullanılmıştır. Metilen blue albüminlere bağlanarak taşınır, lenfatikler için çekiciliği daha fazladır, lenfatiklerde birikir ve lenfatiklere daha hızlı taşınır, çevre dokuları boyamadan sentinel lenf nodunu boyar. İzotop kullanımı; temininde, hazırlanmasında güçlük olması ve göreceli pahalı olması handikaplarıdır (126,127).

Sentinel lenf nodu biyopsisi için mavi boyanın peritümöral kullanımı en yaygın kullanılan yöntemdir. Tümörün 1cm uzağına çepeçevre özellikle tümörün aksiler tarafına kavite varsa kavitenin çevresine nonpalpabl tümörlerde ise ultrasound eşliğinde telin çevresine uygulanır. Yüzeyel enjeksiyonda ise tümör izdüşümü olan cilde intradermal veya subkutan, subareolar subdermal veya intradermal olarak yapılabilir (74,75). Yüzeyel enjeksiyonda memenin tümöre özgü olmayan "tek bir odak lenfatik dağılımı vardır" prensibi geçerlidir. Yüzeyel enfeksiyon multifokal tümörlerde ve ele gelmeyen tümörlerde görüntüleme eşliğine gerek kalmadan yapılabilir. Tümörün lokalizasyonuna göre volüm ve bekleme süresi farklılığı göstermez. Bu teknik detayların çok farklı sonuçlar vermediğini belirten yayınlar olduğu gibi subareolar enjeksiyonun derin tümörlerde ve multisentrik tümörlerde daha avantajlı olduğunu bildiren yayınlar da vardır (69,128,129,130,131,132). Biz de

çalışmamızda %73 hastaya subareolar %27 hastaya peritömüral enjeksiyon uyguladık. Metilen mavisi uyguladığımız hastaların %35'ine de intraop gama prob (kombine teknik) uyguladık.

Mavi boya enjeksiyon sonrası bekleme süresi yaklaşık 5 dakikadır peritömüral enjeksiyonda dış kadranda tümöründe 4-5 dk iç kadranda tümöründe 5-7 dk'dır. Parankim volümü, ödem, ekimoz, cilt veya göğüs duvarına yakınlıkta sentinel lenf nodu tutulumu süre ile ilgisiz iken masaj ve sıcak kompres faydalıdır. Biz de çalışmamızda enjeksiyon sonrası ortalama 5 dk bekledik.

Mavi boya komplikasyonlarından mavi ürtiker %1.5 görülür, enjeksiyon yeri boyun göğüs, üst ekstremiteler ve avuç içinde döküntü olur, hipotansiyon eşlik etmez 100 mg prednizolon ile 24-48 saatte düzelir. Mavi boya alerjisinde hasta stabil olunca işleme devam edenler olsa da genelde işlem başka güne ertelenmelidir (133).

Kullanılan her türlü boyaya karşı alerji olabilir, metilen mavisinde isosülfana göre daha azdır (133). Alerjik öykü olması predispozan değildir, preoperatif cilt testi güvenilir değildir. Dokuya verilen boya sistemik dolaşıma geçeceğinden hasta 24 saat monitörize edilmelidir. Alerji gelişen bir olguda meme korunmamış ve mastektomi uygulanmıştır (134). Anafilaksi ise %0-2 oranında görülebilen nadir bir komplikasyondur (132). Dramatik görünüme rağmen destek tedavisi ile cevap iyidir, görüldüğünde anestezi ve cerrahi sonlandırılmalıdır. Bizim olgularımızda mavi boyaya alerji ve reaksiyon gelişmemiştir.

Yayınlanmış serilerde, pozitif SLN oranı %27 ile %45 arasında değişmektedir (60,61,135, 136). Bu serilerde sadece SLN tutulumu olan hasta oranı %49 ile %66 arasında bildirilmiştir. Bizim serimizde, pozitif SLN oranı %44.2 idi.

Sentinel lenf nodu biyopsisinin komplikasyonları arasında erken dönemde (ilk 30 günde) alerjik reaksiyonlar (%0.7), aksiller enfeksiyon (%1), seroma (%7.1), aksiller hematoma (%1.4), anafilaksi (%1)dir. Geç dönem komplikasyonları yaklaşık %10 kadar olup 6 aydan uzun sürer. 6 haftadan fazla süren parestezi (%8.6), ekstremitelerde hareket kısıtlılığı (%3.8), 2 cm'den fazla lenf ödem (%6.9) bildirilmiştir (136)(ACOSOG- Z 10). Klinik olarak axillası negatif olan hastaların %60-70 oranında patolojik olarak da negatif olması aksiller diseksiyon bu hastalara gereksiz bir morbidite yüklemektedir. Sentinel lenf biyopsisinin morbiditesi aksiller diseksiyona göre anlamlı derecede daha düşüktür (137).

