

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Zeki HOŞCOŞKUN

**ERKEN EVRE MEME KANSERLERİNDE GÜNCEL
SENTİNEL LENF NODU BULMA YÖNTEMLERİ VE
KLİNİK SONUÇLARIMIZ
(RETROSPEKTİF ÇALIŞMA)**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Firuzan AYTAR

EDİRNE-2009

TEŞEKKÜR

Genel Cerrahi ihtisasım süresince Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde, yetişmemde çok büyük emekleri olan hocalarım Prof. Dr. Mehmet Emin İrfanoğlu, Prof. Dr. Aydın Altan, Prof. Dr. Zeki Hoşcoşkun, Prof. Dr. İrfan Coşkun, Doç. Dr. Ahmet Rahmi Hatipoğlu, klinik şeflerimiz Yrd. Doç. Dr. Cem İbiş, Yrd. Doç. Dr. Atakan Sezer'e, tezimin yazılmasında teknik desteğinden dolayı intörn arkadaşlarım ve asistan arkadaşlarıma, asistanlığım boyunca göstermiş oldukları sabır ve anlayışlarından dolayı servis ve ameliyathane hemşirelerimiz ve tüm hastane personeline teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER.....	4
MEME KANSERİNİN EPİDEMİYOLOJİSİ.....	4
MEME KANSERİNİN ETYOLOJİSİ.....	5
MEME KANSERİNİN ÖZELLİKLERİ VE HİSTOPATOLOJİSİ.....	16
EVRELEME	20
TANI	25
SENTİNEL LENF NODÜLÜ BİYOPSİSİ.....	30
SENTİNEL LENF NODÜLÜ'NÜN PATOLOJİK DEĞERLENDİRİLMESİ	39
HASTALAR VE YÖNTEMLER.....	43
BULGULAR.....	50
TARTIŞMA.....	61
SONUÇLAR.....	71
ÖZET	74
SUMMARY	76
KAYNAKLAR.....	78
EKLER	

SİMGİ VE KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AD	: Aksiller Diseksiyon
AJCC	: American Joint Committee On Cancer
ALN	: Aksiller Lenf Nodülü
ALND	: Aksiller Lenf Nodu Diseksiyonu
BRCA-1	: Breast Cancer Susceptibility Gene 1
BRCA-2	: Breast Cancer Susceptibility Gene 2
DCIS	: Duktal Karsinoma İn Situ
H&E	: Hematoksilen & Eozin
IHK	: İmmünohistokimyasal
ITH	: İzole Tümör Hücreleri
LCIS	: Lobüler Karsinoma İn Situ
MKC	: Meme Koruyucu Cerrahi
MRM	: Modifiye Radikal Mastektomi
MTV	: Meme Tümör Virusü
RT-PCR	: Reverse Transkriptaz/ Polimeraz Chain Reaction
SLN	: Sentinel Lenf Nodu
SN	: Sentinel Node
Tc-99 m	: Teknesyum 99-Mibi
VCS	: Vena Cava Superior

GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri dünyada kadınlar arasında en sık görülen malign tümör olup kadınlarda görülen tüm kanserlerin yaklaşık %30'unu oluşturmaktadır. Avrupa'da yılda 180.000, Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yılda 184.000 yeni olgu saptanmaktadır (1). Meme kanseri sıklığı ülkeden ülkeye farklılıklar göstermektedir. Erkeklerde meme kanseri enderdir ve kadınlara göre 146 kat daha az sıklıkla görülür. Yıllık görülme insidansı 1/100.000'dir. Yıllık ortalama 1400 yeni erkek meme kanseri olgusu ve buna bağlı 250 ölüm gerçekleştiği bildirilmektedir (2,3). Kadınlarda meme kanseri, otuzuncu yaştan önce nadiren görülür ve tümör insidansı menapozdan sonra hızla yükselmektedir.

Tıp tarihinde meme kanseriyle ilgili en eski yazıt M.Ö. 3000-2000 yılları arasında yazıldığı tahmin edilen Edwin Smith Papirüsüdür. Immohep tarafından yazıldığı sanılan belgede meme kanseri ve ülserinden bahsedilmektedir.

Meme kanserinde tedavi daha çok hastalığın yaygınlık derecesine ve hastanın yaşına bakılarak düzenlenir. Periferik yayılmaya ait kanıt yoksa uygulanacak seçkin tedavi yöntemi cerrahidir. Sistemik bir hastalık olarak kabul edilen meme kanserinde radikal ameliyatlara meme koruyucu ameliyatlara sürvi açısından aynı sonucu verdiği kabul edilmektedir. Zaman içinde Halsted'in Radikal Mastektomisi'nden Patey, Madden ve Auchincloss'un Modifiye Radikal Mastektomi'sine ve son yıllarda da meme koruyucu ameliyatlara yönelinmiştir (4). Bu yönelim daha az morbidite, daha iyi kozmetik sonuç elde etmek ve rekonstrüksiyonu daha rahatlıkla yapmak amacını taşımaktadır.

1894 yılında Halsted ve Meyer aynı dönemde meme kanseri tedavisinde uyguladıkları ameliyatlara açıkladılar (4). Anblok radikal rezeksiyon sonrası yüksek lokal ve bölgesel kontrol

oranları vererek, o zaman için radikal mastektomiye altın standart olarak öne sürdüler. Halsted ve Meyer ikiside aksillada lateralde *latissimus dorsi*'den, medialde toraks çıkışına kadar her seviyedeki lenf nodlarının diseksiyonunu savundular. İkiside *nervus thoracicus longus* ve *nervus thoracodorsalis*'i aksiller içerikle beraber anblok rezeke ettiler.

1930'lu yıllarda Patey orjinal radikal mastektominin dayanaklarını yalanlayarak 'Modifiye Radikal Mastektomi' terimini ortaya attı. Patey ve ark. *pectoralis major*'ün yerinde bırakıldığı yeni teknik geliştirdiler. *Pectoralis major*'ü koruyarak *pectoralis minör*'ü rezeke edip aksiller diseksiyon uyguladılar. Madden ve Auchincloss hem *pectoralis major* hem de *pectoralis minör*'ü koruyarak yapılan modifiye radikal yaklaşımı savundular. Bu yaklaşım level III aksiller lenf nodlarının diseksiyonunu sınırladı (4).

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 minimal invaziv olmaktadır. Epidemiyolojik çalışmalar meme kanserinin artık daha erken evrelerde teşhis edildiğini göstermektedir. Bununda primer nedeni görüntüleme yöntemlerinin yaygın olarak kullanımı ve hastaların daha bilinçli olmasıdır. Aksilla pozitifliği tümör çapı ile yakın ilişkilidir ve tümör çapı arttıkça aksiller tutulum oranı artar. T1 ve T2 tümürlü hastaların %70'inde aksilla negatiftir ve bu hastaların %50'sinden fazlasında aksiller lenf nodu diseksiyonuna bağlı bir morbidite gelişmektedir (5). Dolayısıyla aksillası negatif hastalarda gereksiz aksiller lenf nodu diseksiyonundan kaçınmak için morbiditesi daha az, ama en az aksiller lenf nodu diseksiyonu kadar bilgi verecek bir yöntem ihtiyacı vardır.

İlk defa 1977'de Cabanas'ın teorisiyle başlayan sentinel lenf nodu kavramı, meme kanserinde aksiller diseksiyon'a alternatif olarak günümüze gelmiştir. Cabanas (6) penil karsinomlu hastalarda, dorsal penil lenfatiklere kontrast madde verilerek çekilen lenfanjiyografide primer penil tümörden drenaj alan belirgin bir lenf ganglionu olduğunu farketmiş ve buna sentinel lenf nodu (SLN) demiştir. SLN primer tümörün lenfatik havuzda drene olduğu ilk lenf ganglionudur. Cabanas'ın teorisine göre geride kalan tüm lenf ganglionlarının durumunu göstermektedir. 1992'de Wong ve ark. (7) primer kutanöz malign melanomlu hastalarda intraoperatif lenfatik haritalama ve selektif sentinel lenfadenektomi yaparak lenf nodu metastazlarını saptamışlar ve 500 hastalık serilerinde %1'lik yanlış negatiflik bildirmişlerdir. SLN kavramının melanomdaki başarısından sonra 1993'de Krag ve ark. (8) meme kanserinde ilk SLN çalışmasını yayınlamışlardır.

Sentinel lenf nodu araştırılması ile ilgili ilk yayın 1997 yılında Giuliano ve ark. tarafından yapıldı (9). Daha sonra yapılan çalışmalarda da erken evre meme tümörlerinde SLN

uygulamasının aksiller lenf nodu diseksiyonunun gerekliliğini ortadan kaldırabileceğini savunuldu.

Sentinel lenf nodu diseksiyonu vital boya kullanımı ile başlamıştır. Daha sonra radyonüklid madde enjeksiyonu, lenfosintigrafi ve cerrahi gama probun geliştirilmesiyle, bunların çeşitli kombinasyonları denenmiştir (8,9).

Erken evre meme kanserinde, SLN diseksiyonu bugüne kadar altın standart kabul edilen aksiller lenf nodu diseksiyonunun yerini almaya aday bir yöntem olma yolundadır. Biz de bu çalışmada erken evre meme kanserli hastalarda mavi boya, lenfosintigrafi ve gama prop yöntemini kullanarak SLN diseksiyonu yapmayı, bunların histopatolojik ve klinik olarak değerlendirilmesini ve kendi klinik tecrübelerimizi oluşturmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

MEME KANSERİNİN EPİDEMİYOLOJİSİ

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser türüdür ve 40-44 yaş arası kadınlarda kanser ölümlerinin başlıca nedenidir. Kadınlarda görülen kanserlerin %30'unu meme kanseri oluşturur ve kansere bağlı ölümlerin %19'undan sorumludur. Amerikan Kanser Derneği'nin tahminine göre, 9 kadından 1'inde yaşamı boyunca meme kanseri ortaya çıkmaktadır. 20 yıl içinde bu riskin 7 de 1 olacağı ileri sürülmüştür (10). Çok nadir olmakla beraber erkeklerde de görülebilir. Meme kanserinin erkek kadın görülme oranı 1/100-125 dir (2,3).

Meme kanseri dünya çapında bir epidemiyolojik problemdir. Mortalite oranları en fazla 27,7/100.000 ile İngiltere ve Galler'den verilmektedir. ABD'de 22,0/100.000 ve en düşük mortalite oranları 2,6/100.000 ile Güney Kore'den bildirilmektedir. Endüstriyel ülkelerde yaşayan kadınlarda gelişmemiş ülkelerde yaşayan kadınlara oranla meme kanseri daha fazla görülmektedir (10).

Meme kanseri Japon kadınlarda az görülmektedir. Japonya'dan ABD'ye göç eden ve yerleşen Japon kadınların burada doğan ikinci kuşak kızlarında meme kanseri görülme oranı ABD'ye Avrupa'dan göç etmiş olan kadınlardaki orana hemen hemen eşit olmaktadır. Bu Japonya'daki Japon kadınlarında meme kanserinin az görülmesinin sadece bir ırk etkenine bağlı olamayacağını göstermektedir (11).

Epidemiyolojik bir problem haline gelen meme kanserinin mortalitesi, pek iyi bilinmeyen çeşitli nedenlerle sabit kalmıştır; mortalite 1971'den beri 50 yaşın altındakilerde %11 azalmış, 50 yaşın üzerindekilerde %6 artmıştır (10).

MEME KANSERİNİN ETYOLOJİSİ

Meme kanserinin nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, oluşumunda genetik faktörler, aile hikayesi, çevresel ve hormonal faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Ancak vakaların büyük bir kısmı bu risk faktörlerine sahip olmaksızın meme kanseri olmaktadır.

Meme Karsinomunda Risk Faktörleri

Coğrafi etkiler: Meme kanseri insidansı dünyanın çeşitli ülkelerinde farklıdır. ABD’de, Japonya ve Tayvan’a göre beş kat daha sıktır. Eskimolarda ise hemen hemen hiç rastlanmamaktadır. ABD’de de etnik gruplar arasında farklar vardır. ABD’nin beyaz ve zenci popülasyonlarında insidans en yüksektir. Bu farkların sadece genetik olmadığı, göçmenlerde meme kanserinin insidansının da değişmesinden anlaşılabılır. ABD’ne göç eden Japon kadınlarında meme kanseri insidansı kendi yaşamları süresince pek değişmez; ama kendilerinden sonraki jenerasyonlarda insidans giderek artar ve beyaz Amerikan kadınlarındaki insidansa ulaşır (11).

Genetik yatkınlık: Genetik predispozisyon mutlaka etkilidir. Meme kanserinin büyük çoğunluğu sporadik vakalar olmasına rağmen yaklaşık %5-10 oranında kalıtsal nedenli ailesel meme kanseri ortaya çıkmaktadır. Kalıtsal meme kanserinde nadir gözlenen yüksek penetransa sahip meme kanserine yatkınlık genleri olarak Breast cancer susceptibility gene 1 (BRCA- 1) ve Breast cancer susceptibility gene 2 (BRCA-2) genleri bulunmuştur (12-14).

Meme kanserindeki herediteyi 2 ayrı grupta incelemek uygundur:

1-Herediter meme kanseri

2- Familial meme kanseri

Herediter meme kanserinde şüpheli gen otosomal dominant olarak intikal etmektedir. Bu genetik tip, meme kanserlerinin sadece %5-10’uyla ilgilidir. Bu tipte etkilenmeyen erkeklerdeki bu şüpheli gen kızlarına geçmektedir. Herediter meme kanseri daha genç yaşlarda (40-45) ortaya çıkmakta ve bilateral olma riski yüksek bulunmaktadır. Örneğin ilk meme kanseri çıkışından 20 yıl sonra diğer memede kanser görülme oranı %46’ya ulaşmaktadır. Genellikle meme kanserlerinin %10-15’i aile öyküsüyle ilgilidir, bunların da küçük bir kısmında, dominant geçen meme kanserine eğilim genleri söz konusudur. Kalıtımla geçen hastalıkların birçoğu gibi meme kanserinin genetik tipleri de hastalığın daha erken yaşta ortaya çıkması, bilateral oluşu ve yüksek bir penetrasyon ile karakterizedir (12). Bazı herediter sendromlarda (Meme-Over Kanseri Sendromu, Li-Fraumeni Sendromu, Cowden Sendromu, Muir Torre Sendromu) meme kanseri görülme sıklığı artmaktadır (15,16).

Familyal meme kanserinde ise bahsi geçen gen geçişi olmayıp kişinin iki veya daha fazla sayıdaki birinci derece yakınında meme kanseri bulunması söz konusudur. Bu formda meme kanserinin hayat boyu görülme riski normal popülasyona oranla 3 misli daha fazladır (12-14).

BRCA-1, meme ve over kanserlerine eğilimi çok arttıran spesifik bir gendir, 1995'te izole edilmiştir. Herediter olarak geçen meme kanserlerinin önemli bir kısmından sorumlu bu gen kromozom 17q12-21'de lokalize edilmiştir. Mutasyona uğrayan bu tümör süpresör gen otozomal dominan biçimde geçer. 300 kadından biri bu geni taşır. Tüm yaş gruplarını ele alırsak bu mutant gen meme kanserlerinin %4'ü ile ilgilidir. Fakat 40 yaşın altındakilerde ortaya çıkan meme kanserlerinin %25'iyle ilgilidir. BRCA-1 genini taşıyanların 50 yaşına gelinceye kadar meme ve/veya over kanserine yakalanma olasılığı %60, 70 yaşına gelinceye kadar %85'tir. Son yıllarda meme kanserine eğilim genlerinden olan BRCA-2 , 13. kromozomda lokalize edilmiştir. BRCA-2'deki mutasyonların, BRCA-1 ile ilgili olmayan herediter meme kanserlerinin %70'inden sorumlu olduğu ve erkek meme kanserinde de risk artışı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (16,17).

İleri yaş: Meme kanseri 20 yaş altında seyrek, fakat menapoza doğru sürekli bir artış, ardından daha yavaş bir artış gözlenmektedir. ABD'de meme kanserlerinin %95'i 40 yaşın üzerindeki kadınlarda görülür. Yaş ve kanser arasındaki ilişkinin önemi genellikle kabul edilmekte ise de, memede fizyolojik yaşlanma süreci ile meme kanseri riski arasındaki ilişki iyi incelenmemiştir. Memede cereyan eden involüsyonun hızı ve derecesi meme kanseri riski bakımından önemli olabilir. Memede yaşlanma süreci çeşitli hormonların etkisindedir. Bu nedenle memede yaşlanma süreci öteki dokulardaki gibi olmayabilir (18).

Obesite: Artan risk yağ depolarındaki östrojen sentezine bağlanmaktadır (19).

Cinsel olgunluk süresi: Erken menarj ve geç menapozda risk artar. 13 yaşından önce adet görmeye başlayan bir kadında meme kanseri rölatif riski, daha sonra adet görmeye başlayan kadınlarınkinin iki katıdır. Doğal olarak menapoza 55 yaşından sonra giren kadınlarda riskin, 44 yaşından önce menapoza girenlerinkinin iki katı olduğu bildirilmiştir. Kadının ilk doğumu yaptığı yaş da önemlidir. İlk doğumu 19 yaşın altında yapan kadın için meme kanseri riski, hiç doğurmayan kadının %50'si kadardır (20). Endojen östrojen

fazlalığının da anlamlı bir rol oynadığı düşünülmektedir, daha önce belirttiğimiz risk faktörlerinin çoğu; yaşamın cinsel olgunluk döneminin uzun sürmesi, nulliparite ve ilk doğum yaşının geç olması, menstrüasyon siklusu sırasındaki östrojen yükselmelerine aşırı maruz kalmaya bağlıdır. Östrojenlerin nasıl rol oynadığı konusunda bazı kanıtlar vardır. Normal meme epiteline östrojen ve progesteron reseptörlerinin bulunduğu bilinmektedir. Progesteron reseptörleri östrojen bağlayan reseptörlerin düzeyi ile kontrol edilmektedir. Östrojen reseptör-hormon kompleksi nukleusa taşınabilir ve burada hormonlar, hücre bölünmesiyle, progesteron reseptörünün sentezini sağlayan genleri harekete geçirirler. Bazı meme kanserlerinde steroid reseptörleri tanımlanmıştır, bu da dengesiz östrojenik uyarıların karsinojenik süreçte promotor rolü oynayabileceği şeklinde akla yatkın bir mekanizmayı düşündürmektedir (21).

Alkol: Meme kanseri riski ile en güçlü bağlantı alkol alınmasıdır. Çeşitli çalışmalardan alınan sonuçlara göre günlük alkol alım miktarının artışı ile rölatif riskin de arttığını görülebilmektedir. 30 yaşından önce alkol almanın, bir kadının meme kanserine yakalanması riski bakımından daha sonraki yaşlarda alkol kullanmaktan daha önemli olduğu ileri sürülmüştür (22).

Sigara: Sigara içmenin meme kanseri riskini arttırdığı da azalttığı da bildirilmiştir. Azalmanın nedeni olarak sigara içenlerde serumda ve idrarda östrojenlerin azalması gösterilmiştir. Riskin arttığını gösteren çalışmalar ise bunu sigara dumanındaki çeşitli karsinojenlerle ilişkili bulmuşlardır (10).

Dışardan östrojen verilmesi: Günümüzde tartışmalıdır, fakat menapozal semptomların tedavisinde kullanılan yüksek dozların orta derecede risk artışına yol açtığını gösteren bazı kanıtlar vardır. Bu artış %10'dan azdır ve istatistik anlamlı oluşu kuşkuludur. Ancak, meme kanseri aile öyküsü olanlarda östrojen replasman tedavisi risk artışında daha etkili gibi görünmektedir (10).

Atipik epitelyal hiperplazi ile birlikte olan fibrokistik değişikliklerde risk 4,4 kat artar. Selüler proliferasyon bulunan kadınlar için riskin orta derecede (1,6 kat) artmış olduğu kabul edilmektedir. Nonproliferatif lezyonlarda, meme kanseri riski genel popülasyondaki kadınlarınkinden fazla değildir. Meme kanseri aile öyküsü olan bir kadında

proliferatif pattern atipik hiperplazi ile birlikte ise riskin dramatik bir biçimde (9 kat) arttığı bildirilmiştir (23,24).

Daha önce meme kanseri geçirmiş olmak: İnvaziv kanser nedeni ile mastektomi yapıldıktan sonra diğer meme izlenirken, bu memede de bir kanser ortaya çıkma riski her yıl için %0,5-1'dir. Bir in situ duktal ya da lobular kanser tanısından sonra da böyle bir meme kanseri ortaya çıkması riski vardır (25).

Radyasyon: Kadın memesinin iyonize radyasyon etkisine kanser oluşumu bakımından duyarlılığı, atom bombasından sonra sağ kalan Japonların ve tüberküloz ya da skolyoz tedavisi için ya da selim hastalıklar için radyoterapi uygulanan kadınların incelenmesi ile gösterilmiştir. Toraks duvarına yüksek dozda iyonize radyasyon meme kanseri riskini artırır. Ancak, mammografiden korkulmaz, mammografik ekipman son yıllarda çok değişmiş, bu bakımdan çok güvenli hale gelmiştir. Bugün bir mamografi sadece 200-400 milirad radyoaktivite taşımaktadır (26,27).

İmmünoşüpresyon: İmmünoşüpresyon yapılan hastalarda genellikle kanser insidansı yüksektir. Ancak, immünoşüpresyon yapılan kadınlarda meme kanseri insidansının düşük olduğu bildirilmiştir (28).

ANATOMİ

Kadınlarda meme yaşam boyunca sürekli değişim gösteren bir dokudur. Pubertedeki çarpıcı değişikliği her bir menstrüel siklustaki, gebelikteki, laktasyondaki değişiklikler ve nihayet menapozdaki involusyon izler. Bütün bu dönemlerde memenin makro ve mikro anatomisi bir ölçüde farklı özellikler gösterir

Modifiye ter bezleri olan meme bezleri embriyolojik hayatta, aksiller bölgeden inguinal bölgeye uzanan süt çizgileri üzerinde gelişir. Bu gelişim döneminden sonra postnatal dönemde erkekte çok az ek gelişim görülür ve meme bezleri rudimenter olarak kalır. Kadınlarda ise hormonlar tarafından düzenlenen meme gelişimi devam eder. Puberte öncesinde hemen hemen sadece duktal yapılardan meydana gelirken, pubertede fibroadipöz elemanlar artar, duktuslar uzar ve küçük areolar tomurcuklar oluşur. Meme dokusu 20 yaş civarında gelişiminin doruğundadır. Ancak tam matürasyona gebelikte ulaşır. Kırk yaş civarında ise memede atrofik değişiklikler başlar. Her menstrual siklus sırasında, over

hormonlarının düzeyine bağlı olarak meme dokusunda yapısal değişiklikler meydana gelir. Gebelik ve laktasyon sırasında ise sadece fonksiyonel aktivite artmaz, aynı zamanda glandüler yapıların miktarında da artış olur. Menopoz sırasında ise hormon düzeylerindeki değişimler ile meme dokusunun gland içeriği azalıp involüsyona uğrar ve yerini yağ ve bağ dokusuna bırakır.

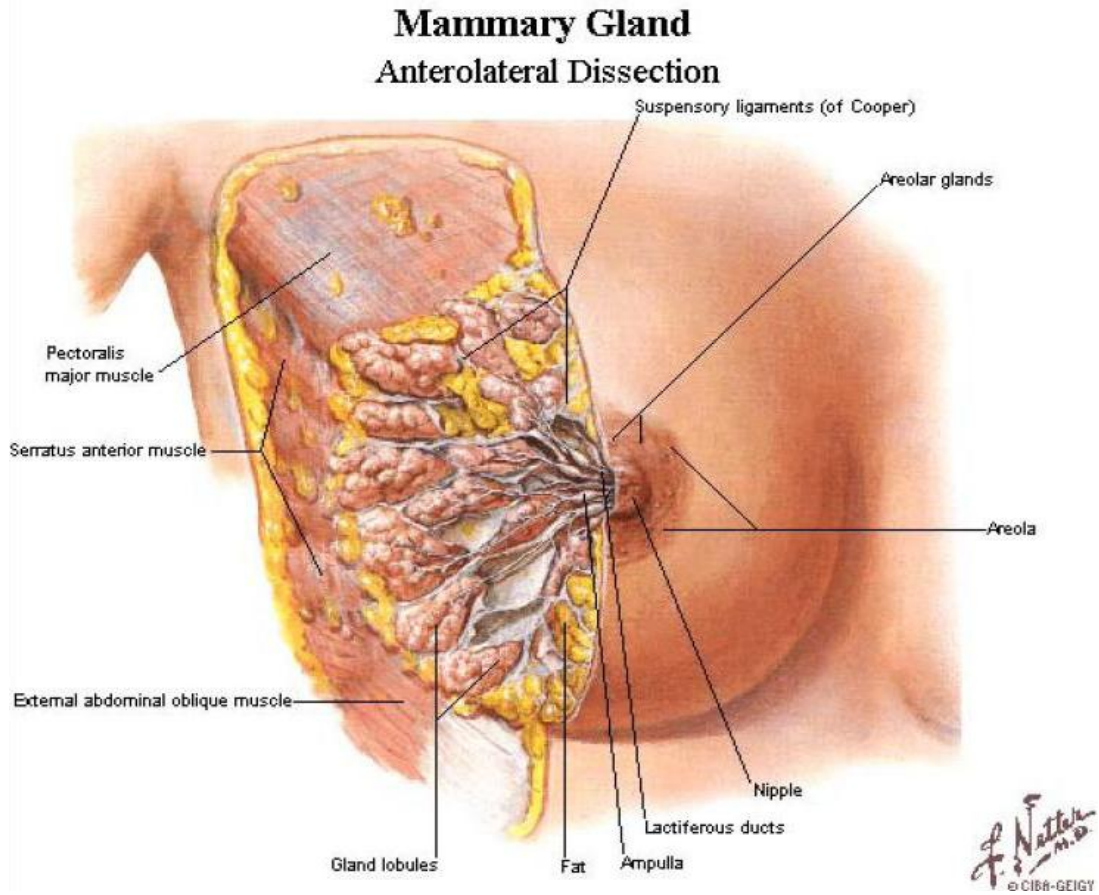
Memenin biçimini genetik etkenler belirler; discoid, hemisferik, konik ve benzeri biçimlerde olabilir. Ortalama bir meme laktasyon dışında 150-400 gram ağırlıkta, 10-12 cm çapındadır. Kalınlığı orta kısmında 5-7 cm'dir. Laktasyonda ağırlığı 500 gr'ın üzerine çıkar. Sarkmamış bir memede meme başı 4. interkostal aralık hizasındadır. Bunun çevresinde bulunan pigmentli areola 15-60 mm çapındadır. Areolanın dış sınırına yakın olarak yerleşmiş küçük kabartılar vardır. Bunlar *Morgagni trabekülleri* olup *Montgomery bezlerinin* ductuslarının deriye aılma yerlerinden oluşmuşlardır.

