

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**SENTİNEL LENF NODÜLÜ POZİTİF OLAN MEME KANSERİ
HASTALARINDA SENTİNEL DIŞI LENF NODÜLÜ
METASTAZLARININ BELİRLENMESİ İÇİN KULLANILAN İKİ
FARKLI MODELİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ahmet Korkut Belli

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. İhsan Taşçı

İSTANBUL - 2010

ÖNSÖZ

Meme kanseri kadınlarda görülen en sık kanserdir. Tümör özelliklerinin anlaşılmasına başlanması ile tanı ve tedavi seçimleri değişmeye başlamıştır. 18 ve 19. yüzyılda radikal cerrahiler geniş kabul görmüş ve günümüze doğru daha az invazif yöntemler tercih edilir hale gelmiştir. Sentinel lenf nodülü biyopsisinin uygulanmaya başlamasından sonra gereksiz aksiller diseksiyonların ve olası komplikasyonların önüne geçilmiştir. Buna rağmen sentinel lenf nodülü pozitifliği nedeniyle yapılan aksiller diseksiyonlarda sentinel dışı lenf nodüllerinde %40-70'inde metastaz saptanamamaktadır. Bu gözlem günümüz araştırmacılarını nonsentinel lenf nodüllerindeki metastaz olasılığının hesaplanabilmesine yönlendirmiştir.

Mayıs 2003- Mayıs 2008 tarihleri arasında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda gerçekleştirmiş olduğum eğitimim sırasında gösterdikleri ilgi ve destekten dolayı Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Ertuğrul Göksoy ile önceki Başkanımız Prof.Dr. Ümit Balcısoy'a, tezimin hazırlanmasında yardımlarını gördüğüm tez danışmanım Prof. Dr İhsan Taşçı'ya, Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Figen Aksoy ve Prof. Dr Şennur İlvan'a, Anabilim Dalımızın değerli öğretim üyelerine teşekkür ederim

Bu çalışmanın amacı sentinel dışı lenf nodüllerinde metastaz olasılığını hesaplamak için tasarlanan Memorial Sloan Kettering Cancer Center ve Stanford modellerinin hastalarımızdaki sentinel dışı lenf nodülü metastazını ne derece hesapladığını ve kullanılabilirliklerini değerlendirmektir.

Dr. Ahmet Korkut BELLİ

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	ii
ÖZ	iv
ABSTRACT	vi
KISALTMALAR	viii
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2
MEME ANATOMİSİ.....	2
AKSİLLANIN RADYOLOJİK GÖRÜNTÜLENMESİ.....	5
SENTİNEL LENF NODÜLÜ TANIMI VE TARİHÇESİ	9
AKSİLLER LENF NODÜLÜ TUTULUMUNU ETKİLEYEN FAKTÖRLER...	16
SENTİNEL LENF NODÜLLERİNİN PATOLOJİK DEĞERLENDİRİLMESİ ..	17
AKSİLLER DİSEKSİYON VE KOMPLİKASYONLARI	20
NONSENTİNEL LENF NODÜLÜ METASTAZ OLASILIĞINI BELİRLEYEN MODELLER	21
GEREÇ ve YÖNTEM.....	25
BULGULAR.....	26
TARTIŞMA	34
SONUÇ	40
KAYNAKLAR	41

ÖZ

Giriş

Sentinel lenf nodülü biyopsisi (SLNB) erken evre meme kanserinin evrelemesi ve tedavisinin belirlenmesinde kullanılmakta olan standart bir yöntemdir. SLNB negatif olan hastalarda sentinel dışı lenf nodülü (SDLN) metastazının oldukça az olduğu bildirilmiştir. SLNB pozitif olan hastalara ise aksiller lenf nodülü diseksiyonu (ALND) uygulanmaktadır. Fakat yapılan ALND'ler %40-70 arasında negatif olarak saptanmaktadır. Birtakım araştırmacılara göre ise ALND'nin tedavi edici etkisi çok azdır ve tümör evrelemesine de faydası bulunmamaktadır. Dolayısıyla birçok hastaya gereksiz ALND uygulandığı düşünülmektedir. Bunun yanında ALND'nin seroma, lenfödem, sinir hasarı, omuz hareketlerinde kısıtlanma gibi komplikasyonları bulunmaktadır. Günümüzdeki araştırma konusu ise SLNB pozitif olan hastalarda aksiller metastaz riskinin belirlenip buna göre ALND kararı alınıp alınamayacağıdır.

Amaç

Düşük SDLN metastaz riskine sahip hastaları yüksek riskli hastalardan ayırmak için geliştirilen iki farklı hesaplama yöntemini kullanarak hastalarımızdaki riskleri hesaplayıp bu yöntemlerin doğruluklarını belirlemeyi hedeflemekteyiz.

Gereç ve Yöntem

Mayıs 2003- Haziran 2008 yılları arasında meme kanseri sebebiyle ameliyat edilen ve SLNB yapılmış olan hastaların dosyaları incelendi. Hastaların yaşı, tümör çapı ve histolojisi, grade'i, lenfatik invazyon varlığı, multifokalite varlığı, metastaz olan SLN sayısı ve metastaz olmayan SLN sayısı, SLN'deki metastazın büyüklüğü (makrometastaz, mikrometastaz, izole tümör hücresi metastazı), SLN'deki metastazın patolojik saptama yöntemi (frozen, rutin, seri kesit, immunhistokimya), östrojen reseptör durumu ve ALND materyal sonuçları excel veri tabanı programına kaydedildi. Bu hastaların her birisinin SDLN riski Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) ve Stanford nomogramı kullanılarak hesaplandı. Her iki nomogram için receiver operating characteristic (ROC) eğrisi çizildi ve eğri altı alan

(EAA) değerleri belirlendi. Risk skorları ile SDLN tutulumu arasındaki ilişki istatistiksel olarak araştırıldı.

Bulgular

Hastaların ortalama yaşı SDLN negatif grupta 52,96 (32-77), SDLN pozitif grupta 49,18 (30-85) olarak saptandı. Ortalama tümör çapı SDLN negatif grupta 2,69 (0,8-8,5) cm olarak bulunurken SDLN pozitif grupta 2,71 (0,7-6,0) cm olarak bulundu. MSKCC nomogramı için p değeri 0,004 olarak saptanırken Stanford nomogramı için ise 0,001 olarak saptandı ve her iki değer istatistiksel açıdan anlamlı bulundu. Her iki nomogram için ROC eğrisi çizildi ve MSKCC nomogramı için EAA 0,651 olarak bulunurken Stanford nomogramı için 0,631 olarak bulundu. Mikrometastaz (p 0,009), makrometastaz (p 0,009), ve SLN tutulum oranı (p 0,0497) ile anlamlı olarak istatistiksel bir ilişki saptanırken; yaş (p 0,150), histoloji (p 0,359), grade (p 0,918), tümör çapı (p 0,953), lenfovasküler invazyon (p 0,140), multifokalite (p 0,060) ve östrojen reseptör durumu (p 1,000), ile anlamlı bir istatistiksel ilişki saptanmadı.

Tartışma

SDLN riskini hesaplayabilen MSKCC ve Stanford nomogramı hekimler ile hastaların olasılıklar konusunda tartışmalarını sağlayabilmekte ve düşük SDLN metastaz riski olan hastaları yüksek riskli hasta grubundan ayırmaktadır. Böylece komplikasyonların önüne geçilebilmekte ve gerekli olmayan ALND'lerin yapılmamasını sağlamaktadır. MSKCC ve Stanford Nomogramları hastalarımızda risk hesaplaması açısından kullanılabilir görölmektedir. Fakat her iki yöntem içinde EAA değerleri çalışmamızda zayıf olarak saptanmıştır. EAA değerlerinin ve dolayısıyla nomogramların etkinliklerinin geliştirilmesi gerektiği görölmektedir.

ABSTRACT

Introduction

Sentinel lymph node biopsy has become a standard procedure for staging and selecting the treatment of early stage breast cancer. Patients who have SLN biopsy specimen negative, the risk of missed axillary disease is extremely low. Although patients who have positive SLN biopsy should undergo to axillary lymph node dissection, about 40-70% of them have no nonsentinel lymph node (NSLN) metastasis. Moreover therapeutic and staging benefit of axillary dissection is minimal. Therefore many patients undergo to unnecessary axillary dissection. Furthermore ALND has some complications like seroma, lymphedema, nerve injury and frozen shoulder. Recently, researchers have been developing tools in order to calculate the NSLN metastasis risk and wondering whether SLN positive patients should undergo to ALND or not.

Purpose

With using two different calculating tools, which were developed in order to differentiate low NSLN metastasis group from higher, we try to calculate our patients risks in order to understand how these tools are successfully working on our patients.

Method

Between May 2003 and June 2008 patients who underwent to SLN biopsy due to breast cancer enrolled to the study. Age, tumor size, histology, grade, lymphatic invasion, multifocality, number of SLN excised, number of positive SLN, number of negative SLN, size of nodal metastasis (macrometastasis, micrometastasis or isolated tumor cells), SLN method of detection (frozen, routine, serial sectioning or immunohistochemistry), estrogen receptor status and pathology reports of ALND were recorded to the Excel database program. For each patient the NSLN metastasis risk were calculated both MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) and Stanford nomogram. In order to measure nomogram discrimination, ROC (receiver operating characteristic) curve was constructed and AUC values were calculated. Statistical analysis of risk scores and NSLN involvement was investigated.

Results

Mean age of the patients were 51,4 (30-85); mean tumor size were 2,70 cm (0,7-8,5). p value for MSKCC and Stanford nomogram were 0,004 and 0,001 respectively and both of them has statistical significance. ROC curve was constructed and AUC values were 0,651 and 0,631 for MSKCC and Stanford nomogram respectively. There were statistical relationship between NSLN involvement and micrometastasis, macrometastasis and SLN involvement proportion. On the other hand age, tumor size, histology, grade, lymphatic invasion, multifocality and estrogen receptor status have no statistical significance with NSLN involvement.

Conclusion

Both MSKCC and Stanford nomogram can predict NSLN metastasis and distinguish the low risk patients from higher. They also provide a way of discussing the risks between the doctors and the patients. So that the higher risk group can be identified and a selected patient group will undergo to ALND for reducing the ALND associated complications. However the AUC values were calculated as weak positive, both MSKCC and Stanford nomogram appears to be applicable in our patients. Finally, AUC values, in other words accuracy of nomograms need to be improved in order to use them in a certain way.

KISALTMALAR

ALND	: Aksiller lenf nodülü diseksiyonu
EAA	: Eğri altı alan
HE	: Hematoksilen Eozin
İİAB	: İnce iğne aspirasyon biyopsisi
LVI	: Lenfovasküler İnvazyon
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MSKCC	: Memorial Sloan Kettering Cancer Center
NSLN	: Non-sentinel lenf nodülü
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
ROC	: Receiver operating characteristics
SDLN	: Sentinel dışı lenf nodülü
SLN	: Sentinel lenf nodülü
SLNB	: Sentinel lenf nodülü biyopsisi
USPIO	: Ultrasmall supermagnetic iron oxide

GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser tipidir. Son yıllarda tanı ve tarama yöntemlerindeki gelişmeler ve toplumdaki bireylerin bilinçlenmelerinin ve duyarlılıklarının artması sonucu erken evre kanser sıklığı artmıştır. Meme kanseri tümör özelliklerinin anlaşılmasına başlanması ile tanı ve tedavi seçimleri değişmeye başlayan kanserlerdendir. Önceleri radikal cerrahiler geniş uygulama alanına sahipken ve günümüze doğru daha az invazif yöntemler tercih edilir hale gelmiştir. Sentinel lenf nodülü biyopsisinin standart olarak uygulanmaya başlamasından sonra gereksiz aksiller diseksiyonların ve dolayısıyla seroma, lenfödem, sinir hasarı, omuz hareket kısıtlılığı, hissizlik gibi komplikasyonların önüne geçilmiştir. Diğer taraftan sentinel lenf nodülü pozitif olan hastalara yapılan aksiller diseksiyonlarda sentinel dışı lenf nodüllerinde %40-70 oranında metastaz saptanmadığı gözlenmediği ve aksiller diseksiyonun faydasının çok az olduğunu düşünmektedirler (1). Bu gözlem günümüz araştırmacılarını sentinel dışı lenf nodüllerindeki metastaz olasılığının hesaplanabilmesine yönlendirmiştir. Bu amaçla tümör özelliklerinden yola çıkarak aksilladaki metastaz riskini belirleyen modeller tasarlanmıştır.

Bu çalışmanın amacı, sentinel dışı lenf nodüllerinde metastaz olasılığını hesaplamak için tasarlanan Memorial Sloan Kettering Cancer Center ve Stanford modellerinin hastalarımızdaki riskleri ne derece hesapladığını ve kullanılabilirliklerini değerlendirmektir.

GENEL BİLGİLER

MEME ANATOMİSİ

Kökenini epidermisten alan meme embriyonel hayatın 2. ayında gövdenin yan tarafında oluşmaya başlar. Erkeklerde tüm hayat boyunca gelişmeden kalırlar. Normal pozisyonda meme 2 ila 6-7. kaburgalar hizasında bulunur. Yüzeyel fasyanın iki yaprağı arasındadır. Dış kenarı orta koltuk altı çizgisine iç kenarı ise sternumun kenarına kadar gelir.

Arterleri: Lateral torasik arterin mamaria lateralis dalı, internal torasik arterin mammaria medialis dalı ve posterior interkostal arterin mammaria lateralis dalı ile beslenmektedir.

Venleri: meme başı etrafındaki areolar venöz pleksus (Haller Pleksusu) bulunmaktadır. Bu venöz ağdan aksiller ven aracılığı ile internal torasik vene drene olurlar.

Sinirleri: 2-6. interkostal sinir ile innerve olurlar (2).

Memenin lenfatik anatomisi

Lenfatik sistem venüller tarafından reabsorbe edilemeyen protein, eritrositler ve mikroorganizmaların dokulardan drenajı ile görevlidir. Intersitisyel alanda kör uçlu lenfatikler halinde başlayan lenfatik kanallar lenf nodlarına drene olan toplayıcı lenf damarlarına katılırlar. Lenf nodüllerine gelen bu damarlar afferent lenf kanalları adını alarak marjinal sinüse ve oradan da germinal merkezler arasındaki medüller lenfatik kanallara drene olurlar.

Meme parenkimi lenfatik anatomisi birbiriyle bağlantılı iki gruba ayrılır:

1. Yüzeysel Lenfatikler (Deri Lenfatikleri)

2. Derin Lenfatikler (Parenkimal Lenfatikler)

Deri lenfatiklerinde subepitelyal pleksus ve subdermal pleksus olmak üzere iki lenf ağı bulunmaktadır. Areola altında Sappey pleksusu adı verilen subareolar pleksus bulunmaktadır. Bu pleksus lenfatik akımını areola ve meme başından alarak

diğer pleksuslar ile ve laktifer duktuslar ile bağlantı haline geçer. Laktifer duktus lenfatikleri duktusların myoepitelyal tabakasının hemen dışındaki gevşek bağ dokusu içerisinde yer alır. Subareolar alana injekte edilen Teknesyum 99m sülfür kolloid gama prob ile incelendiğinde areoladan aksillaya doğru giden major toplayıcı lenf trunkusu bulunmuştur. Memenin lenfatik drenajı temel olarak aksiller lenf nodüllerine olmaktadır. Anatomistlerin 4 grup aksiler lenf nodülü tariflemesine karşın cerrahlar 6 grup aksiler lenf nodülü tariflemektedirler (3-7):

1. Aksiler ven grubu.
2. Mammaria eksterna grubu.
3. Skapular grup.
4. Santral grup.
5. Subklavikuler grup.
6. İnterpektoral (Rotter) grup.

Pektoralis minör kasına göre lenf nodülü grupları dağılımı:

Seviye 1: Pektoralis minor kasının alt sınırının lateralinde veya inferiorunda yer alan mammaria eksterna, aksiler ven ve skapular lenf nodülünden oluşmaktadır.