Duktal karsinoma insitu normalde lenfatik metastaz yapmaz, fakat duktal karsinoma insitulu hastaların %5-6 sında pozitif sentinel lenf nodu görülüyor (138). Bunlarında %12-13 oranında sentinel lenf noduna metastaz tespit edilir. Bununla birlikte aksiller diseksiyon yapılmadan tedavi edilen duktal karsinoma insitu olgularında 10 sürvi %98 'dir. Bu yüzden duktal karsinoma insituda sentinel lenf nodu biyopsisi halen tartışmalıdır. Fakat grade yüksek palpabl kitlesi olan, mamografide yüksek mikroinvazyon şüphesi olan, total mastektomi yapılacak hastalarda düşünülebilir. Bu çalışmamızda yüksek grade yaygın duktal karsinoma insitulu 5 hastaya (tüm hastaların %3.8' si) sentinel lenf nodu biyopsisi yapılmıştır.

Aksiller lenf nodlarında hastalık yayılımını etkileyen diğer bir faktör tümör grade' dir. Bugün için günümüzde en sık kullanılan sınıflandırmalar Scarff-Bloom- Richardson ve Fisher' in nükleer grade' leme sistemidir. Ancak çoğu zaman bunlarında modifiye şekilleri kullanılır (139, 140). Yapılan birçok çalışmada tümör grade' i arttıkça aksiller lenf nodlarında hastalık yayılım riskinin arttığı gösterildi (141, 142). Bu çalışmada 50 (% 38,1) olgunun tümör grade' i 2, 46 (% 35,2) olgunun ki grade 3 iken 30 (% 22,9) olgunun tümör grade' i 1 idi. Tümör grade' i arttıkça aksiller lenf nodlarında hastalık yayılımı arasında literatürle benzer bir artış saptanmıştır (p<0,05).

SONUÇ

Sentinel lenf nodu tümör çevresindeki lenfatik akımın drene olduğu ilk bölgesel lenf nodülüdür. Sentinel lenf nodu diseksiyonu halen standart bir yaklaşım olmamakla beraber, özellikle klinik olarak aksillası negatif olan erken evre hastalarda klasik aksiller diseksiyona alternatif olabilecek bir yöntemdir. Ulaşılan deneyimler, sentinel lenf nodu diseksiyonunda gamma prob ve mavi boya yöntemlerinin kombinasyonu ile daha başarılı sonuçlar alındığını göstermiştir.

Bugüne kadarki çalışmaların tümü gibi bizim çalışmamızda da, sentinel lenf nodu biyopsisinin, cerrahi olarak tedavi edilebilir hastalığı olanların önemli bir bölümünde, sağkalımı da etkilemeyen rutin aksiller diseksiyonun gerekliliğini ortadan kaldıracabileceğini görmekteyiz. Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizdeki cerrahi kliniklerinde de yaygın olarak kullanılan yöntemin klinik uygulamaya girebilmesi için daha geniş çalışma gruplarına ihtiyaç vardır.

Sentinel lenf nodu biyopsi yöntemini rutin uygulamaya başlayacak kliniklerin öğrenme döneminde çalışmamızda da olduğu gibi tüm hastalarına rutin aksiller diseksiyon yaparak yöntemlerini test etmelerini önermekteyiz.

Bunun yanı sıra yalancı negatiflik oranı % 2-5 oranında bulunan sentinel lenf nodu biyopsisi geleneksel aksiller küretajın %2-3 oranında seyreden yalancı negatiflik oranı ile benzerlik gösterdiğinden prognoz tayini için dezavantaj içermemektedir.

