

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ABDURRAHMAN YURTASLAN
ANKARA ONKOLOJİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
5. GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ
Şef: Op. Dr. Mahmut Koç

MEME KANSERLİ HASTALARDA AKSİLLER EVRELEME
AMAÇLI İNTRAOPERATİF SENTİNEL LENF NODU
SAPTANMASINDA RADYOKOLLOİD, METİLEN MAVİSİ VE
KOMBİNE YÖNTEMLERİN KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Muhammet Kadri Çolakoğlu

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Mehmet Ali Gülçelik

ANKARA - 2010

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimin son yılında klinik şefim olarak bilgi ve deneyimleri ile yetişmemde payı bulunan saygıdeğer hocam Doç. Dr. Mahmut KOÇ'a; ayrıca kısa zaman öncesine kadar klinik şefimiz olan, temel ve cerrahi tıp bilgisi ve bunlardan öte hoşgörüsü, sabrı, tecrübesi ve deontolojik değerlere verdiği önem ile hem genel cerrah hem de birey olarak yetişmemde katkısı bulunan, mesleki ve sosyal alanlarda her zaman desteğini gördüğüm ve her zaman saygı duyacağım değerli hocam Prof. Dr. Haluk ALAGÖL'e;

İhtisasım boyunca cerrahi bilgi ve tecrübelerini bizlere aşılama uğraşan, cerrahinin esasını oluşturan usta-çırak ilişkisi ile bu bilgi ve tecrübelerini bize işleyip usta olma yolunda bize adım attıran, kıymetlerini görev yaptığım her yerde tekrar tekrar anlayacağım, ustalarım, değerli klinik şef yardımcılarımız sayın Op. Dr. A.Mithat ÇAMLİBEL'e ve sayın Op. Dr. Erhan ERDEM'e; asistan eğitimi süresince her zaman yanımızda olan ve gereğinde arka çıkan, cerrahi bilgisine imrendiğim ve onu yakalayabilmek adına çalışma hazzı ile dolduğum, desteğini ve dostluğunu bizden esirgemeyen ve tez çalışmam boyunca bana yardımları bulunan, abim, klinik başasistanımız Doç. Dr. M.Ali GÜLÇELİK'e; yaptıkları her operasyon ile eğitimime katkıları bulunan ve bu nedenle değerleri asla unutulmayacak servis uzmanlarımız Op. Dr. M. BOZGÜL'e, Op. Dr. A. ULAŞ'a, Op. Dr. U. M. YÜKSEL'e; ayrıca kısa zaman öncesine kadar beraber çalıştığımız sayın Doç. Dr. B. KURU'ya ve eğitim dönemimin başında sabır ile bistüri kullanmayı bana öğreten ve yaptığım işten zevk almamı sağlayan bir diğer abim Doç. Dr. Soykan DİNÇ'e;

İhtisas eğitimini birlikte paylaştığımız, sevgi, saygı ve anlayışın hakim olduğu bir ortamın oluşmasını sağlayan değerli çalışma arkadaşlarım Op. Dr. İbrahim ULUSOY'a, Op. Dr. Erdinç YENİDOĞAN'a, Op. Dr. Halil DİNÇER'e, Op. Dr. G. Giray AKGÜL'e, Op. Dr. Yılmaz ÖZDEMİR'e, Dr. Osman ERDOĞAN'a ve Dr. Müjdat TURAN'a;

Asistanlık döneminde yardımlarını hissettiğim servis, ameliyathane, biyopsi, acil servis, yoğun bakım hemşirelerine ve personeline,

Ayrıca her an yanımda olan ve desteğini benden esirgemeyen eşim Elif ÇOLAKOĞLU, biricik kızım Güneş ve diğer tüm aile bireylerime teşekkür ederim.