Seviye 2: Pektoralis minör kasının posterioruna yerleşen nodüllerden oluşmaktadır. Santral ve subkalvikuler lenf nodülleri grubunu içermektedir.

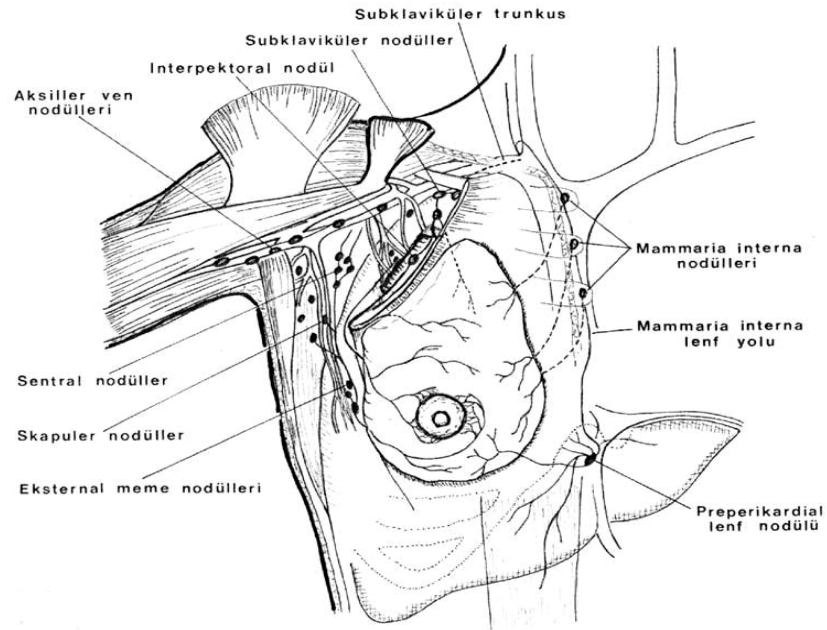
Seviye 3: Pektoralis minör kasının üst sınırının superiorunda ve medialinde yer alırlar. Subkalvikuler lenf grubunu kapsamaktadır.

Mammaria interna lenf yolu

Mammaria interna lenf yolu, diyafragmanın üst yüzünün ön kısmında bulunan ön preperikardial lenf nodüllerinden kaynağını alır, retrosternal bölgede kotlarla sternumun birleşme yerinin 2-3 cm dışında internal mammarian arter ve venin yanında ve 1-6. interkostal aralıkta bulunurlar. Endotorasik fasya ile çevrilmişlerdir. 3-8 arası değişen sayıda olan lenf nodülleri, 1-3 mm boyutunda olup, ilk iki interkostal aralıkta, vasküler yapıların medialinde bulunurlar. Preperikardial lenf nodüllerine, ligamentum falsiform yoluyla karaciğerin ön ve üst kısmından, meme glandının alt iç kadranından, diafragmanın ön kısmından, rektus abdominis

kasının üst kısmından ve rektus kılıfından toplayıcı lenfatikler yoluyla lenf gelir. Mammaria interna lenf nodüllerinden çıkan lenf damarları yukarı yönde seyrederek bronkmediastinal trunkusa ulaşır. Sağ taraftakiler jugulosubklavian köşeye, soldakiler ise duktus torasikusa dökülür. Substernal bölgede her iki mammaria interna grubu birbiri ile ilişkilidir.

Tümör hücreleri, memenin alt iç ve dış kadranının lenfatiklerinin rektus kası lenfatikleri ile ilişkisinden dolayı göbeğe, ligamentum rotundum aracılığıyla karaciğere, linea alba yoluyla periton ve karın boşluğuna yayılım yapabilir. Ayrıca meme cildi lenfatiklerinin karşı taraf lenfatik sistemi ile subepitelyal pleksus aracılığıyla olan ilişkisi nedeniyle bir taraftaki tümör diğer meme ve aksillaya yayılabilir (5-8).



Şekil 1. Memenin lenfatik sisteminin ve aksiller lenf nodüllerinin şematik görünümü (Ünal G. Memenin Cerrahi Anatomisi. Nobel Tıp Kitabevi. 2001; izinle).

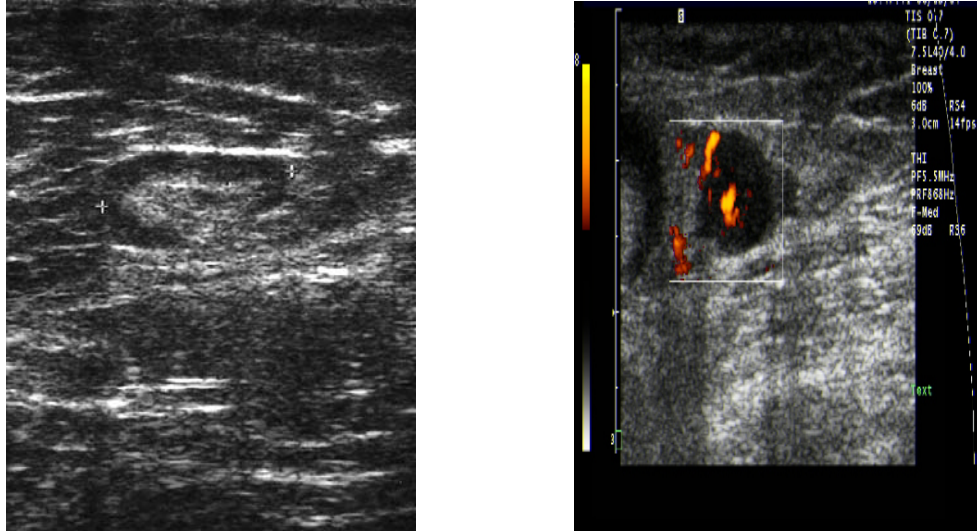
AKSİLLANIN RADYOLOJİK GÖRÜNTÜLENMESİ

Aksilla tutulumu meme kanseri prognozunda en önemli prognostik faktörlerden biri olmasından dolayı aksillanın preoperatif radyolojik görüntülenmesi önemli bir yer teşkil etmektedir. Aksilla görüntülenmesinde ultrasonografi, mamografi, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve pozitron emisyon tomografisi (PET) tetkikleri kullanılmaktadır.

Ultrasonografi

Meme ve aksilla görüntülenmesindeki yeri oldukça geniştir. İncelemeyi yapan kişiye bağımlı bir yöntemdir. Aksiller ultrasonografik incelemede lenf nodüllerinin metastatik olup olmadığına karar verirken, lenf nodülünün şeklinin, boyutunun, hilus görünümünün, korteks kalınlığının ve periferik damarlanma olup olmadığının değerlendirilmesi gerekmektedir.

Son yıllarda aksiler lenf nodüllerinin kontrastlı ultrasonografi ile değerlendirilmesi gündeme gelmiştir. Bu çalışmalarda kontrastlı ultrasonografi aksillada lenf nodüllerinin metastatik olup olmadığını belirlemek ve sentinel lenf nodülünü belirlemek amacıyla kullanılmaktadır (9-11).

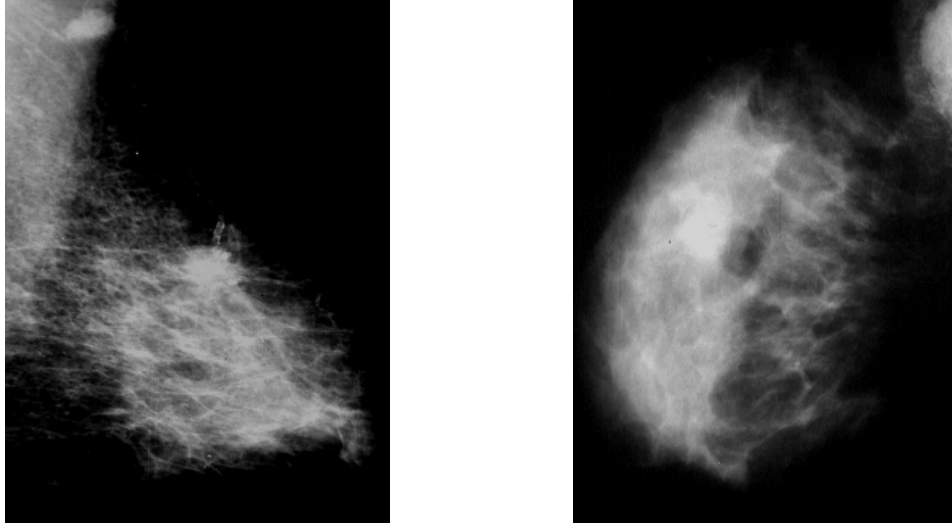


Şekil 2 A. Normal aksiller lenf nodülü; **B.** Subkapsüler damarlanma gösteren, hilusu tamamıyla kaybolmuş metastatik lenf nodülü (Uras C. Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi Kitabından. İstanbul Medikal Yayıncılık, 2007, izinle).

Lenf nodülü metastazlarının belirlenmesinde ultrasonografi rehberliğinde yapılmakta olan ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) yüksek duyarlılık (%89-98), özgüllük (%95-100) ve doğruluk (%95-97) oranları ile son derece güvenilir bir tanı yöntemidir. Ultrasonografi ile gerçek zamanlı olarak iğne ucunu lenf nodülüne yönlendirerek istenilen lokalizasyondan örnek alabilmek mümkün olabilmektedir. Fizik muayene buluları ve tüm görüntüleme yöntemleri negatif olan olgularda bile ultrasonografi rehberliğinde İİAB'nin lenf nodülü metastazlarını saptayabileceği gösterilmiştir (12).

Mamografi

Mamografide aksilla kısmen görüntülenebilmektedir. Bu sebeple aksiler metastazların saptanmasında oldukça yetersizdir. Değerlendirme ön aksiler çizgide yer alan bir kısım seviye 1 lenf nodülleri ile sınırlıdır. Olguların yaklaşık 1/3'ünde aksillada lenf nodülleri görülebilmektedir. Mamografide patolojik olarak değerlendirilebilecek ve ileri tetkik gerektirecek bulgular arasında yuvarlak veya düzensiz şekil, genel yoğunluk artışı, hilus kaybı, kortekste kalınlaşma, konturlarda düzensizlik veya spikülasyon ve lenf nodülü içerisinde mikrokalsifikasyon varlığı bulunmaktadır (13-15).

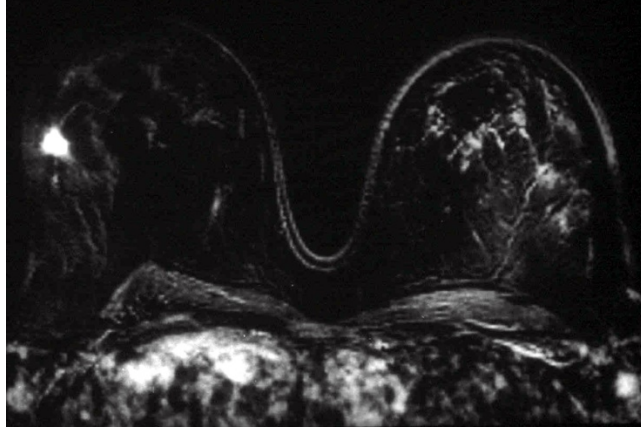


Şekil 3 A. Mamografide metastatik lenf nodülleri; **B.** Yoğun meme parankimi içerisinde ayırt edilemeyen kitle ve aksillada metastatik lenf nodülü (Uras C. Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi Kitabından. İstanbul Medikal Yayıncılık, 2007, izinle).

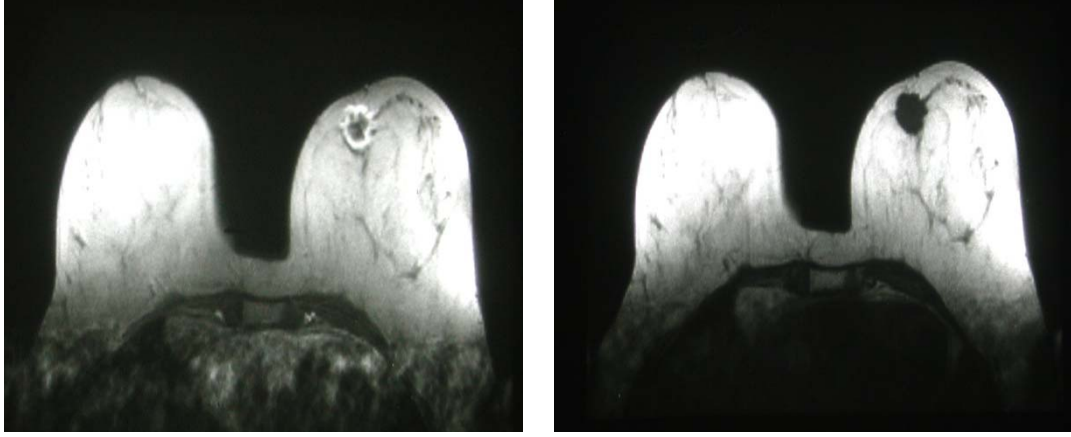
Manyetik Rezonans Görüntüleme

Meme kanserinde evreleme amacıyla kullanılmaktadır. Meme ve aksillanın aynı anda değerlendirilmesi bazı teknik şartlardan dolayı zor olmaktadır. Ultrasonografideki kadar net olarak değerlendirilemeyen morfolojik özellikler MRG incelemede tanıya pek fazla katkı sağlamamaktadırlar. Son yıllarda lenf nodüllerinin değerlendirilmesi için geliştirilen dokuya spesifik MRG kontrast maddeleri gelecek için oldukça umut vaat etmektedir. Demir içeren ve genel olarak USPIO (ultrasmall superparamagnetic iron oxide) olarak isimlendirilen bu maddeler intravasküler kompartmanda elimine olduktan sonra retikuloendotelial sistem hücreleri tarafından tutulur. Normal lenf nodüllerinde makrofajlar tarafından fagosite edilir ve demirin T2-T2 kısaltıcı ferromanyetik etkisine bağlı olarak lenf nodülünün siyah olarak izlenmesini sağlarlar. Metastatik lenf nodüllerinde ise makrofaj aktivitesi olmadığı için fagosite edilmezler ve lenf nodülü parlak olarak izlenir (16-18).

Literatürde sentinel lenf nodülünü belirlemek için yapılan MRG çalışmaları da mevcuttur (19,20).



Şekil 4. Aksiyel substrakte görüntüde sağ meme dış bölümünde 1,5 cm çapında spiküle konturlu kitle (Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Radyoloji A.D. arşivinden).

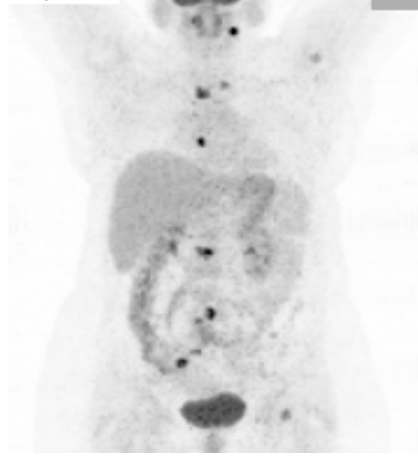


Şekil 5. Aksiyel kontrastsız ve dinamik kontrastlı kesitlerde sol meme iç bölümde halkasal boyanma gösteren malignite açısından ileri derecede kuşkulu kitle (Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Radyoloji A.D. arşivinden; izinle).

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)

Meme kanseri ile ilgili ilk çalışmalarda PET aksiller lenf nodülü metastazlarının saptanmasında son derece başarılı bulunmuştur. Fakat yeni yapılan çalışmalarda sonuçları sentinel lenf nodülü biyopsisi sonuçları ile karşılaştırılmış ve PET oldukça başarısız olarak bulunmuştur. Bu çalışmalarda patolojik değerlendirme daha detaylı yapılmış ve özellikle 1 cm den küçük metastatik lenf nodüllerinde ve mikrometastazlarda PET’ in duyarlılığının çok azaldığı görülmüştür. Duyarlılığının %20’lere kadar düşebildiği gösterilmiştir. Bu sebeple meme kanserinin rutin evrelemesi için PET ‘in kullanılması mümkün değildir. Bu aşamada PET de sentinel lenf nodülü biyopsisinin yerini alabilecek durumda değildir. Ancak uzak metastaz olasılığı olan yüksek riskli hastalarda ameliyat öncesi evrelemede PET tercih edilebilir (21-23).