Sentinel lenf nodu biyopsisinde hala bazı şüphelerin olduğunu bilinmesinde fayda olduğunu düşünmekteyiz; çünkü aksillaya yaklaşımda halen cevap bekleyen en önemli soru klasik aksiller küretajın sağkalım üzerine olumlu bir etkisi olup olmadığıdır. Bu soruya cevap vermeye yönelik çalışmalardan çelişkili sonuçlar alınmaktadır ve en azından günümüzde aksiller küretajın sağkalıma etkisi olmadığı düşünülmektedir. Sağkalıma etki ediyor olsa bile, bu yararın aksiller küretaja ait morbiditeden fazla olmadığı da dikkate alınmalıdır. Gerçi sentinel lenf nodu biyopsisinde lenf nodunun bulunamayabileceği, aksiller diseksiyon gerekebileceği, kullanılan mavi boyaya ve alerji gelişebileceği aksiller diseksiyonun tüm komplikasyonları gelişebileceği, frozenda yanlış sonuç alınabileceği ve tekrar operasyon gerekebileceği ve aksillayı negatif olarak tedavinin buna göre devam edilebileceği gibi handikaplar olsa da bu durum cerrahi kliniklerin SLN biyopsisini rutin olarak uygulamaya sokmasına engel olmamalıdır ve SLN sayesinde rutin patolojik incelemede gözden kaçabilecek mikrometastazların tespit edileceği de unutulmamalıdır.

Bu çalışmada tümörlerin aksiller lenf bezi tutulumunun ve tutulan nod sayısının, tümörün boyutunun dolayısıyla her ikisini birden içeren tümörün evresinin, östrojen ve progesteron reseptör durumunun, Evre 2, Evre 3 tümörlerin aksiller lenf nodu tutulumuna etkisinin bağımsız prognostik faktörleri açısından değerlendirilmiş olup, hastanemize başvuran meme kanserli hastaların genel bir dökümü yapılmış, demografik özellikleri sunulmuştur.

Sonuç olarak; hastanemiz cerrahi kliniklerine başvuran tüm meme kanseri hastalarının ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası evrelendirmeleri yapılmalı, prognostik faktörleri belirlenmeli ve bu bilgilere göre hastalar cerrahi sonrası tedavilerine yönlendirilmelidir. Hastanemiz koşullarında belirlenebilen aksiller lenf nodu tutulum durumu ve sayısında, tümörün büyüklüğü ve tümör grade'i anlamlı prognostik faktörler olarak tespit edilmiştir.

KAYNAKLAR

- 1: Carlson GW, Wood WC: Primary treatment of breast cancer, in Aston SJ, Beasley RW, And Thorne CNM: Grabb and smith's Plastic Surgery. Philadelphia, Lippincott- Raven, 1997; 759-762.
- 2: Tejler G, Aspergren K. Complications and hospital stay after surgery for breast cancer: a prospective study of 385 patients. Br J Surg 1985; 72: 542-544.
- 3: Zintel HA, Nay HR. Postoperative complications of radical mastectomy. Surg Clin North Am 1964; 44: 313-323.
- 4: Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V. Sentinel node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph nodes. Lancet 1997; 349: 1864-1867.
- 5: Albertini JJ, Lyman GH, Cox C, Yeatman T, Balducci L. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. JAMA 1996; 276:1818-1822.
- 6: Giuliano AH, Jones RC, Brennan M. et al. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. J Clin Oncol 1997; 15: 2345-2350.
- 7: Karakousis CP, Velez AF, Speilman IE k, Scarozza J. The technikue of sentinel node biopsy. Eur J Surg Oncol 1996; 22: 271-275.
- 8: Robinson JD: Treatment of breast cancer through the ages. Am J Surg 1986: 151; 317-333.
- 9: Thorek M: Surgery of the breast. In Modern Surgical Technic. 2nd ed. Philadelphia, JB Lippincott, 1949.
- 10: Moore C: On the influence of inadequate operations on the theory of cancer. R Med Chir Soc London 1867; 1: 244-280.
- 11: Banks WM: On free removal of mammary cancer with extirpation of the axillary glands as a necessary accompaniment. BMJ 1882; 2: 1138-1141.
- 12: Halsted WS: A clinical and histological study of certain adenocarcinomata of the breast. Ann Surg 1898; 28: 557.
- 13: Lewinson EF: Breast cancer surgery from Halsted to 1972. Proc Natl Cancer Conf 1972; 7: 275-279.
- 14: Meyer W: An improved method of the radical operation for carcinoma of the breast. Medical Record 1894; 746-748.
- 15: Halsted WS: The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins from June 1889 to January 1894. Arch Surg 1894; 20: 497-455.
- 16: Urban JA, Baker HW: Radical mastectomy in continuity with en bloc resection of the internal mammary lymph node chain. Cancer 1952; 5: 992-1008.
- 17: Wangenstein OH: Remarks on extension of the Halsted operation for cancer of the breast. Ann Surg 1949; 130: 315-324.
- 18: Veronesi U, Valagusa P: Inneficacy of internal mammary node dissection in breast cancer surgery. Cancer 1981; 47: 170-175.
- 19: Patey DH, Dyson WH: The prognosis of carcinoma of the breast in relation to the type of operation performed. BJ J Cancer 1948; 2: 7-13.
- 20: Patey DH: A review of 146 cases of carcinoma of the breast operated on between 1930 and 1943. Br J Cancer 1967; 21: 260-269.
- 21: Madden JL: Modified radical mastectomy. Sur Gynec Obstet 1965; 121: 1221-1230.
- 22: Auchincloss H. Significance of location and number of axillary metastasis in carcinoma of the breast. Ann Surg 1963; 158: 37-46.
- 23: Haagensen CD: The choice of treatment for operable carcinoma of the breast. Surgery 1974; 76: 685-714.
- 24: Crile G: Results of conservative treatment of breast cancer at 10 and 15 years: Ann Surg 1975; 182: 26-33.
- 25: Mustakallio S: Conservative treatment of breast cancer-review of 25 year follow. Clin Radiol 1972; 23: 110.