Dr. Muhammet Kadri ÇOLAKOĞLU



İÇİNDEKİLER

Teşekkür	i
İçindekiler	iii
Tablo listesi	iv
Şekil listesi	v
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİGİLER	3
2.1. Memenin Embriyolojisi	3
2.2. Memenin Anatomisi	4
2.2.1 Memenin Mikroskopik Anatomisi	4
2.2.2 Memenin Sınırları ve Yerleşimi	5
2.2.3 Memenin Arteriyel Dolaşımı	6
2.2.4 Memenin Venöz Dolaşımı	7
2.2.5 Memenin İnervasyonu	8
2.2.6 Memenin Lenfatik Sistemi	9
2.2.7 Aksiller Lenfatik Sistem	12
2.2.8 Diğer Lenf Yolları	16
2.3. Sentinel Lenf Nodu Kavramına Giriş	17
2.3.1 Sentinel Lenf Nodu Tarihçesi	18
2.3.2 Meme Kanserinde Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi	20
2.3.3 Meme Kanserinde Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi İçin Hasta Seçimi	23
2.3.4 Sentinel Lenf Nodu Görüntüleme Teknikleri	25
2.3.5 Sentinel Lenf Nodu Biyopsi Teknikleri	28
2.3.6 Non-palpabl Meme Kanserinde Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi	30
2.3.7 Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi Komplikasyonları	32
3. MATERYAL – METOD	33
3.1. Çalışma Modeli	33
3.2. Hastalar	33
3.3. Sentinel Lenf Nodu Lokalizasyonu ve Cerrahi Teknik	34
3.4. İstatistiksel Analiz	37
4. BULGULAR	38
5. TARTIŞMA	43
6. SONUÇ	48
KAYNAKLAR	49

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Meme Kanserinde Selektif Sentinel Lenfadenektomi Literatür Özeti

Tablo2. Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi Endikasyonları ve Mutlak-Rölatif Kontrendikasyonları

Tablo 3. Farklı Enjeksiyon Tekniklerinin Rölatif Avantajları

Tablo 4. Hastaların Karakteristik Özellikleri ve Gruplara Göre Dağılımları

Tablo 5. Gruplara Göre Sentinel Lenf Nodu Bulmada Başarı Oranları

Tablo 6. İlk Biyopsi Şekline Göre Kullanılan Yöntemlerin Başarı Oranları

Tablo 7. Tümörün Memedeki Lokalizasyonuna Göre Kullanılan Yöntemlerin Başarı Oranları

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Süt Çizgisi

Şekil 2. Memenin Mikroskopik Yapısı

Şekil 3. Memenin Arteriyel Dolaşımı

Şekil 4. Memenin Lenfatik Drenajı

Şekil 5. Memenin Lenf Akım Yönleri

Şekil 6. Memenin Lenfatik Grupları

Şekil 7. Aksiler Lenf Nodu Düzeyleri

Şekil 8. Sentinel Lenf Nodu

Şekil 9. Subareolar Metilen Mavisi Enjeksiyonu

Şekil 10. Peritümöral Metilen Mavisi Enjeksiyonu

Şekil 11. Gama Probe

Şekil 12. Gama Probe ile Sentinel Lenf Nodu Lokalizasyonu

1.GİRİŞ

Meme kanseri, antik Mısır çağından beri bilinen ve diğer fatal hastalıkların aksine gözle görülebilir olmasıyla farklılık yaratan bir hastalıktır. Memenin kadına has bir organ olması, onun hastalıklarını ve bu hastalıklara verilen tedavileri bir tabu haline sokmuş, meme kanseri ve tedavisinin tıp literatüründe yer alması uzun sürmüştür. Bu uzun süreye rağmen, 3500 yıl öncesine ait papirüslerde tarif edilen meme kanseri ile günümüz literatüründe açıklanan meme kanserinin inspeksiyona bağlı bulguları aynıdır. Aksine, bu papirüslerde antik Mısır cerrahları hastalık için “tedavisi yoktur” diye bahsederken, gelişen tıbbi imkanlar ile hastalığın teşhisinden tedavisine kadar birçok yöntem ortaya çıkmıştır. Bu yöntemlerin tarihsel gelişiminde ise, işlemlerin radikalden minimal invazivliğe doğru kayması dikkate değer bir durumdur.