Sonuç olarak, aksiller lenf nodüllerinin değerlendirilmesinde kolay, düşük maliyetli, pratik ve başarılı olan görüntüleme yöntemi ultrasonografidir. Aksiller ultrasonografi meme ultrasonografisinin vazgeçilmez bir parçasıdır. Meme kanseri için ameliyat planlanan tüm hastaların ameliyat öncesi aksiller ultrasonografi ile değerlendirilmesi gerekli olmaktadır.



Şekil 6. İnvazif duktal kanser sebebiyle sağ mastektomi olmuş hastanın kemoterapi, radyoterapi ve hormonoterapi sonrasında FDG-PET ile saptanan yaygın metastatik hastalığı (Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nükleer Tıp A.D. arşivinden, izinle).

SENTİNEL LENF NODÜLÜ TANIMI VE TARİHÇESİ

Sentinel lenf nodülü (SLN) primer tümörün lenfatik kanallar aracılığıyla drene olduğu ilk lenf nodülü veya nodülleridir. Sentinel kelimesi Türkçe’de bekçi anlamına gelmektedir. Sentinel lenf nodülü biyopsisi iki prensibe dayanmaktadır. Birincisi bölgesel lenf nodülü havuzuna olan lenfatik drenaj şeklinin belirlenmesi, ikincisi ise ilk lenf nodülünün tümör hücreleri için etkin bir filtre olmasıdır. Günümüzde lenfatik yayılımın prognostik açıdan önemli olduğu saptanmış olan meme, malign melanom, tiroid, kolorektal, mide, vulva, serviks, penis, prostat gibi solid tümörlerde, sentinel lenf nodülü biyopsisi yapılmaktadır.

Kett, Varga ve Lukacs 1970 yılında lipoidal ultrafluide kontrast maddesi ve areolaya mavi boya enjekte ederek yaptıkları memenin direkt lenfatik haritalama çalışmalarında buldukları ilk lenf nodülünü “surgious node” olarak adlandırmışlardır (24). 1977 yılında Roman Cabanas ve ark. (25) penis kanserinde tümörün ilk drene olduğu lenf nodülü için sentinel nodül terimini kullanmıştır.

Sentinel lenf nodülünün yaygın olarak kabul görmesi Morton ve ark. (26)’nın evre 1 melanomlarda mavi boya ile 1992 yılında yaptığı çalışmayla başlamaktadır. Bu çalışmada hastaların %90’ında bölgesel lenf nodülü metastazlarının klinik olarak belirlenemediği görülmüştür. Melanom hastalarında yapılan çalışmalarda lenf nodülü metastazına uygulanan diseksiyonun sağkalımda %27 artışa sebep olduğu, lenf nodülü negatif olan hastalarda ise sağkalıma katkısı olmadığı görülmüştür. Morton gereksiz lenf nodülü diseksiyonunu önlemek için sentinel lenf nodülü biyopsisini evre 1 melanomu olan hastalarda uygulamıştır. Bu işlem sırasında mavi boya kullanmıştır. Elde ettiği sonuçlarla evre 1 melanom hastalarında SLNB lenf nodülü metastazını değerlendirmek için doğru bir teknik olduğuna ve SLNB negatif olan hastalarda lenf nodülü diseksiyonunun gerekli olmadığına karar vermiştir.

Meme kanserinde SLNB’nin ilk yayınlandığı çalışma Krag ve ark. (27) tarafından yapılmıştır. Tümör çevresine ya da biyopsi kavitesi etrafına Tc 99m ile işaretli, filtre edilmemiş sülfür kolloid enjekte ederek intraoperatif gama prob yardımıyla sentinel lenf nodülünü lokalize etmişlerdir.

Meme kanserinde SLNB tekniğinde ilk kez mavi boya 1994 yılında Guliano ve ark. (28,29) tarafından yayınlanmıştır. Mavi boya ile birlikte radyoaktif madde tekniklerinin kullanımı ise ilk kez 1996 yılında Albertini ve ark. (30) tarafından uygulanmıştır.

SLNB’deki gelişmeler meme kanseri ve melanomdan sonra tiroid, kolorektal, mide, vulva, serviks ve prostat gibi tümörlerde de devam etmektedir. (31-34).

Sentinel Lenf Nodülü Biyopsi Tekniği

SLNB işlemi nükleer tıp, radyolog, cerrah ve patoloğun birlikte çalışması ile gerçekleştirilebilen bir yöntemdir. Bu işlemin uygulamasında dikkat edilmesi

gereken bazı noktalar vardır. Bunlar arasında radyofarmasötik veya mavi boyanın tek başlarına veya kombine kullanımı, uygulanma yerleri, verilmesi gereken miktar ve uygulanma zamanları, lenfosintigrafinin birlikte kullanılıp kullanılmaması sayılabilir. Mavi boya kullanımı basit olmakla birlikte, ameliyattan önce uygulanmaktadır ve özel bir alet gerektirmemektedir. Radyofarmasötik kullanıldığında ise lokalizasyon için gama prob gerekli olmaktadır. Birçok merkezde radyofarmasötik ve mavi boya birlikte kullanılmaktadır .

Bu iki maddenin kullanım şekilleri aşağıda sıralandığı gibi olabilmektedir:

- Subdermal enjeksiyon
- Peritümöral enjeksiyon
- İntratümöral enjeksiyon
- İntradermal enjeksiyon
- Subareolar enjeksiyon



Şekil 7. Mavi boyanın subareolar ve peritümöral enjeksiyonu (Uras C. Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi Kitabından. İstanbul Medikal Yayıncılık, izinle).

İzosulfan mavisi ve metilen mavisi kullanılmakta olan iki mavi boya çeşididir. Bu iki boya da yumuşak doku içerisinde uzun zaman kalabilmekte, metilen mavisi ise bazen cilt nekrozu yapabilmektedir. Bu sebepten dolayı bunların subdermal ya da

intradermal kullanımlarında bu komplikasyonlarla karşılaşılabilir. Mavi boya sıklıkla subareolar olarak uygulanmaktadır. Bu işlem areola altına 3-5 ml mavi boya enjekte edilerek yapılmaktadır. Eğer palpe edilemeyen bir tümör ise mamografi veya ultrasonografi rehberliğinde yerleştirilen işaretleme teli üzerinden verilebilir. Eksizyonel biyopsi yapılmış hastalara uygulanacaksa biyopsi kavitesinin duvarlarına yapılabilir ya da subareolar enjeksiyon tercih edilebilir. Mavi boya uygulandıktan sonra 5 dakika aralıklı olarak masaj yapılır. Dış kadran tümörlerinde enjeksiyondan 5 dakika sonra, iç kadran tümörlerinde ise 7-10 dakika sonra işleme başlanmalıdır (35).

Gama Prob Rehberliğinde Sentinel Lenf Nodülü Biyopsisi

Kullanılan Radyofarmasötikler:

Lenfosintigrafi ile kombine edilen intraoperatif gama prob rehberliğinde yapılan SLNB’de üç çeşit radyokolloid kullanılmaktadır. Bunlar arasında Amerika Birleşik Devlet’lerinde en çok kullanılan filtre edilmiş ya da filtre edilmemiş (partikül çapları 15 ile 5,000 nm arasında değişen) ^{99m}Tc -sülfür kolloiddir. Avrupa’da ise daha çok ^{99m}Tc -nanokolloid human albumin (partiküller %95’i < 80 nm) kullanılmaktadır. Bu radyofarmasötik en iyi partikül büyüklüğü aralığına sahip olmakla birlikte oda sıcaklığında en uygun işaretleme yapılmasını sağlamaktadır. Ayrıca insan ya da hayvan kolloidlerinin kullanım kuralları ülkeden ülkeye değişirken bu kolloidin kullanımı geniş kabul görmektedir. ^{99m}Tc -antimon trisülfid (3-30 nm) ticari olarak Avustralya ve Kanada’da kullanılmaktadır. 200 ile 1000 nm arasında partikül büyüklüğü olan radyokolloidler en hızlı ve etkili lenfatik drenajını sağlamak ve SLN’yi görüntüleyebilmektedir. Fakat bu özellikteki bileşiklerin ticari formülleri bulunmamaktadır.

Radyofarmasötiğin lenfatik haritalama ve SLNB’de kullanımı için dikkat edilmesi gerekenler arasında enjeksiyon yeri, enjeksiyon hacmi ve enjekte edilen aktivite bulunmaktadır. İntratümöral enjeksiyonda yüksek hacim (>4 ml) ve yüksek enjeksiyon aktivitesi (37-370 MBq) kullanılmaktadır. Yüksek hacim uygulamasının sebebi intratümöral basıncı ve lenf akımını artırarak lenfatik yolların ve drene olan lenf nodülünün görüntülenmesini sağlamaktır. Fakat yüksek hacim uygulaması dokularda ve lenfatiklerde distorsiyon yapabilmekte ve radyokolloid klirensini

etkilileyebilmektedir. Bu yüzden yüksek hacimde intratümöral uygulama tavsiye edilmemektedir. Birçok araştırmacı radyokolloidin intersitisyel uygulandığı ekstratümöral yolu tercih etmektedir. Bunlar arasında peritümöral ve subdermal enjeksiyon bulunmaktadır. Meme yüzeyine yakın ve orta kısmına lokalize olmuş tümörlerde subdermal enjeksiyon, derin yerleşimli olanlarda ise peritümöral enjeksiyon tercih edilmelidir. Fakat santral ve iç kadran tümörlerde parasternal lenfatik yayılım ve mamma interna lenf nodülünü göstermek amacıyla peritümöral enjeksiyon tercih edilmelidir. Peritümöral yolda toplam 7-12 MBq hazırlanmış ^{99m}Tc koloidi 0.2 ml'lik parçalar halinde tümör sınırlarına uygulanmaktadır. Subdermal enjeksiyon da ise aynı dozdaki radyokolloid areola areola etrafına uygulanmaktadır. Enjeksiyondan sonra masaj yapılması radyokolloidin göçünü hızlandırmaktadır (37).

SLN aranması için yapılması gerekli olan insizyon aksiller kıl çizgisinin 1 cm altından yapılmalıdır. Diseksiyon klavipektoral fasyanın derinliklerine doğru ilerletilir. SLN aranırken belirli anatomik yapılara dikkat edilmelidir. SLN'nin en sık bulunduğu üçgenin sınırlarını 3. interkostal sinirin lateral dalı, pektoralis minör ve lateral torasik ven oluşturmaktadır. Bu alan klavipektoral fasyanın hemen altındadır. Bu fasya açıldıktan sonra meme kuyruğuna doğru uzanan lateral torasik ven takip edilir ve bunun 3. interkostal sinirin lateral dalını çaprazladığı yerde sıklıkla SLN bulunur. Mavi boya ile boyanmış lenf kanalları da izlenerek SLN'ye ulaşmak da mümkündür. SLN bulunana kadar bu kanalların yaralanmamasına özen gösterilmelidir. İşlem sırasında sadece mavi boya kullanılmışsa ilk boyanmış lenf nodülü bulunduktan sonra disseksiyona devam edilerek başka bir nodülün olup olmadığı araştırılmalıdır. Mavi boya ile boyanmış birden fazla kanal görülürse her bir kanal takip edilmelidir. Çoğunlukla bu kanalların aynı nodüle ya da ilave nodüllere gittiği görülebilmektedir (35).



Şekil 8. İnsizyon yapılmadan önce gama prob yardımıyla SLN'nin yerinin saptanması (Uras C. Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi Kitabından. İstanbul Medikal Yayıncılık, izinle).

Mavi boya ile radyoizotop birlikte kullanılıyorsa önce gama prob kullanılarak SLN lokalize edilir (Şekil 8). Aktivitenin en yüksek olduğu yerden insizyon yapılarak katlar geçilir. Probun yardımıyla ve görülebilirse mavi boya ile boyanmış kanallar takip edilerek SLN bulunur (Şekil 9).



Şekil 9. Gama prob yardımı ile SLN aranması; mavi boya ve radyokolloid yardımıyla saptanan SLN (Uras C. Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi Kitabından. İstanbul Medikal Yayıncılık; izinle).

Bu nodül çıkartıldıktan sonra tabanda tekrar aktivite ölçülür (Şekil 10). Yüksek aktivite saptanırsa bu başka nodüllerin de olduğu manasına gelir. Bunların da çıkartılması gerekmektedir. Başka SLN olmadığını söyleyebilmek için kalan aktivitenin in vivo SLN aktivitesinin 1/3'ünden ya da ex vivo SLN aktivitesinin 1/10'undan az olması gerekmektedir (35).



Şekil 10. Mavi ile boyalı ve lenfatik kanalları görülebilen SLN; SLN çıkarıldıktan sonra aksilla tabanında olası başka SLN aranması (Uras C. Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi Kitabından. İstanbul Medikal Yayıncılık; izinle).

Sadece mavi boya kullanıldığında başka nodüllerin varlığı ancak ileri diseksiyonlarla anlaşılabilmektedir. Fakat gama prob da kullanılırsa gerekli olmayan diseksiyonlardan uzak durulabilmektedir. Gama prob kullanılırken probun ucu memeye doğrultulmamalıdır. Çünkü memedeki aktivite yanıltıcı olabilmektedir. Radyoaktif madde kullanımı için cerrahın ve patoloğun önlem alması gerekmemektedir (35).

Yapılan çalışmalarda çıkarılan ortalama SLN sayısı 2.56'dır. 2 veya 3 tane SLN çıkarılanlarda yanlış negatiflik oranı az olarak bulunurken üçten fazla sayıda çıkartmanın doğruluğu değiştirmedeği gösterilmiştir SLN'yi bulma güçlüğü yapan faktörler arasında şunlar sayılabilir (38):

- Enjeksiyonun zamanı ve yeri
- Hastanın yaşı
- Tümörün aksillaya uzaklığı
- Lenfatik drenajın etkinliği (postmenapozal hastaların memelerinde azalabilir)
- Vücut kitle endeksi
- Meme boyutu
- Uygulanan masaj teknikleri

AKSİLLER LENF NODÜLÜ TUTULUMUNU ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Meme kanserinde aksiller lenf nodülü tutulum oranı %30-35 arasında değişmektedir. Klinik muayenenin güvenilirliği düşüktür ve yanlış negatiflik oranı %21-38 oranındadır (39) .

Aksilladaki SDLN metastazı olasılığını anlamaya yönelik çalışmalar, primer tümör özellikleri ve metastatik SLN özellikleri olmak üzere 2 grupta incelenmiştir. Bunlar arasında SDLN metastazı olasılığını en çok etkileyen 2 faktörün primer tümör çapı ve SLN metastaz çapı olduğu gösterilmiştir. Özellikle 2cm yi aşan tümörlerde 2cm altındaki tümörlere göre SDLN metastazı oranının anlamlı derecede arttığı görülmüştür. Bu oran T1 tümörler için %0-50, T2 tümörler için %20-50, T3 tümörler için ise %50-80 arasında bildirilmektedir (40-43). .