Meme göğüs duvarında ikinci interkostal ile altıncı interkostal aralıklar arasında, medialde sternum lateral kenar ile lateralde ön aksiller çizgi arasında aksillaya doğru uzantısı Spence'in aksiler kuyruğu olan, kendisini çevreleyen deri ile *pektoralis major* kası ve bu kasın fasyası arasında yerleşmiş bir bezdir. Meme dokusunun ana kitlesi genellikle üst yarıda ve daha çok dış kadranda yerleşmiştir. Bu nedenle meme kanseri ve başlıca benign lezyonlar genelde bu kadranda görölür.

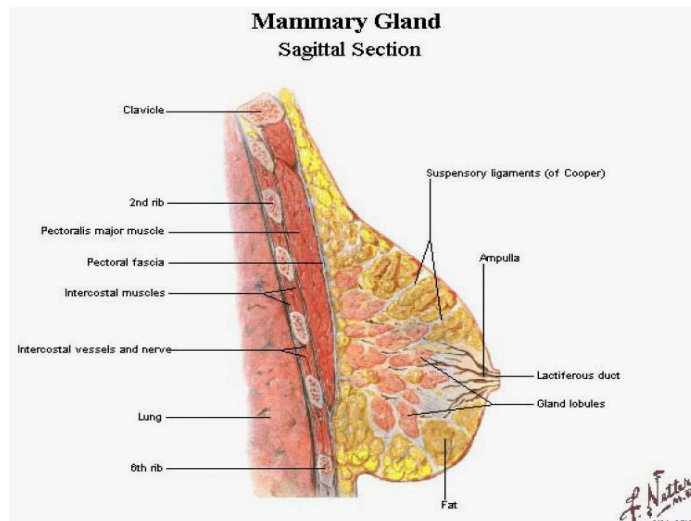
Meme göğüs ön duvarında, yüzeysel fasya içinde yer alır. Yüzeysel fasyanın yüzeysel tabakası hemen dermisin altındadır. Bu tabaka damardan oldukça fakirdir. Bu tabakadan başlayan fibröz lifler deriye ve meme başına uzanarak *Cooper* bağlarını oluşturur. *Cooper* ligamanı pektoral kasa uzanarak meme dokusu için askı görevi görür. Bu bağlarda malignite ve iltihabi nedenlerle ortaya çıkan fibrotik değişiklikler, derideki karakteristik çekilmeye neden olurlar.

Yüzeysel fasyanın derin tabakası meme dokusunun tabanını oluşturur. Bu tabakanın altında memenin, daha derindeki pektoral fasya üzerinde hareketini sağlayan retromammar veya submammar aralık bulunur.

Memenin sekretuar dokusu 15-20 segmentten oluşur. Segmentleri boşaltan toplayıcı duktuslar 1-2 mm çapında olup 2-5 mm çapındaki subareolar süt sinuslarına ve meme başına aılrlar. Her duktus 20-40 lobölden oluşan lobu drene eder (şekil 1,2).



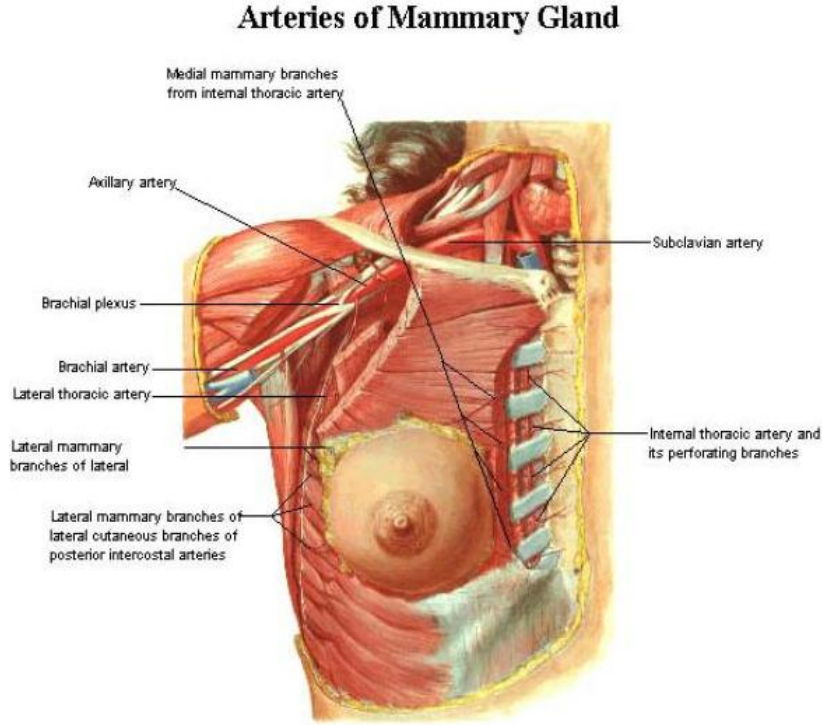
Şekil 1. Meme ve lobüllerinin önden görünümü (kaynak www.vesalius.com)



Şekil 2. Meme ve lobüllerinin yandan görünümü (kaynak:www.vesalius.com)

Memenin Kanlanması

Memenin santral ve medial bölümünün kanlanması *arteria mammaria internanin ramus perforantes*'lerinden, üst dış bölümünün ise *arteria thoracica lateralis* tarafından sağlanır. Meme ayrıca *arteria thoracica acromialis*'in pektoral dalından, 3, 4, 5. interkostal arterlerin lateral dalları ile *arteria subskapularis* ve *arteria thoracodorsalis*'ten kan alır (Şekil 3).



Şekil 3. Memenin kanlanması (kaynak: www.vesalius.com)

Memenin venleri arterlere eşlik ederler. Memenin primer venöz drenajı aksillaya doğrudur. Meme ve göğüs duvarını drene eden 3 ana ven grubu vardır;

- 1- İnternal torasik venin 1. 2. 3. interkostal aralıktaki perforan dalları.
- 2- Memenin arterlerine eşlik eden venler aksiller vene dökülürler.
- 3-Posterior interkostal venlerin perforan dalları

Meme venlerinin dağılımı ve özellikle yaptıkları anastomozlar metastatik karsinom embolilerinin de yolculuğunu dolayısıyla da meme kanserinin en sık metastaz yaptığı uzak organları belirler (29). Buna göre:

1-İnternal mamarian ven ->İnnominate ven ->V.C.S (Vena Cava Sup.) ->Akciğer Kapiller Ağı

2-Aksiller ven -> İnnominate ven -> V.C.S. -> Akciğer kapiller ağı

3-İnterkostal venler -> Azygos venleri -> V.C.S. -> Akciğer Kapiller Ağı

4-İnterkostal venler ->Vertebral venöz pleksuslar (Batson Pleksusu) ->Vertebra metastazları (29). Batson teorisine göre kaydedilen bu son ilişki sonucunda; içinde kapakçık olmayan sistemde basıncında düşük olması nedeniyle retrograd kan akımı kolayca oluşur. Böylece meme kanserindeki metastatik elemanlar vertebralarda retrograd olarak metastaza neden olabilir.

Memenin İnnervasyonu

Memenin üst bölümü servikal pleksusun 3. ve 4. dallarından innerve olur. Memenin alt bölümünde interkostal sinirlerin lateral ve anterior dalları innerve ederler. Meme derisi ve nipple-areola kompleksinin duyusal innervasyonu 2-6. interkostal sinirlerin lateral ve anterior kutanöz dallarının innervasyonu ile olur. Meme başı ve areola kompleksinin innervasyonu başlıca dördüncü interkostal sinirin lateral kutanöz dalı ile sağlanır (30).

Memenin Lenfatik Sistemi

Lenfatik sistemin primer görevi interstisyel sıvının kan dolaşımına dönmesini sağlamaktır. Bu sistemin meme kanserinin yayılımı açısından taşıdığı önem nedeniyle memenin lenfatik sistemi, meme anatomisinin en önemli bölümünü oluşturur.

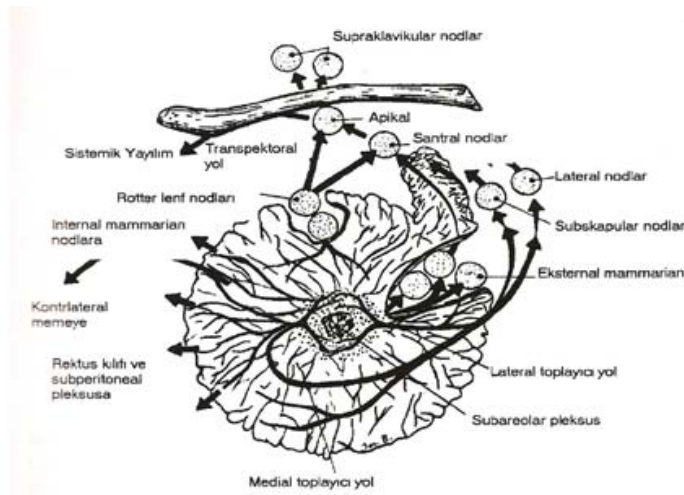
Memenin lenfatik sistemi yüzeysel (deri) ve derin (parankimal) lenfatikler olmak üzere iki bölümde incelenir (31,32).

Memenin yüzeysel lenfatikleri, meme glandı üzerindeki derinin lenfatikleridir. Deride subepitelyal (papiller) ve subdermal lenfatik pleksus olmak üzere başlıca iki lenf ağı mevcuttur. Subepitelyal pleksus lenfatikleri kapak içermezler ve lenf akımı herhangi bir yöne doğru olabilir. Bu lenfatik pleksusun damarları, vertikal lenfatikler yoluyla subdermal lenfatik damarlara bağlıdırlar. Subdermal lenfatiklerde kapak olduğundan lenf akımı tek yönlüdür. Areolanın altında *Sappey pleksusu* (subareolar pleksus) bulunur. Subareolar pleksus meme başı ve areoladan lenfatik damarlar alır, aynı zamanda subdermal pleksusla vertikal lenf damarları aracılığıyla bağlantı halindedir. Memenin yüzeysel lenfatikleri, derin lenfatikler yoluyla aksiller lenf nodüllerine drene olurlar (31,32).

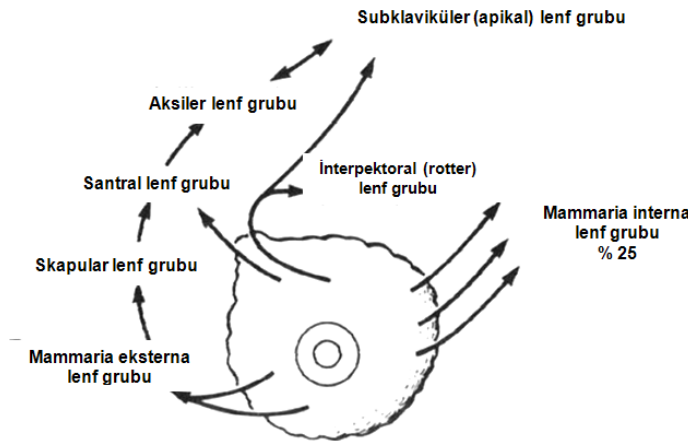
Memenin derin lenfatikleri, laktifer duktusların lenf damarları, meme lobüllerinin civarında ince bir ağ oluştururlar. Bu ağdan çıkan birçok toplayıcı lenfatik trunkus mevcuttur. Meme lenfini drene eden esas lenfatik trunkuslar, meme dokusu içinde yukarı ve lateral yönde seyrederek ve memenin aksiller uzantısının düzeyinde aksiller fasyayı delerek aksiller nodüllerin santral grubuna drene olurlar. Diğer toplayıcı lenfatik trunkuslar memenin arkasından doğarlar, pektoralis majör kasını delerler ve her iki pektoral kas arasından yukarı

doğru seyrederek aksiller ven nodül grubuna veya subklaviküler nodüllere ulaşırlar. Memenin lenfatik drenajının esas yönü konusunda değişik görüşler ileri sürülmüştür. Bugün kabul edilen görüş meme içindeki lenf akımının derin subkutanöz ve intramammar lenfatik damarlardan sentrifügal olarak aksiller ve internal mammarial lenf nodüllerine doğru olduğudur (Şekil 5,6) (31,32).

Hultborn ve ark. (33) meme içine radyoaktif altın injeksionu yaptıkları çalışmalarında memenin lenfatik akımının %97'sinin aksiller nodüllere ve %3'ünün internal mammarial zincire olduğu sonucuna varmışlardır. Bütün aksiller nodüller, lenfatik trunkuslar vasıtasıyla birbirlerine bağlıdır. Lenf, bu trunkuslar yoluyla aksilla apeksindeki subklaviküler nodüllere ulaşır (Şekil 4).



Şekil 4. Memenin lenfatik drenaj yolları ve meme ile ilgili lenf nodlarının lokalizasyonu
(kaynak: www.vesalius.com)



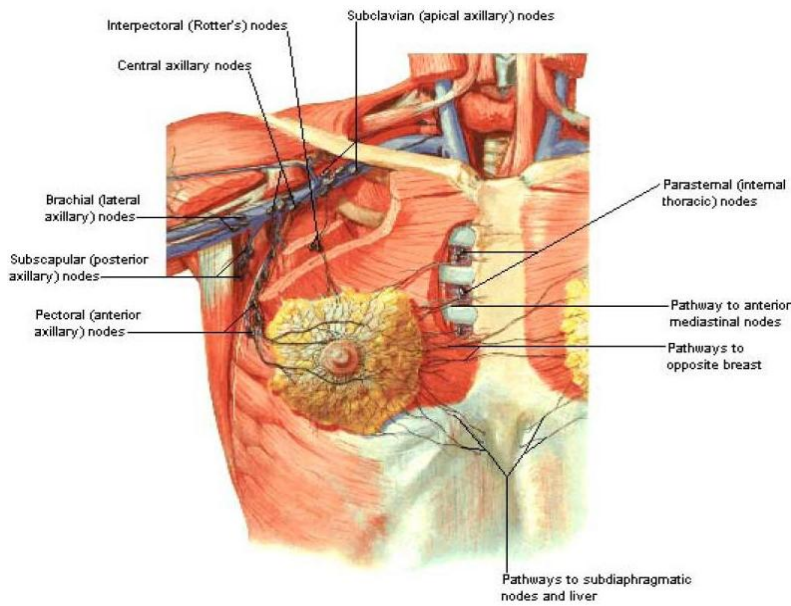
Şekil 5. Memenin Lenfatik drenaj yolları

Bu lenf düğümleri pektoralis minör kası ile ilişkilerine göre metastatik yayılım ve anatomik yapıyı belirlemek için 3 düzeye ayrılırlar.

1)Düzey I lenf nodülleri: *Pektoralis minör*'ün lateral kenarının lateralinde yer alan lenf nodülleridir.

2) Düzey II lenf nodülleri: *Pektoralis minör*'ün arkasında yer alan lenf nodülleridir.

3) Düzey III lenf nodülleri: *Pektoralis minör*'ün medial kenarının medialinde ve üst aksiller bölgede yer alan lenf nodülleridir (Şekil 6).



Şekil 6. Lenf nodu gruplarının pektoralis minör kası ile ilişkili lokalizasyonları
(kaynak:www.vesalius.com)

Aksiller Lenf Nodülleri

Aksiller lenf nodülleri sayısı 20 ile 40 arasında değişen, çoğu aksiller arter ve dalları etrafında toplanan memeden gelen lenf akımının en önemli çıkış bölgesini oluşturan yapılardır. Aksiller lenf nodülleri 6 grupta incelenir (34).

1.Eksternal mammae grubu (anterior ya da pektoral grup): Lateral torasik damarlar ile birlikte *pektoralis majör* kasının dış kenarı altında bulunur. Genellikle memenin dış-yan kısımlarından gelen lenf damarlarını alırlar. Bu lenf nodüllerinden çıkan efferent lenfatikler büyük ölçüde santral lenf nodüllerine ve kısmen de *subclaviküler* lenf nodüllerine giderler.

2.Skapuler grup (posterior veya subskapuler grup): Aksilla arka duvarının alt kenarında, toraks yan duvarı ile *muscularis latissimus dorsi* arasında uzanırlar. *Scapuler* nodüller memenin alt ve dış kısmının lenfatik drenajını sağlarlar ve efferent lenfatikler ile santral ve *subclaviküler* lenf nodüllerine giderler. Bu grubun üst bölümündeki lenf nodülleri arasından *intercostobrachial* sinirler geçer.

3.Santral grup: Aksilla merkezindeki yağ dokusu içinde gömülüdürler. Deriye yakın olduklarından en kolay palpe edilen gruptur. Çok defa diğer grupların lenfi santral nodüllere drene olduğu için, metastazlar da en sık bu nodüllerde oluşur. Santral nodüller aksiller lenf nodülleri içinde en önemli gruptur.

4.İnterpektoral grup (Rotter nodülleri): *Pectoralis* majör ve minör kasları arasında, *thoracoacromial* damarların pektoral dalları boyunca bulunur, efferentleri santral ve *subklaviküler* lenf düğümlerine gider.

5.Aksiller ven grubu (lateral grup): Aksiller venin lateral kısmı boyunca ve bu venin iç tarafında veya arkasında bulunurlar. Kolun lenfatik drenajını alırlar.

6.Subklaviküler grup (apikal grup): *Muskulus pectoralis minor*ün üst bölümünün medialinde, aksiller venin kenarı boyunca aksilla apeksinde bulunur. Subklavian nodüllere, diğer aksiller lenf nodülü gruplarından gelen efferent damarlar açılırlar. Bu efferent yollar subklavian trunkusu oluşturur. Bu da *internal juguler* vene, subclavian vene veya ikisinin birleşme yerine dökülür. Sol tarafta ise *ductus thoracicus* ile birleşir.

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. intercostal aralıkta bulunurlar. Endotorasik fasya ile çevrilmişlerdir. Lenf nodülleri 3-8 arası değişen sayıda, 1-3 mm boyutunda olup, ilk iki interkostal aralıkta vasküler yapıların medialinde, diğerlerinin lateralinde bulunurlar, preperikardial lenf nodüllerine, *ligamentum falciparum* ve

rotundum yoluyla karaciğerin ön ve üst kısmından, meme glandının alt iç kadranından, diafragmanın ön kısmından, *rectus abdominis* kasının üst kısmından ve rektus kılıfından toplayıcı lenfatikler yoluyla gelir. Memenin %3-%20'lik lenfatik drenajı *mammaria interna*'ya olur (33).

Mammaria interna lenf nodüllerinden çıkan lenf damarları yukarı yönde seyrederek *bronchomediastinal truncus*'a ulaşır. Sağ taraftakiler *jugulosubclavian* köşeye, soldakiler ise *ductus toracicus*'a dökülür. *Substernal* bölgede her iki *mammaria interna* grubu birbiri ile ilişkilidir.

Memenin lenf drenajı genellikle bölgesel lenf nodüllerine olmaktadır. Tümör hücrelerinin lenf yollarını tıkaması sebebiyle aşağıdaki durumlarda olduğu gibi farklı yönlerde drenaj olabilir.

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

MEME KANSERİNİN ÖZELLİKLERİ VE HİSTOPATOLOJİSİ

Meme kanseri sol memeyi sağ memeye göre biraz daha sık tutar. Hastaların %4-10'nunda iki taraflı primer tümör vardır ya da birincinin ardından bağımsız primer tümör gelişir. Meme içinde tümörlerin yerleşimi aşağıda Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Meme kanserinde tümör lokalizasyonları

Tutulan bölge	Yüzde %
Üst dış kadran	50
Santral bölüm	20
Alt dış kadran	10
Üst iç kadran	10
Alt iç kadran	10

Meme kanserlerinde klasik olarak kitle sert, zor hareket ettirilebilen, elastik olmayan kolayca kesilebilen bir yapıdadır. Kesit yüzünde opak, kuru bir yüzey mevcut olup konnektif dokunun translusan çizgilerine ufak sarımsı veya opak gri çizgiler eşlik eder. Kitleye iştirak eden epitelyal ve konnektif doku miktarına göre tümörün kıvamı değişir. Tümör konnektif

dokudan zenginse skirö karsinomdan söz edilir. Diğer makroskopik görünümde, yumuşak kıvamda hemoraji ve nekrozla birlikte olan opak beyaz veya pembemsi görünümde, medüller tümörler, mukoid veya jelatinöz papiller sınırlı intrakistik ve komedo tipleri vardır.

Malign meme tümörlerinin %90'ından fazlası ya geniş ya da küçük çaplı duktal sistem epitelinden gelişir. Geri kalan kısımda ise lobüler karsinomlar ve sarkomlar yer alır. 'Meme karsinomu' terimi duktal karsinomu adlandırır. Duktal ve lobüler karsinomların her ikisi de ayrıca sınırlayıcı bazal membranı işgal etmeyenler (infiltrate olmayan) ve işgal edenler (infiltrate olan) olmak üzere ikiye ayrılırlar.

Meme tümörleri makroskopik özelliklerine göre (skirö, kolloid, medüller), histolojik karakterlerine göre (adenokarsinom, papiller, sarkom), histogenezine göre (duktal, lobüler, asiner) olarak ayrılır.

Malign meme tümörlerini Foote ve Stewart'ın yapmış olduğu sınıflamanın bir modifiye şekli olarak aşağıdaki gibi sınıflanır:

1- Meme duktusları karsinomu

A. Noninfiltratif tümörler

a- Papiller karsinom

b- Komedokarsinom veya duktal karsinom

B. İnfiltratif tümörler (adenokarsinom)

a- Paget hastalığı

b- Papiller karsinom

c- Komedokarsinom

d- Prodüktif fibrosizle birlikte olan adenokarsinom (skirö,simpleks)

e- Medüller karsinom

f- Müsinöz karsinom

2- Meme lobülleri karsinomu

A.Noninfiltratif 'insitu' karsinom

B. İnfiltratif karsinom

3- Nadir karsinomlar

A. Adenoid kistik karsinom

B. Apokrin, juvenil, tübüler karsinom

C. Mezenşimal metaplazili karsinom

D. Karsino sarkom

4- Meme destek dokusu

Deri ve deri eklerinin epitelyal veya mezodermal tümörleri

A. Liposarkom

B. Skuamöz veya bazal hücreli karsinom

C. Terbezi tümörleri

Meme karsinomunun morfolojik tipi ile lenf nodu tutulumu ve hastanın sürvisinin yakın ilişkisi aşağıdaki tabloda verilmiştir (Tablo 2) (35).

Tablo 2. Meme karsinomunun morfolojik tipleri ile lenf nodu tutulumu ve sürvi arasındaki ilişki

Tip	Sıklık(%)	Lenf nodu tutulumu(%)	Sürvi(%) 5 yıl	10 yıl
Skirö	78	60	54	38
Lobüler	9	60	50	32
Medüller	4	44	63	50
Komodo	5	32	73	58
Kolloid	3	32	73	59
Papiller	1	17	83	56

Yayılım

Meme lenfatığının döküldüğü iki lenf nodülü grubu vardır. Birincisi ve meme lenfatığının döküldüğü esas grup aksilla lenf nodülleridir. İkincisi ise mamma interna lenf nodülleridir (33).