Onsekizinci yüzyılda Henri Le Dran ve Calude-Nicolas Le Cat, meme kanserinin tek tedavisinin meme, komşu yapılar ve aksiler lenf nodlarının radikal olarak çıkarılması olduğunu ileri sürerken, 19. yüzyılda William Halsted radikal meme cerrahisinin kendinden sonraki 100 yıl boyunca meme kanseri tedavisinde altın standart haline gelmesine neden olmuştur. Halsted ve takipçilerinin meme kanserinde mümkün olduğunca fazla doku çıkarılması gerektiği anlayışı ise 1976 yılında Bernard Fisher ile kırılmıştır. Fisher, radyoterapi ve kemoterapi ile birlikte uygulanan meme koruyucu cerrahinin de en az radikal mastektomi kadar etkili bir yöntem olduğunu ileri sürmüştür.

Morbiditesi oldukça yüksek olan radikal mastektomi yerine önce modifiye radikal mastektomi ve ardından meme koruyucu cerrahi anlayışı yerleşmiş ve uygulanan geniş katımlı çalışmalar ile radyoterapi ve kemoterapinin de eklenmesi ile sağkalım oranlarında farklılığın bulunmadığı kanıtlanmıştır. Cerrahideki brutal girişimin yerine daha az invaziv girişimlerle de sağkalımın aynı tutulabileceği inancı araştırmacıları bu sefer morbiditeyi azaltacak diğer yöntemleri incelemeye sürüklemiştir.

Hastalığın prognozu hakkında bilgi sahibi olmak ve gerekli olan tedaviyi belirlemek için aksiler lenf nodu diseksiyonu halen meme cerrahisinin bir parçası olsa da günümüz meme cerrahisinde morbiditenin en önemli nedeninin aksiler lenf nodu

diseksiyonu olduğu bir gerçektir. Bu nedenle meme koruyucu cerrahilerin yanı sıra aksillayı da korumaya ve böylelikle morbiditeyi azaltmaya yönelik cerrahi yöntemler araştırılmaya başlanarak sentinel lenf nodu kavramı ortaya atılmıştır.

İlk defa 1951 yılında Gould, parotidektomi sırasında normal görünümlü bir lenf nodunu eksize ederek patolojiye göndermiş ve sonucun metastatik tutulum olarak gelmesi üzerine boyun diseksiyonu yapmaya karar vermiştir. Bundan 20 yıl sonra ise penil, testis karsinomları ve malign melanomda kullanılan sentinel nod kavramı meme kanserinde ise ilk olarak 1994 yılında Guiliano tarafından denenmiştir. Teorik olarak memeden ayrılan lenf akımının aksillada ilk olarak drene olduğu düşünölen lenf nodunun (sentinel lenf nodu), memeden lenfatik akımla ayrılan tümör hücrelerinin de ilk olarak tutulacağı lenf nodu olduğuna inanılır. Bu mantık ile eğer sentinel lenf nodu tümör tutulumu açısından negatif ise aksillanın geri kalanında da tutulum olmayacak ve hastaya gereksiz yere aksiler diseksiyon yapılması önlenerek morbidite azalacaktır. 20 yıldan az bir tarihe sahip olsa da meme kanserinde sentinel nod biyopsisi günümüzde klinik olarak aksiler tutulumu olmayan hastalarda artık standart aksiler diseksiyonun yerini almaya başlamıştır.