SDLN metastazı riskini etkileyen diğer iki önemli parametre metastatik SLN sayısı ve SLN metastaz çapıdır. Bu risk SLN metastaz çapı 1 mm'den küçük tümörlerde %0-27 arasında iken, 2mm aşan tümörlerde %75'e kadar ulaşmaktadır. Benzer şekilde lenfatik invazyon olmayan bir tümörde SDLN metastazı olasılığı %12-43 arasındayken, lenfatik invazyon varlığında bu oran %30 ile 60 arasında olmaktadır (44-47). Weiser ve ark. (45)'ı ile Travagli ve ark'nın (48) çalışmalarında primer tümördeki lenfatik invazyon varlığının, SDLN metastaz olasılığını etkileyen faktörler arasında en önemlisi olduğunu ileri sürmüşlerdir. Beriwal ve ark'nın (49) yaptığı çalışmada da kapsül dışı yayılım, tümör çapı, pozitif ve negatif SLN sayısı SDLN metastazı olasılığını etkileyen bağımsız faktörler olarak sayılmıştır. Benzer şekilde Fisher ve ark'ı(50) da üç ve üzerinde metastatik lenf nodülü olduğu

durumlarda kapsül dışı yayılımın önemli bir faktör olduğunu saptamışlardır. SDLN metastazı olasılığını etkileyen faktörler çalışmadan çalışmaya farklılıklar göstermektedir. Bu farklılıklar muhtemelen hasta grupları arasındaki hasta sayısı, SLN’de metastaz saptama yöntemleri, metastatik lenf nodu ve primer tümör özelliklerindeki gibi farklılıklardan kaynaklanmaktadır. Örneğin SLN metastaz saptama yöntemi olarak hematoksilin eozin (HE) ve/veya immunhistokimya, farklı çalışmalarda farklı oranlarda kullanılmıştır. HE ile 1mm, immunhistokimya ile 0.1 mm’lik metastazların saptanabildiği düşünüldüğünde, yöntemlerin farklı oranlarda kullanıldığı hastalarda izole tümör hücresi ve mikrometastaz oranları gibi farklılıkların olacağı görülebilir (51,52).

Bunların dışında DNA pleuidisi, tümör çapı , lenfatik invazyon, damar invazyonu, S-fazı, grade, HER-2/neu, katapsin D, östrojen progesteron reseptör ekspresyonu SLN ve SDLN metastazını etkileyen faktörler arasında sayılabilir (39,53).

Aksiller lenf nodülü tutulum ihtimalini azaltan faktörler şunlardır (54):

- Tümör çapının küçüklüğü
- İyi diferansiye tümör
- Düşük grade
- Histolojisi iyi kabul edilen tümörler (kolloid, tubuler, papiler, kribriform, adenoid kistik)

SENTİNEL LENF NODÜLLERİNİN PATOLOJİK DEĞERLENDİRİLMESİ

Sentinel lenf nodülü biyopsisinin duyarlılığı ve özgüllüğü cerrahi deneyim ile birlikte sentitel lenf nodülünü inceleyen patoloğun uyguladığı histopatolojik ve immunohistokimyasal yöntemlere de bağlıdır. Bu incelemeler için şu ana kadar dünyanın görüş birliğine vardığı ideal bir yöntem belirlenememiştir.

Rutin patolojik incelemelerde lenf nodülleri negatif olarak değerlendirilen hastaların %20’inde metastatik hastalık gelişmektedir (55). Bu sebeple standart patolojik incelemeler haricinde, ayrıntılı yöntemler kullanılarak gizli metastazlar tespit edilebilir ve prognozun iyileştirilmesine katkıda bulunulabilir.

Mikrometastazların saptanmasında etkinliği arttıran seri kesit, immunohistokimyasal, ve moleküler incelemeler gibi çeşitli ayrıntılı yöntemler kullanılmıştır.

Lenf nodülündeki metastaz alanı 0.2 ile 2 mm arasında ise mikrometastaz adını almaktadır ve TNM sınıflamasına göre nodül pozitif grupta değerlendirilmektedir (pN1mi). 0.2 mm'den küçük tümör metastazları izole tümör hücreleri ya da submikrometastaz adını almaktadır. Bunlar gerçek metastaz olarak değerlendirilmemekte pN0 olarak kabul edilmektedir (56,57).

Değişik tekniklerin kullanıldığı çalışmalarda sentinel lenf nodülü negatif olgularda SLDN metastaz olma olasılığı % 0-11, izole tümör hücreleri görüldüğünde %12-14, mikrometastaz saptandığında %20-35, makrometastaz saptandığında ise %50'e yükselmektedir (58).

Sentinel lenf nodülünün patolojik değerlendirmesinde standart bir yaklaşım bulunmamaktadır. Makroskopik incelemede sentinel lenf nodülünün sayısı, boyutu, rengi, mavi boya tutup tutmadığı ve perinodal yağ dokusu ile ilişkisi belirtilmelidir. Çapı 0.5 cm'den küçük olan lenf nodüllerine herhangi bir kesi yapılmadan formalinde fiske edilmelidir. 0.5-1 cm çaplı lenf nodülleri uzun eksenine paralel olacak şekilde ortadan iki parçaya bölünmelidir. Daha büyük lenf nodüllerinde ise ilk kesit santralden geçecek şekilde yaklaşık 0.5 cm aralarla dilimlenmelidir (59). Lenf nodüllerinin kesit yüzeyleri metastatik dak açısından dikkatle incelenmelidir. Perinodal yağ dokusunun invazyonunun değerlendirilebilmesi için lenf nodüllerinin çevresinde az miktarda yağ dokusu bırakılmaya çalışılmalıdır. Kesitler esnasında doku bulaşmasına engel olunmalıdır.

SLN histolojik incelemesinde değişik teknikler kullanılmaktadır. Bunlar arasında parafin bloğun belli aralıklar ile traşlanarak seviyeli kesitler ile değerlendirilmesi, epitelyal belirleyiciler, immunohistokimyasal boyaların kullanılması gibi teknikler mevcuttur.

Moleküler incelemelerde ise mikrometastazları saptamak için RT-PCR (reverse transcriptase polymerase chain reaction) kullanılmaktadır. İmmunhistokimyasal yöntemle göre daha duyarlı bir yöntem olmakla birlikte meme dokusunda olabilecek kontaminasyonlar veya lenf nodülünde bulunabilecek benign

epitelyal inklüzyonlar sebebiyle yanlış pozitif sonuçlar alınabilmektedir. Ayrıca maliyetinin yüksek olması ve histolojik karşılığının gösterilememesi sebebiyle rutin uygulamada yer bulamamıştır (60).

İntraoperatif Patolojik İnceleme

SLNB ile aksiller diseksiyonu aynı senasta tamalayabilmek amacıyla intraoperatif patolojik değerlendirme cerrahlar tarafından sıklıkla talep edilmektedir. Gereksiz aksiller diseksiyonu önleyebilmek amacıyla intraoperatif değerlendirmenin doğruluk oranı yüksek olmalıdır. Bu değerlendirme esnasında kullanılan yöntemler imprint ve kazıma sitolojisi, frozen kesit ve hızlı immunohistokimyasal incelemelerdir. Sitolojik inceleme ucuz, basit ve hızlı uygulanabilir olması , parafin incelemeye engel teşkil etmemesi ve doku kaybına sebep olmaması dolayısıyla günümüzde en çok tercih edilen yöntemdir. Dezavantajı ise deneyim gerektirmesidir. Frozen kesitin en önemli dezavantajı parafin doku incelemesini engelleyen donma artefaktıdır. Doku kaybını olması daha fazla zaman gerektirmesi diğer dezavantajları arasındadır. Frozen incelemede doku düzeyinde tanı konulabilmekte ve dolayısıyla makro ve mikrometastazlar ayırt edilebilmektedir. İmmunhistokimyasal incelemeye müsaittir ve sitoloji deneyimi gerektirmemektedir (61).

SLN intraoperatif tanısında tümörün differansiyasyon derecesi, tümörün histolojik tipi, SLN çapı, parafin kesitlerin derinliği ve patolog tecrübesi gibi faktörler doğruluk oranlarını etkilemektedir (56,61).

SLN değerlendirmesinden sonra çıkarılacak olan patoloji raporunda SLN sayısı, metastaz gösteren SLN sayısı, metastaz alanının boyutu, mikrometastaz saptama yöntemi (HE ve/veya immunhistokimya), perinodal yağ dokusunda yayılım olup olmadığı ve ektranodal damarlarda tümör varlığı belirtilmesi gereken bilgilerdendir (62).

AKSİLLER DİSEKSİYON VE KOMPLİKASYONLARI

Tam Aksiller Lenf Nodülü Diseksiyonu Ameliyat Tekniği

ALND, pektoralis major kasının lateral kenarı, pektoralis minör kası, latissimus dorsi kasının ön yüzeyi, aksiller venin alt sınırı, torakodorsal sinir ve torasikus longus siniri ortaya konularak yapılmaktadır (63).

Seviye 1 diseksiyon: Pektoralis minör kasının lateral ve alt kısmındaki dokuların çıkartılması anlamına gelir. Bu diseksiyon esnasında aksiller venin altından itibaren, pektoralis minör kasının lateral sınırı ve aksiller venin latissimus dorsi kasının tendonunu çaprazladığı noktaya kadar tüm yağlı doku çıkartılmaktadır.

Seviye 2 diseksiyon: Pektoralis minör kasının üst iç kenarından itibaren altındaki yağlı dokuyu ile birlikte seviye 1 diseksiyon kapsanacak şekilde dokular çıkartılmaktadır.

Seviye 3 diseksiyon: Aksilladaki tüm nodüler dokular aksilla apeksinden itibaren 1. kostanın ve kostoklavikuler ligamanın lateral kenarını içine alacak şekilde çıkartılmaktadır.

Sentinel Lenf Nodülü Eksizyonu Sonrasında Görülebilecek Komplikasyonlar

SLN ya da aksilladan lenf nodülü eksizyonu sonrasında hematoma, yara enfeksiyonu gibi komplikasyonlar görülebilmektedir. Ayrıca hastaların %5'inden azında ve özellikle yaşlı hastalarda seroma oluşabilmektedir. Sıklıkla drenaj gerektirmezler. Eğer SLN sonrasında radyoterapi yapılmışsa hastaların %5-10'unda lenfödem görülebilmektedir. İnterkostobrakial sinir yaralanması da oldukça nadirdir (68).

Aksiller Lenf Nodülü Diseksiyonu Sonrasında Görülebilecek Komplikasyonlar

ALND sonrasında görülebilecek komplikasyonlar SLN sonrasında görülebilecek komplikasyonları kapsamaktadır. Seroma oluşumu ALND'de daha sık ve problemli olmaktadır. Artmış ya da uzamış drenaja sebep olan faktörler arasında şişmanlık, pozitif aksiller nodüller, yakın zamanda meme biyopsisi ve geniş aksiller

disseksiyon sayılabilir. Omuz hareketi kısıtlılığı ve donmuş omuz da ALND sonrasında görülebilmektedir. Bu hastalar zaman kaybetmeden fiziksel tıp tarafından değerlendirilmelidir. Lenfödem ise %5-10 sıklıkta ve çoğu zaman ALND'den yıllar sonra oluşmaktadır. Ayrıca aynı taraf koldaki bir Gram pozitif kokların sebep olduğu bir enfeksiyonla ilişkili olabilirler ve acil tedavi gerektirirler. Kronik lenfödem ise uygun bir tedavisi bulunmamaktadır. Kolun üst iç kısmında interkostobrakial sinir hasarına bağlı parestezi oluşabilmekte ve eğer nöroma oluşmuşsa dayanılmaz ağrılara sebep olabilmektedir. Bu siniri korumak zor olmasına rağmen yaralanmaması için özen gösterilmelidir. Torakodorsal sinir hasarı ise latissimus dorsi kasında atrofi oluşturmaktadır ve meme rekonstrüksiyonunda kullanılmasına engel olmaktadır. En önemli komplikasyon ise torasikus longus sinir hasarına bağlı oluşan skapula kanatlanmasıdır. Bu hasara bağlı fonksiyon kayıpları ve kötü kozmetik sonuçlar görülebilir (64).

NONSENTİNEL LENF NODÜLÜ METASTAZ OLASILIĞINI BELİRLEYEN MODELLER

Memorial Sloan Kettering Kanser Merkezi (MSKCC) Nomogramı

2003 yılında Van Zee ve ark. (65) tarafından ilk defa yayınlanması ile tanınan MSKCC nomogramı bilinen ilk nomogram olma özelliği taşımaktadır. Bu nomogramda 9 değişken kullanılmaktadır (şekil 11). Bunlar arasında, frozen inceleme yapılıp yapılmaması, tümör çapı, tümör histolojisi ve nükleer grade, lenfovasküler invazyon, multifokalite, östrojen reseptör durumu, SLN'yi saptama yöntemi, pozitif SLN sayısı ve negatif SLN sayısı bulunmaktadır.

Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

MSKCC.org Prediction Tools

BREAST NOMOGRAM
Additional Nodal Metastasis

CHANGE PREDICTION TOOL

TEXT

Frozen Section Performed ☐

Pathological Size

Tumor Type and Grade

Number of Positive Sentinel Lymph Nodes

SLN Method of Detection

Number of Negative Sentinel Lymph Nodes

Lymphovascular Invasion ☐

Multifocality ☐

Estrogen Receptor Positive ☐

CALCULATE

CLEAR FORM

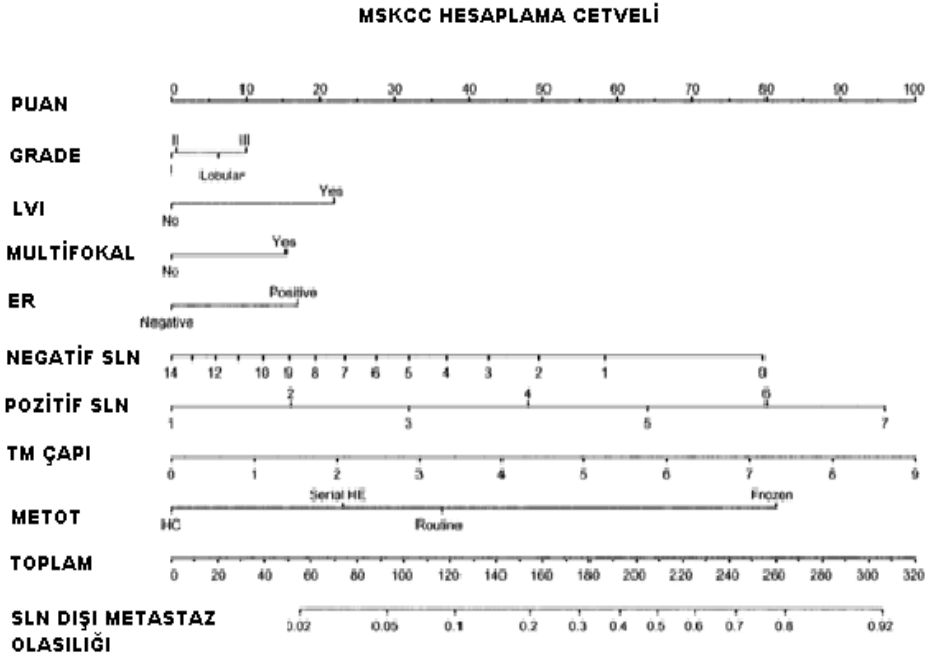
RESULTS

Predicted Probability of Spread to Additional Lymph Nodes

PRINT RESULTS

Şekil 11. MSKCC Nomogramının görünümü.

Bu modelde SLN metastazı olan 702 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiş ve her bir değişkenin SLN metastazı ile ilişkisi çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile saptanmıştır. Her bir değişkenin puanını gösteren bir hesaplama cetveli oluşturulmuştur (Şekil 11). Daha sonra bu hesaplama cetveli prospektif olarak 373 hastalık başka bir grupta uygulanarak yöntemin doğrulaması yapılmıştır. Bu yöntem için receiver operating characteristic (ROC) eğrisi çizilmiş ve eğri altı alan (EAA) değeri 0.76 olarak bulunmuştur. Genel olarak bir nomogramın EAA değeri 0.7 -0.8 arasında ise iyi, 0.8 ve üzerinde ise çok iyi ayırım gücüne sahip olduğuna inanılmaktadır (65).



Şekil 12. MSKCC Nomogramı hesaplama cetveli.

Bu nomograma, <http://www.mskcc.org/mskcc/html/15938.cfm> adresiyle internet üzerinden ulaşılabilir.

Stanford Nomogramı

2008 yılında Kohrt ve ark. (66) tarafından hazırlanan ve yayınlanan bu modelde ise amaç SLN pozitif olan hastalarda SDLN'nin hangi oranda tutulduğunu saptayabilmektir (Şekil 13). Sadece üç değişken kullanarak (tümör çapı, SLN'deki metastaz çapı ve anjiyolenfatik invazyon) kullanımı kolay bir hesaplama yöntemi geliştirilmişlerdir.