Mamma interna lenf nodülleri göğüs kafesinin arkasında bulunduğu için metastaz halinde bunların palpe edilme olanağı yoktur. Fakat aksilla lenf nodüllerindeki metastaz palpabl olarak kendisini gösterebilir. Ancak bazen büyüyen mamma interna lenf nodları önlerindeki kıkırdak kaburgalarını öne doğru iterek ve kaburgalar arasından dışarıya doğru çıkarak sternum kıyısında bir kabarıklıkla kendisini gösterebilir buna parasternal kitle adı verilir. Aksillada palpe edilen ve metastaz izlenimi alınan bir lenf nodülü ya da nodülleri bulunması meme kanserinin ikinci klinik belirtisini oluşturur (33).

Bölgesel lenf nodüllerinin metastazla tutulması ya da bu nodüllere giden lenfatik damarların kanser hücreleri ile bloke olması memenin lenfatik akımını zorlaştırır. Rahatlıkla drene olamayan lenf, meme dokusu içinde ve meme derisinde birikir. Böylece ‘portakal kabuğu’ görünümünde deri ödemi ortaya çıkabilir. Bu deri ödemi, ilk zamanlarda meme derisinin küçük bir sınırlı bölümünü tutar. Lenfatik damarların ve lenf nodüllerinin tümörle

tutulumu arttıkça lenf akımındaki duraklama da gittikçe çoğalır ve sonunda tüm memede ve memeyi örten tüm deride ödem meydana gelir. Aksilladan geçen lenf damarları kolun da lenfatığının büyük bölümünü drene ettikleri için bu bölgenin metastazlarla tutulup lenfatik akımın zorlaşması kendisini kolda ödemle gösterebilir (33).

Tümör lokal olarak büyüdükçe önde meme derisine, arkada da pektoral kasa yaklaşır. Öne doğru ilerleyen tümör, meme derisini infiltre ederek önce tümörü örten deride bir kalınlaşma, eritem ve ödem meydana getirir. Daha sonra bu derinin tümör ile tüm işgali sonunda bir ülser, bir yara ortaya çıkabilir. Ayrıca pektoral kasa infiltre olabilir. Bu infiltrasyonun derecesine göre tümör oynatılabilmesi de gittikçe zorlaşır. Pektoral kası geçip göğüs duvarına infiltrasyon olursa tümörün oynatılması imkânsız hal alabilir (29).

Karsinomun meme içinde lokal gelişmesi ile lenfatik yayılımı her zaman birbirine paralel olmaz. Başka bir deyimle kimi kez çok küçük tümörler yaygın aksilla lenf nodülü metastazları hatta uzak metastazlar yapabildiği halde kimi tümörler de aksilla lenfatığı tutulumundan önce hızlı yerel ilerleme ile ülserasyon ya da göğüs duvarına yapışıklık yapmış olabilir (33).

Supraklaviküler lenf nodülü metastazı bulunan hastalarda genellikle aksillada da metastaz olan lenf nodülleri palpe edilir. Fakat tümörün, memenin özellikle iç yarısında yerleşmiş olduğu hastalarda aksillada palpabl lenf nodülü olmadan da supraklaviküler fossada lenf nodülü metastazı görülebilir. Bu hastalarda muhakkak parasternal kitle bulunması da gerekmez. Memenin iç yarısından dökülen lenfatik içinde sürüklediği kanser hücreleri ile mamma interna'ya uğramadan doğrudan doğruya supraklaviküler fossadaki lenf nodüllerinede dökülebilir. Böylece mamma interna lenf nodüllerinin parasternal kitle oluşturması için geçmesi gereken süreden önce supraklaviküler fossada metastaz ortaya çıkar (29).

Meme kanserinin özel bir lenfatik yayılma türü de 'permeasyon yayılması'dır. Bu tür lenfatik yayılma ile kanser hücreleri lenf akımı ters yönündede lenfatik damarın duvarında tutunarak ilerlerler. Bu yoldan deriye kadar gelen kanser hücreleri burada yerleşerek metastatik nodüller meydana getirir. Bunlara 'satellit deri nodülleri' ismi verilir. Permeasyon yolu ile lenfatik yayılma kanserin geç evrelerinde görüldüğü için satellit deri nodülleri hastalığın çok ilerlemiş olduğunu gösteren bulgulardır (33).

Memenin üst kadranlardaki kanserlerinde meme başının kitleye doğru çekilmesine Foege belirtisi ve tümör hücrelerinin göğüs duvarına kadar ilerlemesiyle memenin hareket yeteneğini kaybetmesine Tillaux belirtisi denir.

Daha kanserin erken evrelerinde birçok kanser hücresi kana karışır. Fakat bunların çoğu kanda tahrip olur. Hematojen bir yayılım yapmaz. Zamanla kana karışan hücrelerin sayısı artar. Meme kanseri hematojen yayılım ile kemiklerde ve yumuşak dokularda metastaz yapar. İskelet sisteminde en çok yerleştiği yer vertebralar, özellikle lomber vertebralar, pelvis kemikleri, femur yukarı uçları, kaburgalar ve kafatası kemikleridir. Yumuşak dokular içinde de en sık metastaz yaptığı yerler karaciğer ve plevradır. Bunun dışında beyin ve hipofiz metastazları da görülür. Çok nadir olarak mesane ve mideye de metastaz yapabilir. Overlerde meme kanserinin sık metastaz yaptığı organlardır. Klinik muayenede karaciğer metastazı hepatomegali, akciğer plevra metastazı plevral efüzyon ve dispne ile yine ileri derecedeki akciğer metastazları dispne ile kendisini gösterir. Beyin metastazlarında yerleşim yerine göre nörolojik semptomlar, hipofiz metastazlarında da diabetes insipidus görülebilir. Kemik metastazları yerleştiği yere göre yayılım yapan ağrı ile belirlenir. Karaciğerin ileri derecede metastazlarla işgal edildiği evrede sarılık da ortaya çıkar (29).

EVRELEME:

Cerrahi girişimden önce memedeki malign lezyonun lokalizasyonu, durumu ve yaygınlığını belirlemek için fizik muayene ve laboratuvar bulgularına göre klinik sınıflandırma yapılır. Klinik sınıflandırmanın amacı tedavi yöntemlerini kıyaslamak, standardize etmek ve prognozu belirlemektir. Klinik sınıflandırmaların tümünde aksilla lenf nodüllerini değerlendirmede yanılgılar olur. Klinik muayenede aksillada metastaz olmadığı sanılanların %40'ında aksillada mikroskopik metastazlar bulunur. Muayenede aksilla lenf nodüllerinde metastaz olduğu sanılanların da % 20-25'inde mikroskopik incelemede metastaz bulunmaz.

Meme kanserinin klinik sınıflandırılmasında en son sınıflama olan 2003 American Joint Committee On Cancer (AJCC)'in TNM evrelemesi esaslarına göre verilecektir (36):

Primer Tümör (T)

Patolojik ve klinik sınıflamalarda primer tümörün tanımlanması aynıdır. Tümör boyutu ölçümü eğer fizik muayene ile yapıldıysa, sınıflamada ana gruplar (T1, T2 veya T3), mamografik veya patolojik olarak yapıldıysa T1'in alt grupları kullanılabilir.

TX Primer tümör saptanamamaktadır

T0 Primer tümör yok

Tis Karsinoma in situ

Tis(DCIS) Duktal karsinoma in situ

Tis(LCIS) Lobuler karsinoma in situ

Tis (Paget) Meme başının kitlesiz Paget hastalığı

(Tümör olan Paget hastalığında sınıflama tümörün boyutuna göre yapılır.)

T1 Tümörün en büyük boyutu 2 cm veya daha az

T1mic En büyük boyutu 0.1 cm veya daha az olan mikroinvazyon

T1a En büyük boyutu 0.1 cm.den büyük olan ancak 0.5 cm.yi geçmeyen tümör

T1b En büyük boyutu 0.5 cm.den büyük olan ancak 1 cm.yi geçmeyen tümör

T1c En büyük boyutu 1 cm.den büyük olan ancak 2 cm.yi geçmeyen tümör

T2 En büyük boyutu 2 cm.den büyük olan ancak 5 cm.yi geçmeyen tümör

T3 En büyük boyutu 5 cm'den büyük olan tümör

T4 Herhangi bir boyutta ancak göğüs duvarına veya cilde direkt yayılım yok

T4a Pektoral kasa ulaşmamış göğüs duvarı yayılımı

T4b Meme cildinde ödem (peau d'orange da dahil) veya ülserasyon, veya aynı memede satellit deri nodülleri

T4c T4a ve T4b birlikte

T4d Enflamatuvar karsinom

Bölgesel Lenf Nodülleri (N)

Klinik Sınıflama:

NX Bölgesel lenf nodları saptanamamaktadır (örn. daha önce çıkartılmış)

N0 Bölgesel lenf nodu metastazı yok

N1 İpsilateral lenf nod(lar)ında metastaz (fikse değil)

N2 Fikse veya gruplaşmış ipsilateral aksiller lenf nodlarında metastaz veya klinik olarak belirgin*

aksiller lenf nodu metastazı olmadığı durumlarda klinik olarak belirgin ipsilateral internal mammaryal

nodlarında metastaz

N2a Birbirlerine veya çevre dokulara fikse ipsilateral aksiller lenf nodlarında metastaz

N2b Sadece klinik olarak aksiller lenf nodu metastazı olmadığında klinik olarak *belirgin

ipsilateral internal mammaryal nodlarda metastaz olduğunda

N3 Aksiller lenf nodu tutulumu olsun ya da olmasın ipsilateral infraklavikular lenf nod(ları) metastazı veya klinik olarak belirgin* ipsilateral internal mammaryal lenf nod(ları) metastazı ile

birlikte klinik olarak belirgin aksiller lenf nodu metastazı; veya aksiller ya da internal mammaryal lenf

nodu metastazı olsun ya da olmasın ipsilateral supraklavikular lenf nod(ları) metastazı

N3a İpsilateral infraklavikular lenf nod(lar)›nda metastaz

N3b İpsilateral internal mammaryal lenf nod(lar)›nda veya aksiller lenf nod(ları)›nda metastaz

N3c İpsilateral supraklaviküler lenf nod(ları)›nda metastaz

* Görüntüleme metodlar› (lenfosintigrafi hariç) veya klinik muayene ile veya patolojik olarak açıkça

görümlere saptanma durumunda ‘klinik olarak belirgin’ terimi kullanılır.

Patolojik Sınıflama (pN)a

pNX Bölgesel lenf nodları saptanamamakta (örn. patolojik inceleme için daha önce çıkartılmış veya hiç çıkartılmamış)

pN0 Histolojik olarak bölgesel lenf nodu metastazı olmayan, izole tümör hücreleri (ITH) için ek inceleme yok

Not: Hemotoksilen&Eozin (H&E) boyası ile verifiye edilebilen ancak sıklıkla sadece immünohistokimyasal (IHK) veya moleküler metodlarla saptanan, 0.2 mm.den daha geniş olmayan tek tümör hücreleri veya küçük hücre kümeleri ‘izole tümör hücreleri(ITH)’ olarak tanımlanır. ITH, proliferasyon veya stromal reaksiyon gibi malign aktivite kanıtlarını genellikle göstermez.

pN0(i-) Histolojik bölgesel lenf nodu metastazı yok, negatif IHK

pN0(i+) Histolojik bölgesel lenf nodu metastazı yok, pozitif IHK, 0.2 mm.den geniş IHK kümesi yok

pN0(mol -) Histolojik bölgesel lenf nodu metastazı yok, negatif moleküler bulgular (RT-PCR)b

pN0(mol+) Histolojik bölgesel lenf nodu metastaz› yok, pozitif moleküler bulgular (RT-PCR)b

a)Sınıflama sentinel lenf nodu diseksiyonu uygulanan veya uygulanmayan aksiller lenf nodu diseksiyonuna göre yapılır. Ardından aksiller lenf nodu diseksiyonu uygulanmayan sentinel lenf nodu

diseksiyonuna dayalı yapılan sınıflama, sentinel nod için (sn) ile belirtilir, örn ; pN0(i+)(sn).

b)RT-PCR : ters transkriptaz/ polimeraz zincir reaksiyonu

pN1 1-3 arası aksiller lenf nodlarında, ve/veya internal mammaryal nodlarda sentinel lenf nodu diseksiyonu ile saptanan mikroskopik hastalıkla birlikte metastaz, fakat klinik olarak belirgin değil**

pN1mi Mikrometastaz (0,2 mm.'den geniş, 2,0 mm.'den geniş değil)

pN1a 1-3 adet aksiller lenf nodunda metastaz

pN1b Sentinel lenf nodu diseksiyonu ile internal mammaryal nodlarda mikroskopik hastalık olarak saptanan metastaz, fakat klinik olarak belirgin değil**

pN1c 1-3 adet aksiller lenf nodunda ve internal mammaryal nodlarda sentinel lenf nodu diseksiyonu ile mikroskopik olarak saptanan metastaz, fakat klinik olarak belirgin değil**. (3 aksiller

lenf nodundan fazla pozitif nod varsa, artmış tümör yükünü göstermek için internal mammaryal lenf

nodları pN3b olarak sınıflandırılır). (pN1a + pN1b)

pN2 4-9 aksiller lenf nodunda metastaz, veya aksiller lenf nodu metastazı olmadığında internal mammaryal lenf nodlarında klinik olarak belirgin* metastaz

pN2a 4-9 aksiller lenf nodunda metastaz (2,0 mm.'den büyük en az bir tümör odağı)

pN2b Aksiller lenf nodu metastazı yokken, internal mammaryal lenf nodlarında klinik olarak belirgin* metastaz

pN3 10 veya daha fazla aksiller lenf nodunda veya infraklaviküler lenf nodlarında veya 1 ya da daha fazla aksiller lenf nodu pozitif olduğunda klinik olarak belirgin* ipsilateral internal mammaryal lenf nodlarında metastaz; veya internal mammaryal lenf nodlarında klinik olarak negatif mikroskopik metastazla birlikte 3'ten daha fazla aksiller lenf nodunda metastaz; veya ipsilateral supraklaviküler lenf nodlarında metastaz

pN3a 10 veya daha fazla aksiller lenf nodunda metastaz (2,0 mm.den büyük en az bir tümör odağı), veya infraklaviküler lenf nodlarına metastaz

pN3b 1 veya daha fazla pozitif aksiller lenf nodu varlığında klinik olarak belirgin* ipsilateral internal mammaryal lenf nodu metastazı; veya sentinel lenf nodu diseksiyonuyla saptanan

fakat klinik olarak belirgin olmayan** mikroskopik hastalıkla birlikte 3 veya daha fazla aksiller lenf nodunda veya internal mammaryal lenf nodlarında metastaz.

pN3c ipsilateral supraklaviküler lenf nodlarında metastaz

*Görüntüleme metodları (lenfosintigrafi hariç) veya klinik muayene ile saptanan metastazlarda 'klinik olarak belirgin' terimi kullanılır.

** Görüntüleme metodları (lenfosintigrafi hariç) veya klinik muayene ile saptanamayan metastazlarda 'klinik olarak belirgin olmayan' terimi kullanılır.

Uzak Metastaz (M)

MX Uzak metastaz bulunamıyor

M0 Uzak metastaz yok

Histopatolojik Grade(G):

Meduller karsinom dışındaki tüm invaziv meme kanserleri derecelendirilmelidir. Buna invaziv lobuler ve müsinöz karsinomlar da dahildir.

Gx: Değerlendirilemiyor

G1: İyi diferansiye

G2: Orta derecede diferansiye

G3: Kötü Diferansiye

G4: İndiferansiye

Rezidüel Tümör (R):

Hastada küratif amaçlı tedaviden sonra kalan tümör (örn. Kür için cerrahi rezeksiyon) R sınıflaması adı altında bir sistemle sınıflanır.

RX: Rezidü tümör varlığı gösterilememektedir

R0: Rezidü tümör yok

R1: Mikroskopik rezidü tümör

R2: Makroskopik rezidü tümör

MEME KANSERİNDE TNM SINIFLAMASINA GÖRE EVRELERİN GRUPLANDIRILMASI (AJCC 2003)

Evre 0 Tis N0 M0

Evre 1 T1* N0 M0

Evre IIA T0 N1 M0

T1* N1 M0

T2 N0 M0

Evre IIB T2 N1 M0

Evre IIIA T0 N2 M0

*T1, T1mic'i de içerir.

T1* N2 M0

T2 N2 M0

T2 N2 M0

T3 N1 M0

T3 N2 M0

Evre IIIB T4 N0 M0

T4 N1 M0

T4 N2 M0

Evre IIIC Herhangi T N3 M0

Evre IV Herhangi T Herhangi N M1

T3 N0 M0

Not: Cerrahi sonrası görüntüleme metodları uzak metastaz varlığını gösteriyorsa (inceleme tanıdan sonraki 4 ay içinde ve hastalık progresyonu yok iken yapıldığında ve hasta henüz neoadjuvan tedavi almadı ise) evre değişebilir.

TANI

Meme hastalıklarına erken tanı için kadının kendi kendini muayene etmesinin önemi büyüktür. Memeye ait herhangi bir şikâyetle hekime başvuran hastaya bunun önemi anlatılmalı, muayenenin nasıl yapılacağı öğretilerek, özellikle 35 yaşın üzerindeki kadınların bu muayeneyi periyodik olarak ayda bir yapması önerilmelidir. Meme'nin radyolojik tanı yöntemleri sırasıyla ;

Mammografi: Üç boyutlu meme yapılarının X ışını kullanarak iki boyutlu (kraniokaudal ve lateral) görüntülenmesidir. Mamografide oluşan görüntü, meme yapılarının kapsadığı su miktarına göre X ışınlarını absorbe etme ve yayma özelliklerine ya da kalsifikasyonda olduğu gibi metallerin absorpsiyon özelliklerine göre ortaya çıkar.

Mammografilerde izole belirgin kanallar, asimetrik dansite artışı, meme yapısında

distorsiyon, meme derisinde kalınlaşma ve önceden çekilen mammografilere göre artmış dansite gölgesi maligniteden kuşkulandıran belirtilerdir. Malignansi için karakteristik olan kalsifikasyonlardır. Lobuloduktal kompleksdeki artmış sellüler aktivite sonucu kalsiyum hidroksiapatit ya da trikalsiyum fosfat yapısındaki sekresyon ürünleridirler. Erken kanser tanısı koyduran en değerli belirti, noktalar şeklinde serpintili küçük kalsifikasyon odaklarıdır. Çekilen mammografilerde bu kalsifikasyonlar çoğu zaman çıplak gözle zor görülebildiklerinden, grafilere büyüteç yardımı ile incelenmelidir. Birbirlerinden farklı izole, kaba, küçük kalsifikasyon odakları genellikle duktuslarda ya da küçük kistlerdeki dejeneratif değişikliklere kalsiyum çökmesi ile açığa çıkarlar (37,38).

Digital Mamografi: Standart mamografi gibidir.X- ray kullanarak meme görüntülemesi yapılır. 50 yaşın altındaki kadınlarda,yoğun meme parankimi varlığında digital mamografinin anlamlı olarak üstün olduğu tespit edilmiştir (37,38).

Ultrasonografi: Tanıya en önemli katkısı memedeki solid ve kistik kitleleri birbirinden ayırt edebilmesidir.Radyografik olarak yoğun memelerde, protezlere yakın ya da memenin periferindeki kitlelerde, geçirilen ameliyatlara değişime uğramış memelerde, gebe ya da emzikli kadın memelerinde ultrasonografinin tanıya katkısı mammografiden daha fazladır (37,38).

MR-Mamografi: Meme görüntülemesi için en uygun teknik Gadolinium-DTPA adı verilen maddenin intravenöz enjekte edilmesinden sonra yapılan görüntülemedir. Duyarlılığı %94-100 arasında değişen bu yöntemin özgüllüğü %37-97 arasında değişebilmektedir. Özgüllüğünün düşük olmasının sebebi hem malign hem benign lezyonları benzer morfolojik ve farmokokinetik yapıda algılamasıdır. Klinik, mamografik ve ultrasonografik olarak değerlendirilmesi yapılamayan problemli olgularda, koltuk altı lenf bezi metastazı ile ortaya çıkan okült karsinomlu olgularda, cerrahi sonrası mamografi ve ultrasonografi ile sonuç alınamayan olgularda yineleme değerlendirilmesinde, protezli memelerde, meme koruyucu cerrahi planlanan yoğun memelerde çok odaklı ve çok merkezli tümör araştırılması için kullanılması uygundur (37,38).

Bilgisayarlı Tomografi: Kontrastlı bilgisayarlı tomografi ile meme kanserinin görüntülenmesi mümkün olmakla birlikte, mamografiye göre duyarlılığı ve özgüllüğü daha

düşüktür. Hasta daha çok radyasyona maruz kaldığı gibi, maliyetide yüksektir. Yalnızca mastektomi uygulanmış hastalarda göğüs duvarı ve aksilla nükslerinin saptanmasında ve problemlili olgularda önerilir (37,38).

Mammosintigrafi: Meme kanserinin saptanmasında ilk olarak 1946 yılında başlanmıştır.

Meme kanseri saptamakta kullanılan ajanları başlıca iki grupta toplayabiliriz:

1-Planar ve Spect görüntüleme için kullanılan ajanlar:Talyum-201,99m-teknesyum sestamibi,99m-teknesyum tetrofosmin

2-Pozitron Emisyon Tomografisi ajanları:F18-Flurodeoksi glukoz

Talyum kullanarak yapılan mammosintigrafide; Yoğun meme dokusu olup, yüksek risk taşıyan hastalarda mamografi ile gösterilemeyen gizli lezyonlar gösterilebilir.Talyumun malign ve benign lezyonları ayırmadaki sensitivitesi %67-96, spesifitesi %91-93 arasında değişmektedir. Ancak aksiller lenf nodu metastazlarını saptamada yeterli değildir (37,38).

99m-Teknesyum sestamibi tümör çapı 1 cm.'in üzerindeyse sensitivitesi yüksektir ,ancak 0.5 cmin altında sensitivitesi oldukça düşüktür.Spesifitesi sensitivitesinden azdır.

99m-Teknesyum tetrofosmin sestamibiye göre tümör hücresinde daha az akümüle olur.Ancak lezyon/nonlezyon aktivite oranı tümör hücresinde yeterli olacak şekilde yüksektir.

Pozisyon Emülsüyon Tomografisi mamografi ve biyopsi ile tanı konulamamış özellikle dens ve implantlı memelerde meme kanseri tanısı koymada kullanılmaktadır. Birden fazla odak varlığında bu odakların tamamını gösterebilmesi, aksiller lenf bezi tutulumu konusunda fikir vermesi önemli bir özelliğidir (37,38).

Meme Kanserinde yapılan Cerrahi Girişimler

Modifiye radikal mastektomi (MRM): Meme dokusu *pectoral majör* kasının fasyasını sıyrarak çıkartılır ve aksiller lenf nodu diseksiyonu yapılır. MRM meme nipple-areola kompleksini ve varsa biyopsi skarını içine alacak şekilde yapılır. İnsizyon orta koltuk çizgisini geçmez. Cilt flepleri, cilt altı yağ ve meme dokusu arasındaki planda hazırlanır. Üstte klavikulanın alt sınırına, altta rektus kılıfının superioruna, medialde sternum lateral kenarına kadar, lateralde ise latissimus dorsi kası sınır alınarak flepler kaldırılır. Daha sonra pektoralis major kasının fasyası üzerinden meme dokusu sıyrılır. Aksiller lenf nodu diseksiyonu aynı insizyondan yapılır. Meme dokusuyla aksilla anblok çıkartılır. Hemostazı takiben, aksilla apeksine ve meme fleplerinin altına uzanan birer adet aspiratif dren yerleştirilir (31).

Total mastektomi (Simple Mastektomi): Tüm meme dokusu çıkarılır. MRM'den farklı aksiller diseksiyon yapılmamasıdır. DCIS'de hasta tercihi olarak, meme koruyucu cerrahi sonrası rekürrenste, profilaktik olarak, tuvalet mastektomisi amacıyla uygulanmaktadır (31).

Meme koruyucu cerrahi (MKC): Meme koruyucu cerrahinin amacı tümörü histolojik olarak negatif sınırlar elde edecek şekilde çıkarmak ve bunu yaparken de kabul edilebilir kozmetik sonuçlar sağlamaktır. Tümör, çevresindeki sağlıklı doku ile çıkartılır ve aksiller lenf diseksiyonu yapılır. Takiben tümör yatağına ve meme'ye mutlaka radyoterapi uygulanır. MKC tüm invaziv meme kanserlerinde, kuralları yerine geldiği sürece uygulanabilir. Ancak multifokal tümör, gebelik, radyoterapi imkanı olmaması, yeterli kozmetik sonuç alınamayacak olması durumunda kontrendikedir (31).

Tümör yada biyopsi kavitesi çevresinde en az 2 mm normal meme dokusu ile birlikte anblok çıkarılır. Tümör pektoralis kasına invaze ise kasda içeren geniş eksizyon yapılır. Kavite radyoopak hemoklipler konularak işaretlenir, böylece yüksek radyoterapi uygulanacak alan belirlenmiş olur. Hemostaz sağlanır, tümör yatağına dren konulmaz. Kaviteye yaklaştıracı dikişler atılmaz. Ciltaltı ve cilt kapatılır. Aksiller lenf nodu diseksiyonu ayrı bir insizyon ile yapılır.