- 26: Morton DL, Wen DR, Wong JH et al: Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. Arch Surg 1992; 127: 392-399.
- 27:Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM et al: Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. Ann Surg 1994; 220: 391-401.
- 28:Singletary ES: Systemic therapy after sentinel lymph node biopsy in breast cancer: Who, what and why? J Ame Coll of Surg 2001; 192: 220-230.
- 29:Danforth DN, Findlay PA, McDonald HD et al: Complete axillary lymph node dissection for stage 1-2 carcinoma of the breast. J Clin Oncol 1986;4: 655-662.
- 30:Kine W.D: Primary treatment of breast cancer. Breast Disease, Haris J:J.B. Lipincott Comp. Philadelphia 1987.
- 31:Ataseven A, Kutaniş R: Meme hastalıkları. Güray Matbaası, İstanbul, 1990.
- 32:İsmail Jatoui: Management of axilla in primary breast cancer. Surg. Clin. North America, October 1999;1061-1073.
- 33:Marchant JD. Invasive breast cancer surgical treatment alternatives. Obstetrics and Gynecology Clinics of North America 1994;21: 659-672.
- 34:Topuzlu C. Meme kanserinin cerrahi tedavisi. Ulusal Cerrahi Dergisi. 1987;3: 67-74.
- 35:Marchant D: Surgery for breast cancer. The female breast and its disorders (Mitchel, WG). Williams & Wilkins, Baltimore, 1990.
- 36:Zollinger MR. Atlas of surgical operations. Macmillan Publ. Co Inc. New-York, 1975.
- 37:Rippon B.M.: Invasive breast cancer surgical treatment alternatives. Obstetrics and Gynecology Clinics of North America.1994; 21: 659-672.
- 38:Haagensen CD: Diseases of the breast WB Saunders, Philadelphia, 1986.
- 39: Giuliano AE.: Sentinel lymph adenectomy in primary breast carcinoma: An alternative to routine axillary dissection. J Surg Oncol 1996; 62: 75-77.
- 40:Forrest A, Roberts M, Cant E et al: Simple mastectomy and pectoral node biopsy. Br J Surg 1976; 63: 569-575.
- 41:Greenall MJ, Davidson T: How should the axilla be treated in breast cancer? Eur J Surg Oncol 1995; 21: 2-7.
- 42:Christensen SB, Jansson C: Axillary biopsy compared with dissection in the staging of lymph nodes in operable breast cancer: A randomized trial. Eur J Surg 1993; 159: 159-162.
- 43:Steele RJC, Forrest APM, Gibson T et al: Sampling in obtaining lymph node status in breast cancer: A controlled randomized trial. Br J Surg 1985; 72: 368- 369.
- 44: Kissin MW, Thompson EM, Price AB et al: The inadequacy of axillary sampling in breast cancer. Lancet 1982; 1: 1210-1212.
- 45:Fisher B, Redmond C, Fisher ER et al: Ten-year results of a randomized trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. N Eng J Med 1985; 312: 674-681.
- 46:Larson D. Weinstein M, Goldberg I et al: Edema of the arm as a function of the extent of axillary surgery in patients with stage 1-2 carcinoma of the breast treated with primary radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1986; 12: 1572-1582.
- 47:Veronesi U, Rilke F, Luine A et al: Distribution of axillary metastases by level of invasion. Cancer 1987; 59: 682-687.
- 48: Rosen PP, Lesser ML, Kine DW et al: Discontinuous or "skip" metastases in breast carcinoma. Ann Surg 1983; 197: 276-283.
- 49:Cody HS III and Urban JA: Internal mammary node status: A major prognosticator in axillary node-negative breast cancer. Anne Surg Oncol 1995; 2: 32-37.
- 50:Kinne DW: Controversies in primary breast cancer management. Am J Surg 1993; 166: 502-508.
- 51:Salvadori B, Rovini D, Squicciarini P et al. Surgery for local recurrence following deficient radical mastectomy for breast cancer: A selected series of 39 cases. Eur J Surg Oncol 1992; 18: 438-441.
- 52:Pigott J, Nichols R, Maddox WA et al. Metastasis to the upper levels of the axillary nodes in carcinoma of the breast and its implications for nodal sampling procedures. Surg Gynecol Obstet 1984; 158: 255-259.