Non-sentinel Lymph Node Metastasis Calculator

 Holbrook E. Kohrt, MD
Richard A. Olshen, PhD
Stefanie S. Jeffrey, MD

CALCULATOR

Enter Tumor Size (cm):

Size of Sentinel Lymph Node Metastasis (mm):

☐ Isolated Tumor Cells (less than or equal to 0.2mm)

☐ Micrometastasis (greater than 0.2mm to 2mm)

☐ Macrometastasis (greater than 2mm)

Angiolymphatic Invasion:

☐ Yes

☐ No

[Clear / Start Over](#)

Results:

Note: 0 = 0% predicted probability of NSLN metastasis, 1 = 100% predicted probability of NSLN metastasis. A computed value between 0 and 1 should be multiplied by 100 to convert a probability to a percentage.

Şekil 13. Stanford Nomogramının görünümü

SLN tutulumu olan hastalarda primer tümör çapı T1 ise SDLN metastazı olasılığı %46, T2 ise bu oran %46, T3 ise %60 olarak bulmuşlardır. Ayrıca bu çalışmada lenfatik invazyon saptanan hastalarda risk lenfatik invazyon olmayanlara göre 3.9 kat artmış olarak bulunmuştur. SLN de izole tümör hücreleri olan hastalarda risk %4.7, mikrometastazı olanlarda (<2mm SLNM olanlar) %42, makrometastazlarda (≥ 2 mm) ise %71 olduğu ileri sürülmüştür. Modelin doğruluğu %77 olarak saptanmıştır

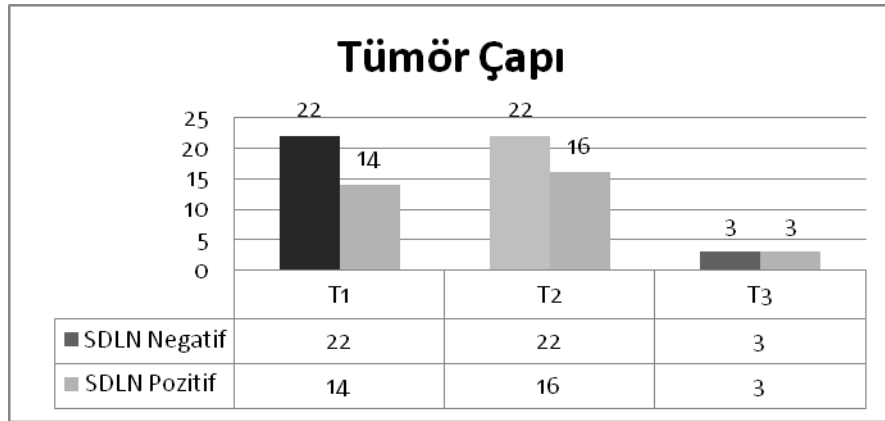
Bu nomograma www.stat.stanford.edu/~olshen/SDLNcalculator/ adresiyle internet üzerinden ulaşılabilir.

GEREÇ ve YÖNTEM

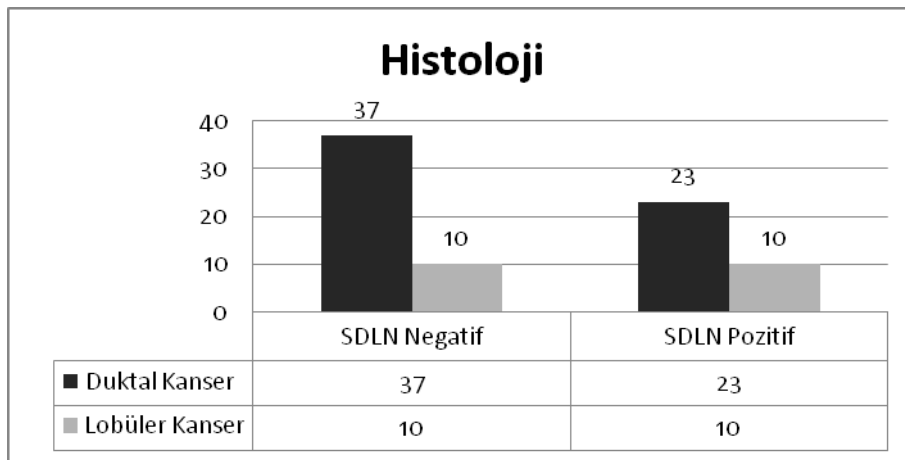
Mayıs 2002 ve Haziran 2008 tarihleri arasında primer meme kanseri tanısı ile ameliyat edilen hastaların dosyaları incelendi. 80 adet SLN biyopsisi başarı ile uygulanmış ve pozitif olarak saptanmış hasta çalışmaya alındı. SLN biyopsisi negatif olanlar, başarı ile lokalize edilemeyen SLN'ler, klinik aksillası pozitif olan hastalar, uzak metastazı olanlar, neoadjuvan tedavi almış olanlar, aksiller diseksiyon uygulanmamış olanlar çalışmanın dışında tutuldu. Her bir hastanın yaşı, tümör çapı ve histolojisi, grade'i, lenfatik invazyon varlığı, multifokalite varlığı, çıkarılan SLN sayısı, pozitif SLN sayısı, negatif SLN sayısı, SLN'deki metastazın çapı (makrometastaz, mikrometastaz, izole tümör hücresi metastazı), SLN'deki metastazın patolojik saptama yöntemi (frozen, rutin, seri kesit, immunhistokimya), östrojen reseptör durumu ve ALND patoloji sonuçları Excel veri tabanı programına kaydedildi. Bu hastaların her birisinin riski MSKCC ve Stanford nomogramı ile hesaplandı. Her iki nomogram için ROC eğrisi çizildi ve EAA değerleri belirlendi. Risk skorları ile aksiller tutulum istatistiksel olarak değerlendirildi ve her bir değişkenin aksiller tutulum ilişkisi araştırıldı.

BULGULAR

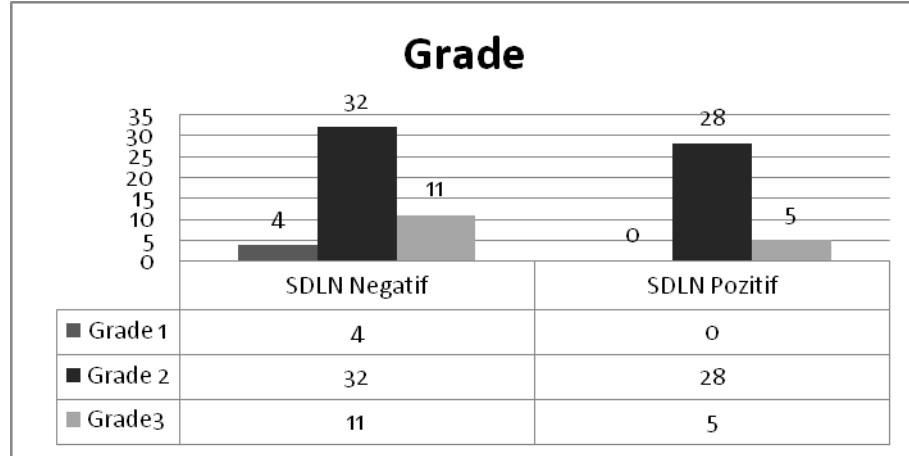
Hastaların ortalama yaşı SDLN negatif grupta 52,96 (32-77) iken SDLN pozitif grupta 49,18 (30-85)'idi. Ortalama tümör çapı SDLN negatif grupta 2,69 (0,8-8,5) cm olarak bulunurken SDLN pozitif grupta 2,71 (0,7-6,0) cm olarak bulundu. SDLN negatif grupta 22 T1, 22 T2 ve 3 T3 , SDLN pozitif grupta ise 14 T1, 16 T2 ve 3 T3 tümör saptandı. SDLN negatif grupta 37 (%78,7) duktal kanser, 10 (%21,3) lobüler kanser saptanırken, SDLN pozitif grupta 23 (% 69,7) duktal kanser 10 (% 30,3) lobüler kanser saptandı. SDLN negatif grupta tümör gradeleri sırasıyla grade1 grade2 ve grade 3 için sırasıyla 4 (%8,5), 32 (%68,1) ve 11 (%23,4) olarak bulunurken, SDLN pozitif grupta sırasıyla 0 (%0), 28 (% 84,8), 5(% 15,2) olarak bulundu. (Şekil 14,15,16).



Şekil 14. Duktal ve lobüler kanser gruplarındaki hastaların tümör çaplarına göre dağılımları.

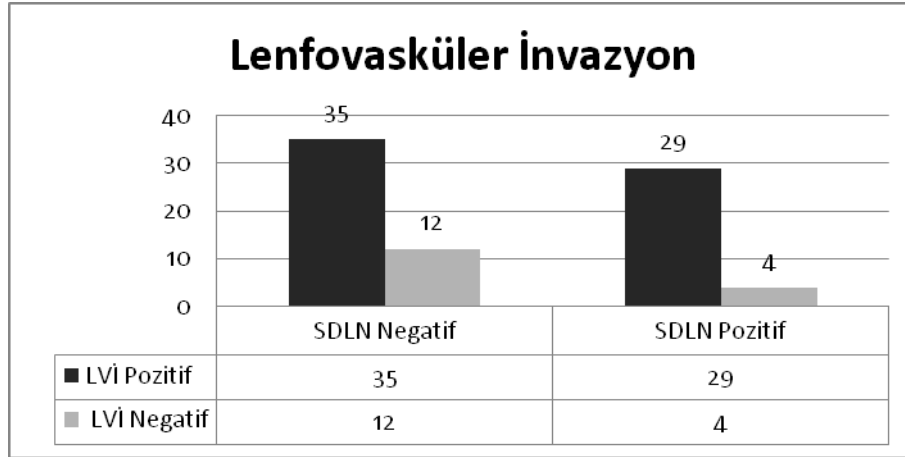


Şekil 15. Hastaların SDLN tutulumuna göre histolojik dağılımları.

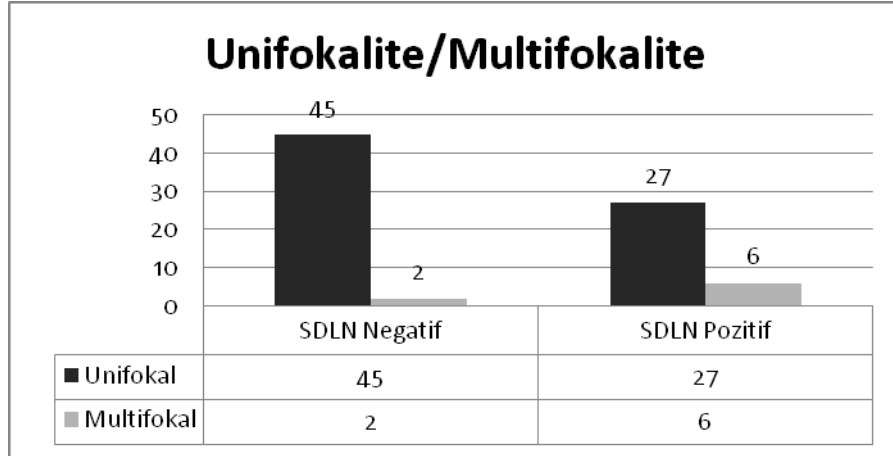


Şekil 16. Hastaların SDLN tutulumuna göre grade'leri.

SDLN negatif hastaların 35(% 74,5)'inde LVİ (lenfovasküler invazyon) saptanırken, 12 (%25,5)'sinde LVİ saptanmamış, SDLN pozitif hastaların 29 (%87,9)'unda LVİ saptanırken 4 (%12,1)'ünde LVİ saptanmıştır. SDLN negatif hastaların tümörlerinin 45 (%95,7)'i unifokal iken 2 (%4,3)'si multifokal, SDLN pozitif olan hastaların 27 (% 81,8)'si unifokal, 6 (%18,2)'si multifokal olarak bulunmuştur. (Şekil 17,18).

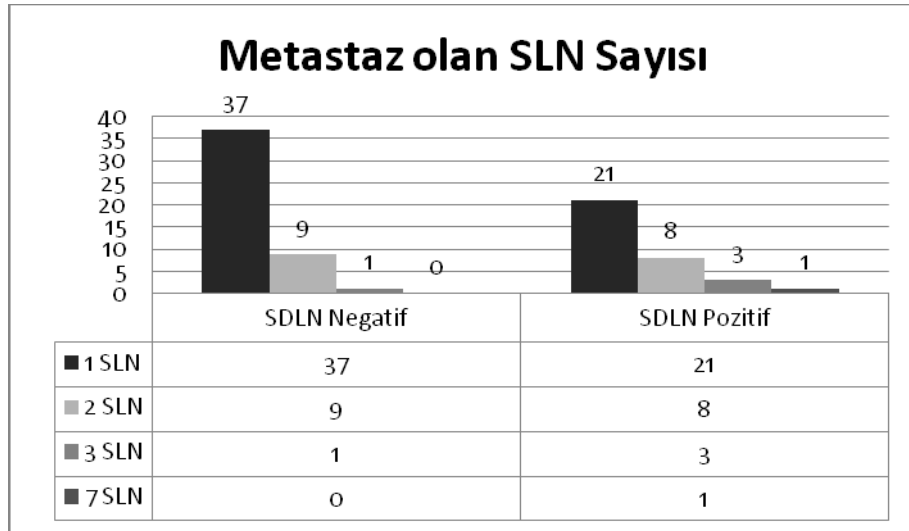


Şekil 17. SDLN tutulumuna göre lenfovasküler invazyon dağılımı (LVİ: Lenfovasküler invazyon).



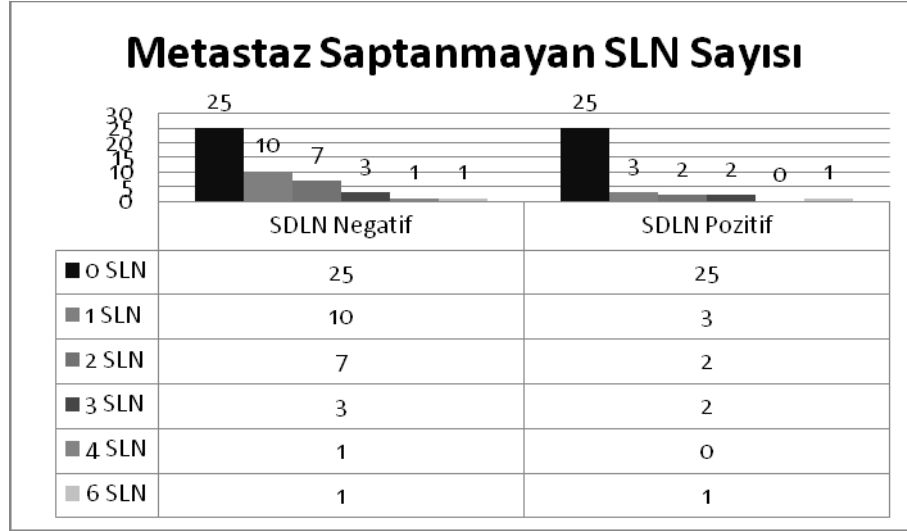
Şekil 18. SDLN tutulumuna göre unifokalite/multifokalite sayıları.

Metastaz olan SLN sayısı SDLN negatif grupta 1, 2, 3 ve 7 adet tutulmuş SLN için sırasıyla 37 (% 78,7), 9 (% 19,1), 1 (% 2,1), 0 (% 0), SDLN pozitif grupta ise sırasıyla 21 (% 63,6), 8 (% 24,2), 3 (% 9,1), 1 (% 3,0) olarak bulunmuştur (Şekil 19).



Şekil 19. SDLN pozitif ve negatif hastalarda metastatik SLN sayıları.