Intraoperatif dönemde aksillada sentinel lenf nodu bulunmasını sağlayan birkaç yöntem geliştirilmiştir. İzosülfan mavisi, metilen mavisi, patent blue dye gibi vital boyaların yanı sıra çeşitli radyofarmasötiklerle lenf nodlarının görölebilir veya takip edilebilir hale gelmesi, sentinel lenf nodunun kolaylıkla bulunabilir olmasını sağlamıştır. Bu yöntemlerinin her birinin uygulanmasında bir öğrenim eğrisi bulunmaktadır. Bu öğrenim süreci tamamlansa bile her yöntemde sentinel lenf nodunu bulma oranları farklılık göstermekte, hatta bazı yöntemlerin kombinasyonu ile bu oranlar arttırılabilmektedir.

Bu çalışmada Ankara Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi 5. Genel Cerrahi kliniğine başvuran meme kanserli hastalarda aksiller evreleme amaçlı intraoperatif sentinel lenf nodu bulunmasında radyonöklid, metilen mavisi ve her iki yöntemin kombine edildiği teknikler kullanılarak yöntemlerinin

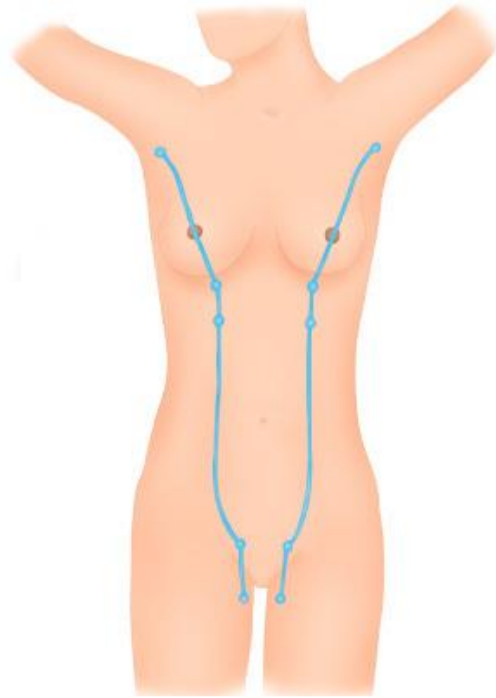
karşılaştırılması yapılmış ve sentinel nod bulma oranları yüksek olan teknik veya teknik kombinasyonları değerlendirilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Memenin Embriyolojisi

Meme kökeni epidermise dayanan büyük bir salgı bezidir. İnsanlarda embriyonik dönemin 5.haftası sonlarına doğru embriyonun alt ve üst ekstremiteler arasında her iki yanda aksilladan inguinal bölgeye doğru uzanan ektodermal bir kalınlaşma meydana gelir ve bu kabarıklık süt çizgisi olarak adlandırılır.^{1,2} İnsanlarda bu bantların sadece pektoral kısımları sebat eder ve süt çizgisinin alt 2/3'lük kısmı atrofiye olurken üst 1/3 kısmı memenin ilk halini oluşturur. Pektoral bölgedeki memenin glandüler bölümü ektodermden, epidermisin kalınlaştığı yerden gelişir ve disk şeklinden küre şekline doğru gelişerek lobülленir. 12. haftada bu kalınlaşmış dokuda alttaki mezodermin içine doğru büyüyen ve sayıları 16-24 arasında değişen ektodermal tomurcuklar belirir. Gebeliğin son üç ayında plasentaya ait cinsiyet hormonları fetal dolaşıma girer ve memedeki ve başlangıçta solid olan bu tomurcukların kanalizasyonuna neden olur. Memenin ilk ana duktal sistemi olan bu kanalların doğumdaki sayıları 15-20'yi bulur. Gebeliğin 32-40. haftalarında meme dokusunda lobüloalveolar yapılar gelişir ve meme glandinin kitlesi artar. Başlangıçta kabarık olan primordium yassılaşır ve kornifiye (keratinleşir) olur ardından duktusların açıldığı çöküntü gelişir. İleride memenin başı haline gelecek olan bu epidermal yüzey başlangıçta bir çukur görünümündedir ve daha sonra bu çökük bölge doğuma yakın zamanda kabararak areolar kompleks halini alır ve pigmente olur.