- 53:Cabanas RM, An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977; 39: 456- 66.
- 54:Kett K, Varga G, Lukacs E. Direct lymphography of the breast. *Lymphology* 1970; 1: 3-12.
- 55:Krag DN, Weaver DL, Alex JC et al. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol* 1993; 2: 335-9.
- 56:Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM et al. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994; 220: 391-398.
- 57: d'Eredita G, Serio G, Mele M et al. Effect of the use of vital dye, lymphoscintigraphy, or a combination for axillary lymphatic mapping and sentinel node biopsy in breast cancer. *World J Surg* 2002; 26: 588-590.
- 58: Pelosi E, Arena V, Baudino B et al. Pre-operative lymphatic mapping and intra- operative sentinel lymph node detection in early stage endometrial cancer. *Nucl Med Commun* 2003; 24: 971-975.
- 59: Sherman AL, Ter-Pogossian M. Lymph node concentration of radioactive colloidal gold following interstitial injection. *Cancer* 1953; 6: 1238.
- 60: Pelosi E, Baiocco C, Ala A et al. Lymphatic mapping in early stage breast cancer: comparison between periareolar and subdermal injection. *Nucl Med Commun* 2003; 24: 519-523.
- 61: Kesthgar MRS, Waddington WA, Lakhasi S et al. The sentineinode in Surgical Oncology. *Injection Techniques*: 49-59. Springer-Verlag Berlin Heildelberg, 1999: 84.
- 62: Mateos JJ, Vidal-Sicart S, Zanon GB et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients: subdermal versus peritumoural radiocolloid injection. *Nucl Med Commun* 2001; 22: 17-24.
- 63: Simmons RM, Smith SM, Osborne MP. Methylene blue dye as an alternative to isosulfan blue dye for sentinel lymph node localization. *Breast J* 2001; 7: 181-183.
- 64: Simmons R, Thevarajah S, Brennan MB et al. Methylene blue dye as an alternative to isosulfan blue dye for sentinel lymph node localization. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 242-247.
- 65: Blessing WD, Stoller AJ, Teng SC et al. A comparison of methylene blue and lymphazurin in breast cancer sentinel node mapping. *Am J Surg* 2002; 184: 341-345.
- 66: Stradling B, Aranba G, Gabram S. Adverse skin lesions after methylene blue injections for sentinel lymph node localization. *Am J Surg* 2002; 184: 350-352.
- 67: Bass SS, Cox CE, Salud CJ et al. The effects of postinjection massage on the sensitivity of lymphatic mapping in breast cancer. *J Am Coll Surg* 2001; 192: 9-16.
- 68: Rosser RJ. A Point of View: Trauma is the Cause of Occult Micrometastatic Breast Cancer in Sentinel Axillary Lymph Nodes. *Breast J* 2000; 6: 209-212.
- 69: Ozmen V: Erken evre meme kanserinde sentinel lenf nodülü biyopsisi. *Cerrahi Onkoloji* 2002; 3: 26-34.
- 70: Bold RJ, Schlieman M, Fahy BN. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Cancer Biother Radiopharm.* 2001; 16: 347-357.
- 71: Schwartz GF, Giuliano AE, Veronesi U. Consensus Conference Committee: Proceeding of the consensus conference of the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast April 19-22, 2001, Philadelphia, PA, USA. *Breast J* 2002; 8: 124-138.
- 72: Kumar R, Jana S, Heiba et al. Retrospective analysis of sentinel node localization in multifocal, multicentric, palpable, or nonpalpable breast cancer. *J Nucl Med* 2003; 44: 7-10.
- 73: Schrenk P, Wayand W. Sentinel-node biopsy in axillary lymph-node staging for patients with multicentric breast cancer. *Lancet*. 2001; 357: 122.
- 74: Fisher B, Wolmark N, Bauer M et al. The accuracy of clinical nodal staging and of limited axillary dissection as a determinant of histologic nodal status in carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1981; 152: 765-772.
- 75: Cody RS: Surgical aspects. Cody RS, ed. Sentinel node biopsy. 1 st. ed. London: Martin Dunitz Ltd 2002; 177-183.