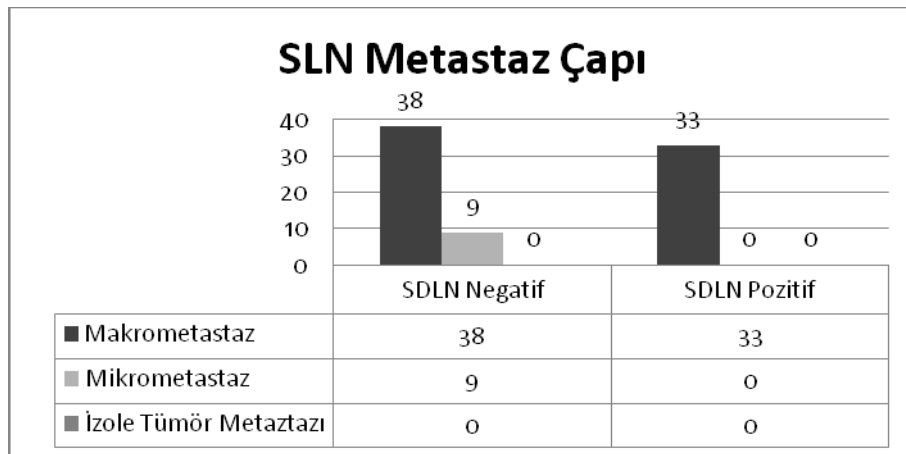
Metastaz olmayan SLN sayısı SDLN negative grupta 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 adet SLN için sırasıyla 25 (% 53,2), 10 (% 21,3), 7 (% 14,9), 3 (% 6,4), 1 (% 2,1), 1 (% 2,1) olarak bulunurken, SDLN pozitif grupta sırasıyla 25 (% 75,8), 3 (% 9,1), 2 (% 6,1), 2 (% 6,1), 0 (% 0), 1 (% 3) olarak bulunmuştur (Şekil 20).



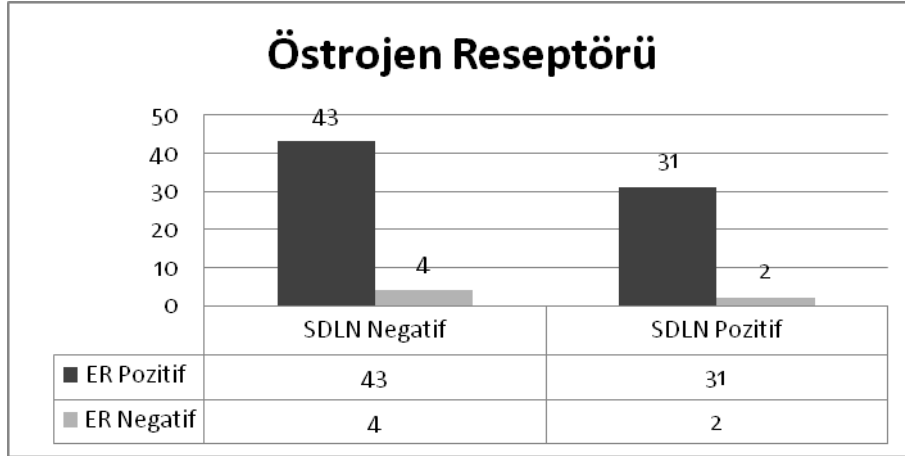
Şekil 20. SDLN pozitif ve negatif hastalarda metastaz saptanmayan SLN sayıları

SDLN negatif grupta 38 (%80,9) hastada makrometastaz, 9 (%19,1) hastada mikrometastaz saptanırken, izole tümör hücresi metastazı saptanmadı (% 0). SDLN pozitif grupta 33 (% 100) hastada makrometastaz saptanırken, mikrometastaz ve izole tümör hücresi metastazı saptanmadı (%0) (Şekil 21).

SDLN negatif grupta östrojen reseptörü 43 (% 91,5) hastada pozitif olarak bulunurken 4 (% 8,5) hastada negatif olarak bulundu. SDLN pozitif grupta ise 31 (% 93,9) hastada pozitif olarak bulunurken 2 (% 6,1) hastada negatif olarak bulundu (Şekil 22).

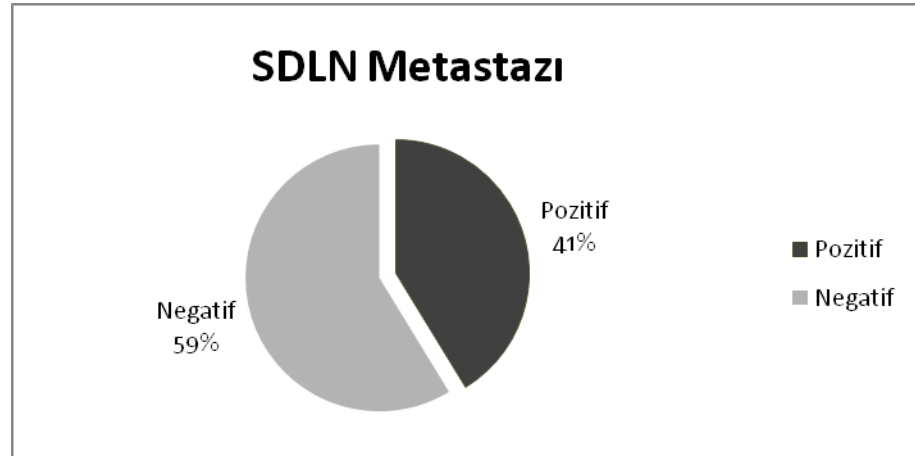


Şekil 21. SDLN tutulumuna göre SLN'deki metastaz çapları (Makrometastaz >2mm; mikrometastaz < 2 mm > 0.2 mm; izole tümör hücresi metastazı <0.2 mm).



Şekil 22. SDLN tutulumuna göre östrojen reseptör durumu.

SDLN 33 (%41,3) hastada pozitif iken 47(%58,8) hastada negatifti. (Şekil 22).



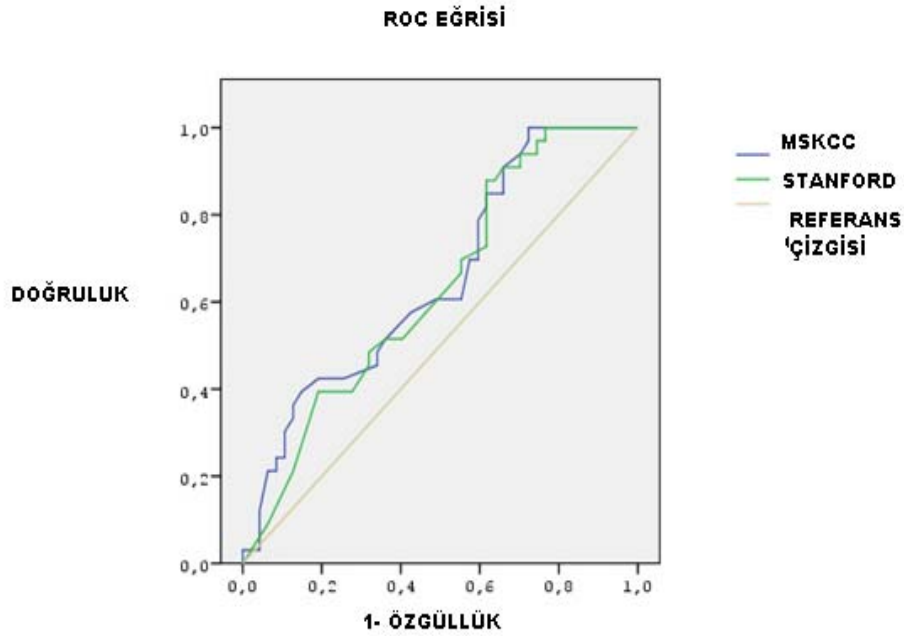
Şekil 23. SDLN'de metastaz oranı.

MSKCC nomogramı SDLN metastazı olan hastalar için ortalama $62,67 \pm 13,83$ olarak saptanırken, SDLN metastazı olmayan hastalar için ortalama $50,91 \pm 19,85$ olarak saptandı (Tablo 1). Stanford nomogramı SDLN metastazı olan hastalar için ortalama $0,97 \pm 0,06$ olarak bulunurken, SDLN metastazı olmayan hastalar için ortalama $0,81 \pm 0,31$ olarak bulundu. Yapılan istatistiksel incelemede MSKCC nomogramı için p değeri 0,004 olarak saptanırken Stanford nomogramı içinse 0,001 olarak saptandı ve her iki değer de istatistiksel açıdan anlamlı bulundu (Tablo 2).

Tablo 1. MSKCC ve Stanford nomogramı skorları

	N	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart Sapma
MSKCC	80	4,00	94,00	55,76	18,46
Stanford	80	0,09	1,00	0,88	0,26

Her iki nomogram için ROC eğrisi çizildi ve MSKCC yöntemi için EAA 0,651 olarak saptanırken Stanford yöntemi içinse 0,631 olarak saptandı.



Şekil 24. ROC Eğrisi: Doğruluk (Gerçek pozitif oranı) & 1-Özgüllük (Yanlış pozitif oranı) grafiği. Referans eğrisi grafiği iki kısma ayırmaktadır. Hem MSKCC hem de Stanford eğrisi doğruluk tarafında yer aldığı için anlamlı olarak kabul edilmektedir.

Her iki nomogramda kullanılan değişkenler (tümör çapı, histoloji, grade, mikrometastaz, makrometastaz, lenfatik invazyon, multifokalite, SLN'deki tutulum oranı, östrojen reseptör durumu) ve yaş ile SDLN tutulumu kıyaslandı. Her bir değişkenin ayrı ayrı istatistiksel incelemesi yapıldı. Mikrometastaz (p 0,009),

makrometastaz (p 0,009), ve SLN tutulum oranı (p 0,0497) ile anlamlı olarak istatistiksel ilişki saptanırken; yaş (p 0,150), histoloji (p 0,359), grade (p 0,918), tümör çapı (p 0,953), lenfatik invazyon (p 0,140), multifokalite (p 0,060) ve östrojen reseptör durumu (p 1,000), ile anlamlı bir istatistiksel ilişki saptanmadı (Tablo 4).

Tablo 2. MSKCC ve Stanford nomogramlarının SDLN metastazına göre istatistiksel incelemesi. Her iki nomogramın p değeri 0,05'in altında saptanmıştır.

	SDLN metastazı	N	Ortalama	Std. Sapma	P
MSKCC	Negatif	47	50,91	19,85	0,004
	Pozitif	33	62,67	13,83	
Stanford	Negatif	47	0,81	0,31	0,001
	Pozitif	33	0,97	0,06	

Tablo 3. Kullanılan değişkenlerle SDLN metastazı arasındaki istatistiksel ilişki.

Grup	İstatistik	p
Yaş ve SDLN Metastazı	t-testi	0,150
Tümör Çapı ve SDLN Metastazı	t-testi	0,953
Histoloji ve SDLN Metastazı	Kikare	0,350
Grade ve SDLN Metastazı	Mann-Whitney	0,953
Lenfatik İnvazyon ve SDLN Metastazı	Kikare	0,140
Multifokalite ve SDLN Metastazı	Kikare	0,60
ÖstrojenReseptörü ve SDLN Metastazı	Kikare	1,00
SLN Tutulum Oranı ve SDLN Metastazı	t-testi	0,0497
Mikrometastaz ve SDLN Metastazı	Kikare	0,009
Makrometastaz ve SDLN Metastazı	Kikare	0,009

Tablo 4 A,B: MSKCC ve Stanford nomogramlarının doğruluk&1-özgüllük eğrilerinin koordinat değerleri.

A

<i>Skor</i>	<u><i>MSKCC Nomogramı</i></u>	
	<i>Doğruluk</i>	<i>1-Özgüllük</i>
3,0	1,0	1,0
45,5	0,909	0,660
49,5	0,818	0,617
54,5	0,697	0,574
57,0	0,606	0,489
59,5	0,515	0,362
64,5	0,394	0,149
69,0	0,303	0,106
77,5	0,212	0,064
83,5	0,091	0,043
95,0	0	0

B

<i>Skor</i>	<u><i>Stanford Nomogramı</i></u>	
	<i>Doğruluk</i>	<i>1-Özgüllük</i>
0,10	1,000	,979
0,93	,909	,702
0,97	,788	,617
0,985	,697	,553
0,990	,515	,404
0,9925	,485	,319
0,9955	,394	,277
0,9985	,212	,128
0,9995	,091	,064

TARTIŞMA

Meme kanseri kadınlarda görülen en sık kanserdir. Son yıllardaki tanı ve tarama yöntemlerindeki gelişmeler, toplumdaki bireylerin hastalık ile ilgili duyarlılıklarının artması ve hekimlerin multidisipliner yaklaşımları gibi faktörler erken evre kanser tanısını arttırmıştır.

Meme kanserinin tanı ve tedavisi ile ilgili gelişmeler incelenecek olursa, tümör özelliklerinin anlaşılması ile yapılan tedavi seçimlerinin değiştiği gözlenebilir. İlk çağlarda sadece tümörün eksizyonu hedefte tutulurken 18 ve 19. yüzyılda radikal cerrahiler geniş kabul görmüş ve günümüze doğru daha az invazif yöntemler tercih edilir hale gelmiştir (67). 1994 yılında Guilano ve ark.'ı (28,29) tarafından meme kanserinde lenfatik haritalama ve SLNB çalışmaları yapılmaya başlanmıştır. Bu çalışmadan sonra SLNB'nin meme kanseri evrelemesi ve prognozundaki rolü anlaşılmıştır. Günümüzde de SLNB birçok merkez tarafından standart bir yöntem olarak kabul edilmekte ve uygulanmaktadır. SLNB negatif olan hastalarda aksiller metastaz oranı çok az olarak kabul edilmektedir. Bu hastalarda seroma, lenfödem, sinir yaralanması, omuz hareketi kısıtlılığı gibi komplikasyonlardan dolayı ALND önerilmemektedir.

ALND günümüzde aşağıda belirtilen 3 temel sebepten dolayı yapılmaktadır.

1. Doğru bir kanser evrelemesi yapmak.
2. Yaşam beklentisini belirlemek.
3. Lokal kontrolü sağlamak.

NSABP'nin (National Surgical Adjuvant Breast Project) B-04 çalışmasına göre ALND'nin meme kanserinin uzun dönem yaşam beklentisine etkisinin olmadığı sonucuna varılmıştır (68). Bunun yanında bazı yayınlar ALND'nin meme kanserinin tedavisinde %2'lik lokal nüks dışında çok önemli olmadığı kanısına varmışlardır (69). Cabanas ve ark'nın (70) 1992 yılında yaptıkları bir prospektif çalışmada invazif meme kanseri olan, klinik olarak aksillada lenf nodülü olmayan hastaları meme koruyucu cerrahi sırasında 2 gruba ayırmışlardır. Birinci gruba ALND yapılmış, ikinci gruba yapılmamış, her iki gruba da adjuvan tedavi olarak radyoterapi uygulanmıştır. Bu çalışmanın sonucunda ALND yapılanlarda yaşam süresinin arttığı

gözlenmiştir. Aksiller diseksiyon yapılanlarda %1, yapılmayanlarda ise %2 lokal nüks saptanmıştır. Orr ve ark'nın (71) yaptığı çalışmaya göre meme kanseri sebebiyle mastektomi yapılan hastalar mastektomi ve ALND yapılan hastalar ile karşılaştırılmıştır. ALND yapılan hastalarda lokal kontrolün yanı sıra uzun dönem sağkalımın daha iyi olduğu ortaya konulmuştur. ALND yapılanlarda yapılmayanlara göre sağkalımın %5.4 daha fazla olduğu gösterilmiştir.

Greco ve ark'nın (72) 2000 yılında 401 hasta ile erken evre meme kanserinde (<2cm) ALND yapılmamasının sonuçlarını incelemişlerdir. 5 yıllık izlem sonucunda T1a tümörlerde ALND yapılmamasının uygun olabileceği gösterilirken, T2 tümörlerde yinelemenin yüksek olduğu ve ALND yapılmasının gerekliliği gösterilmiştir. Aksilla tutulumu hakkında sağlıklı yorum yapabilmek için bölgede bulunan 35-40 lenf nodülünden en az 10 tanesinin çıkarılmış olması gerekmektedir.