3,4

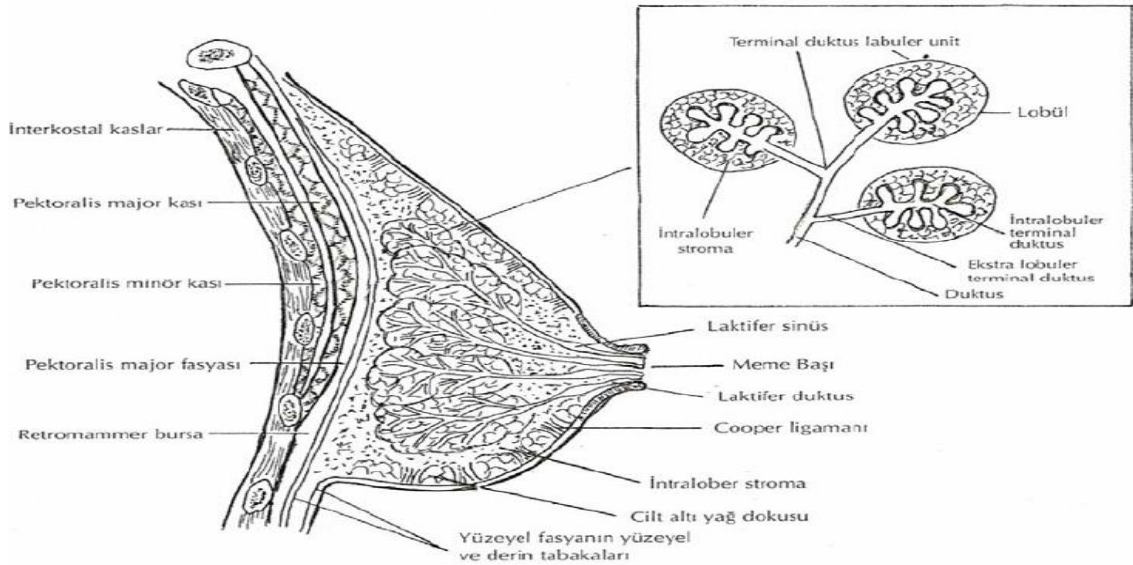


Şekil 1. Süt Çizgisi

2.2. Memenin Anatomisi

2.2.1. Memenin Mikroskopik Anatomisi

Meme, asini ve duktusları oluşturan epitelyal parankim ile onları destekleyen kas ve fasya elemanları, değişik miktarlarda yağ, kan damarları, sinirler ve lenfatikleri içerir. Her meme bezi birleşik tubuloalveolar tipte 15-25 lobdan oluşur. Her bir lob sıkı bir bağ dokusu ve bol miktarda yağ dokusu ile diğerlerinden ayrılır ve ayrı bir kanalla meme başına açılır. Her lob 20-40 kadar lobul içerir. Her bir lobul içerisinde 10-100 arasında değişen sayıda asinüs bulunur.^{1,9,10,11} Asinüsler birleşerek intralobuler ve ekstralobuler segmentlerden oluşan ve memenin en küçük bölümü olan terminal duktuler lobuler üniteleri oluştururlar. Memede her bir lobulusun terminal duktusu diğer lobuluslardan gelen terminal duktuslarla birleşerek subsegmental duktusu, birkaç subsegmental duktus da birleşerek segmental (laktifer) duktusu oluşturur. Segmentleri boşaltan toplayıcı duktuslar 1-2mm çapında olup 2-5mm çapındaki subareolar süt sinüslerine (laktifer sinüs) ve meme başına açılırlar.^{3,12}