- 76:Pendas S, Dauway E, Giuliano R et al: Sentinel node biopsy in ductal carcinoma in situ patients. *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 15-20.
- 77:Klauber-DeMore N, Tan LK et al. Sentinel lymph node biopsy: is it indicated in patients with high-risk ductal carcinoma-in-situ and ductal carcinoma-in- situ with microinvasion? *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 636-642.
- 78:Intra M, Veronesi P, Mazzarol G. et al. Axillary sentinel lymph node biopsy in patients with pure ductal carcinoma in situ of the breast. *Arch Surg* 2003; 138: 309-313.
- 79:Krag D, Weaver D, Ashikaga T et al. The sentinel node in breast cancer a multicenter validation study. *N Engl J Med* 1998; 339: 941-946.
- 80:Blanchard DK, Donohue JH, Reynolds C. Et al. Relapse and morbidity in patients undergoing sentinel lymph node biopsy alone or with axillary dissection for breast cancer. *Arch Surg*. 2003; 138: 482-487.
- 81:Montgomery LL, Thorne AC, Van Zee KJ et al. Isosulfan blue dye reactions during sentinel lymph node mapping for breast cancer. *Anesth Analg* 2002; 95:388.
- 82:Stratmann SL, McCarty TM, Kuhn JA. Radiation safety with breast sentinel node biopsy. *Am J Surg* 1999; 178: 454-457.
- 83:Simmons RM. Review of sentinel lymph node credentialing: how many cases are cases are enough? *Ann Surg* 1999; 229: 723-726.
- 84:Cody RS, Hill AD, Tran KN et al. Credentialing for breast lymphatic mapping: how many enough? *J Am Coll Surg* 2001; 193: 206-269.
- 85:Yavuz E, Sentinel lenf gangiyonunun patolojik degerlendirilmesi. *Cerrahi Onkoloji Dergisi* 2002; 3: 34-37.
- 86:Roda SA, Chiu A, Resetkova E et al, Pathological examination of sentinel lymph node in breast cancer: potential problems and possible solutions. *Microsc ResTech* 2002; 59: 85-91.
- 87:Van Diest PJ, Torrens H, Borgstein PJ et al. Reliability of intraoperative frozen section and imprint cytological investigation of sentinel lymph nodes in breast cancer. 1999; 35: 14-18.
- 88:Cserni G. The potential value of intraoperative imprint cytology of axillary sentinel lymph nodes in breast cancer patients. *Am Surg* 2001; 67: 86-91.
- 89:Rubio T, Korourian S, Cowan C et al. Use of touch preps for intraoperative diagnosis of sentinel lymph node metastases in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1998; 5: 689-694.
- 90:Turner RR, Giuliano AE. Intraoperative pathologic examination of the sentinel lymph node. *Ann Surg Oncol* 1998; 5: 670-672.
- 91:Chao C, Wong SL, Ackermann D et al. Utility of intraoperative frozen section analysis of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Am J Surg* 2001; 182:609-615.
- 92:Turner RR, Giuliano AE, Hoon DS et al. Pathologic examination of sentinel node for breast carcinoma. *World J Surg* 2001; 25: 798-805.
- 93:Wong JS, Recht A, Beard CJ et al. Treatment outcome after tangential radiation therapy without axillary dissection in patients with early stage breast cancer and clinically negative axillary nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 9: 119-132.
- 94:Silverstein MJ, Gierson ED, Waisman JR et al. Predicting axillary node positivity in patients with invasive carcinoma of the breast by using a combination of T category and palpability. *J Am Coll Surg* 1995; 180: 700-704.
- 95:Dowlathahi K, Fan M, Snider HC et al. Lymph node micrometastases from breast carcinoma: reviewing the dilemma. *Cancer* 1997; 80: 1188-1197.
- 96:Schoenfeld A, Luqmani Y, Smith D et al. Detection of breast cancer micrometastases in axillary lymph nodes by using polymerase chain reaction. *Cancer Res* 1994; 54: 2986-2990.
- 97:Harsley JS: Complications of breast surgery, in Greenfield LJ: Complications in surgery and trauma. Philadelphia, JB, Lippincott 1990; 47-61.
- 98:Ünal H: Meme ameliyatlarından sonra görülen komplikasyonlar, in Ünal G, Ünal H (editörler): Meme Hastalıkları, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri 2001; 621-627.