Aksilla lenf bezi diseksiyonu

Aksiller ganglionlar anatomik olarak üç bölgeye ayrılmıştır:

Level I: Pektoralis minör kasının lateral kenerinin lateralinde kalan lenf nodları

Level II: Pektoralis minör kasının arkasında kalanlar

Level III: Pektoralis minör kasının medial kenarının medialinde kalan lenf nodlarını içerir.

Tam bir aksiller diseksiyon genişliğinin ne kadar olması gerektiği konusunda farklı görüşler vardır. Ancak bugün yapılan çalışmalar ışığında Level II diseksiyon yapılarak en az 10 lenf nodu eksize edilmesi kabul görmektedir (39).

Hasta sırt üstü yatırılır, kol yana doğru açılır. Aksiller kıl çizgisinin bitiminde önde pektoral major kasının lateral sınırından, arkada latissimus dorsi kasının ön kenarına kadar uzanan insizyon yapılır. MKC yada mastektomide yapılırsa aksiller lenf nodu diseksiyonu (ALND)'nin sınırları aynıdır. Önce üst flep hazırlanır, yaklaşık 5 mm kalınlıkta olması idealdir. Proksimal sınır aksiller vendir. Daha sonra alt flep hazırlanır. Alt flep 5. interkostal aralık düzeyine kadar kaldırılırki en alt ganglionda çıkartılabilsin. Aksiller fasya açılır ve torakodorsal damarlar ortaya konulur. Piyes mediale çekildiğinde bu damarlar ve torakodorsal sinir lateralde kalmalıdır. Torakodorsal damarların medialinden dik olarak

çıkan bir dal uzun torasik siniri gösterir. Uzun torasik sinirin anteriorundaki fasyaya yapılan insizyonla piyes dahada mediale çekilir, pektoralis majorun lateral kenarından diseke edilir. Nodal doku aksiller venden, damarsal bağlantılar bağlanıp kesilerek çıkartılır. Medialde pektoralis minör kası ekartörlerle asılarak Level II disseksiyon yapılır. Hemostazı takiben loja bir adet aspiratif dren konularak insizyon kapatılır.

Neden Aksiller Lenf Nodu Disektiyonu (ALND)?

-Aksiller lenf nodu diseksiyonu hastanın prognozu hakkında bilgi verir. Tümör boyutu ne olursa olsun aksiller tutulum en önemli prognostik faktördür.

-Aksiller ganglionların metastatik durumu adjuvan tedavi verilmesinde en önemli etkindir. Tutulan lenf nodu sayısına göre kemoterapi ve radyoterapi planlanmaktadır.

-Aksiller lenf nodu diseksiyonu lokal kontrolü sağlar

-Sistemik kontrolü sağlar

Ancak son iki görüşe zıt olarak Fisher (40) 1970 yılında yeni bir biyolojik hipotez ortaya attı. Rejional lenf bezlerinin mekanik değil biyolojik önem taşıdığını ileri sürdü. Eski teoristlerin aksine, Fisher'e göre aksilla lenf bezleri ne tümör hücresi yayılmasına karşı etkili bir engel ne de uzak metastaz kaynaklarıydı. Aksilla lenf bezlerinin pozitif oluşu sadece tümör hasta dengesinin bozulmasının belirtisiydi. Tümör yayılmasında vasküler ve lenfatik sistemler aynı derecede önemliydi. Meme kanseri henüz tanıya varıldığında sistemik bir hastalıktı, lokorejional tedavilerdeki varyasyonlar hastanın yaşama süresini etkileyemezdi. Aksilla diseksiyonu yaşama süresini değiştiremezdi, yani terapötik değil, sadece prognostik idi (40-42).

Yapılan çalışmalar aksiller nüks riski ile diseksiyon sırasında çıkarılan lenf nodülü sayısı arasında ters orantı olduğunu göstermiştir. Danimarka meme kanseri grubundan Graversen ve ark. (43)'nın klinik olarak aksiller tutulumu bulunmayan 3128 olguluk bir seride yaptıkları çalışmada hiç aksiller örnekleme yapılmayan grupta 5 yıl içinde aksiller nüks oranı %19 olarak saptanırken, bu oran 1 veya 2 negatif nodül çıkarılan vakalarda %10, beş nodülden fazla çıkarılan grupta ise %3 olarak bulunmuştur. 1. düzeydeki lenf nodülleri tutulmadan diğer düzeydeki (II ve III) lenf nodüllerinin tutulması (skip metastaz) ihtimali oldukça düşüktür. Rosen ve ark. (44)'nın 1228 olguluk çalışmasında izole düzey 3 metastazı sıklığı %0,2 olarak bulunmuştur. Veronesi ve ark. (45)'da %0.4 oranla benzer sonuçlara ulaşmışlardır. İzole 2. düzey metastazı ise %1,5 ile %29 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (46). Bugün için kabul gören yaklaşım 1. ve 2. düzeyde bir aksiller küretajla en az 10 lenf nodülü çıkarılmasıdır.

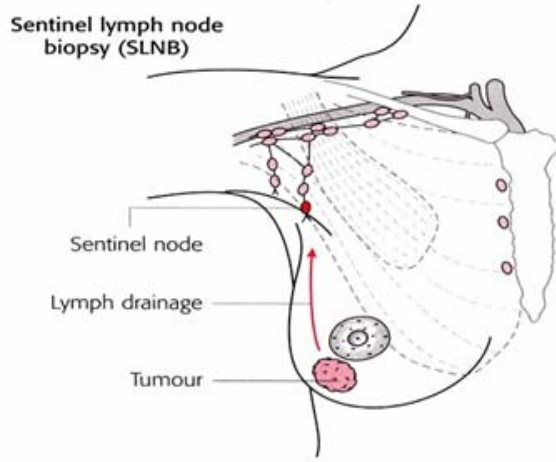
Aksiller Lenf Nodu Diseksiyonu Sonrası Gelişen Komplikasyonlar

Meme ameliyatlarından sonra oluşan morbiditenin ana sebebi aksiller diseksiyona bağlı komplikasyonlardır. Bu komplikasyonlar hastanın ameliyat sonrası yaşam kalitesini düşürebilmektedir. En sık karşılaşılan erken komplikasyon %40-50 oranında olan seromadır. Aksiller diseksiyon sonrası kapalı vakum drenajı en uygun yöntemdir (18). Dren alındıktan sonra seroma oluştuğunda tedavi iğne aspirasyonu ile yapılır. Lenfödem, yara enfeksiyonu, his kusurları, kolda güçsüzlük, omuz hareketlerinde kısıtlılık karşılaşılan diğer komplikasyonlardır. Aksiller diseksiyon yapılan hastaların %7-37'sinde hastanın yaşam kalitesini bozan ve kozmetik görünümü kötü etkileyen bir komplikasyon olan kalıcı lenfödem görülmektedir (47). Aksiller diseksiyonun genişliği ve radyoterapinin eklenmesi lenfödem görülme sıklığını artırmaktadır. Lenfödem 2-92 ay gibi geniş bir zaman diliminde ortaya çıkabilmektedir (48). Lenfödem meydana gelen hastalarda kolda hareket kısıtlılığı , ağrı ve enfeksiyon riskinde artma olabilir. Ivens ve ark. (49)'nın yaptığı 126 hastayı kapsayan çalışma sonucunda %81 hastada parastezi, %27 hastada güçsüzlük, %10 hastada kol ödemi ve %10 hastada omuz hareket kısıtlılığı meydana geldiği görülmüştür.

Aksiller diseksiyonun lenf nodülü tutulumu olan hastalarda lokal nüksü azalttığı gösterilmiştir. Buna karşın sürvi üzerindeki etkisi tartışmalıdır. Lenf nodüllerinde metastaz olmayan hastalarda lokal nüks ve sürvi bakımından bir avantaj sağlamadığı saptanmıştır. Bu durum aksiller tutulumu olmayan hastalarda aksiller diseksiyonun yerini alabilecek, daha az invaziv yöntemlerin araştırılmasına neden olmuştur ve bunun sonunda sentinel lenf nodülü metodu cerrahi pratikte yerini almıştır (50-52).

SENTİNEL LENF NODÜLÜ BİOPSİSİ

Sentinel lenf nodülü (SLN) bir diğer adı ile nöbetçi lenf bezi, primer tümör bölgesindeki drenajı alan ilk lenf nodülüdür (6). 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 (53). 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 biopsisi yapılmaktadır (Şekil 7).



Şekil 7. Memede sentinel nodu

İlk kez Kett ve ark. (54), 1970 yılında kontrast maddenin memede drene olduğu ilk lenf nodülünü göstermiş ve “sorgiuous node” olarak adlandırmışlardır. Günümüzde kullanılan SLN terimi ilk kez Cabanas (6) tarafından 1977 yılında penil karsinomlarda yaptığı çalışma ile tanımlamıştır. 1991 yılına kadar bu konu üzerinde çok fazla durulmamış, 1992’de ilk olarak malign melanomlu hastalarda Morton ve ark. (53) mavi boya kullanarak lenfatik haritalama yapmışlardır. Meme kanserinde SLN biopsisinin ilk yayınlandığı çalışma 1993 yılında Krag ve ark. (55) tarafından yapılmıştır. Bu araştırmacılar tümör çevresi Tc-99m ile işaretli filtre edilmemiş sülfür kolloid enjeksiyonu yaparak 22 hastanın 18’inde sentinel lenf nodülünü bulmuşlardır. Meme kanserinde SLN biopsisinde ilk kez mavi boya yönteminin kullanıldığı çalışma 1994 yılında John Wayne Enstitüsü’nden Giuliano ve ark. (56) 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 ve ark. (57) 62 hastalık bir çalışmada mavi boya ve radyoaktif madde tekniklerini birarada kullanmışlardır. Devam eden çalışmalar, ileriki yıllarda erken evre meme kanserinde SLN biopsisinin standart aksiller disseksiyonun yerini alabileceğini düşündürmektedir.



Şekil 8. Sentinel lenf nodu tekniğinin gelişiminin şematik görüntüsü

Aksillada Sentinel Lenf Nodülü Biopsisi İçin Kullanılan Yöntemler

Sentinel lenf nodu'nu belirlemek için bu güne kadar mavi boya, lenfosintigrafi ve gama prob yöntemleri geliştirilmiştir. Yapılan çalışmalar bu yöntemlerin bir arada uygulandığında, ek tek uygulanmasına nazaran çok daha başarılı sonuçlar elde edildiğini göstermiştir (58,59).

Lenfosintigrafi ve gama prob: İlk kez 1953 yılında, Sherman ve Ter-Pogossian (60)'nın nükleer tıp yöntemleri ile lenfatik sistemi göstermelerinden 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 lezyonu çevreleyen dokuya veya ekstrasellüler alana 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-99m 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

Görüntüleme yapılması için hastaya gama kamera görüntüleme yatağında supin pozisyonda ve ipsilateral kol başın altında olacak şekilde pozisyon verilir. Radyokolloid enjeksiyonun yapılacağı bölge steril hale getirilir. Hazırlanan radyofarmasötik madde intraparakimial 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 problar mevcuttur. 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 diseksiyon 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 diseksiyonuna devam edilir. Kullanılan radyoaktif maddeler farklı olduğundan prob kullanımında SLN için bir konsensus bulunmamaktadır. Gama prob kullanımı hem cerrahinin süresinin hem de insizyonun kısa olmasını sağlar (63).

Sentinel lenf nodu 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 (61,64). Meme dokusunun ektoderm kökenli olması nedeni ile memenin dermal ve parankimal lenfatikleri subareolar lenfatik pleksusta birleşerek aksillaya drene olur (61). Buna dayanarak tümör üzerindeki subdermal bölgeye verilen radyofarmösitiğin tümörün bulunduğu bölgenin lenfatikleriyle aynı lenf bezine drene olacağı düşünülmüştür. Subdermal enjeksiyon tekniği Veronesi ve ark. tarafından tanımlanmıştır (64). 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 *mammaria 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 (62). Bu teknikte parankimde lenfatik akım az olduğu için verilen maddenin taşınması yavaştır. Operasyon için acele edilen zamanlarda kullanılmamalıdır. Mateos ve ark. (63)'nın yaptığı çalışmada subdermal ve peritümöral yöntem karşılaştırılmış ve benzer sonuçlar alınmıştır.

Tablo 3. Lenfosintigrafi ajanlarının özellikleri

Radyonüklid	İşaretleme etkinliği	Partikül boyutu(nm)
Tc-99m Human Serum Albumin	>%90	70
Tc-99m Dexan	>%95	5-200
Tc-99m antimonü sülfid	>%90	3-30
Tc-99m renyum sülfid	>%90	40-80
Tc-99m nanokolloid	>%90	<100
Tc-99m sülfür kolloid(filtreli)	>%90	<100,<200
Tc-99m sülfür kolloid (filtresiz)	>%90	<1000
Tc-99m albümin kolloid	>%90	<2000

Mavi boya tekniği: Mavi boya tekniği için dünyada en çok %1’lik lymphazurine (izosulfan mavisı) kullanılmasına rağmen, Corneli Üniversitesi’nden Dr. Rache Simmons ve ark. (65)’nin yaptıkları çalışmada sentinel lenf nodülünü bulmada izosulfan mavisine göre daha düşük ağırlıklı olan %1’lik metilen mavisinin izosulfan mavisı ile aynı başarıyı yakaladığını göstermişlerdir. Metilen mavisı, izosulfan mavisine göre daha az allerjik reaksiyon insidansı, daha kolay bulunabilmesi ve ucuz olması sebebiyle bazı merkezler tarafından tercih edilmektedir (67). Metilen mavisinin ciltte yaptığı nekroz gibi lezyonların çoğunlukla intradermal enjeksiyondan sonra olduğu, bu sebeple intradermal yerine derin parankimal enjeksiyon yapılması gerektiği Stradling ve ark. (68) tarafından yapılan çalışmada gösterilmiştir.

3-5 ml mavi boya tümör etrafındaki meme parankimine, eksizyonel biopsi yapılan hastalarda kavite duvarlarına, palpabl olmayan lezyonlarda ultrasonografi rehberliğinde lezyonun çevresine enjekte edilir. Enjekte edilen boyanın miktarı çok iri memeli hastalarda ve kitlesi aksillaya uzak olan hastalarda arttırılabilir. 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’den %88,3’e çıkardığını Bass ve ark. (69)’nin yaptıkları çalışmada göstermişlerdir. Bazı yazarlar masaj yapılmasının tümörden sistemik dolaşıma yayılım yapabileceği düşüncesini savunmaktadır. Ancak sentinel lenf nodu pozitifliğini tespit etmede hatasız kabul edilen immünohistokimyasal boyama

tekniklerinden sitokeratin ile pozitif boyanan hastaların, masaj yapılan ve yapılmayanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (70). 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. Diseksiyon ve kanama kontrolü için elektrokoter kullanımı iyi bir görüntü sağlayabilir. Klavipektoral fasya geçilerek mavi ile boyanan lenfatik kanal bulunur ve lenfatik kanal proksimal ve distaline doğru dikkatli ve nazik bir diseksiyonla takip edilerek SLN bulunmaya çalışılır, mavi ile boyalı lenf kanalının kesilmemesine özen göstermelidir. Sentinel lenf bezinin %94'ü merkezi aksiller kıl çizgisinin tepesi olan 5 cm çaplı bir daire içerisinde bulunur. Geriye kalan %6'sı ise, aksillada düzey 2 lenf bezleri lokalizasyonundadır (71). Bazı durumlarda lenf nodülüne geçişi tümör hücrelerinin tıkanması 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 sonra başka nodüller araştırılmalıdır.

Endikasyonları

SLN biyopsisi endikasyonları özetle şöyle sıralanabilir:

- 1-Klinik olarak aksillası negatif olan T1 ve T2 tümörler
- 2-Preoperatif kemoterapi ile N1'li hastada N0 olanlara
- 3-İnvazyon şüphesi olan duktal karsinoma in situ'lu hastalara

-

Tartışmalı durumlar

- Multisentrik tümör varlığı: Bazı araştırmacılar tarafından araştırma protokolleri dışında kullanılmaması tavsiye edilirken, yapılan yeni çalışmalar SLN'nin multisentrik tümörlerde de başarı ile bulunduğunu göstermiştir (72-74).

-Gebelik: Gebelikte mavi boya ve radyoaktif maddenin riskleri tam olarak bilinmemekle birlikte, yapılan konsensus sonucunda yeterince bilgi elde edilene kadar gebelikte SLNB'nin yapılmamasına karar verilmiştir (75).

-Klinik pozitif aksilla: Metastatik aksiller lenf nodülünde efferent lenfatiklerin tıkanması sonucu SLN saptanmasında hata olabileceği düşünülmüştür. Fisher ve ark. (76)'nın çalışmasında klinik olarak pozitif olan lenf nodüllerinin %27'sinin patolojik olarak negatif olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak klinik olarak aksillası pozitif olan hastalarda

sentinel lenf bezi biopsisi yapıldığında, makroskopik şüpheli nonsentinel lenfnodüllerinin de alınması gerekmektedir (77).

-Ductal Karsinoma İn Situ (DCİS): Konvansiyonel aksiller disseksiyon sonucu bu hasta grubunda aksiller metastaz oranı,

%1 veya daha az olarak kabul edilmiştir. SLN biopsisi sonucu immunohistokimyasal yöntemler kullanılmasıyla lenf nodülünde metastaz oranının %6-12 oranında olduğu görülmüştür (78,79). Intra ve ark. (80)'nın yaptığı çalışmada 223 DCİS saptanan hastaya SLN biopsisi yapılmış, bu hastaların 5'i mikro metastaz olmak üzere yalnızca 7'sinde (%3,1) metastaz saptanmıştır. Sonuç olarak yüksek risk taşıyan ailesel meme kanseri hikayesi olan, hormon replasman tedavisi alması zorunlu olan, erken yaştaki DCİS hastalarına SLN biopsisi 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 (81).

Kontrendikasyonları

Ciltte ülserasyon, eritem, ödem, deri infiltrasyonu, peau d'orange thorax duvarı fiksasyonu olan hastalar ancak ciltte çekilme,meme başı inversiyonu olan hastalar bu grubun dışındadır.

- Bilateral malignitesi olanlar
- 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 (nispi kontrendikasyon) (72,73)
- Lobuler karsinoma in situ dışında daha önce memede malignitesi

Komplikasyonlar

Genel olarak %5'in altında bir komplikasyon oranı görülmektedir. Mayo Clinic'ten Blanchard ve ark. (82)'nin yaptığı 1253 hastalık bir çalışmada aksiller disseksiyon 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.

Kullanılan mavi boya ve radyokolloidlere bağılı allerjik reaksiyon gelişebilir. Basit ürtikerden, anaflaktik şoka kadar geniş bir yelpazede olan allerjik reaksiyonlara izosulfan mavisi kullanıldığında daha yüksek oranlarda rastlanmaktadır. Montgomery ve ark. (83)'nın 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 kanştırılmamalıdır. 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 (84).

Öğrenme Eğrisi

Yapılan çalışmalar cerrahın SLN biopsisini aksiller disseksiyon 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 gerektiğidir. İlk 20 vakada SLN biopsisi sonrasında aksiller disseksiyon yapılmasında önerilmektedir (85). Cody ve ark. (86)'nın yaptığı çalışmada 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.

Sentinel Nod Olma Kriterleri

Ameliyat esnasında hangi kriterlere bakılarak sentinel lenf nodları çıkarılırken nonsentinel nodlar bırakılır? Radyoaktif ganglionların in vivo ve ex vivo tetkiki ve deteksiyon düzeylerinin relatif olarak karşılaştırılması, gama probun saydığı rakamlara değil radyoaktivite oranlarına dayanır. Gama probun kalibrasyonu, verilen radyoaktif madde miktarı, hastanın maddeyi alma oranı gibi teknik değişkenler mevcut iken sıcak tabir edilen sentinel nodları net sayılarla belirlemek doğru olmaz.

Mavi boya tekniğinde ise bir ganglion mavi değil fakat ona giden mavi bir lenfatik kanal varsa o ganglion sentinel olarak kabul edilir.

Tablo 4. Sentinel lenf nodunu tanımlayan özellikler

	Sentinel lenf nodu tanımlayan özellikler
Radyoizotop	Preoperatif Hotspot >25 sayım / 10 saniye In Vivo Sentinel nod background'dan 3 kat fazla sayım verir. Ex Vivo Sentinel nod komşu non sentinel noddan 10 kat fazla sayım verir.
Mavi boya	Lenf nodu mavi yada gri-mavi boyanır. Yada Lenf nodu boyanmaz ama kendisine uzanan mavi veya gri-mavi boyalı bir lenfatik kanal mevcuttur.

SENTİNEL LENF NODUNUN PATOLOJİK DEĞERLENDİRİLMESİ

Standart aksiller disseksiyon materyalinin patolojik incelemesi iki aşamada yapılır. Birinci aşamada lenf nodülü ikiye bölünerek makroskopik olarak, ikinci aşamada ise lenf nodülünde ince kesitler alınıp hematoxilen-eozin (H&E) ile boyanarak mikroskopik olarak metastaz varlığı araştırılır. SLN patolojik incelemesi ise daha detaylı değerlendirme gerektirmektedir. SLN biopsisi yapan cerrah lenf nodülü için ameliyat sırasında patolojik inceleme isteyebilir, metastaz saptanırsa aksiller disseksiyon kararını ameliyat sırasında verebilir. Bu şekilde hastanın ikinci kez ameliyatı gerekmez. Ancak ameliyat sırasında yapılan hızlı inceleme bazen ciddi tanı sorunları yaratabilir (87). Patolojik inceleme şu basamaklardan oluşmaktadır: Makroskopik inceleme, intraoperatif değerlendirme, kalıcı kesitler, ve sitokeratin ile immünohistokimyasal (İHK) inceleme.

Makroskopik İnceleme

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 (88). Perinodüler dokular dikkatli bir disseksiyon ile, tercihen kör uçlu forseps kullanarak ayrılmalıdır. Bu işlem için bistüri kullanılması incelenmesi gereken kapsüle, subkapsüler sinüse ve parakapsüler lenfatiklere zarar verebilir (88). 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 H&E ile boyanır. İlk kesitte metastaz yoksa, ikinci kesitler HE ile, üçüncü kesitler IHK boyama yöntemi ile boyanmalıdır. 3. kesitte IHK ile boyanan hücrelerin, ikinci kesitteki HE boyamada tümöral nitelikte olduğu konusunda şüphe varsa, 4. kesitte başka olasılıklara yönelik İHK uygulanabilir. Çünkü, kullanılan epitelyal belirleyicilerin SLN'leri içindeki histiosit, plazma hücresi gibi hücrelerde de pozitif boyanma gösterebileceği bilinmektedir (89).

İntraoperatif değerlendirme

İntraoperatif mikroskopik değerlendirme için operasyonun seyrini etkileyecek deneyimli bir histopatolog 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 (89).

İmprint sitolojik inceleme, operasyon esnasında materyalin kesilmiş yüzünün lama dokundurulması esasına dayanır. Bu teknikte patolog deneyimi oldukça önemlidir. Özellikle obez hastalarda nodülün yağlı görüntüsü makroskopik incelemeyi etkiler. Bu gibi durumlarda imprint inceleme nodal dokuyu ayırdedebilmektedir. Aynı durumda dondurulmuş kesit almak ise teknik olarak güçtür (88). İmprint sitolojik inceleme

metodunun sensivite ve spesifitesinin, dondurulmuş kesite göre düşük olduğu rapor edilmiştir. Cserni (90) 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 (91) ise çalışmasında imprint sitoloji ile %98,2'lik doğruluk oranı bildirmiştir. Frozen inceleme, nodülün yapısını incelemeyi olanaklı kılar. Kesit alınırken doku kaybı olmamasına dikkat edilmelidir. Bazı patologlar dondurulmuş kesit incelemeyi: doku kaybı olması ve yüksek yalancı negatiflik oranı nedeni ile tercih etmezken, Turner (92) ve Roda (88) yaptıkları çalışmalar sonucunda dondurulmuş kesitler iyi alındığı takdirde mikrometastazların belirlenme şansının düşmediğini belirtmişlerdir. Dondurma işlemine bağlı vasküler kanallarda kanser hücrelerini taklit eden atipik endotel hücreler gibi bozukluklarda ise teşhis kalıcı kesitler ile konulmalıdır (88). Dondurulmuş kesit inceleme tekniğinin kullanıldığı çalışmalarda %5,5-43 arasında yanlış negatiflik oranları bildirilmiştir (93). Sitokeratin ile hızlı immünohistokimyasal boyama dondurulmuş kesit negatif ya da şüpheli bulunan vakalarda yararlı olabilir ve hatta frozen kesit sensivitesini arttırabilir. İlk defa Veronesi ve ark. (64) tarafından tanımlanan metod operasyon esnasında dondurulmuş kesitler üzerinde uygulanabilir.

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 (95)'e göre, nod içinde metastaz saptayabilmek; kesitlerin kalınlığına, kaç kesit alındığına, kesitlerin hangi aralıklarla alındığına ve tümör çapına bağlıdır. 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 ve ark. (96) doku bloğundan 40 mikron (ya da 100 mikron) aralıkla en az iki seviyeden kesit alınmasını tavsiye etmektedirler.