SLNB pozitif olan erken evre meme kanseri hastalarında ALND'nin ne kadar gerekli olduğu ve meme koruyucu cerrahide daha ne kadar mesafe katedilebileceği bir takım araştırmacılarca merak edilmektedir. Tümör çapı küçük olan, ER pozitif, düşük nükleer grade'li, lenfatik invazyonu olmayan, duktal karsinomali, tek immunhistokimya pozitif SLN'si olan bir hastanın SDLN metastaz riskinin az olduğu kabul edilmektedir. Bu düşük SDLN risk grubundaki hastaların yüksek riskli olanlardan ayrılarak ALND yapılmaması önerilmektedir (65).

Bu konu ile ilgili iki farklı görüş beyan edilmiştir. ALND yapılması taraftarı olan gruba göre aksilladan ne kadar lenf nodülü çıkartılırsa prognoz o kadar iyi olacağı ve çıkarılan lenf nodülü sayısının fazla olmasının adjuvan kemoterapi kararı alınmasına yardımcı olacağı kabul edilmektedir (70). ALND karşıtı olan grup ALND'nin yararının çok az olduğunu, yapılan ALND'lerin yaklaşık %40-70 kadarında sentinel dışı lenf nodülü metastazı saptanmadığı, birçok hastaya gereksiz ALND yapıldığını ileri sürmektedir. Ayrıca evreleme açısından da bir faydasının olmadığı kanaatini taşımaktadırlar (1).

Van Zee ve ark.'nın (65) hazırlamış olduğu MSKCC nomogramı bu konuyu aydınlatmaya yönelik hazırlanmış ilk yöntemdir. Bu nomogram hastaların klinik bilgilerini kullanarak kolay bir risk hesaplaması yapmaktadır. Çalışmada retrospektif

ve prospektif olmak üzere iki grup hasta kullanıldı. Retrospektif grup için EAA değeri 0.76 bulunurken prospektif grup için 0.77 bulunmuştu. Stanford nomogramı hazırlanırken ise iki merkezin hastaları kullanılmıştı. Bunlar BAD bilgi bankası (Bay Area SLN Study for Detection of Axillary Metastasis in Breast Cancer Data) ve Northwestern Memorial Hastanesi kayıtlarıydı ve bu iki grup için EAA değerleri sırasıyla 0.77 ve 0.62 olarak bulunmuştu (66). Bizim çalışmamızda ise EAA değeri MSKCC için 0.651 Stanford nomogramı içinse 0.631 olarak bulunmuştur.

MSKCC nomogramı hakkında bir takım kısıtlamalar bildirilmiştir. Bu kısıtlamalardan ilki ALND örnekleri sadece rutin histopatolojik inceleme ile tetkik edildiğidir. Bazı araştırmacılara göre eğer lenf nodülleri seri kesitler ile ya da immunhistokimya ile incelemeye tabi tutulursa daha fazla oranda ilave lenf nodülü metastazı saptanabilmesi mümkün görülmekteydi. Diğer yandan mikrometastazların prognoza etkisinin tartışmalı bir konu olmasıdır. Bazı araştırmacılara göre mikrometastaz genel sağkalıma ve hastalıksız sağkalıma kötü etki etmektedir. Başka bir kısıtlama ise metastaz boyutunun tam olarak tanımlanamamasıdır. AJCC (American Joint Cancer Committee) Kanser Evrelemesi Rehberi'ne göre metastaz boyutu kanser evrelemesinde ve prognozunda önemli bir değişkendir. Bir lenf nodülündeki saçılmış tek tek metastazların veya küçük kümeler halindeki metastazların nasıl ölçüleceği konusunda bir yöntem bilinmemektedir ve buna yönelik çözümler pratik görülmemektedir. Ayrıca östrojen reseptör pozitifliğinin sınırdaki istatistiksel anlamı saptanmıştır. Bu sebeplerden dolayı modelin kusursuz olmadığı bildirilmiştir (65).

Bizim çalışmamızda ise SLN değerlendirmesinde şu yöntem uygulanmıştır. Nodüllerden önce uzun eksenine paralel olarak çok sayıda kesit alındı. Bu kesitlerden imprint ve kazıma sitolojisi alındı ve çoğunluğuna da frozen inceleme yapıldı. Geriye kalan tüm dokular rutin incelemeye alındı. Metastaz saptanmayanlarda seri kesit inceleme, bunda da metastaz saptanmadığı durumlar da pankeratin antikoru ile immunhistokimyasal boyama ve ikinci seri kesitler alındı. MSKCC nomogramında kullanılan hesaplama cetveli için tümör çapı, lenfatik invazyon, tümör histolojisi, nükleer grade, multifokalite, negatif SLN sayısı, pozitif SLN sayısı, SLN'de metastaz saptama yöntemi (immunhistokimya, seri kesit, rutin,

frozen), östrojen reseptör durumu olmak üzere 9 adet değişken kullanılmıştır (65). Stanford nomogramı için ise tümör çapı, lenfatik invazyon ve SLN metastaz çapı (makrometastaz, mikrometastaz, izole tümör hücresi metastazı) olmak üzere 3 değişken kullanılmaktadır. Bizim çalışmamızda yaş da ilave edilmek üzere tüm değişkenler için ayrı ayrı istatistiksel inceleme uygulanmıştır. Bunlardan yaş, tümör çapı, histoloji, grade, lenfatik invazyon, multifokalite ve östrojen reseptör durumu ile için istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır. SLN'deki tutulum oranı, mikrometastaz ve makrometastaz için istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır.

Aitken ve ark'nın (73) yapmış olduğu çalışmada aksiller lenf nodülü metastazını etkileyen en güçlü değişkenin tümör çapının >50 mm. olması ve lenfovasküler invazyon olduğunu belirtirken, östrojen/progesteron reseptör durumunun ya da her-2 reseptör durumunun ilişkili olmadığını bildirilmiştir. Kim ve ark'nın (74) çalışmasında ise SLN negatif saptanan hastalar, aksiller yineleme açısından yetmiş ay takip edilmiş ve sonuçta aksiller yinelemenin negatif hormon reseptörü ve yüksek tümör grade'i ile güçlü ilişkisinin olduğu fakat tümör çapı ve multifokalite ile ilişkisinin olmadığı saptanmıştır. Meretoja ve ark. (75) da negatif SLNB sonrasında aksiller yinelemeyi etkileyen faktörleri araştırmışlardır. Tümör çapı ve multifokalitenin etkili olmadığını, bunların yerine östrojen reseptör negatifliğinin, nükleer grade 3, her-2 reseptör durumunun, radyoterapinin ve mastektomi yapılmasının aksiller yinelemeyi etkilediğini bildirmişlerdir.

MSKCC nomogramı retrospektif hasta grubuna göre yapılmış ve prospektif hastalar üzerinde doğrulanmıştır. Herbir parametrenin SDLN metastazı ile ilişkisi saptanarak bir skor belirlenmiştir (65). Çalışmamızdaki hastaların riskleri MSKCC ve Stanford modelleri kullanılarak hesaplandı. Eğer bu değişkenlerin SLN dışı lenf nodülü metastazı üzerine etkileri farklı coğrafi bölgelerdeki merkezler tarafından daha çok sayıda hasta ile değerlendirilse, her bir değişkenin hesaplama cetvelinde karşılık geldiği değer değişebilir. Bu da EAA değerini ve dolayısıyla nomogramların etkinliklerini arttırabilir.

Stanford nomogramı tümör çapı, SLN'deki metastazın büyüklüğü ve lenfatik invazyon olmak üzere 3 değişken ile hesaplama yapmaktadır. Daha az değişken kullanmasına rağmen EAA değeri bizim çalışmamızda MSKCC nomogramını EAA

değeri ile benzer olarak bulundu. Bu da MSKCC ve Stanford nomogramlarında kullanılmakta olan değişkenlerin hesaplama cetvelindeki değerlerinin farklı merkezlere göre değişebileceği fikrini vermektedir.

EAA nomogramların etkinliklerini gösteren değerdir. EAA'nın 0.5 olması %50 ihtimalle, 1.0 olması ise %100 ihtimalle nomogramın SLN dışı lenf nodüllerindeki metastazı belirleyebileceği anlamına gelmektedir (70). EAA değerlerine film ve dijital mamografiden örnek vermek gerekirse sırasıyla bu değerler 0.61 ve 0.82 olarak saptanmıştır. Dolayısıyla nomogramların aksilladaki riski hesaplamada mamografi kadar etkin bir yöntem olduğu kanaatine varabilmekteyiz (76).

Nomogramın klinik uygulamasının nasıl olacağı da merak edilen konulardan bir tanesidir. %20 risk puanına sahip bir hasta %80 oranında aksiller tutulumun olmadığı anlamına gelen, düşük risk grubunda sayılan bir hastadır. Bu aynı zamanda beş hastadan bir tanesinde aksilla pozitifliği olacağı manasına da gelmektedir. Hekimlerin klinik uygulamalarında yüzde kaç oranda bir hasta grubunda riskleri göze alabileceği merak edilmektedir. Bu sorunun cevabı yine hekimlerce verilmelidir. Örneğin, bir klinik nomogram hastalarımızın % 90'nına doğru tanısın isterse, doğruluk ve özgüllük veri tablosundan % 90 doğruluk bulunmalı ve ona karşılık gelen risk skoru belirlenmelidir (Tablo 4 a,b). Bizim çalışmamızda %90 doğruluk MSKCC nomogramına göre 0.45 risk skoruna denk gelmekte ve bu değerde 1-özgüllük (yanlış pozitiflik) 0.66, özgüllük ise 0.34 olmaktadır. Bunun anlamı ise 0.45 puan ve üzerindeki hastalara ALND uygulanırsa hastaların %90'nında hastalığı olanlar doğru tespit edilebileceği, % 66 oranında da aksillasında metastaz olmayan hastalara pozitif sonuç vereceğidir.

Nomogramın amacı hekimlere tam olarak ne yapmaları gerektiğini söylemek değildir. Nomogram hasta ile hekimin riskler konusunda tartışabilmeleri için bilgi sağlamaktadır ve daha iyi bir tedavi tercih edebilmeye yardımcı olmaktadır (77).

Hekimlerin karar verme mekanizmaları birçok faktörden etkilenmektedir. Bunlar arasında yorgunluk, yakın zamanda kazanılmış bir tecrübe, bilgi edinme sırasındaki değişiklik, aşırı güven, doğru ve yanlışları farklı yorumlama ve çok fazla

sayıdaki değişkenin etkisinin öngörülemediği sayılabilir. Ayrıca çalışılan kliniğin hasta sayısı ve deneyimi de etki eden faktörler arasında sayılmaktadır (78).

MSKCC nomogramının nasıl kullanılabileceğinin anlaşılması amacıyla Smidt ve ark.'ı (78) tarafından bir araştırma yapılmıştır. Bu çalışmada onkolojik cerrahlara, SLN biyopsisi uygulanmış 5 adet hasta sunumu yapılmış ve kaçının ALND uygulayacağı sorulmuştur. Sonuçların nomogram sonuçları ile örtüşmediği ve cerrahların daha radikal karar aldığı gözlenmiştir. Bu sebeple nomogramın klinik tahminlere göre iyi bir alternatif teşkil ettiği kararına varmışlardır.

Bazı araştırmacılar ise tümör çapı, lenfatik invazyon, multifokalite gibi patolojik bilgilerin sadece ameliyat sonrasında elde edileceğini ve bunun da nomogramın kullanımını kısıtlayacağını düşünmektedirler. Aslında birçok hastanın SLN biyopsisinden önce eksizyonel biyopsi sonucu olmakta buradan patoloji bilgileri edinilebilmektedir. Sadece tru-cut biyopsisi sonucu olanlar içinse ameliyat öncesi yapılan ultrason, mamografi veya MR'dan tümör çapı ve multifokalite belirlenebilmektedir. Eğer tetkikler arasında tümör çapları farklı bildirilmişse her iki değerle ayrı hesaplamalar yapılabilir ve bir risk aralığı belirlenebilir. Aynı şekilde lenfatik invazyon bilinmiyorsa yine lenfatik invazyon varlığı ve yokluğuna göre ayrı hesaplamalar yapılarak bir risk aralığı belirlenebilir (79).

MSKCC nomogramı dünyanın farklı bölgelerindeki bir takım araştırmacılarca uygulanmış ve sonuçları bildirilmiştir. Smidt ve ark. (80) ile Ponzzone ve ark.'nın (81) çalışmaları MSKCC nomogramını etkili bulurken, Kocsis ve ark.'nın (82) çalışması ise zayıf olarak bulmuştu. Pal ve ark.'nın (83) çalışmasında ise EAA 0.68 olarak bulunmuştu. Zgajnar ve ark. (84) MSKCC nomogramının olması gerekenden fazla sonuçlar verdiğini belirtirken, Klar ve ark. (85) da düşük ya da yüksek riskli hastaları tanımlamak için iyi bir model olmadığını bildirmiştir. Alran ve ark. (86) ise pozitif SLN grubu ve mikrometastaz grubu olmak üzere iki grup kullanmıştır. Pozitif SLN grubu için EAA değerini 0.724 bulurken mikrometastaz grubu için 0.538 olarak buldu. Bundan da makrometastazı olan grupta uygulanabilir bulurken mikrometastazı olan grupta nomogramın aksilla riskini öngöremediği kanıtına vardı.

SONUÇ

Günümüzde SLN pozitifliği olan bir hastanın SDLN metastazı riskini hesaplayabilecek nomogramlardan başka bir yöntem bulunmamaktadır (74). Çok fazla değişkenin rol aldığı SDLN metastazı riskini, hekimlerin bir model olmaksızın hesaplaması zor görünmektedir. Bu riskleri hesaplamak amacıyla tasarlanan MSKCC ve Stanford nomogramları hekimler ile hastaların riskler konusunda tartışmalarını sağlayabilmekte ve düşük aksiller metastaz riski olan hastaları yüksek riskli hasta grubundan ayırmaktadır. Böylece olası komplikasyonların önüne geçilebilmekte ve gerekli olmayan ALND'lerin yapılmaması fikrini gündeme getirmektedir. MSKCC ve Stanford nomogramları hastalarımızda risk hesaplaması açısından istatistiksel anlamda kullanılabilir olarak görülmektedir. Fakat her iki yöntem içinde EAA değerleri çalışmamızda zayıf olarak saptanmıştır. Bu da nomogramların daha gerçekçi kullanımlarını sağlanam amacıyla etkinliklerinin geliştirilmesi gerektiğini göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Cady B. Case against axillary lymphadenectomy for most patients with infiltrating breast cancer. J Surg Oncol 1997; 66: 7–10.
2. Arıncı K, Elhan A. Anatomi. Güneş Kitabevi. Ankara 1995; s. 507-509.
3. Güllüoğlu MG, İplikçi A. Meme anatomisi. Meme kanseri Ed. Topuz E, Aydın A, Dinçer M. Nobel Tıp Kitabevleri 2003; s. 1-12.
4. Spratt JS, Donegan WL, Tobin G. Gross anatomy of breast. In: Cancer of the breast. Donegan WL, Spratt JS. Ed. Elsevier Saunders 2002; s. 29-44.
5. Rommel JL, Bland IK. Anatomy of the breast, axilla, chest wall and related metastatic sites. In: The breast. Bland IK, Copeland ME. Ed. Elsevier Saunders 2004; s. 21-42.
6. Unal G. Memenin cerrahi anatomisi. Meme hastalıkları. Unal G, Unal H, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2001; s. 19-23.
7. Nathanson SD, Wachna DL, Gilman D. Pathways of lymphatic drainage from breast. Ann Surg Oncol 2001; 8: 237-243.
8. Haagensen CD. Anatomy of the mammary glands. In: Diseases of the Breast. Haagensen CD. Ed Saunders Company 1986; p. 1-48.
9. Goldberg BB, Metron DA, Liu JB, Murphy G, Forsberg F. Contrast-enhanced sonographic imaging of lymphatic channels and sentinel lymph nodes. J Ultrasound Med 2005; 24: 953-965.
10. Goldberg BB, Metron DA, Liu JB, Thakur M, Murphy GF, Needleman L, Tornes A, Forsberg F. Sentinel lymph nodes in a swine model with melanoma: contrast-enhanced lymphatic US. Radiology 2004; 230: 727-734.
11. Wisner ER, Ferrara KW, Short RE, Ottoboni TB, Gabe JD, Patel D. Sentinel node detection using contrast enhanced power Doppler ultrasound lymphography. Invest Radiol 2003; 38: 358-365.
12. Krishnamurthy S, Sneige N, Bedi DG, Edieken BS, Fornage BD, Kuerer HM, Singletary SE, Hunt KK. Role of ultrasound-guided fine needle aspiration of indeterminate and suspicious axillary lymph nodes in the initial staging of breast carcinoma. Cancer 2002; 95: 982-988.