- 99:Gupta R, Sinnett D, Carpenter R et al: Antibiotic prophylaxis for post-operative wound infection in clean elective breast surgery. *Eur J Surg Oncol* 2000; 26: 363-366.
- 100:Aitken DR, Minton JP: Complications associated with mastectomy. *Surg Clin North Am* 1983; 63: 1331-1352.
- 101:Pertek JA, Blackwood MM. Axillary dissection: Current practice and technique. *Curr Probl Surg* Vol 1995; 32.
- 102:Brewer VH, Hahn KA, Rohrbach BW et al. Risk factor analysis for breast cellulitis complicating breast conservation therapy. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 654- 659.
- 103:Barber GR, Miransky J, Brown AE et al. Direct observations of surgical wound infections at a comprehensive cancer center. *Arch Surg* 1995; 130:1042-1047.
- 104:Lefebure D, Penel N, Deberles MF et al. Incidence and surgical wound infections risk factors in breast cancer surgery. *Presse Med* 2000;29: 1927-1932.
- 105:Vinton AL, Traverso LW Jolly PC: Wound complications after modified radical mastectomy compared with tylectomy with axillary lymph node dissection. *Am J Surg* 1991; 161: 584-588.
- 106:Spratt JS, Donegan WL: Surgical management, in Donegan WL, Spratt JS: *Cancer of the breast*. Philadelphia, W.B.Saunders compagny 1995; 443- 504.
- 107:Berteli G, Venturini M, Forno G et al. An analysis of prognostic factors in response to conservative treatment of postmastectomy lymphedema. *Surg Gynecol Obstet* 1992; 175: 455-460.
- 108:Jolly PC, Viar W: Reduction of morbidity after radical mastectomy. *Am Surg* 1981; 47:377-380.
- 109:Jeffrey SS, Goodson WH, Ikeda DM et al. Axillary lymphadenectomy for breast cancer without axillary drainage. *Arch Surg* 1995; 130: 909-913.
- 110:Seigel BM, Mayzel KA, Love SM. Level 1 and 2 axillary dissection in the treatment of early breast cancer. *Arch Surg* 1990; 125: 1144-1147.
- 111:Rauch P, De la Chapelle AL, Meunier A et al. Axillary lymphoceles after breast cancer surgery. Pathogeny, prevention. *J Chir* 1996; 133: 448-452.
- 112:Osborne MP, Andrakis C, Rankin RA: The thermal scalpel: A comparative study with conventional scalpel and electrocautery. *Comtemp Surg* 1986; 29: 51-54.
- 113:Pertek JA, Peters MM, Cirrincione C, Thaler HT: A prospective randomized trial of single versus multiple drains in the axilla after lymphadectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1992; 175: 405-409.
- 114:Tasmuth T, von Smitten K, Kalso E: Pain and other symptoms during the first year after radical and conservative surgery for breast cancer. *Br J Cancer* 1996; 74: 2024-2031.
- 115:Tasmuth T, Blomquist C, Kalso E: Chronic post-treatment symptoms in patients with breast cancer operated in different surgical units. *Eur J Surg Oncol* 1999; 25: 38-43.
- 116:Falk SJ: Radiotherapy and the management of the axilla in early breast cancer. *Br J Surg* 1994; 81: 1277-1281.
- 117:Hoe AL, Iven D, Royle GT, Taylor I: Incidence of arm swelling following axillary clearance for breast cancer. *Br J Surg* 1992; 79: 261-262.
- 118:Marcus RT, Pawade J, Vella EJ: Painful lymphatic occlusion following axillary lymph node surgery. *Br J Surg* 1990; 77: 683.
- 119:Pezner RD, Patterson MP, Hill LR et al. Arm lymphedema in patients treated conservatively for breast cancer: Relationship to patient age and axillary node dissection technique. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1986; 12: 2079-2083.
- 120:Recht A, Houlihan MJ: Axillary lymph nodes and breast cancer. *Cancer* 1995; 76: 1491-1512.
- 121:Senofsky GM, Moffat FL, Davis K et al. Total axillary lymphadenectomy in the management of breast cancer. *Arch Surg* 1991; 126: 1336-1342.
- 122:Veronesi U, Saccozzi R, Del Vecchio M et al. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *N Eng J Med* 1981; 305: 6-11.
- 123:Segerstrom K, Bjerle P, Graffman S et al. Factors that influence the incidence of brachial edema after treatment of breast cancer. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 1992; 26: 223-227.