Şekil 2. Memenin Mikroskopik Yapısı

Meme başı sinir uçlarından çok zengin olup yağ ve ter bezlerini de bulundurur. Ancak kıl follikülü ihtiva etmez. Areola 15-60mm çapında olup daha koyu pigmentedir. Areolanın periferine yakın kesiminde Montgomery bezlerinin açıldığı Morgagni tüberkülleri bulunur. Montgomery bezleri süt salgılayabilen sebasöz bezlerdir. Süt

bezlerin histolojik yapısı cinsiyete, yaşa, fizyolojik duruma göre değişiklik gösterir.^{3,12,13}

2.2.2 Memenin Sınırları ve Yerleşimi

Erişkin bir kadında meme, göğüs ön duvarında süperfisiyal fasyanın içinde bulunur. Memenin toraks duvarındaki sınırları superiorda 2. yada 3. kosta üst sınırından başlar, inferiorda 6. ya da 7. kosta sınırında bulunan inframammarian katlantıya kadar uzanır. Medial sınırı sternum laterali, lateral sınırı ise ön veya orta aksiller çizgidir.^{5,6} Kadınların yaklaşık %95'inde meme, superolateralde pektoralis majör kasının alt sınırı boyunca aksillaya uzanım gösterir (Spence'nin aksiller kuyruğu). Meme dokusunun bu uzantısı aksillanın iç duvarının derin fasyasındaki bir hiatusa (Langer hiatusu) girer. Burası meme dokusunun derin fasyanın altında bulunduğu tek yerdir.

Yüzeyel fasyanın yüzeyel (karın ön duvarındaki Scarpa fasyasının devamı) ve derin tabakaları (Camper fasyasının devamı) arasında bulunan meme dokusu derin planda pektoralis majör, serratus anterior ve eksternal oblik kasları ile rektus kılıfının üst uzantısı üzerinde bulunur.^{7,8} Yüzeyel fasyanın yüzeyel tabakasından başlayan anterior fibröz lifler deriye ve meme başına uzanarak memenin anterior asıcı bağı oluşturur (Cooper ligamenti)^{1,7,9}

Yüzeyel fasyanın derin tabakası memenin tabanını oluşturur. Bu tabaka derin ya da investing fasya da denilen pektoralis major kasının fasyasından aradaki gevşek bağ dokusu aracılığıyla ayrı bulunur. Bu bölgeye retromammarian aralık ya da bursa denir⁹.

Yüzeyel fasyanın derin tabakası, pektoral ve aksiller bölgede septumlar oluşturarak her iki pektoral kası sarar ve birbirinden ayırır. Aksiller boşluğu da bir köprü gibi kat ederek yukarıda deltoid kası ve klavikuladan, aşağıda göğüs duvarı kaslarına kadar uzanır. Aksiller fasyanın yüzeyel ve derin olmak üzere iki tabakası vardır.⁹ Yüzeyel olanı, pektoralis major kasını saran pektoral fasya, derin olanı da pektoralis minör kasını saran kostakorakoid fasyadır. Pektoral fasya, pektoralis major kasının ön yüzünü örter ve iç tarafta karşı tarafın pektoral fasyası ile birleşir. Dış tarafta ise arkaya doğru dönerek bu kasın arka yüzünü örter ve üstte deltoid kasın fasyası ile

birleşir. Kostakorakoid fasya daha derindedir. Alman anatomistler “derin pektoral fasya”, Fransız’lar “klavi-korako-aksiller aponöroz” ve Amerikalı anatomistler ise “klavipektoral fasya” terimini tercih etmektedir.⁹ Aksilladan geçen sinirleri, damarları ve lenfatikleri koruduğu gibi, aksillada bulunan yağ dokusu ile lenf nodüllerini bir arada tuttuğu için aksiller disseksiyon yapan cerrahlar için çok önemlidir.