Sitokeratin İle İmmünohistokimyasal İnceleme

Birden fazla histolojik seviyenin incelenmesi ve İHK yöntemin kullanılması evre artışına (N0'dan N1'e gibi) ya da daha önce farkedilmeyen tümörün belirlenmesine (vakaların %33'ünde) sebep olmaktadır (97). Turner ve ark. (96) 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 (87). Nisan 2001’de Philadelphia’da yapılan konsensus toplantısında da İHK uygulamasının mecburi olup olmaması konusundaki tartışmasında kesin sonuca varılamamıştır (73). Sonuç olarak halen bu metodun gerekli bilgiyi verip vermediği ve ek H&E kesitlerinin yerini alıp almayacağı kesinleşmemiştir.

Moleküler yöntemler

Sentinel lenf nodunda İHK yöntemle bazı mikrometastazların yakalanamadığı ve bu metastazlarda hassas bir yöntem olan revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu yönteminin kullanılabileceği bilinmektedir (87). Selim epitel inklüzyonların bulunması reaksiyonun pozitif çıkmasına neden olmaktadır. Yanlış pozitif sonuçların önlenmesi için kontaminasyon ve çapraz reaksiyon yönlerinden önlem alınmalıdır. Yöntemin klinik yönden duyarlılığı belirsizdir.

HASTALAR VE YÖNTEMLER

Bu araştırma Şubat 2005 ile Temmuz 2008 tarihleri arasında, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Meme Hastalıkları Polikliniğinden, erken evre meme kanseri tanısı almış hastalar üzerinde yapılmıştır. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi yerel etik kurulundan 2008/184 protokol no'lu etik kurul onayı alınan bu çalışma klinik, retrospektif ve randomize ardışık 52 hastadan oluşmaktadır.

Çalışmamıza erken evre meme kanserli: metastazı olmayan, klinik olarak aksillası negatif olan, unifokal tümörü olan (mammografik olarak) hastalar dahil edilmiş ancak multifokal tümörü olanlar, klinik olarak aksillası pozitif olanlar, daha önce memesinden biyopsi dışında operasyon geçirenler çalışma dışı bırakılmıştır.

Bütün hastalarımızda hedef lenf ganglionunun saptanmasında lenfosintigrafi , mavi boya ve gama prop yöntemleri uygulanmıştır. Çalışmaya öğrenme eğrisi dönemine ait 10 hastada katılmıştır. Bu hastalara sentinel lenf nodu frozen sonucundan bağımsız olarak aksiller diseksiyon yapılmıştır. Geriye kalan 42 hastada aksiller diseksiyon kararı sentinel lenf nodu frozen sonucuna göre verilmiştir. Postoperatif dönemde yara yeri kontrolleri tamamlandıktan sonra hastalarımız onkoloji bölümü tarafından takibe alınmıştır.

Çalışmamızda sentinel lenf nodu tespitinde uygulanan yöntemlerin etkinliği ve aksillayı hangi oranda temsil ettiği değerlendirilmiştir. Sentinel lenf nodu yöntemin hangi meme kanserli hastada uygulanması gerektiği konusunda kanıya varılmaya çalışılmıştır.

METOD

Uygulanacak yöntem konusunda bilgilendirilen ve onamları alınan hastalara operasyondan yaklaşık 3-4 saat önce Trakya Üniversitesi Nükleer Tıp Anabilim dalında lenfosintigrafi çekilmiştir. Daha sonra ameliyathanede operasyondan önce mavi boya ile lenfatik haritalama yapılmıştır. Takiben gama prob ile lenfosintigrafi sırasında marker kalemi ile işaretlenen bölge esas alınarak sentinel lenf nodu araştırılmıştır. Bulunan sentinel lenf nodları frozena gönderilerek patoloji sonucuna göre operasyon şekli planlanmıştır.

Ameliyat Öncesi

Lenfosintigrafi: Bu yöntem sentinel lenf nodu saptanmasında radyofarmasötüğün enjeksiyonunu takiben preoperatuar gama kamera ile görüntüleme (Şekil 9) ve intraoperatuar gama prop ile deteksiyonu prensibine dayanır. Kullanılacak kolloidin çapı önemlidir. Biz fakültemizde Tc-99m sülfür kolloid ve Tc-99m nanokolloid kullanmaktayız. Hastaların özelliklerine göre 2 tip radyonüklid enjeksiyonu yapılmıştır:

1 -Subdermal Enjeksiyon: Ortalama 0.5 miliküri radyoaktif madde meme areola etrafına 4 kadrana subdermal olarak enjekte edilir.

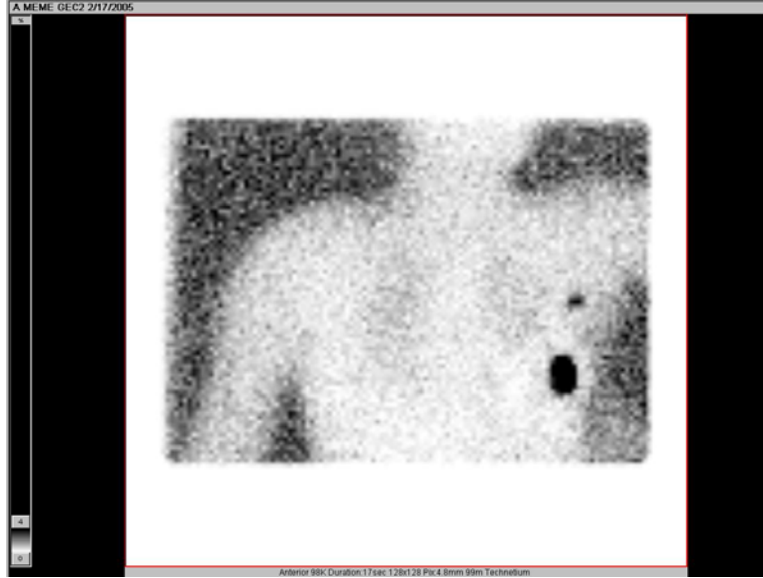
2-Peritümöral Enjeksiyon: Bu teknikte tümör etrafına dört kadrana veya biyopsili hastalarda insizyon hattının 4 kadranına eşit dozlarda enjeksiyon yapılır.

Enjeksiyon sonrasında SIMENS 792NM00046 çift başlı kamera (Şekil 10) ile anterior ve lateral toraks görüntüleri 45 dakika dinamik, hemen ardından 5 dakika statik olarak kaydedilmiştir. Sintigrafide 45.inci dakikada drenaj olmayan hastalara 2 saatlik geç görüntüler alınmıştır. Çekilen tüm lenfosintigrafiler nükleer tıp uzmanları tarafından değerlendirilmiştir.

SENTİNEL NOD BİYOPSİSİ



Şekil 9. Çift başlı kamera



Şekil 10. Meme Kanserli bir hastanın tümörünün ve sentinel lenf nodunun lenfosintigrafik görüntüsü (daha iyi görüntü oluşturabilmek için arka planda flat kullanılmıştır)

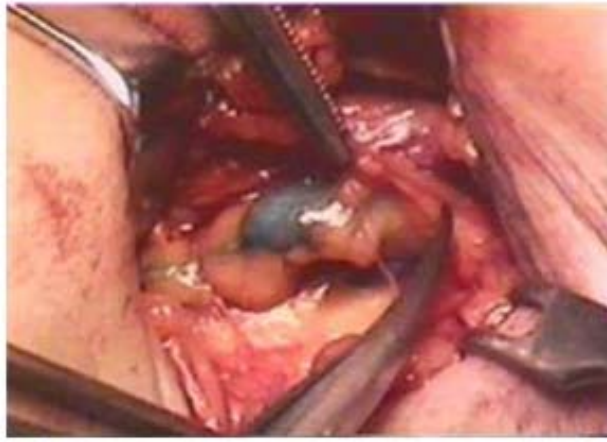
Mavi Boya Yöntemi

Genel anestezi indüksiyonundan önce 5 cc %1'lik steril ampul halinde metilen mavisi tümör etrafındaki meme parankimine, biyopsili hastalarda kavite duvarına dört

kenarından subdermal olarak enjekte edilmiştir (Şekil 11). Boya enjeksiyonunu takiben memeye, tümör ya da tümörlü alandan aksillaya doğru olacak şekilde tümörün bulunduğu kadrana göre 5-10 dakika elle masaj uygulanmıştır. Diseksiyon sırasında mavi ile boyalı lenf nodları bulunmaya çalışılmıştır (Şekil 12).



Şekil 11. Tümör etrafına boya enjeksiyonu



Şekil 12. Mavi boyanmış sentinel lenf nodülü ve lenf yolu

Gama Prob Yöntemi

Genel anestesi indüksiyonundan sonra, insizyon yapılmadan önce enjeksiyon bölgesi ve aksillada Euro prop CE0459 isimli gama prob (navigator) direkt olarak bu bölgeler üzerinde tutularak 10 saniyelik sayımlar alınarak kaydedilmiştir. Aksiller insizyonu takiben aksilladan tekrar sayım yapılmış ve prop aksillada ileri geri hareket ettirilerek en yüksek sayım veren yöne doğru diseksiyona başlanmıştır. Sentinel lenf

nodu bulunduğunda yerinde (in vivo) sayım alınarak, eksize edilmiş ve dışarıda (ex vivo) sayım yapılmıştır. Takiben prop ile tekrar aksillada ölçüm uygulanarak (background), yüksek sayım alındıysa sentinel lenf nodu diseksiyonuna devam edilmiştir. Background aktivite en yüksek sayım veren lenf nodunun 1/10'undan daha az sayım verene kadar lenf nodu diseksiyonu sürdürülmüştür. Operasyondan önce metilen mavisi uygulandığı için gama prob ile arama yapılırken mavi boyalı lenf nodları araştırılarak çıkarılmıştır (Şekil 13).



Şekil 13. Gama prob ile aktivite alınan lenf nodunun aynı zamanda metilen mavisi ile boyalı olduğu görülüyor

Cerrahi Girişimler

Meme koruyucu cerrahi operasyonu uygulanan hastaya sentinel lenf nodu biyopsisi için ayrı bir insizyon uygulanmış, sentinel lenf nodu pozitifliği durumunda insizyon büyütülerek aksiller diseksiyona geçilmiştir. Ancak ilk 10 hastaya öğrenme eğrisi oluşturmak için meme koruyucu cerrahi + sentinel lenf nodu + aksiller diseksiyon uygulanmıştır. Meme koruyucu operasyondan sonra patoloji sonucuna göre reeksizyon veya mastektomi operasyonu yapılması gerekli olabilmiştir.

Histopatolojik inceleme

Ameliyat sırasında çıkarılan sentinel lenf nodüllerine frozen kesit inceleme yapılarak metastaz varlığı araştırılmıştır. Ameliyat sırasında yapılan incelemelerde çıkarılan tüm sentinel lenf nodülleri HE ile boyanarak incelenmiştir. SLN biopsisi pozitif olan hastalara takiben aynı seansta aksiller lenf nodülü disseksiyonu uygulanmıştır.

İstatistik

İstatistiksel değerlendirme, **AXA507C775506FAN3** seri numaralı **STATISTICA AXA 7.1** istatistik programı kullanılarak yapıldı. Niteliksel verilerde Pearson χ^2 testi, Fisher's χ^2 testi ve Kolmogorov Smirnov iki örnek testi kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler olarak sayı ve yüzde değerleri verildi. Tüm istatistikler için anlamlılık sınırı $p<0,05$ olarak seçildi.

Değerlendirme

Çıkarılan sentinel lenf nodları ve diğer aksiller lenf nodlarının histopatolojik incelemesinden sonra sentinel lenf nodu bulma oranı, doğruluk, duyarlılık ve özgüllük oranları, pozitif ve negatif tahmin değerleri hesaplanmıştır.

Sentinel lenf nodu bulma oranı: SLN bulunan hastalar / Tüm hastalar

Yanlış negatif oranı: SLN(-), non sentinel nod (+) olan hastalar / SLN yapılan hastalardan patolojisi Karsinom olanlar

Doğruluk: (gerçek (+)+gerçek (-)) / gerçek (+)+gerçek (-)+yanlış(-)+Yanlış(+)). Sentinel lenf nodu ve aksilla histopatolojisinin uyumlu olduğu olgularda, başarılı sentinel lenf nodu biyopsi oranıdır.

Duyarlılık: (gerçek (+) / gerçek (+)+yalancı(-)). Sentinel lenf nodunun metastatik olduğu olgularda, aksiller metastazı olan hastaların oranıdır.

Özgüllük: (gerçek (-) / (gerçek(-)+yalancı(+)). Sentinel lenf nodunda metastaz olmayan hasta grubunda, aksillası metastatik olmayan hastaların oranıdır.

Pozitif Tahmin Değeri: $(\text{SLN}(+) / (\text{aksillası } (+)+\text{yanlış}(+)))$. Aksillasında metastaz olan hastalarda, SLN'nin metastatik olduğu hastaların oranıdır.

Negatif Tahmin Değeri: $(\text{SLN}(-) / (\text{aksillası } (-)+\text{yanlış}(-)))$. Aksillada tümör olmayan hasta grubunda, SLN 'de metastaz olmayan hastaların oranıdır

BULGULAR

Hastaların yaş ortalaması 50,37 olarak hesaplanmıştır. En genç hastamız 30 yaşında, en yaşlı hastamız 78 yaşındaydı. Klinik değerlendirmeye göre 52 hastadan 27'sine Evre I, 25'ine Evre II meme kanseri tanısı konmuştur. Hastalarımızın %94'ü Evre I(T1N0M0) ve Evre IIA (T2N0M0) grubundaydı. Hastaların evreleri Tablo 5'de gösterilmiştir.

Tablo 5. Hastaların klinik değerlendirilmesi

TNM	EVRE	Hasta sayısı	Yüzdesi
T1N0M0	EVREI	27	52
T2N0M0	EVREIIA	22	43
T3N0M0	EVREIIB	3	5
		Toplam sayı: 52	Toplam: %100

Tümör çapı ortalama 2,69 olup, en küçük tümör çapına sahip olan (0,7 cm) hastada tümör muayene ile saptanamamış, radyolojik olarak tespit edilen tümör işaretleme biyopsisi yöntemiyle çıkarılarak meme kanseri tanısı konmuştur. Tümör çapı 31(%59) hastada 3 cm'den küçük, 21(%41) hastada 3 ve 3 cm'den büyüktür. Tümör çapı 5 cm aşmış 3 hasta mevcuttur. Tablo 6'da tümör çaplarına göre hastaların dağılımları gösterilmiştir.

Tablo 6. Tümör çaplarına göre hasta dağılımı

	Hasta sayısı	Hasta yüzdesi (%)
Tümör çapı < 3 cm	31	59
Tümör çapı ≥ 3cm	21	41
Toplam	52	100

Tümör lokalizasyonları Tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7. Hastaların tümör lokalizasyonları

Lezyonun yeri	Hasta sayısı	Yüzdesi
Üst dış kadran	34	65
Üst iç kadran	10	20
Alt iç kadran	2	3
Alt dış kadran	5	10
Santral(periareolar)	1	2
TOPLAM	52	100

Çalışmamıza dahil etmiş olduğumuz 52 hastada tanıda kullanılan yöntemler Tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 8. Tanıda kullanılan yöntemlerin dağılımı

Biyopsi şekli	Hasta sayısı	Yüzdesi
Eksizyonel+İnsizyonel Biyopsi	41	78
Tru-cut Biyopsi	1	2
İnce iğne aspirasyon Biyopsi	10	20
TOPLAM	52	100

Tümörün yapmış olduğu lenfovasküler invazyon 21 (%40) hastada mevcut iken, bu 21 hastanın 15’inde sentinel lenf nodu (+)’tir. 31 (%60) hastada lenfovasküler invazyon yoktur ve sentinel lenf nodu (+) hasta sayısı 15’tir. Lenfovasküler invazyonu olan hastalarda sentinel lenf noduna metastaz yapma yüzdesi daha yüksektir. Ancak hastaların lenfovasküler invazyon varlığında SLN(+) üzerine etkisi bizim çalışmamızda istatistiki açıdan anlamlı bulunmamıştır.

Tablo 9. Lenfovasküler invazyona göre hastaların dağılımı

	Lenfovasküler inv(+)	Lenfovasküler inv (-)	TOPLAM
Hasta sayısı	21	31	52
SLN (+)	* 15	15	30
Hasta yüzdesi(%)	40	60	100

Analizde kullanılan yöntem Pearson χ^2 testi * P<0,05,**P<0,01.SLN:sentinel lenf nodu

Hastalarımızda en çok görülen tümör tipi 25 (%48) hasta ile infiltratif ductal karsinomdur. Diğer tümör tiplerinin dağılımı Tablo 10'daki gibidir.

Tablo 10. Tümör tipine göre hastaların dağılımı

Tümör Tipi	Hasta sayısı	Hasta yüzdesi (%)
İnsitu ductal karsinom	9	17
İnfiltratif ductal karsinom	25	48
İnsitu+İnfiltratif ductal karsinom	10	19
İnfiltratif lobüler karsinom	1	2
İnfiltratif ductal+lobüler karsinom	4	8
İndifferensiye karsinom	1	2
İntraductal papiller karsinom	1	2
Medüller karsinom	1	2
TOPLAM	52	100

Tablo 11. Hastaların özellikleri

	Hasta	Yaş	Menapoz	Ailede Öykü	Lokalizasyon	Tm çapı cm	K.Evre	LV.inv
1	SBŞ	46	Pre	yok	ADK	1,6	T1N0M0	yok
2	GY	54	Post	yok	ÜDK	3	T2N0M0	var
3	AIK	45	Post	var	ÜDK	1,6	T1N0M0	var
4	SG	57	Post	yok	ÜDK	1,5	T1N0M0	var
5	HD	31	Pre	var	ÜİK	1	T1N0M0	yok
6	FB	52	Post	yok	ÜDK	2	T1N0M0	yok
7	ZV	78	Post	yok	ÜDK	2	T1N0M0	yok
8	NE	78	Post	yok	ÜDK	2	T1N0M0	var
9	NK	38	Pre	yok	ÜDK	1,5	T1N0M0	yok
10	ZÇ	55	Post	yok	ÜDK	3	T2N0M0	yok
11	GY	63	Post	yok	ÜDK	4	T2N0M0	var
12	FK	41	Pre	var	ADK	3	T2N0M0	var
13	ND	45	Pre	yok	ÜDK	1	T1N0M0	yok
14	SÖ	76	Post	yok	ÜDK	3	T2N0M0	yok
15	NÇ	48	Post	var	ÜDK	3	T2N0M0	var
16	ND	45	Pre	yok	ÜDK	2	T1N0M0	var
17	HÖ	72	Post	yok	AİK	3	T2N0M0	yok
18	NE	64	Post	yok	ADK	4	T2N0M0	var
19	BT	46	Pre	yok	ÜDK	1,5	T1N0M0	var
20	KA	44	Pre	yok	ÜDK	5	T3N0M0	var
21	ŞG	41	Pre	var	ÜDK	2	T1N0M0	yok
22	BD	45	Post	var	ÜİK	0,7	T1N0M0	yok
23	HK	35	Pre	var	ÜİK	3	T2N0M0	yok
24	FG	58	Post	yok	ÜİK	2	T1N0M0	yok
25	İA	50	Pre	yok	ÜİK	2	T1N0M0	yok
26	AD	52	Post	var	ÜDK	5	T3N0M0	yok
27	HD	30	Pre	var	ÜİK	4,1	T2N0M0	var
28	NE	55	Post	yok	ÜDK	2,5	T2N0M0	yok
29	NT	42	Pre	yok	ADK	10	T3N0M0	yok
30	BBı	39	Pre	yok	ÜİK	4,2	T2N0M0	yok
31	AG	43	Pre	yok	ÜDK	3	T2N0M0	var
32	GÖ	58	Post	yok	ÜİK	2,5	T2N0M0	yok
33	NK	36	Pre	var	ÜDK	1	T1N0M0	yok
34	ND	73	Post	yok	ÜDK	1	T1N0M0	yok
35	SÜ	50	Pre	yok	ÜDK	3,5	T2N0M0	var
36	SA	55	Post	yok	ÜDK	3	T2N0M0	yok
37	GÜ	64	Post	yok	ÜDK	3	T2N0M0	yok
38	Fİ	47	Pre	var	ÜDK	1,4	T1N0M0	yok
39	NT	43	Pre	var	ÜDK	1,5	T1N0M0	var
40	HA	34	Pre	yok	Periareolar	1,3	T1N0M0	var
41	HŞ	53	Post	yok	ÜDK	2	T1N0M0	yok
42	NY	42	Pre	var	ÜDK	4	T2N0M0	var
43	ÜY	56	Pre	yok	ÜDK	3	T2N0M0	yok
44	ES	38	Pre	yok	ÜİK	2,5	T2N0M0	yok
45	NB	58	Post	yok	ADK	1	T1N0M0	var
46	İÇ	59	Post	yok	ÜDK	2	T1N0M0	var
47	ET	36	Pre	var	ÜİK	2	T1N0M0	yok
48	HP	33	Pre	yok	ÜDK	2	T1N0M0	yok
49	RM	53	Pre	yok	ÜDK	3	T2N0M0	var
50	MS	43	Pre	var	ÜDK	2	T1N0M0	var
51	HC	65	Post	yok	ÜDK	1	T1N0M0	yok
52	FG	55	Pre	yok	AİK	2,5	T2N0M0	yok

Pre: Premenapozal; **Post:** Postmenapozal; **K.evre:** Klinik evre; **LV inv.:** Lenfovasküler invazyon; **Tm çapı:** Tümör çapı; **cm:** santim; **ÜDK:** Üst dış kadran; **ADK:** Alt dış kadran; **AİK:** Alt iç kadran; **ÜİK:** Üst iç kadran

LENFOSİNTİGRAFİ BULGULARI

Çalışmamıza katılan hastaların tümüne dinamik ve statik lenfosintigrafi çekilmiştir. Enjeksiyon 32 hastada periareolar, 12 hastada periinsizyonel, 8 hastada peritümöral yapılmıştır. Radyonüklid olarak Tc-99m nanokolloid ve Tc-99m sülfürkolloid kullanılmıştır.

Lenfosintigrafi çekilen 52 hastanın 46'sında (%88) sentinel lenf nodu saptandı. 42 hastada (%80) aksilla tek drenaj bölgesi olmuştur. 3 hastada hem aksilla, hem mammaia internaya drenaj saptanmıştır. 1 hastadaysa drenaj sadece mammaia interna'ya olmuştur.

Lenfosintigrafinin tümör lokalizasyonlarına göre dağılımı Tablo 12'de gösterilmiştir. Tüm kadranslardaki tümörlerin en sık aksillaya drene olduğu görülmüştür. İç kadrans tümörlerinin %100'ü aksillaya drene olmuştur. Dış kadrans tümörlerinin %89 oranında aksillaya drenajı olmuştur.

Tablo 12. Tümör lokalizasyonuna göre lenfosintigrafik drenaj yönü

	Aksilla	Aksilla+Mammaia Interna	Mammria Interna
Üst dış kadrans	22	3	1
Üst iç kadrans	10	0	0
Alt dış kadrans	7	0	0
Alt iç kadrans	2	0	0
Periareolar(santral)	1	0	0
TOPLAM	42	3	1

Sintigrafide drenaj göstermeyen 6 hastanın 5 tanesinde tümör lokalizasyonu üst dış kadrans, 1 tanesinde alt dış kadransdır.