- 124:Aboul-Enein A, Eshmawy I, Arafa S et al. The role of lymphogenous communication in the developpment of post-mastectomy lymphedema. *Surgery* 1984; 95: 562-565.
- 125:Cabanes PA, Salmon RJ, Vilcoq JR et al. Value of axillary dissection in addition to lumpectomy and radiotherapy in early breast cancer. *Lancet* 1992; 339: 1245-1248.
- 126:Merson M, Pirovano C, Balzarini A et al. The preservation of the minor pectoralis muscle in axillary dissection for breast cancer: Functional and cosmetic evaluation. *Eur J Surg Oncol* 1992; 18: 215-218.
- 127:Fowble BL, Solin LJ, Schultz DJ et al. Ten-year results of conservative surgery and irradiation for stage 1 and 2 breast cancer. *Int Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21: 269-277.
- 128:Lin PP, Allison DC, Wainstock J et al: Impact of axillary lymph node dissection on the therapy of breast cancer patients. *J Clin Onco* 1993; 11: 1536-1544.
- 129:Stevens PE, Dibble SL, Miaskowski C: Prevalance, characteristics and impact of postmactectomy pain syndrome: An investigation of women's experiences. *Pain* 1995; 61: 61-68.
- 130:Cady B.New era in breast cancer. *Surg Clin North Am* 1997; 6: 195-202.
- 131:Silverstein MJ, Gamagami P,Masetti R et al. Management of mammographically detected breast cancer: Results from a multidisciplinary breast center. *Surg Oncol Clin North Am* 1997; 6: 301-314.
- 132:Chan S.G.W, Ho G.H, Yeo AW. Y et al. Correlation between breast tumor size and level of axillary lymph node involvement. *Asian J Surg* 2005; 28: 97-99.
- 133:Ozmen V, Muslumanoglu M, Cabioglu N et al. Sentinel lymph node biopsy in patient with invasive breast cancer. Is multifocality a contrindication to sentinel lmph node biopsy. *Breast Cancer Research and Treatment* 2002; 65: 1-8.
- 134:Sanidas EE, Tsiftsis DD. E.Sanidas-*Eur J Surg Oncol* 2001; 27: 414-427.
- 135:Klimberg VS, Rubio IT, Henry R, Cowan C, Colvert M, Korourian S. Subareolarversus peritumoral injection for location of the sentinel lymph node. *Ann Surg* 1999; 229: 860-864.
- 136:Smith LF, Cross MJ, Klimberg VS. Subareolar injection is a beter technique for sentinel lymph node biopsy. *Am J Surg* 2000; 180: 434-438.Celleries L, Mann GB. Alternative sites of injection for sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *ANZ J Surg* 2003; 73: 600-604.
- 137: Celleries L, Mann GB. Alternative sites of injection for sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *ANZ J Surg* 2003; 73: 600-604.
- 138: Jastrzebski T, Kopacz A, Lass P. Comparison of peritumoral and subareolar injection of Tc 99m sulphur colloid and blue-dye for detection of the sentinel lymph node in breast cancer. *Nucl Med Rev Cent East Eur* 2002; 5: 159-161.
- 139: Gray RJ, Pockaj BA. A concordance study of subareolar and subdermal injection for breast cancer sentinel lymph node mappig. *Am J Surg* 2004; 188: 423-425.
- 140: Laurie SA, Khan DA, Gruchalla RS.2002; 88: 64-66.
- 141: Efron P, Knudsen E, Hirshoin S et al.2002; 8: 396-399.
- 142: Mostafa A. *Eur J Surg Oncol* 2001. Injection for breast cancer sentinel lymph node mappig. *Am J Surg* 2004; 188: 423-425.