13. Patel T, Given-Wilson RM, Thomas V. The clinical importance of axillary lymphadenopathy detected on screening mammography: revisited. *Clin Radiol* 2005; 60: 64-71.
14. Shetty MK, Carpenter WS. Sonographic evaluation of isolated abnormal axillary lymph nodes identified on mammograms. *J Ultrasound Med* 2004; 23: 63-71.
15. Dershaw DD, Selland DG, Tan LK, Morris EA, Abramson AF, Liberman L. Spiculated axillary adenopathy. *Radiology* 1996; 201: 439-442.
16. Harisinghani MG, Weissleder R. Sensitive, noninvasive detection of lymph node metastases. *PLOS Med* 2004; 1: 66.
17. Michel SC, Keller TM, Fröhlich JM, Fink D, Caduff R, Seifert B, Marincek B, Kubik-Huch RA. Preoperative breast cancer staging: MR imaging of the axilla with ultrasmall superparamagnetic iron oxide enhancement. *Radiology*. 2002; 225: 527-536.
18. Harisinghani MG, Dixon WT, Saksena MA, Brachtel E, Blezek DJ, Dhawale PJ, Torabi M, Hahn PF. MR lymphangiography: imaging strategies to optimize the imaging of lymph nodes with ferumoxtran-10. *Radiographics* 2004; 24: 867-878.
19. Kobayashi H, Kawamoto S, Sakai Y, Choyke PL, Star RA, Brechbiel MW, Sato N, Tagaya Y, Morris JC, Waldmann TA. Lymphatic drainage imaging of breast cancer in mice by micro-magnetic resonance lymphangiography using a nano-size paramagnetic contrast agent. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 703-708.
20. Suga K, Yuan Y, Ogasawara N, Okada M, Matsunaga N. Localization of breast sentinel lymph nodes by MR lymphography with a conventional gadolinium contrast agent. Preliminary observations in dogs and humans. *Acta Radiol* 2003; 44: 35-42.
21. Schirrmeister H, Kühn T, Guhlmann A, Santjohanser C, Hörster T, Nüssle K, Koretz K, Glatting G, Rieber A, Kreienberg R, Buck AC, Reske SN. Fluorine-18 2 deoxy 2 fluoro D-glucose PET in the preoperative staging of breast cancer: comparison with the standard staging procedures. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 351-358.
22. Barranger E, Grahek D, Antoine M, Montravers F, Talbot JN, Uzan S. Evaluation of Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the

- detection of axillary lymph node metastases in patients with early-stage breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 622-627.
23. Schuster DM, Halkar RK. Molecular imaging in breast cancer. *Radiol Clin North Am* 2004; 42: 885-908.
 24. Osborne MP, SR Smith: The historical background of lymphatic mapping. In: Cody HS, ed. *Sentinel node biopsy*. 1st. Ed. London: Martin Dunitz Ltd, 2002; p. 3-10.
 25. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977; 39: 456-466.
 26. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, Foshag LJ, Cochran AJ. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992; 127: 392-399.
 27. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol* 1993; 2: 335-339.
 28. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994; 220:391-398.
 29. Giuliano AE, Haigh PI, Brennan MB, et al. Prospective observational study of sentinel lymphadenectomy without further axillarydissection in patients with sentinel node negative breast cancer *J Clin Oncol* 2000; 18: 2553–2559.
 30. Albertini JJ, Lyman GH, Cox C, Yeatman T, Balducci L, Ku N, Shivers S, Berman C, Wells K, Rapaport D, Shons A, Horton J, Greenberg H, Nicosia S, Clark R, Cantor A, Reintgen DS. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *JAMA* 1996; 276: 1818-1822.
 31. Kelemen PR, Van Herle AJ, Giuliano AE. Sentinel lymphadenectomy in thyroid malignant neoplasms. *Arch Surg* 1998; 133: 288-292.
 32. Joosten JJ, Strobbe LJ, Wauters CA, Pruszczyński M, Wobbes T, Ruers TJ. Intraoperative lymphatic mapping and the sentinel node concept in colorectal carcinoma. *Br J Surg* 1999; 86: 482-486.
 33. Maruyama K, Sasako M, Kinoshita T, Sano T, Katai H. Can sentinel node biopsy indicate rational extent of lymphadenectomy in gastric cancer surgery?

- Fundamental and new information on lymph-node dissection. *Langenbecks Arch Surg* 1999; 384: 149-157.
34. Levenback C, Burke TW, Gershenson DM, Morris M, Malpica A, Ross MI. Intraoperative lymphatic mapping for vulvar cancer. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 163-167.
 35. Uras C. Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi. İstanbul Medikal Yayıncılık. İstanbul 2007; s. 55-66
 36. Noguchi M. Current controversies concerning sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2004; 84: 261-271.
 37. Biersack HJ, Freeman LM. *Clinical Nuclear Medicine*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York 2007; p. 271-272.
 38. Schrenk P, Rehberger W, Shamiyeh A, Wayand W. Sentinel node biopsy for breast cancer: does the number of sentinel nodes removed have an impact on the accuracy of finding a positive node? *J Surg Oncol* 2002; 80: 130-136.
 39. Petrek JA, Blackwood MM. Axillary dissection: current practice and technique. *Curr Probl Surg* 1995; 32: 257-323.
 40. Turner RR, Ollila DW, Krasne DL, Giuliano AE. Histopathologic validation of the sentinel lymph node hypothesis for breast carcinoma. *Ann Surg* 1997; 226: 271-278.
 41. Sachdev U, Murphy K, Derzie A, et al. Predictors of non-sentinel lymph node metastasis in breast cancer patients. *Am J Surg* 2002; 183: 213-217.
 42. Kamath VJ, Giuliano R, Dauway EL et al. Characteristics of the sentinel lymph node in breast cancer predict further involvement of higher-echelon nodes in the axilla: a study to evaluate the need for complete axillary lymph node dissection. *Arch Surg* 2001; 136: 688-692.
 43. Barranger E, Coutant C, Flahault A, et al. An axilla scoring system to predict non-sentinel lymph node status in breast cancer patients with sentinel lymph node involvement. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 91: 113-119.
 44. Reynolds C, Mick R, Donohue JH et al. Sentinel lymph node biopsy with metastasis: can axillary dissection be avoided in some patients in breast cancer? *J Clin Oncol* 1999; 17: 1720-1726.

45. Weiser MR, Montgomery LL, Tan LK et al. Lymphovascular invasion enhances the prediction of non-sentinel node metastases in breast cancer patients with positive sentinel nodes. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 145-149.
46. Wong SL, Edwards MJ, Chao C et al. Predicting the status of the nonsentinel axillary nodes: a multicenter study. *Arch Surg* 2001; 136: 563-568.
47. Rahusen FD, Torrenga H, van Diest PJ et al. Predictive factors for metastatic involvement of nonsentinel nodes in patients with breast cancer. *Arch Surg* 2001; 136: 1059-1063.
48. Travagli JP, Atallah D, Mathieu MC et al. Sentinel lymphadenectomy without systematic axillary dissection in breast cancer patients: predictors of non-sentinel lymph node metastasis. *Eur J Surg Oncol* 2003; 29: 403-406.
49. Beriwal S, Soran A, Kocer B et al. Factors that predict axillary disease in breast cancer patients with a positive sentinel node. *Am J Clin Oncol* 2008; 31: 34-38.
50. Fisher ER, Gregorio RM, Redmond C, et al. Pathologic findings from the national surgical adjuvant breast project (Protocol no. 4) III. The significance of extranodal extension of axillary metastases. *Am J Clin Pathol* 1976; 65: 439-444.
51. International (Ludwig) Breast Cancer Study Group. Prognostic importance of occult axillary lymph node micrometastases from breast cancers. *Lancet* 1990; 335: 1565–1568.
52. Tjan-Heijen VC, Buit P, de Witd-Ewert LM, et al. Micro-metastases in axillary lymph nodes: an increasing classification and treatment dilemma in breast cancer due to the introduction of the sentinel lymph node procedure. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 70: 81–88.
53. Mansour EG, Gray R, Shatila AH, Tormey DC, Cooper MR, Osborne CK, Falkson G. Survival advantage of adjuvant chemotherapy in high-risk node-negative breast cancer: ten year analysis, an intergroup study. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3486-3492.
54. Foster RS Jr. The biologic and clinical significance of lymphatic metastases in breast cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 1996; 5: 79-104.

55. Tavassoli FA. Pathology of breast. 2nd edition. Stamford: Appleton-Lange 1999. p.27-74.
56. Cserni G. Evaluation of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Histopathology* 2005; 46: 697-702.
57. Weaver DL. Pathological evaluation of sentinel lymph nodes in breast cancer: a practical academic perspective from America. *Histopathology* 2005; 46: 702-706.
58. Lee AH, Ellis IO, Pinder SE, Barbera D, Elston CW. Pathological assessment of sentinel lymph node biopsies in patients with breast cancer. *Virchows Arch* 2000; 436: 97-101.
59. Van Diest PJ. Histopathological workup of sentinel lymph nodes: how much is enough? *J Clin Pathol* 1999; 52: 871-873.
60. Treseler PA, Tauchi PS. Pathologic analysis of the sentinel lymph node. *Surg Clin North Am* 2000; 80: 1695-719.
61. Turner RR, Hansen NM, Stern SL, Giuliano AE. Intraoperative examination of the sentinel lymph node for breast carcinoma staging. *Am J Clin Pathol* 1999; 112: 627-634.
62. Uras C. Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi. İstanbul Medikal Yayıncılık. İstanbul 2007; s. 77-83.
63. Uras C. Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi. İstanbul Medikal Yayıncılık. İstanbul 2007; s. 37-38.
64. Fischer JE, Bland KI. Mastery of surgery. Wolters Kluwer, Lippincott Williams&Wilkins 2007; s. 513.
65. Van Zee KJ, Manasseh DM, Bevilacqua JL, Boolbol SK, Fey JV, Tan LK, Borgen PI, Cody HS 3rd, Kattan MW. A nomogram for predicting the likelihood of additional nodal metastases in breast cancer patients with a positive sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 1140-1151.
66. Kohrt HE, Olshen RA, Bermas HR, Goodson WH, Wood DJ, Henry S, Rouse RV, Bailey L, Philben VJ, Dirbas FM, Dunn JJ, Johnson DL, Wapnir IL, Carlson RW, Stockdale FE, Hansen NM, Jeffrey SS; Bay Area SLN Study. New models and online calculator for predicting non-sentinel lymph node status in sentinel lymph node positive breast cancer patients. *BMC Cancer* 2008; 8: 66.

67. Cooper WH. The history of the radical mastectomy. *Ann Med Hist* 1941; 3: 36–54.
68. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, Jeong JH, Wolmark N. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 1233-1241.
69. Veronesi U, Luini A, Galimberti V, Marchini S, Sacchini V, Rilke F. Extent of metastatic axillary involvement in 1446 cases of breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1990; 16: 127-133.
70. Cabanes PA, Salmon RJ, Vilcoq JR, Durand JC, Fourquet A, Gautier C, Asselain B. Value of axillary dissection in addition to lumpectomy and radiotherapy in early breast cancer. The Breast Carcinoma Collaborative Group of the Institut Curie. *Lancet* 1992; 339: 1245-1248.
71. Orr RK. The impact of prophylactic axillary node dissection on breast cancer survival; a Bayesian meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 1999; 6: 109-16.
72. Greco M, Agresti R, Cascinelli N, Casalini P, Giovanazzi R, Maucione A, Tomasic G, Ferraris C, Ammatuna M, Pilotti S, Menard S. Breast cancer patients treated without axillary surgery: clinical implications and biologic analysis. *Ann Surg* 2000; 232: 1-7.
73. Aitken E, Osman M. Factors Affecting Nodal Status in Invasive Breast Cancer: A Retrospective Analysis of 623 Patients. *Breast J* 2010.
74. Kim HJ, Son BH, Lim WS, Seo JY, Koh BS, Lee JW, Gong GY, Ahn SH. Impact of Omission of Axillary Lymph Node Dissection After Negative Sentinel Lymph Node Biopsy: 70-Month Follow-up. *Ann Surg Oncol*. 2010.
75. Meretoja TJ, Leidenius MH, Heikkilä PS, Joensuu H. Sentinel node biopsy in breast cancer patients with large or multifocal tumors. *Ann Surg Oncol*. 2009; 16: 1148-55.
76. Pisano ED, Gatsonis C, Hendrick E, et al: Diagnostic performance of digital versus film mammography for breast cancer screening. *N Engl J Med* 2005; 353:1773-1783

77. Van Zee KJ, Kattan MW. Validating a predictive model for presence of additional disease in the non-sentinel lymph nodes of a woman with sentinel node positive breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 2177-2178.
78. Smidt ML, Strobbe LJ, Groenewoud HM, der Wilt GJ, Van Zee KJ, Wobbes T. Can surgical oncologists reliably predict the likelihood for non-SLN metastases in breast cancer patients? *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 615-620.
79. Bevilacqua JL, Kattan MW, Fey JV, Cody HS 3rd, Borgen PI, Van Zee KJ. Doctor, what are my chances of having a positive sentinel node? A validated nomogram for risk estimation. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3670-3679.
80. Smidt ML, Kuster DM, van der Wilt GJ, Thunnissen FB, Van Zee KJ, Strobbe LJ. Can the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center nomogram predict the likelihood of nonsentinel lymph node metastases in breast cancer patients in the Netherlands? *Ann Surg Oncol* 2005; 12: 1066-1072.
81. Ponzzone R, Maggiorotto F, Mariani L, Jacomuzzi ME, Magistris A, Mininanni P, Biglia N, Sismondi P. Comparison of two models for the prediction of nonsentinel node metastases in breast cancer. *Am J Surg* 2007; 193: 686-692.
82. Kocsis L, Svébis M, Boross G, Sinkó M, Maráz R, Rajtár M, Cserni G. Use and limitations of a nomogram predicting the likelihood of non-sentinel node involvement after a positive sentinel node biopsy in breast cancer patients. *Am Surg* 2004; 70: 1019-1024.
83. Pal A, Provenzano E, Duffy SW, Pinder SE, Purushotham AD. A model for predicting non-sentinel lymph node metastatic disease when the sentinel lymph node is positive. *Br J Surg* 2008; 95: 302-309.
84. Zgajnar J, Perhavec A, Hocevar M, Podkrajsek M, Hertl K, Frkovic-Grazio S, Pohar M, Besic N. Low performance of the MSKCC nomogram in preoperatively ultrasonically negative axillary lymph node in breast cancer patients. *J Surg Oncol* 2007; 96: 547-553.
85. Klar M, Jochmann A, Foeldi M, Stumpf M, Gitsch G, Stickeler E, Watermann D. The MSKCC nomogram for prediction the likelihood of non-sentinel node involvement in a German breast cancer population. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 112: 523-531.

86. Alran S, De Rycke Y, Fourchette V, Charitansky H, Laki F, Falcou MC, Benamor M, Freneaux P, Salmon RJ; Institut Curie Breast Cancer Study Group, Sigal-Zafrani B. Validation and limitations of use of a breast cancer nomogram predicting the likelihood of non-sentinel node involvement after positive sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 2195-2201.