Tablo 13. Lenfositigrafi bulgularının hastalara göre dağılımı

Hasta	Kullanılan Radyonüklid	Radyonüklidin Uygulanma Şekli	Lenfatik Drenaj Yolları
SBŞ	Tc 99m nanokolloid	Periareolar-İD	Aksiller tutulum
GY	Tc 99m nanokolloid	Periareolar İD	Aksiller tutulum
AIK	Tc 99m nanokolloid	Periareolar-İD	Tutulum yok
SG	Tc 99m nanokolloid	Periinsizyonel-İD	Aksiller tutulum
HD	Tc 99m nanokolloid	Periareolar-İD	Aksiller tutulum
FB	Tc 99m nanokolloid	Periareolar-İD	Aksiller tutulum
ZV	Tc 99m nanokolloid	Periareolar İD	Aksiller +MI tutulum
NE	Tc 99m nanokolloid	Periareolar İD	Tutulum yok
NK	Tc 99m nanokolloid	Periinsizyonel-İD	Aksiller tutulum
ZÇ	Tc 99m nanokolloid	Periareolar-İD	Aksiller tutulum
GY	Tc -99m sülfürkolloid	Periinsizyonel İD	Aksiller tutulum
FK	Tc -99m sülfürkolloid	Periareolar-İD	Aksiller tutulum
ND	Tc -99m sülfürkolloid	Periareolar-İD	Aksiller tutulum
SÖ	Tc -99m sülfürkolloid	Peritümöral-İD	Tutulum yok
NÇ	Tc -99m sülfürkolloid	Periareolar-İD	Aksiller tutulum
ND	Tc -99m sülfürkolloid	Periareolar-İD	Aksiller tutulum
HÖ	Tc -99m sülfürkolloid	Periareolar-İD	Aksiller tutulum
NE	Tc 99m nanokolloid	Periareolar-İD	Tutulum yok
BT	Tc 99m nanokolloid	Peritümöral-İD	Aksiller tutulum
KA	Tc 99m nanokolloid	Periareolar-İD	Tutulum yok
ŞG	Tc 99m nanokolloid	Periinsizyonel-İD	Aksiller+MI tutulum
BD	Tc 99m nanokolloid	Periareolar-İD	Aksiller tutulum
HK	Tc 99m nanokolloid	Periareolar-İD	Aksiller tutulum
FG	Tc 99m nanokolloid	Periareolar-İD	Aksiller tutulum
İA	Tc 99m nanokolloid	Periareolar İD	Aksiller tutulum
AD	Tc 99m nanokolloid	Periinsizyonel-İD	Aksiller tutulum
HD	Tc 99m nanokolloid	Periareolar-İD	Aksiller tutulum
NE	Tc 99m nanokolloid	Periareolar-İD	Aksiller tutulum
NT	Tc 99m nanokolloid	Peritümöral-İD	Aksiller tutulum
BB	Tc 99m nanokolloid	Periinsizyonel-İD	Aksiller tutulum
AG	Tc 99m nanokolloid	Periareolar-İD	Aksiller-MI tutulum
GÖ	Tc 99m nanokolloid	Periareolar-İD	Aksiller tutulum
NK	Tc 99m nanokolloid	Peritümöral-İD	Aksiller tutulum
ND	Tc 99m nanokolloid	Periinsizyonel-İD	Aksiller tutulum
SÜ	Tc-99m tinkolloid	Periareolar İD	Aksiller tutulum
SA	Tc 99m nanokolloid	Peritümöral-İD	Aksiller tutulum
GÜ	Tc 99m nanokolloid	Periinsizyonel-İD	Tutulum Yok
Fİ	Tc-99m tinkolloid	Peritümöral-İD	Aksiller tutulum
NT	Tc 99m nanokolloid	Periareolar-İD	Aksiller tutulum
HA	Tc 99m nanokolloid	Periareolar-İD	Aksiller tutulum
HŞ	Tc 99m nanokolloid	Periinsizyonel-İD	Aksiller tutulum
NY	Tc 99m nanokolloid	Periareolar-İD	İntermamarial tutulum
ÜY	Tc 99m nanokolloid	Periareolar-İD	Aksiller tutulum
ES	Tc 99m nanokolloid	Periinsizyonel-İD	Aksiller tutulum
NB	Tc 99m nanokolloid	Periareolar-İD	Aksiller tutulum
İÇ	Tc 99m nanokolloid	Periareolar-İD	Aksiller tutulum
ET	Tc 99m nanokolloid	Peritümöral-İD	Aksiller tutulum
HP	Tc 99m nanokolloid	Periareolar-İD	Aksiller tutulum
RM	Tc 99m nanokolloid	Peritümöral-İD	Aksiller tutulum
MS	Tc-99m sülfürkolloid	Periinsizyonel-İD	Aksiller tutulum
HC	Tc 99m nanokolloid	Periareolar-İD	Aksiller tutulum
FG	Tc 99m nanokolloid	Periinsizyonel İD.	Aksiller tutulum

MAVİ BOYA BULGULARI

52 hastanın tamamına lenfosintigrafi yöntemine ek olarak %1'lik metilen mavisi ile mavi boya yöntemi uygulanmıştır. Hastaların 12'sine enjeksiyon periinsizyonel, 32'sine periareolar, 8'ine peritümöral enjeksiyon uygulandı.

Hastaların 39'unda mavi boya ile boyanma saptanırken, 13 hastada boyanma olmamıştır.

Bu 52 hasta yalnız mavi boya sonuçları ile değerlendirildiğinde, sentinel lenf nodu bulma oranı %75'tir. Yanlış negatiflik saptanmamıştır. Yöntemin doğruluk, duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif tahmin değeri %100'dür (Tablo 14).

Tablo 14. Mavi boya tekniği ile sentinel lenf nodu diseksiyonunun değerlendirilmesi

Sentinel lenf nodu bulma oranı: $(39/52) \times 100 = \%75$

Yanlış negatiflik oranı: %0

Doğruluk: $((19+10+19)/39) \times 100 = \%100$

Duyarlılık: $(10/10) \times 100 = \%100$

Özgüllük: %100 (yanlış pozitiflik hiç saptanmadı)

Pozitif tahmin değeri: %100 (sentinel lenf nodu metastatik ise aksillada metastazlıdır)

Negatif tahmin değeri: $(19/(19+0)) \times 100 = \%100$

GAMA PROB YÖNTEMİ

Standart tüm hastalara 400 miliküri radyonüklid enjekte edilmiştir.

Tablo 15. Gama prob ile tespit edilen aktivite değerleri

Hasta	Enj.yöntemi	Hotspott	İnsizyondan sonraaksilla	SLN- 1	SLN- 2	SLN- 3	Backgroundd
SBŞ	Periareolar-İD	28675	1276	2586	1216	767	68
GY	Periareolar_İD	89767	4356	2889	2565		25
AIK	Periareolar-İD	58000	5760	980			41
SG	Periinsizyonel-İD	12568	265	1678	1275	797	66
HD	Periareolar-İD	93831	1280	3585	2189		58
FB	Periareolar-İD	17543	300	3522	2546		32
ZV	Periareolar_İD	58926	285	2628	1598	785	76
NE	Periareolar_İD	54370	3360				55
NK	Periinsizyonel-İD	25594	550	1265	956	787	86
ZÇ	Periareolar-İD	112000	5680	5140			72
GY	Periinsizyonel_İD	17851	1120	9561	1860		52
FK	Periareolar-İD	47382	258	8162			35
ND	Periareolar-İD	59231	305	5380	4281		100
SÖ	Peritümöral-İD	5689	123				28
NÇ	Periareolar-İD	53275	198	6288	4320	1120	57
ND	Periareolar-İD	17880	4500	2300			40
HÖ	Periareolar-İD	108370	5821	1738			146
NE	Periareolar-İD	52794	518	3360	3210	1150	41
BT	Peritümöral-İD	127000	5800	10630	9740		30
KA	Periareolar-İD	98370	1300	5660			75
ŞG	Periinsizyonel-İD	89650	112	1685	786	595	28
BD	Periareolar-İD	51322	3200	1820			41
HK	Periareolar-İD	58005	9000	7281	3861	1413	82
FG	Periareolar-İD	23500	650	1050	840	129	21
İA	Periareolar_İD	58006	660	3716	549		33
AD	Periinsizyonel-İD	25892	890	2647	1850		55

Tablo 15 (devamı). Gama prob ile tespit edilen aktivite değerleri

HD	Periareolar-İD	28000	3270	2850			40
NE	Periareolar-İD	54958	201	4865	4586	2521	62
NT	Peritümöral-İD	42000	8760	6350	1230	745	45
BB	Periinsizyonel-İD	13460	2890				56
AG	Periareolar-İD	12890	156	4200	2556	1285	84
GÖ	Periareolar-İD	147860	2760	2186	2154	1278	64
NK	Peritümöral-İD	43680	1456	3280			139
ND	Periinsizyonel-İD	15792	405	1690			75
SÜ	Periareolar_İD	76984	3420	5578	2240		33
SA	Peritümöral-İD	12340	549	3300	2200		97
GÜ	Periinsizyonel-İD	55600	4380	3486	2384	1245	62
Fİ	Peritümöral-İD	65120	276	1345			22
NT	Periareolar-İD	24541	8800	5340	4267	2375	50
HA	Periareolar-İD	63500	5680	2780	749		82
HŞ	Periinsizyonel-İD	99670	7890				298
NY	Periareolar-İD	125000	960	12000			196
ÜY	Periareolar-İD	65870	250	2453	1586	783	44
ES	Periinsizyonel-İD	49586	210	3248	974	915	106
NB	Periareolar-İD	54261	5600	4760	2235	2140	40
İÇ	Periareolar-İD	31320	1200	2679	1826		12
ET	Peritümöral-İD	170890	14780	8690	1128		190
HP	Periareolar-İD	11627	150	785			50
RM	Peritümöral-İD	87604	1430	5988	3276	1765	34
MS	Periinsizyonel-İD	62475	3250	1276	1160	980	16
HC	Periareolar-İD	148870	15778	20890	8945	1267	129
FG	Periinsizyonel_İD.	15860	3300	4586			41

Gama prob ile 52 hastanın 48'inde aksillada en az 1 tane sentinel lenf nodu saptanmış olup, 4 hastada gama prop ile sentinel lenf nodu tespit edilememiştir. 4 hastadan 8 nolu (NE) hastanın tanısı açık biyopsi yöntemi ile konmuştur. Lenfositigrafi için radyonüklid periareolar olarak uygulanmıştır. Yapılan aksiller disseksiyonda 15 adet lenf nodu çıkarılmış

ve 1 tanesinde karsinom metastazı bulunmuştur. 14 nolu (SÖ) hastanın tanısı ince iğne aspirasyon biyopsisi ile konmuştur. Lenfosintigrafi için radyonüklid peritümöral olarak enjekte edilmiş, sentinel lenf nodu saptanamayarak aksiller diseksiyona geçilmiştir. Çıkarılan 11 lenf nodundan 2 sinde karsinom metastazı saptanmıştır. 30 nolu (BB) hastaya biyopsi ile tanı konmuştur. Lenfosintigrafi periinsizyonel olarak yapılmış, sentinel lenf nodu bulunamamıştır. Lenfosintigrafide aksiller tutulum mevcuttur. Yapılan aksiller disektisyonda 10 adet lenf nodu tespit edilmiş, 1 tanesi tümör metastazı olarak gelmiştir. 41 nolu (HŞ) hastanın tanısı açık biyopsi ile konmuştur. Enjeksiyon periinsizyonel olarak yapılmıştır. Aksiller diseksiyonda 8 adet lenf nodu çıkarılmıştır. Bunlardan 1 tanesinin mavi boya ile boyalı olduğu görülmüştür. Hiçbirinde metastaz saptanmamıştır. Bu hasta lenfosintigrafide aksiller tutulum göstermiştir.

Gama prop ile sentinel lenf nodu bulma oranımız %94'tür. Yöntemin doğruluğu, duyarlılığı, özgüllüğü, pozitif ve negatif tahmin değerleri %100'dür

Tablo 16. Gama prop ile sentinel lenf nodu diseksiyon sonuçları

Sentinel lenf nodu bulma oranı: $(48/52) \times 100 = \%94$
Yanlış negatiflik oranı: %0
Doğruluk: $((19+11+18)/48) \times 100 = \%100$
Duyarlılık: $(19/19) \times 100 = \%100$
Özgüllük: %100 (yanlış pozitiflik hiç saptanmadı)
Pozitif tahmin değeri: %100 (sentinel lenf nodu metastatik ise aksillada metastazlıdır)
Negatif tahmin değeri: $(19/(19+0)) \times 100 = \%100$

Lenfosintigrafi ile lenf nodu saptanamayan 6 hastadan 4'ünde sentinel lenf nodu gösterilebilmiştir. Hastaların 2 tanesinde gama prop ve mavi boya yöntemi ile diğer 2 tanesinde de sadece gama prop ile sentinel lenf nodu bulunmuştur (Tablo 17) .

Tablo 17. Lenfosintigrafisi negatif olan 6 hastanın sentinel lenf nodu bulunma yöntemleri

	Gama Prop	Mavi boya	Kombine
SLN	4	2	4

SLN:sentinel lenf nodu

Mavi boyanma olmayan 13 tane hastanın 9 tanesinde gama prop ile sentinel lenf nodu saptanmıştır. Sadece 4 hastada hiçbir yöntemle sentinel lenf nodu tespit edilememiştir.

Tablo 18. Mavi boya ile sentinel lenf nodu sonuçları

	Mavi+Sıcak nodül	Mavi değil+Sıcak nodül	Mavi değil+Sıcak nodül değil
Hasta sayısı	39	9	4

Sıcak nodül: Gama prop ile radyoaktivite saptanan lenf nodu

CERRAHİ

Grubumuzda yer alan ilk 10 hastaya öğrenme eğrisi oluşturmak amacıyla meme koruyucu cerrahi + sentinel lenf nodu + aksiller disseksiyon uygulanmıştır. Geriye kalan 42 hastada aksiller bölgenin ameliyat şeklinin kararı sentinel lenf nodu frozen sonucuna göre verilmiştir. Buna göre 22 hastaya meme koruyucu cerrahi+sentinel lenf nodu+aksiller disseksiyon, 18'ine meme koruyucu cerrahi+sentinel lenf nodu, 2 tanesine modifiye radikal mastektomi uygulanmıştır

Tablo19. Hastalara göre uygulanan cerrahi prosedürlerin dağılımı

MKC+SLN+AD	32
MKC+SLN	18
MRM	2
TOPLAM	52

MKC: Meme Koruyucu cerrahi; **SLN:** Sentinel Lenf Nodu; **MRM:** Modifiye Radikal Mastektomi; **AD:**Aksiller Disseksiyon

TARTIŞMA

Meme kanseri her 9 kadından 1'inde yaşamının bir döneminde ortaya çıkmaktadır. Kadınlarda 40-44 yaş arası kanserden ölümlerin en sık nedenidir (10).

Aksiller lenf nodu diseksiyonunun meme kanserinin bölgesel kontrolünün sağlanmasında ve hastanın prognozunun belirlenmesinde çok önemli bir rolü vardır. Ancak kolda lenfödem, ağrı, infeksiyon gelişmesi gibi olası komplikasyonları mevcuttur (99). Erken evre meme kanseri tespiti; tarama mammografilerinin yaygınlaşması ve hastaların bilinçlenmesiyle artış göstermiş, aksillası negatif hasta oranını da arttırmıştır (100). Son yıllarda, aksillası negatif olan erken evre meme kanserli hastalarda gereksiz aksiller lenf nodu diseksiyonundan kaçınmak için morbiditesi az, aksiller diseksiyon kadar prognostik bilgi verebilen bir yöntem olan SLN biopsisi uygulanmaya başlanmıştır (101).

Aksillanın patolojisi ve tümör büyüklüğü, meme kanseri olan hastalarda hastalığın prognozu ve terapötik fayda açısından büyük önem taşır (39). Küçük primer tümörü olan hastalarda aksiller tutulum azdır. Tümör büyüklüğü 5 cm'den küçük olan hastaların %50 sinden azında lenf nodu metastazı mevcuttur (94).

Sentinel lenf nodu biopsisi 2 sebepten dolayı meme kanseri tedavisinde önemlidir:

1) Aksiller lenf nodu diseksiyonuna göre morbiditesi düşüktür. 2) Sentinel lenf nodu histolojik durumu, geri kalan aksillanın durumu için çok iyi bir göstergedir (56, 64, 81).

Veronesi ve ark. (102)'nin erken evre meme kanserlerinde yaptığı SLN biopsisiyle aksiller diseksiyonu karşılaştırdığı prospektif-randomize çalışmada, SLN biopsisinin aksillanın durumunu göstermede güvenilir olduğunun gösterilmesi, SLN biopsisinin önemini arttırmıştır.

SLN'yi belirlemek için halen mavi boya, lenfosintigrafi ve gama prob yöntemleri kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalar bu yöntemlerin birarada uygulandığında çok daha başarılı sonuçlar elde edildiğini göstermiştir (103,104). O'hea ve ark. (105) sadece mavi boya ya da radyokolloid kullanıldığı zaman hastaların %12-25'inde sentinel nodülün saptanamayacağını bildirmişlerdir. Mavi boya yöntemi kolay uygulanan, ucuz ve basit bir tekniktir.

Bu teknik için çok defa izosulfan mavisi tercih edilmesine rağmen biz çalışmamızda daha kolay bulunabilmesi, ucuzluğu ve daha az yan etkisi olması nedeniyle birçok merkez tarafından tercih edilen metilen mavisini tercih ettik.

Çalışmamızda hastaların %75'inde (52 hastanın 39'unda) mavi boya ile SLN bulunmuştur. SLN'yi saptamada kullanılan diğer bir yöntem olan radyoaktif içeren kolloid enjeksiyonu ve daha sonrasında gama prob ile radyoaktif maddenin deteksiyonunun tespiti yöntemiyle 52 hastanın 48'inde sentinel lenf nodu tespit edilmiştir, %94 oranında sentinel lenf nodu bulunmuştur. Çalışmamızda ortalama 2 lenf nodu bulunarak intraoperatif frozen ile değerlendirilmiştir.

Ancak radyoizotop tekniğinde ameliyat öncesi radyoaktif kolloid enjeksiyonu yapılması, bölümler arası programlama yapılmasını gerektirmesi ve ameliyathane programını etkilemesi gibi bazı dezavantajları vardır. Bazı merkezlerin kullandığı, radyoaktif izotop tekniğinin bir gün önce enjekte edildiği "iki günlük protokol" bu sorunların önüne geçebilir. Yeung ve ark. (106)'nın yaptığı bir ve iki günlük protokolün karşılaştırıldığı çalışmada, iki protokülünde benzer oranda sonuçlara ulaştığı görülmüştür. Hastanemizde nükleer tıp kliniğimizin olması çalışmamıza nükleer tıp yöntemlerini kullanmamıza olanak sağlamıştır.

Giuliano ve ark. (9) sentinel lenf nodunu tanımlamada sadece mavi izosulfan boyası kullandılar. Çalışmaları cerrahi ile tedavi olan 107 hastayı içermektedir. Meme parankimine enjekte edilen 3-5 ml boya primer tümörü çevrelemiştir. Eğer primer tümör daha önce eksize edildi ise, boya biyopsi kavitesinin duvarına ve çevre dokuya verilmiştir. Giuliano ve ark. aksillaya ayrı bir insizyon yaparak lenfatik yolu tanımladılar ve mavi boyalı sentinel nod veya nodları tanımlayarak ayrı bir örnek olarak çıkardılar. Bu işlemi takiben hastalara level II aksiller diseksiyon uyguladılar. Biz çalışmamızda mavi boya olarak metilen mavisi kullandık. Sentinel lenf nodu pozitifliği olan hastalara level II aksiller diseksiyon uyguladık. Giuliano ve ark. (9) (%93,5) hastada en az bir tane sentinel lenf nodu saptadılar. Biz çalışmamızda 52 hastamızın sadece 39'unda (%75) mavi boya ile boyanmış en az bir sentinel lenf nodu saptayabildik. Daha düşük yüzdelere sahip olmamızda hastalarımıza

enjeksiyon tekniği ve tanı amaçlı açık biyopsi uygulanmış olması ve iyileşmenin fibrozis ile olmasına bağlı lenfatik yollarının zarar görmesinin neden olduğu düşünüldü.

“Sentinel lenf nodu veya nodlarının histolojik karakteristiği aksillada mevcut diğer lenf nodlarının histolojik karakteristiğini gösterir.” Bu hipotezi test etmek için Albertini ve ark. (57) yeni tanıları konmuş 62 invaziv meme kanserli hastada mavi boya ve teknesyum sülfür kolloidi kombine kullanarak bir çalışma yaptılar. 62 hastanın 57’sinde (%92) sentinel lenf nodu veya nodlarını tanımladılar. Aksillasında metastaz bulunan 18 (%32) hastanın tümünde sentinel lenf nodları da metastatik idi, yani sentinel lenf nodlarının yalancı negatiflik sonucu yoktu. Bizde çalışmamızda bu gelişmeyle uyumlu olarak 52 hastamızın 48’inde yani %94 oranında sentinel lenf nodu tespit ettik. Yalancı negatifliğimiz hiç yoktu. Albertini ve ark. (66) iki yöntemi kombine ederek yaptıkları çalışmalarının sonucunda sentinel lenf nodu biyopsisinin teknik olarak meme kanserli hastalarda mümkün olduğunu ve hipotezin büyük olasılıkla doğru olduğunu vurguladılar.

Veronesi ve ark. (64) yaptıkları çalışmada; lenf nodu diseksiyonu ve özellikle gama prob ve lenfosentinel grafi teknikleri kullanarak yapılan sentinel nod biyopsisinin değerini açıklamaktadırlar. Bu çalışma aksilla diseksiyonu yapılan 163 hastayı içermektedir. Ameliyattan bir gün önce 5-10 MBq teknesyum-99m ile işaretli insan albumin kolloid partikülleri 0,2 ml serum fizyolojik içinde memedeki lezyonun hemen üzerinden 25 G kelebek iğne ile subdermal olarak uygulanmıştır. Az miktarda verilen bu enjeksiyonlardan 15, 30 dakika ve 3 saat sonra tutulan meme ve aksiller bölgeye hem anterior hem de oblik planlarda görüntüler alınmıştır. Tutulan ilk lenf nodunun hemen üzerindeki deri radyoaktif olarak belirgin hale geldi. Bu gama kamera ile tespit edildi ve birden fazla lenf nodu tutulumunda en fazla radyoaktiviteye sahip olan seçildi. Aksilla diseksiyonundan hemen önce ses uyarılı prob steril eldiven içerisinde belirlenen işaretli bölgede gezdirildi. Bu sayede sentinel nod veya nodlar 2-3 cm’lik deri insizyonu ile eksize edildi. Bunu takiben tam aksiller lenf nodu diseksiyonu uygulandı. Biz ilk 10 hastamıza öğrenme eğrisi oluşturmak amacıyla sentinel lenf nodu sonuçlarını gözetmeksizin aksiller diseksiyon uyguladık.

Veronesi ve ark. (64) çalışmasında sentinel lenf nodu 163 hastanın 160’ında (%98) tanımlandı. Kalan 3 olguda lenfosintigrafi ile çok az bir radyoaktivite saptanmıştı ve gama prob ile sentinel nodun yeri belirlenemedi. 104 olguda prob ile 1 sentinel nod saptandı (%64); 41 olguda 2 lenf nodu radyoaktivite tuttu (%25), diğer 15 olguda 3 lenf nodu radyoaktif (%9). 160 hastanın tanımlanan sentinel lenf nodlarının 81’i metastatiktir (%50,6); 32 (%40) hastada sadece sentinel lenf nodları metastatiktir buna karşılık kalan 49 (%61)

hastada diğer aksiller lenf nodlarında metastaz vardı. Sentinel lenf nodları 79 hastada negatifti (%49,4), bunun 75'inde (%95) bütün aksiller lenf nodları negatifti ancak 4 hastada sentinel lenf nodunda metastaz yokken diğer lenf nodlarında mikrometastazlar vardı. Yani %2,5 hastada sentinel lenf nodu yalancı negatifti. Bizim çalışmamızda yalancı negatiflik yoktu.

Genel olarak, 160 hastanın 156'sında sentinel ve aksiller lenf nodları arasında uyumluluk vardı (%97,5). Negatif sentinel lenf nodu bulunan 79 hastanın 75'inde (%95) uyum mevcuttu. 107 hastada sentinel lenf nodu frozen için gönderildi, bunların 32'si (%30) pozitif, 75'i negatifti. Pozitif olgular, ayrıca histolojik değerlendirme ile doğrulandı. Negatif olduğu belirtilen 75 olguda son histolojik çalışma ile 57'sinde kanser hücresi olmadığı doğrulandı ancak 18'inde mikrometastazlar saptandı. Yani frozen %24 oranında mikrometastazları atlayarak yanlış sonuç verdi. Bizim çalışmamızda sentinel lenf nodunu saptayabildiğimiz 48 hastanın hepsinde sentinel lenf nodunun frozen section incelemesi ile parafin kesitlerin incelemesinde patolojik sonuçları birbirine uygun olarak rapor edildi.

Tümör çapı ile sentinel lenf nodu pozitifliği arasında yüksek oranda eşgüdüm mevcuttur. Ruano ve ark. (107)'nin yaptığı çalışmada 3 cm'den küçük tümörlerin 3 cm'den büyük tümörlere kıyasla daha az aksillaya metastaz yaptığı görülmüştür.

McIntosh ve ark. (108) sentinel lenf nodu biyopsisi için optimal tekniğin izosulfan mavi boya ile radyoaktif kolloidin beraber kullanımı olduğunu belirttiler.

Veronesi ve ark. (64) sentinel lenf nodunu belirlemede kendi özel tekniklerini önermektedirler. Giuliano ve ark. (56) izosulfan boyanın sentinel nodu belirlemede etkili yol olduğunu belirtirlerken, Veronesi ve arkadaşları mavi boyanın önemli bir iz olduğunu, insizyonun uzaktan yapılması halinde bile kör bir diseksiyonla mavi lenf nodunun bulunulabileceğini ifade etmektedirler. Gama prob sayesinde, insizyonun nereden yapılabileceği ve diseksiyonun nereye yönlendirileceği belirlenebilmektedir. Diseksiyon çoğunlukla başarılıdır. Veronesi ve arkadaşları sentinel nod tanısının güvenilirliğini frozen kesitleri ile araştırdılar. Tekniğin başarısı, ameliyat sırasında sentinel nodun hemen ve güvenilir muayenesine bağlıdır, çünkü cerrah total aksiller lenf nodu diseksiyonu yapıp yapmayacağına karar vermelidir. Serilerinde, intraoperatif tanı %17 oranında yalancı negatifti, çünkü mikrometastatik alanlar kalıcı parafin kesitlerde saptandı. Bu oran üzerinde düşünülecek kadar yüksektir ve sentinel lenf nodu yöntemini kısıtlayan bir faktör olarak rapor edildi.

Bizim çalışmamızda intraoperatif sentinel lenf nodu frozen section ile

incelendiğinde metastaz olmadığı belirtilen 18 hastanın kalıcı kesitlerde 17'sinde metastaza rastlanmadığı rapor edildi. Bize göre frozen kesitleri destekleyecek ileri tekniklerin geliştirilmesi gereklidir. Rutin hematoksilen-eosin boyası ile tespit edilemeyen mikrometastatik kalıntıları tanımlamak için sitokeratin, müsin ve süt yağ globülleri gibi spesifik meme epitel antijenlerine karşı geliştirilmiş immunohistokimyasal antikorlar kullanılabilir.

Snider ve ark. (109) çalışmalarında teknesyum sülfür kolloid enjeksiyonunu takiben intraoperatif gama prob ile 80 hastanın 70'inde (%88) en az bir sentinel lenf nodu tespit ettiler.

Bir hastalarında hem aksilla hem de internal mammarian lenf grubunda sentinel lenf nodu saptadılar. Sentinel lenf nodu aksilla yerine internal mammarian lenf nodu grubunda yerleşmiş olabilir. Bu nedenle sentinel lenf nodu ararken internal mammarian lenf nodlarının araştırılmaması sentinel lenf nodu burada yerleşmiş ise tespit edilememesine yol açacaktır. Sentinel lenf nodunu veya nodlarını saptadıkları 70 hastanın 69'unda (%99) sentinel lenf nodu aksilla hakkında doğru bilgi verdi Aksillası pozitif olan 14 hastalarının birinde sentinel lenf nodu negatifti. Yani sentinel lenf nodu %7 yalancı negatiflik vermişti. Snider ve ark. araştırmaları sonucunda şunu savundular; "sentinel lenf nodu biyopsisi seri kesitlerin incelenmesi ile ve immunohistokimyasal boyaların kullanılması ile aksillanın durumunu rutin aksiller lenf nodu diseksiyonundan daha memnun edici şekilde göstermektedir. Meme kanserli hastaların çoğunluğunda sentinel lenf nodu biyopsisi tam aksiller diseksiyonun yerini alacaktır."

Barnwell ve ark. (110) 42 adet TI ve TII meme kanserli hastada yaptıkları çalışmada sentinel lenf nodu tespiti için isosülfan mavi boya ve teknesyum sülfür kolloidi beraber kullandılar. 38 hastada (%90) sentinel lenf nodunu tespit ettiler. Daha önce eksizyonel biyopsi yapılan hastalar ile yapılmayan hastalar arasında sentinel lenf nodunu saptama açısından fark yoktu. 42 hastanın 15'inde (%36) aksillada metastatik lenf nodu vardı. Aksillası pozitif olan hastaların %100' ünde sentinel lenf nodu pozitifliği vardı. Barnwell ve arkadaşları çalışmalarının sonucunda şunu savundular; "Daha geniş serilerde eğer aynı sonuçlar elde edilirse, seçilmiş meme kanserli hastalarda saptanan negatif sentinel lenf nodu rutin aksiller diseksiyonun gerekliliğini ortadan kaldırabilir."

Roumen ve ark. (111), sentinel lenf nodu biyopsisinin Evre I-II Malign Melanom'da etkin ve doğru bir evreleme prosedürü olarak kullanılmasından yola çıkarak bu yöntemin etkinliğini meme kanserinde saptamak için 83 T1-T2 N0 M0 meme kanserli

hastanın tümör çevresine Tc-99m kolloidal albumin enjekte ederek bir çalışma yaptılar. Enjeksiyondan 4-18 saat sonra lenfosintigrafi uyguladılar. Gama prob ile sentinel lenf nodunu lokalize edip histolojik incelemeye gönderdiler. 17 hastada(%20,4) lenfosintigrafide fokal akümülayon görölmedi. 2 hastada (%2,4) sadece parasternal yerleşimli sentinel lenf nodu tespit ettiler, 7 hastada (%8,4) sentinel lenf nodu lokalize edilemedi. Kalan 57 hastanın 23'ünde patolojik olarak metastatik aksilla tespit edildi, bu 23 hastanın 22'sinde sentinel lenf nodu metastatik idi.

Hastaların 1'inde (%4) sentinel lenf nodu yalancı negatif sonuç vermişti. Tekniğin duyarlılığı %96 idi. Aksillası pozitif olan 22 hastanın 12'sinde (%54,5) sadece sentinel lenf nodu pozitifliği mevcut idi. Roumen ve arkadaşları çalışmalarının sonucunda şu kaniya vardılar; "klinik olarak T1-T2 NO MO meme kanserli hastaların 3/4'ünde sentinel lenf nodu biyopsi tekniğı etkin ve uygulanabilir bir tekniktir. Ancak sentinel lenf nodu biyopsisinin gerçek etkinlik ve kullanılabilirliğini ortaya koyabilmek için daha fazla çalışma ve bilgiye ihtiyaç vardır.

Müslümanoğlu ve ark. (112) isosulfan mavi boya kullanarak 14 hastada yaptıkları çalışmalarında klinik olarak aksillası pozitif olan 5 hastanın hiçbirinde lenf ganglionlarının boyanmadığını ve patoloji sonuçlarının 5'inde metastatik olduğunu belirterek, metastatik tümör hücreleri ile dolu olan lenf ganglionlarının isosulfan mavi boya ile boyanmadığını bildirdiler. Klinik olarak aksillası negatif olan 9 hastalarının 7'sinde (%77,7) sentinel lenf nodunu tespit ettiler. Bu 7 hastanın tamamında (%100) sentinel lenf nodu biyopsisi aksilla hakkında doğru bilgi verdi. Diğer çalışmaların sonunda olduğu gibi Müslümanoğlu ve arkadaşları da çalışmalarının sonunda klinik uygulama için daha geniş çalışma gruplarına ihtiyaç olduğunu belirttiler.

Sentinel lenf nodu diseksiyonu, halen standart bir yaklaşım olmamakla beraber, özellikle klinik olarak aksillası (-) olan hastalarda klasik aksiller diseksiyona alternatif olabilecek bir yöntem olarak üzerinde çalışmalar sürmektedir. Sentinel lenf nodu (+) ise 1. veya 2. seansta tam aksiller diseksiyon yapılır, sentinel lenf nodu (-) ise aksilla (-) kabul edilir. Ancak bu yöntemin de yalancı pozitiflik, yalancı negatiflik sonuçları ve frozen ile atlanan mikrometastazların varlığı gibi problemleri vardır. Bunlar üzerinde çalışmalar sürmektedir.

Aksilladaki lenf ganglionlarına malign hücre metastazında tümöre ait bazı özelliklerin önemli olduğu belirtilmektedir. Bunlar; tümörün histolojik grade'i, peritümöral vasküler invazyon ve primer tümörün çapı olarak dikkate alındı. Histolojik grade arttıkça aksillada

metastatik lenf nodunun artacağı belirtilmektedir.

Bizim çalışmamızda birçok hastamızın tanısı dış servislerde yapılan biyopsi ve patoloji raporuna bağlı olarak konduğu için histolojik grade açısından elimizde yeterli veri yoktur. Bu konuda yorum getirememekteyiz.

Lenfovasküler invazyonu olan 21 hastamızın 15'inde (%71) aksillada lenf nodu metastazı ve bunların da tamamında sentinel lenf nodunda metastatik tutulum mevcuttu. Lenfovasküler invazyonu olmayan 31 hastanın 15'inde aksiller metastatik tutulum mevcuttu (%48), Lenfovasküler invazyon bulunması halinde aksillanın ve sentinel lenf nodunun metastatik tutulumunun arttığını gözlemledik. Ancak istatistiki olarak anlam saptanamamıştır.

Primer tümörün çapının arttıkça aksillada metastatik lenf ganglionu oranının arttığı belirtilmektedir (39). Tümör büyüklüğü 5 cm'den küçük olan hastaların %50'sinden azında lenf nodu metastazı mevcuttur (94). Ruano ve ark. (107) yapmış olduğu 393 hastayı kapsayan 2001-2006 yılları arasındaki retrospektif çalışmada 3 cm altındaki tümörler ile 3-5 cm arasındaki tümörlerin aksillaya metastaz oranları karşılaştırılmıştır. 3 cm'in altındaki tümörlerde %38 aksillaya metastaz saptanırken 3-5 cm arasındaki tümörlerde metastaz oranı %55 olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızdaki hastaları bu açıdan değerlendirdiğimizde hastalarımızı 3 cm'den küçük (< 3cm) ve 3 cm'den büyük (>_ 3 cm) olarak 2 gruba ayırdık. Çalışmamızdaki hastaların 31'inde tümör 3 cm'den küçüktü ve bu grupta sadece 9 hastada aksillada metastaz saptandı. 3 cm 'den büyük tümöre sahip olan 21 hastanın 13'ünde aksillada metastaz saptandı. 3cm'den küçük tümör çapına sahip hastalarda aksiller metastaz oranı %30,3 cm'den büyük tümör çapına sahip hastalarda aksiller metastaz oranı %62 olarak tespit edildi. Tümör çapı ile aksilla pozitifliği arasında uygunluk tespit edilmiştir, ancak istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır.

Çıkarılan SLN'lerin intraoperatif inceleme tekniği konusunda henüz ortak bir görüş birliği yoktur. İmprint sitolojiyi önerenler mükemmel sitolojik detay bildirmekte, frozen section taraftarları ise nodal yapının daha iyi görüldüğünü savunmaktadır (97). Turner ve ark. (92), imprint sitolojiyi frozen kesit ile kıyaslandığında bu metodu daha az yararlı bulurken Rubio ve ark. (91), bu metod ile %98 doğruluk ve %3 yanlış negatiflik oranı elde etmiştir. Rutin imprint sitolojisine kıyasla kesilmiş lenf nodu yüzeyinin kazındığı ve cam slayt üzerine yayıldığı metod daha yararlı bulunmuştur. Ancak bu metod deneyimli sitopatologlar gerektirdiğinden frozen kesit kadar yaygın kullanılamamaktadır ve pek çok hastane metodu rutin olarak kullanamamaktadır (113). Bizim çalışmamızda sadece frozen

kesit incelenmesi kullanılmıştır. Bizim çalışmamızda frozen sonuçları ile parafin sonuçlarımız aynı gelmiştir.

Yanlış negatiflik tanımı SLN’de tümöral infiltrasyon saptanmayan ancak aksilladan eksize edilen diğer lenf nodüllerinin en az birinde tümöral infiltrasyon olan hastaların aksillasında histolojik olarak tümör saptanan tüm hasta sayısına oranını gösterir. Bizim çalışmamızda böyle bir durum gelişmemiştir. Zurrida ve ark. (103)’nın 14 büyük çalışmanın sonuçlarını karşılaştırdığı çalışmasında %0 ile % 11,4 arasında değişen oranlar görülmektedir. Yanlış negatiflik sebepleri arasında, SLN’ye gelen lenf yollarının metastazdan dolayı tıkanması, daha önce yapılan eksizyonel biopsi nedeniyle lenf yollarının etkilenmesi, SLN’nin primer tümöre çok yakın olup tümördeki radyoaktiviteden dolayı saptanmasının engellenmesi, uygulamayı yapan cerrahın öğrenme eğrisi içinde olması ve hastadaki anatomik varyasyonlar sayılabilir. Teknik konular da frozen kesit analizlerinin doğruluk oranlarını etkileyebilmektedir

Sentinel lenf nodunun çıkarılırken parçalanması, kapsülünün hasara uğraması özellikle mikrometastazların saptanmasını güçleştirmektedir. Bu nedenle SLN çok dikkatli disseke edilmeli ve afferent yol parçalanmadan çıkarılmalıdır. Kesit alınması işlemi sırasında dokunun bir bölümü kaybedilebilmekte ve bu da teşhisi olumsuz etkilemektedir. Ancak bu riskin, uygun teknik kullanıldığında ve yeterli deneyim sahibi patologlar tarafından yapıldığında en aza indirilebileceği düşüncesindeyiz

Doğru teşhis ve sensivite oranlarını yükseltmek için bir başka metod, nodal kesitlerde örnekleme sayısını arttırmaktır. Veronesi ve ark. (64)’nin yanlış negatiflik oranını anlamlı derecede düşüren tanımladıkları yorucu intraopeatif frozen kesit metodu ortalama 40-50 dakika sürmekte ve her lenf nodu için 30-60 kesit almayı gerektirmektedir. Bu teknik yanlış negatiflik oranını %5,5’e düşürmüştür, ancak bu uygulama çoğu merkezce pratik bulunmamıştır.

Sitokeratin ile hızlı immunoboyama, frozen kesit ile (-) ya da şüpheli bulunan vakalarda yararlı olabilir ve hatta frozen kesit sensivitesini arttırabilir. İlk defa Veronesi ve ark. (64) tarafından tanımlanan metod, operasyon esnasında frozen kesitler üzerinde uygulanabilir. Metodun klinik değeri henüz tam olarak yerleşmemiştir.

Amerika Birleşik Devletleri’ndeki cerrahi patoloji laboratuvarları direktörleri birliğinin lenf nodülü incelemelerinde immunohistokimya (İHK) uygulamasının mecburi olmadığını belirtmesine (87) ve Nisan 2001’de Philadelphia’ da yapılan SLN konsensus toplantısında da (73) İHK uygulamasının mecburi olup olmaması konusundaki

tartışmasında kesin sonuca varılamamasına rağmen, American Joint Cancer Committee (AJCC) tarafından aralık 2002’de yayınlanan (104) yeni meme kanseri evresinde SLN biopsisi yapılan hastalarda immünohistokimyasal ve moleküler inceleme ile saptanan metastazlara evrelemede ayrı bir yer verilmesi bu uygulamanın önemini arttırmıştır.

Yeni sınıflamada bölgesel lenf nodüllerindeki değerlendirmede büyüklükleri esas alınarak mikrometastazlar ile izole tümör hücreleri arasında ayırım yapıldı ve bunlar (pN)’nin alt gruplarını oluşturdular. SLN biopsisi yapılan hastalarda immünohistokimyasal ve moleküler inceleme ile saptanan metastazlara evrelemede ayrı bir yer verildi. Her ne kadar bunların klinik önemi ve tedaviye nasıl yaklaşılacağı bilinmiyorsa da data oluşturulmaya başlandı. İHK kullanılması evre artışına (No’dan N1’e gibi) ya da daha önce farkedilmeyen tümörün belirlenmesine sebep olmaktadır (97). Turner ve ark. (96) bu metod ile evre artış oranını %14,3 olarak vermiştir.

Aksiller lenf nodu tutulumu ve değerlendirilmesi ile ilgili bir diğer önemli nokta da tutulan lenf nodlarının seviyesidir. En sık tutulan lenf nodları Düzey I’de yer alırlar. Aksillası pozitif olan hastaların %90’dan fazlasında Düzey I lenf nodlarında tutulum vardır. Bu hastaların %60’ında ise sadece Düzey I’de tutulum söz konusudur. Düzey I negatif iken Düzey II lenf nodlarının tutulumu çok nadirdir (<%3). Aksillası pozitif olan hastalarda Düzey I ve II negatif iken Düzey III lenf nodlarının pozitif olması da yine nadir görülen bir durumdur (<%3)(114). Düzey I-II ALND sonrası “yalancı-negatif” sonuç elde etme oranı sadece %1-2’dir (115). Daha yukarı yerleşimli olan lenf nodlarının tutulma riski tutulmuş lenf nodlarının sayısına bağlı olarak artar (114). Düzey I lenf nodlarının devamı olarak II. ve III. Düzey lenf nodlarının da tutulmuş olması, sadece Düzey I lenf nodlarının tutulmuş olmasına oranla daha kötü prognozu işaret etmez (116). Bu nedenle rutin Düzey III ALND yapılmasına gerek yoktur. Düzey I-II ALND ile lokal rekürrens oranları oldukça düşüktür (117-119). Ayrıca total ALND sonrası seroma oluşumu ve uzun dönem lenfödem riski belirgin olarak yüksektir (120-122).

Aksiller lenf nodu pozitifliği ve pozitif lenf nodlarının sayısı halen tek başına en önemli prognoz göstergesi gibi kabul edilmekle birlikte aksillası nod negatif olan kadınların bir kısmında (yaklaşık olarak %25) uzak metastaz gelişmekte ve sağkalım kısalmaktadır (122). Çalışmamıza dahil olan 52 hasta postoperatif dönemde onkoloji bölümü tarafından en az 4 ay, en fazla 46 ay süreyle takip edilmiştir. Hastalarımızın 9 tanesinde meme kanserine bağlı olarak metastaz gelişmiştir. 6 hastamızda kemik metastazı, 2 hastamızda kemik + karaciğer metastazı, 1 hastamızda karaciğer metastazı gelişmiştir. Bu 9 hastanın

3'ünde sentinel lenf nodu negatif olarak saptanmıştı, geri kalan 6 hastanın sentinel lenf nodları pozitif idi. Şu an için metastaza bağlı nedenlerle 4 hastamızı kaybettik. Metastazı olmayan gruptan ise 3 hasta doğal nedenlere bağlı olarak hayatını kaybetmiştir.

Jinekolojik malignitelerde ve prostat kanserinde olduğu gibi kolon kanserinde de SLN biyopsisi ile başarılı sonuçlar bildirilmektedir. Ancak kolon kanserindeki uygulamalar henüz başlangıç aşamasında olup skip metastazlardan dolayı sorgulanmaktadır (123).

Bizim çalışmamızda sentinel lenf nodu biopsisi öğrenme eğrisi döneminde olmamıza ve mavi boya olarak metilen mavisi kullanmamıza rağmen, 52 hastanın 48'inde (%94) aksiller tutulumu doğru olarak gösterdi. Sentinel lenf nodunun metastazı gösterme oranı çeşitli çalışmalarda (%70-100) değişik olarak verilmektedir. Bunlar devam etmekte olan büyük çalışmaların ilk sonuçlarıdır. Daha güvenilir verilere sahip olabilmek için ve klinik uygulama için daha geniş çalışma gruplarına ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

SONUÇLAR

Aksiller diseksiyon meme kanserinin tedavisinde prognozu belirlemek ve evreleme amacı ile kullanılmaktadır. Aksillaya yönelik cerrahi girişimler de tıpkı memeye uygulanan cerrahi işlemler gibi giderek daha minimal invaziv olmaktadır. İncelenen nodül sayısı ile hayatta kalım veya rekürrens arasında herhangi bir korelasyon olmadığını gösteren çalışmalardan sonra, sınırlı diseksiyonların ve örnekleme girişimlerinin popüleritesi artmıştır. Ancak bazı yazarlar, sınırlı diseksiyonların postoperatif morbidite riskini azaltmakla beraber, aksiller evrelendirmenin etkinliğini azalttığını ve hastalığın regional kontrolünü zorlaştırdığını öne sürmektedir. Minimal invaziv bir teknik olan lenfatik haritalama ve sentinel lenfadenektomi meme kanseri evrelendinlmesinde rutin klinik kullanıma girebilmesi için üzerinde çalışmalar sürmektedir.

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 hastalarda klasik aksiller diseksiyona alternatif olabilecek bir yöntemdir. Ulaşılan deneyimler, sentinel lenf nodunun gamma deteksiyonu ve mavi boya ile boyama yöntemlerinin kombinasyonu ile daha başarılı olarak saptandığını göstermiştir. Sentinel lenf nodu bir veya birkaç tane olabilir. Radyoaktivite tutulumu ve mavi boya kullanılarak yaklaşık %95 tanınır. Sentinel lenf nodu (+) ise tam aksiller diseksiyon yapılır. Sentinel lenf nodu (-) ise aksilla (-) kabul edilir ve gereksiz aksiller diseksiyon yapılmaz.

1.Biz toplam 52 hasta üzerinde lenfosintigrafi, mavi boya ve gama prop yöntemini kullanarak erken evre meme kanserli olgularda sentinel lenf nodunu belirleyip diğer aksiller lenf nodları ile arasındaki doğruluk oranını araştırdık. Sentinel lenf nodunu tespit etmeyi başardığımız 48 olgumuzda (%94) sentinel lenf nodu veya nodları diğer aksiller

içerikten ayrı olarak patolojik inceleme ile tetkik edildi. Yalancı pozitif ve yalancı negatif değerlendirmemiz olmadı. 18 hastamızda hem sentinel lenf nodu negatif hem de aksilla negatif idi. Gereksiz aksiller diseksiyonun önlenmesi bu hastalar için daha az maliyet ve daha az travma anlamına gelir. Aksiller diseksiyonda drenajdan bağımsız olarak ortaya çıkan %5-25 oranında seroma riski vardır. 10'dan fazla lenf nodu çıkarılırsa kol ödemi riski %28'dir. Ayrıca parestezi, aksiller ven yaralanması, trombozu ve enfeksiyon gibi komplikasyonlar da mevcuttur.

2. Literatürde sentinel lenf nodu biyopsisinin doğruluk oranı hakkında %70-100 arasında rakamlar verilmektedir. 52 vakalılık araştırmamızda sentinel lenf nodunun aksillayı doğru olarak gösterme başarısını literatürle uyumlu olarak %94 olarak tespit ettik.

3. Çapları küçük olan lenf nodülleri için frozen inceleme doku kaybına yol açacağından yalnız imprint inceleme yapılmasının uygun olacağı düşüncesindeyiz. Ancak çapı 0.5 cm'in üzerindeki lenf nodlarının İntraoperatif frozen seksiyon ile incelenmesi, sentinel nod (+) bulunduğu takdirde aynı operasyonda tam aksiller diseksiyon yapılmasına olanak sağladığından hem cerrah hem de hasta açısından yararlı olabileceği düşüncesindeyiz.

4. Bugüne kadarki çalışmaların tümü gibi bizim çalışmamızda da, sentinel lenf nodu biyopsisinin, cerrahi olarak tedavi edilebilir hastalığı olanların önemli bir bölümünde, sağ kalımı da etkilemeyen rutin aksiller diseksiyonun gerekliliğini ortadan kaldıracı olduğunu düşünmekteyiz. Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizdeki pekçok cerrahi klinikte yaygın olarak kullanılan yöntemin rutin klinik uygulamaya girebilmesi için daha geniş çalışma gruplarına ihtiyaç vardır.

5. Sentinel lenf nodu yöntemini rutin uygulamaya başlayacak kliniklerin öğrenme döneminde çalışmamızda da olduğu gibi tüm hastalarına rutin aksiller diseksiyon yaparak yöntemlerini test etmelerini önermekteyiz. Bize göre SLN biyopsisi hipotezi doğru bir varsayıma dayanmaktadır, çünkü meme kanserinin sistemik bir hastalık olduğunu veya kan yoluyla yayıldığını reddetmemektedir. Bunun yanı sıra yalancı negatiflik oranı %2-5 oranında bulunan SLN biyopsisi geleneksel aksiller küretajın %2-3 oranında seyreden yalancı negatiflik oranı ile benzerlik gösterdiğinden prognoz tayini için dezavantaj içermemektedir.

6. Son söz olarak SLN biyopsisinin bir olası handikapı olduğundan şüphelendiğimiz biliminin faydalı olacağı görüşündeyiz; çünkü aksillaya yaklaşımda halen cevap bekleyen en önemli soru klasik aksiller diseksiyonun sağ kalım üzerine olumlu

bir etkisi olup olmadığıdır. Bu soruya cevap vermeye yönelik çalışmalardan çelişkili sonuçlar alınmaktadır ve en azından günümüzde aksiler diseksiyonun sağkalıma etkisi olmadığı düşünülmektedir. Sağkalıma etki ediyor olsa bile, bu yararın aksiller diseksiyona ait morbiditeden fazla olamadığı da dikkate alınmalıdır ve bu kuşku cerrahi kliniklerin SLN biyopsisini rutin olarak uygulamaya sokmasına engel olmamalıdır ve SLN sayesinde rutin patolojik incelemede gözden kaçabilecek mikrometastazların tesbit edileceğide unutulmamalıdır.

ÖZET

Çalışmaya yaş aralığı 30-78 olup ve yaş ortalaması 50,37 olan 52 hasta dahil edilmiştir.

Çalışmamıza katılan hastaların tümüne dinamik ve statik lenfosintigrafi çekilmiştir.

Hastalarımızın hepsine subdermal olarak radyonüklid enjekte edilmiştir. Radyonüklid olarak Tc-99m nanokolloid ve Tc-99m sülfürkolloid kullanılmıştır. Lenfositigrafi ile tespit edilen lenf nodu ameliyat pozisyonuna uygun olacak şekilde işaretlenmiştir.

Mavi boya ameliyattan yarım saat önce periareolar, insizyonu olan hastalarda periinsizyonel, nadiren peritümöral olarak uygulanmıştır. Uygulama sonrası yaklaşık 10 dakika masaj yapılarak mavi boyanın daha çabuk ve efektif yayılması amaçlanmıştır.

Cerrahi gama prop ile özellikle lenfositigrafi ile işaretlenmiş bölge temel alınarak lenf nodu görülmeye ve diseke edilmeye çalışılmıştır.

İlk 10 hastaya öğrenme eğrisi oluşturabilmek için meme koruyucu cerrahi+sentinel lenf nodu+aksiller disseksiyon uygulanıldı. Geri kalan 42 hastada aksillanın ameliyat şekline frozen sonucuna göre karar verildi.

Lenfosintigrafi ile sentinel lenf nodu %88, mavi boya ile %74, gama prop ile %94 oranında gösterilmiştir.

Gama prop ve mavi boya birbirini tamamlayıcı iki yöntemdir. Mavi boya kullanılan bazı hastalarda, lenf nodunun derin lokalizasyonu ve çevre yağ dokusu tarafından gizlenmesi nedeniyle bulunamamış ve gama prop ile saptanmıştır. Mavi boya enjeksiyonu yapılmayan vakalarda ise özellikle tümöre yakın lokalizasyon gösteren lenf nodlarının tek başına gama prop ile saptanması zordur ve zaman kaybına neden olmaktadır.

Bu üç teknik doğru uygulandığı ve eksizyonel biyopsi hikayesi olmayan hastalara uygulandığında yüksek başarı oranı göstermektedir.

Anahtar Kelime: Meme kanseri, sentinel lenf nodu, lenfosintigrafi

CURRENT METHODE OF SENTİNEL LYMPH NODE BIOPSY AND OR CLİNICAL RESULT IN EARLY STAGE BREAST CANCER

SUMMARY

52 patients between the ages 30-78 and with near age of 50,37 included in the study.

Dinamic and static lymphoscintigraphy has been done to all patients participating to our study.

Subdermal radionucleid has been injected to our all patients. Tc-99 m nanokolloid and Tc-99m sülfürkolloid has been used as radionucleid.

Lymph node established by lymphoscintigraphy is marked according to the operation position.

Blue dye is applied half hour before the operation firstly periareolar, for the patients with incision periinsicional, rarely peritumoral.

After the application 10 minutes of massage is done for the fast better and affective penetration of the blue dye. With the help of he surgical gama-probe, the lymph nodes dyed with blue on tired to bee seen and dissected. Disection is made with the help of the gama probe.

Breast cansering surgery+sentinel lymph node biopsy and axillary dissection has been done to first 10 patient to establish the learning curve. The rest of patient, the type of axillary operation is determined by the result of the frozen section.

The sentinel lymph node is shown 88% by lymphoscintigraphy, 74% by blue dye, 94% by gama probe.

Gama probe and blue dye are methods completing each other. Some patients which blue dye is applied the localization of the deep layer of lymph nodes. Can't be established because of the surrounding fat layer though established by gama-probe.

The patients whom the blue dye has not been applied the location of the lymph node adjacent to tumor are hard to be shown by only gama probe and is a loss of time.

If these three techniques one applied to patients without the history of excisional biopsy, Then they show great success.

Key words: Breast cancer, sentinel lymph node, lymphoscintigraphy

KAYNAKLAR

1. Topuz E, Aydiner A, Dinçer M. Meme Kanseri. Aydiner A (Editör). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2003;s:4-16.
2. Boreng CC, Squires TS, Tong T, Montgomery S. Cancer statistics 1994. CA Cancer J Clin 1994;44:7-26.
3. Nirmul D, Pegararo RJ, Jialal I, Naidoo C, Joubert SM. The sex hormon profil of male patient with breast cancer. Br J Cancer 1983;48:423.
4. Donegan WL. History of Breast Cancer in Breast Cancer. Winchester DJ, Winchester DP, Hudis CA and Norton L (Eds.). DC Decker Inc; Ontario 2006. s:1-14.
5. Giuliano AH, Jones RC, Brennan M, Statman R. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. J Clin Oncol 1997;15:2345-50.
6. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. Cancer. 1977;39: 456-66.
7. Wong JH, Cagle LH, Morton DL. Surgical treatment of lymph nodes with metastatic melanoma from unknown primary site. Arch Surg 1997;122:1380-3.
8. 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;2:335-39.
9. Giuliano AH, Jones RC, Brennan M, Statman R. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. J Clin Oncol 1997;15:2345-50.
10. The Centers for Disease Control and Prevention (US). Deaths from Breast Cancer United States 1991. JAMA 1994;125:1395-7.

11. Weiss SE. Ethnic differences in risk and prognostic factors for breast cancer. *Cancer* 1995;76:268-74.
12. Polyak K. Breast cancer gene discovery. <http://www.expertreviews.org/2002>.
13. Manguoglu AE, Lüleci G, Özçelik T, Çolak T, Schayek H, Akaydın M. et al. Germ line mutations in BRCA1 and BRCA2 genes in Turkish Breast/Ovarian cancer patients. *Hum Mutat* 2004;21(4):444-5.
14. Osborne C, Wilson P, Tripathy D. Oncogenec and tumor supressor genes in breast cancer: Potential diagnostic and therapetic applications. *Oncologist* 2004;9:361-77.
15. Offit K. BRCA1; A new marker in the management patients with breast cancer. *Cancer* 1996;77:599-601.
16. McKinley AG. Hereditary breast cancer and linkage analysis to BRCA1. *Br J Surg* 1995;82:1086-8.
17. Marcus JN. Hereditary breast cancer: pathobiology, prognosis, and BRCA1 and BRCA 2 gene linkage. *Cancer* 1996;77:679-709.
18. Henson DE. On the possible role of involution in the natural history of breast cancer. *Cancer* 1993;71:2154-6.
19. Türkiye Diyetisyenler Derneği. Kanserden korunmak için beslenme rehberi; Criss WE, Baysal A. (editörler). Ankara: Sinem Ofset; 2004.
20. Korzeniowsky S. Reproductive history and prognosis in patients with operable breast cancer. *Cancer* 1994;74:1591-94.
21. Witliff JL. Steroid hormone reseptors in breast cancer. *Cancer* 1984;53:630-33.
22. Herrington LJ. Do alcohol intake and mammographic densities interact in regard to the risk of breast cancer? *Cancer* 1993;71:3029-35.
23. Dupont WD. Breast cancer risk associated with proliferative breast disease and atypical hyperplasia. *Cancer* 1993;71:1258-65.
24. Bodian CA. Prognostic significance of benign proliferative breast disease. *Cancer* 1993; 71:3896-907.
25. Osborne C, Wilson P, Tripathy D. Oncogenec and tumor supressor genes in breast cancer: Potential diagnostic and therapetic applications. *Oncologist* 2004;9:361-77.
26. Feig SA. Assessment of radiation risk from screening mammography. *Cancer* 1996;77: 818-22.
27. Mettler FA. Benefit versus risk from mammography. A eritical assessment. *Cancer* 1996;77:903-9.
28. Stewart T. Incidence of de-novo breast cancer in women chronicaliy immunosuppressed after organ transplantation. *Lancet* 1995;346:796-8.

29. Batson OV. The role of the vertebral veins in metastatic process of the breast cancer. *Ann Int Med* 1942;16-38.
30. Romrell LJ, Blend KI. Anatomy of breast, axilla, chest wall and related metastatic sites. In: Blend KI, Copeland EM. (eds.). *The breast comprehensive management of benign and malignant disease*. 2nd edition. Philadelphia, London: W.B. Saunders; 1991:16-21
31. Unal G. Meme Hastalıkları. *Memenin Cerrahi Anatomisi*: Unal G, Unal H (editörler). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2001; s:19-23.
32. Halsell JT. Lymphatic drainage of the breast demonstrated by vital dye staining and radiography. *Ann Surg* 1965;162-221.
33. Hultborn KA, Larsen KG, Raghunult I. The lymph drainage from the breast to axillary and parasternal lymph nodes studied with the aid of colloidal Au 198. *Acta Radiol* 1955;43:52-55.
34. Sadlier MA, Arnold DH. The anatomy and physiology of the lymphatics of the breast. In: Cody H. (Ed.). *Sentinel node biopsy*. 1 st. ed. London: Martin Dunitz Ltd; 2002;p: 11-19.
35. McDivitt RW. Tumors of the breast in Atlas of Tumor Pathology Series. Breast Cancer Staging. In: Singletary SE, Connolly JL. (Edi.). *Working With the Sixth Edition of the AJCC Cancer Staging Manual* CA. *Cancer J Clin* 2006;56:37-47.
36. American College of Radiology (ACR). *Illustrated breast imaging reporting and data system (BIRADS tm)*. Third Edition. Reston [VA]: American College of Radiology; 1998.
37. Bailar JC. Mamography: A contrary view. *An intern Med* 1976;p:77-84.
38. Dodd GD. Mamography: State of the art. *Cancer* 1984;53:652-68
39. Rosen PP, Lesser ML, Kinne DW, Beattie EJ. Discontinuous or “skip” metastases in breast carcinoma. Analysis of 1228 axillary dissections. *Ann Surg* 1983;197:276-83.
40. Fisher B. The surgical dilemma in the primary therapy of invasive breast cancer: A critical appraisal. *Current Probi Surg* 1970;p:1-53.
41. Fisher CJ. Intraoperative assessment of nodal status in the selection of patients with breast cancer for axillary clearance. *Br J Surg* 1993;80:457-58.
42. Akçal T. Meme Hastalıkları. *Aksiller disseksiyon*: Unal G, Unal H (editörler). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2001;s:422-7.
43. Graversen HP, Blichert-Toft M, Andersen JA. Breast cancer: risk of axillary recurrence in node-negative patients following partial dissection of the axilla. *Eur J Surg Oncol* 1988;14:407-12.
44. Rosen PP, Lesser ML, Kinne DW. Discontinuous or “skip” metastases in breast carcinoma. Analysis of 1228 axillary dissections. *Ann Surg* 1983;197:276-83.

45. Veronesi U, Rilke F, Luini A. Distribution of axillary node metastases by level of invasion. An analysis of 539 cases. *Cancer* 1987;59:682-7.
46. Morrow M, Harris J.R. In: Local management of invasive breast cancer. *Diseases of the breast*, Harris J.R. (ed.). Philadelphia: Lippincott Williams&Lwilkins; 2000; p:547-9.
47. Keliy M, Giuliano A. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. In: Bland K, Copeland EM. (eds.). *Breast comprehensive management of benign and malignant diseases*. Philadelphia: W.B. Saunders; 1998;p:1100-11.
48. Ross M, Hunt K. Role for lymphatic mapping and sentinel node biopsy management of early stage breast cancer. In: Singletary SE (ed.) . *Breast Cancer*. New York, Berlin, Heidelberg: Springer Verlag; 1999;p:171-183.
49. Ivens D, Hoe AL, Podd TJ, Hamilton CR, Taylor I, Royle GT. Assessment of morbidity from complete axillary dissection. *Br J Cancer* 1992;66:136-8.
50. Fisher B, Redmond C, Fisher ER. Ten-year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. *N Engl J Med* 1985;312:674-81.
51. Baislev L, Axelsson CK, Zedeler K. The Nottingham Prognostic Index applied to 149 patients from the studies of the Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). *Breast Cancer Res Treat* 1994;32:1-90.
52. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 1989;63:181-7.
53. Morton DE, Wen DR, Wong JH. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992;127:392-9.
54. Kett K, Varga G, Lukacs E. Direct lymphography of the breast. *Lymphology* 1970;1:3-12.
55. Krag DN, Weaver DL, Alex JC. 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. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994;220:1-8.
57. Albertini JJ, Lyman GH, Cox C. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *JAMA* 1996;276:18-22.
58. Eredita G, Serio G, Mele M. 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;26:588-90.
59. Pelosi E, Arena V, Baudino B. Pre-operative lymphatic mapping and intra-operative sentinel lymph node detection in early stage endometrial cancer. *Nucl Med Commun* 2003;24:1-5.

60. Sherman AL, Ter-Pogossian M. Lymph node concentration of radioactive colloidal gold following interstitial injection. *Cancer* 1953;6:1238-54.
61. Pelosi E, Baiocco C, Ala A. Lymphatic mapping in early stage breast cancer: comparison between periareolar and subdermal injection. *Nucl Med Commun* 2003; 24:19-23.
62. Kesthgar MRS, Waddington WA, Lakhasi SR, Eli PJ . The sentinel node in Surgical Oncology. *Injection Techniques*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1999;p:49-59.
63. Mateos JJ, Vidal-Sicart S, Zanon G. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients: subdermal versus peritumoural radiocolloid injection. *Nucl Med Commun* 2001;22:17-24.
64. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet* 1997;349: 1864-7.
65. Simmons RM, Smith SM, Osborne MP. Methylene blue dye as an alternative to isosulfan blue dye for sentinel lymph node localization. *Breast J* 2001;7:181-3.
66. 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 (22):1818-22 .
67. Blessing WD, Stoller AJ, Teng SC. A comparison of methylene blue and lymphazurin in breast cancer sentinel node mapping. *Am J Surg* 2002;184:341-5.
68. Stradling B, Aranba G, Gabram S. Adverse skin lesions after methylene blue injections for sentinel lymph node localization. *Am J Surg* 2002;184:350-2.
69. Bass SS, Cox CE, Salud CJ. The effects of post injection massage on the sensitivity of lymphatic mapping in breast cancer. *J Am Coll Surg* 2001;192:9-16.
70. Rosser RJ. A Point of View: Trauma is the Cause of Occult Micrometastatic Breast Cancer in Sentinel Axillary Lymph Nodes. *Breast J* 2000;6:209-2 12.
71. Ozmen V. Erken evre meme kanserinde sentinel lenf nodülü biyopsisi. *Cerrahi Onkoloji* 2002;3:26-34.
72. Bold RJ, Schlieman M, Fahy BN. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Cancer Biother Radiopharm* 2001;16:347-57.
73. Schrenk P, Wayand W. Sentinel-node biopsy in axillary lymph-node staging for patients with multicentric breast cancer. *Lancet* 2001;357:122.
74. Kumar R, Jana S, Heiba S. Retrospective analysis of sentinel node localization in multifocal, multisentric, palpable or nonpalpable breast cancer. *J Nucl Med* 2003;44:7-10.

75. Schwartz GH, Gulliano AE, Veronesi U. Proceeding of the consensus conference of the role sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast. Breast Cancer Conference Committee: April 19-22.2001. Philadelphia PA, USA. Breast J 2002;8:124-38.
76. Fisher B, Wolmark N, Bauer M. 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;152:765-72.
77. Cody RS. Surgical aspects. In: Cody RS(ed.). Sentinel node biopsy. 1 st. ed. London: Martin Dunitz Ltd; 2002; p:177-83.
78. Pendas S, Dauway E, Giuliano R. Sentinel node biopsy in ductal carcinoma in situ patients. Ann Surg Oncol 2000;7:15-20
79. Klauber-DeMore N, Tan LK, Liberman L. 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;7:636-42.
80. Intra M, Veronesi P, Mazzarol G. Axillary sentinel lymph node biopsy in patients with pure ductal carcinoma in situ of the breast. Arch Surg 2003;138:309-13.
81. Krag D, Weaver D, Ashikaga T. The sentinel node in breast cancer a multicenter validation study. N Engl J Med 1998;339:941-6.
82. Blanchard DK, Donohue JH, Reynolds C. Relapse and morbidity in patients undergoing sentinel lymph node biopsy alone or with axillary dissection for breast cancer. Arch Surg 2003;138:482-7.
83. Montgomery LL, Thorne AC, Van Zee KJ. Isosulfan blue dye reactions during sentinel lymph node mapping for breast cancer. Anesth Analg 2002;95:385-8.
84. Stratmann SL, McCarty TM, Kuhn JA. Radiation safety with breast sentinel node biopsy. Am J Surg 1999;178:454-7.
85. Simmons RM. Review of sentinel lymph node credentialing: how many cases are enough?. J Am Coll Surg 2001;193:206-9.
86. Cody RS, Hill AD, Tran KN. Credentialing for breast lymphatic mapping: how many cases are enough ? Ann Surg 1999;229:723-6.
87. Yavuz E. Sentinel lenf gangiiyonunun patolojik değeriendirilmesi. Cerrahi Onkoloji Dergisi 2002;3:34-7.
88. Roda SA, Chiu A, Resatkova E. Pathological examination of sentinel lymph node in breast cancer: potential problems and possible solutions. Microsc Res Tech 2002;59:85-91.
89. Van Diest PJ, Torrença H, Borgstein PJ. Reliability of intraoperative frozen section and imprint cytological investigation of sentinel lymph nodes in breast cancer. Histopathology 1999;35:14-8.

90. Cserni G. The potential value of intraoperative imprint cytology of axillary sentinel lymph nodes in breast cancer patients. *Am Surg* 2001;67:86-91.
91. Rubio IT, Korourian S, Cowan C. Use of touch preps for intraoperative diagnosis of sentinel lymph node metastases in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1998;5:689-94.
92. Turner RR, Giuliano AE. Intraoperative pathologic examination of the sentinel lymph node. *Ann Surg Oncol* 1998;5:670-2.
93. Chao C, Wong SL, Ackermann D. Utility of intraoperative frozen section analysis of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Am J Surg* 2001;182:609-15.
94. Turner RR, Giuliano AE, Hoon DS. Pathologic examination of sentinel node for breast carcinoma. *World J Surg* 2001;25:798-805
95. Meyer JS. Sentinel lymph node biopsy: strategies for pathologic examination of the specimen. *J Surg Oncol* 1998;69:212-8.
96. Turner RR, Ollila DW, Stern S. Optimal histopathologic examination of the sentinel lymph node for breast carcinoma staging. *Am J Surg Pathol* 1999;23:263-7.
97. Dowlatshahi K, Fan M, Snider HC. Lymph node micrometastases from breast carcinoma: reviewing the dilemma. *Cancer* 1997;80:1188-97.
98. Schoenfeld A, Luqmani Y, Smith D. Detection of breast cancer micrometastases in axillary lymph nodes by using polymerase chain reaction. *Cancer Res* 1994;54:2986-90.
99. Keshtgar MR, Baum M. Axillary dissection over the years: where to from here? *World J Surg* 2001;25(6):761-6.
100. Breen N, Kessler L. Changes in the use of screening mammography. *Am. J. Public Health* 1994;84:62-6.
101. Renwick SB. Can axillary dissection in breast cancer be avoided ? Introduction. *World J. Surgery* 2001;25:759-60.
102. Veronesi U, Paganelli G, Viale G. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J med* 2003;349:546-5.
103. Zurida S, Mazzarol G, Galimberti V. The problem of the accuracy of intraoperative examination of axillary sentinel nodes in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2001;8:817-20.
104. Singletary SE, Alired C, Ashley P. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2002;17:28-36.
105. O'Hea BJ, Hill AD, El-Shirbiny AM. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: initial experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *J Am Coll Surg* 1998;186:423-7.

106. Yeung HW, Cody HS, Turlakow A. Lymphoscintigraphy and sentinel node localization in breast cancer patients: a comparison between 1 -day and 2-day protocols. *J Nucl Med* 2001;42:420-3.
107. Ricardo R. Sentinel node biopsy in T2 breast cancer larger than 3 cm and clinically negative axilla compared with the T1-T2<3 cm standard indication. *Science direct* 2007;567:56-68.
108. McIntosh SA, Purushotham AD. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in breast cancer. *Br J Surg* 1998;85(10):1347-56.
109. Snider H, Dowlatshahi K, Fan M, Bridger WM, Rayudu G, Oleske D. Sentinel node biopsy in the staging of breast cancer. *Am J Surg* 1998;176(4):305-10.
110. Barnwell JM, Arredondo MA, Kolimorgen D, Gibbs JF, Lamonica D. Sentinel node biopsy in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1998;5(2):126-30.
111. Roumen RM, Valkenburg JG, Geuskens LM. Lymphoscintigraphy and feasibility of sentinel node biopsy in 83 patients with primary breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1997;23(6):495-502.
112. Müslümanoğlu M, Şen E, İğci A. Mavi Boya ile Sentinel node Tespiti Erken Sonuçlarımız. *Cerrahi Onk. Derg* 1999;22:1-25.
113. Silverberg SG. Intraoperative assessment of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Histopathology* 2000;36:185-6.
114. Sakorafas GH, Tsiotou AG, Balsiger BM. Axillary lymph node dissection in breast cancer. Current status and controversies, alternative strategies and future perspectives. *Acta Oncol* 2000;39:455-66.
115. Recht A, Houlihan MJ. Axillary lymph nodes and breast cancer. *Cancer* 1995;76:1412-9.
116. Canavese G, Catturich A, Vecchio C, Tomei D, Gipponi M, Bruzzi B et al. Prognostic role of lymph-node level involvement in patients undergoing axillary dissection for breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1998;24:104-9.
117. Siegel BM, Mayzel KA, Love SM. Level I and II dissection in the treatment of early stage breast cancer. *Arch Surg* 1990;125:1144-7.
118. Axelsson CK, Mouridsen HT, Zedeler K. Axillary dissection of level I and II lymph nodes is important in breast cancer classification. *Eur J Cancer* 1992;8A:1415-8.
119. Graversen HP, Blichert-Toft M, Andersen JA, Zedeler K. Breast cancer: risk of axillary recurrence in nodal-negative patients following partial dissection of the axilla. *Eur J Surg Oncol* 1988;14:407-12.

120. Larson D, Weinstein M, Goldberg I, Silver B, Recht A, Cady B. Edema of the arm as a function of the extent of axillary surgery in patients with stage I/II carcinoma of the breast treated with primary radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986; 12:1575-82.
121. Aitken DR, Minton JP. Complications associated with mastectomy. *Surg Clin North Am* 1983;63:1331-52.
122. Kissin MW, Della Rovere GQ, Easton D, Westbury G. Risk of lymphoedema following the treatment of breast cancer. *Br J Surg* 1986;73:580-4.
123. Sticca RP. Is there clinical Value to sentinel lymph node sampling in colon cancer. *Journal of Clinical Onkology* 2006;24(6):841-2.

EKLER

Ek 1

T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
YEREL ETİK KURULU Edirne, Türkiye
ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYI

BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTFEK 2008 /184	
	PROTOKOL ADI	Erken Evre Meme Kanserlerinde Sentinel Lenf Nodu Uygulaması	
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI/ADI	Prof. Dr. Zeki HOŞÇOŞKUN	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi Anabilim Dalı	
	BAŞVURULAN ETİK KURUL	TÜTF Yerel Etik Kurulu	
	DESTEKLEYİCİ FIRMA	Araştırmacıların kendileri	
	FAZİ		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	☒ Tek Merkez ☒ Ulusal	☐ Çok Merkez ☐ Uluslararası

DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Değişiklik No.su	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	30.12.2008	2	☒ Türkçe	☐ İngilizce
	ARAŞTIRICI BROŞÜRÜ			☐ Türkçe	☐ İngilizce
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU ÖRNEĞİ			☐ Türkçe	☐ İngilizce
	OLGU RAPOR FORMU			☐ Türkçe	☐ İngilizce

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 01 / 21	Tarih: 08.01.2009
	Üniversitemiz Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Zeki HOŞÇOŞKUN'un sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Dr. Firuzan AYTAZ'ın tezinin araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeleri araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödetilmediği koşullarda gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.	

ETİK KURUL BİLGİLERİ						
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF Etik Kurul Yönergesi					
ÜYELER						
Ünvanı / Adı / Soyadı Ek Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Dikmen DÖKMECİ Başkan	Farmakoloji	T.Ü.T.F. Farmakoloji A.D.	K	☐ ☒	☒ ☐	
Doç. Dr. Ümit N. BAŞARAN Başkan Yardımcısı	Çocuk Cerrahisi	T.Ü.T.F. Çocuk Cerrahisi A.D.	E	☐ ☒	☒ ☐	
Prof. Dr. Betül Biner ORHANER Üye	Çocuk Sağ. ve Hst.	T.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hst. A.D.	K	☐ ☒	☒ ☐	
Doç. Dr. Dilek MEMİŞ Üye	Anesteziyoloji	T.Ü.T.F. Anesteziyoloji A.D.	K	☐ ☒	☒ ☐	
Doç. Dr. Ömer Nuri PAMUK Üye	Romatoloji	T.Ü.T.F. İç Hst. A.D.	E	☐ ☒	☒ ☐	
Yrd. Doç. Dr. Hakan ERBAŞ Üye	Biyokimya	T.Ü.T.F. Biyokimya A.D.	E	☐ ☒	☒ ☐	
Yrd. Doç. Dr. Ufuk USTA Üye	Patoloji	T.Ü.T.F. Patoloji A.D.	E	☐ ☒	☒ ☐	
Yrd. Doç. Dr. Esin KARLIKAYA Üye	Deontoloji ve Tıp Tarihi	T.Ü.T.F. Deontoloji ve Tıp Tarihi A.D.	K	☐ ☒	☒ ☐	
Ecz. Emine SAKMAN Üye	Eczacı	T.Ü.T.F. Başhekimliği	K	☐ ☒	☒ ☐	
Avukat Banış DEMİREL Üye	Hukuk	T.Ü. Rektörlüğü	E	☐ ☒	☒ ☐	

* Araştırma ile ilişki
** Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Murat DİKMENLİ
Dekan