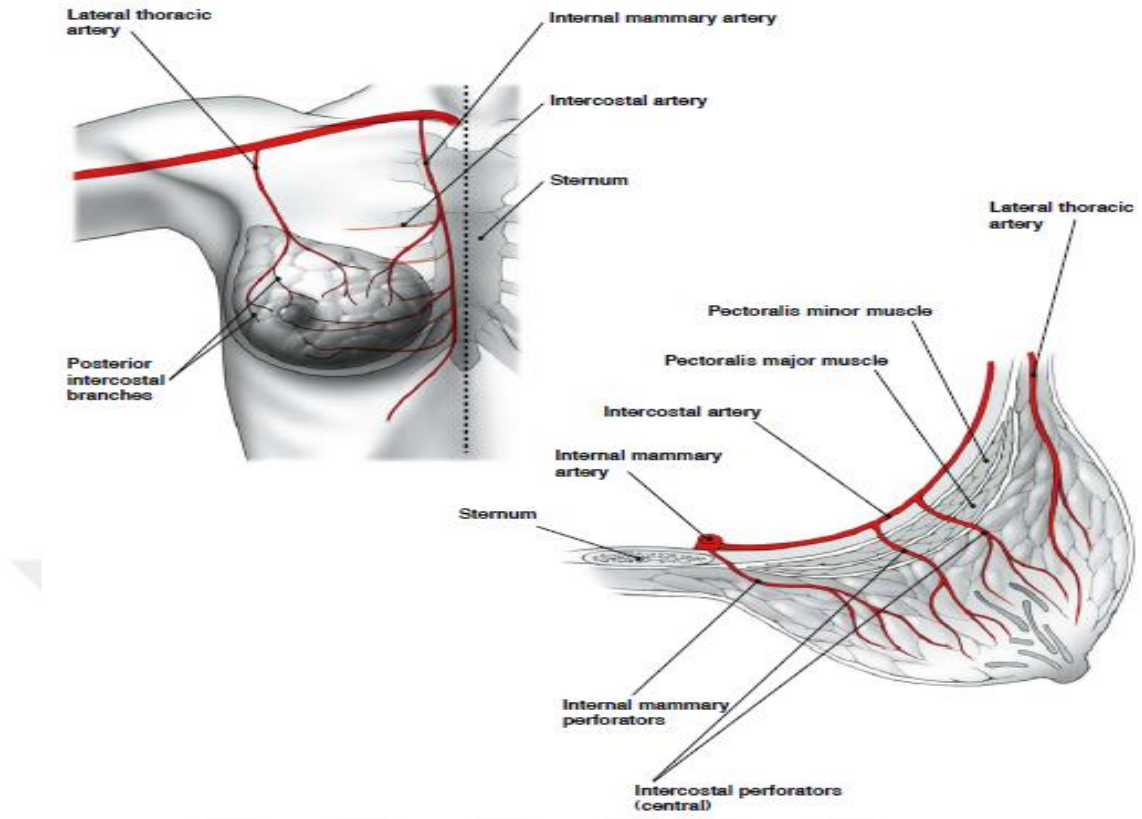
2.2.3. Memenin Arteriyel Dolaşımı

Meme oldukça kanlanan ve birçok kaynaktan perfüzyonunu sağlayabilen bir organdır. Çok sayıda varyasyonu olmakla birlikte memenin arteriyel kanı başlıca üç ayrı kaynaktan gelirler.

- 1) Arteria torasika internanın (mammaria interna) ikinci, üçüncü ve dördüncü anterior perforan dalları (%60’ı).
- 2) Aortadan çıkan ikinci, üçüncü, dördüncü ve beşinci interkostal arterlerin perforan dalları.
- 3) Arteria aksillarisin dalları; a. torasika lateralis (%30’u), a. torasika suprema, a. torakoakromialisin pektoral dalı ve a. subskapularis.

Memenin arteriyel kanının çoğu internal torasik arterin dalları tarafından sağlanır. Subclavian arterin bir dalıdır ve transvers torasik kasların arkasında sternumun dış kenarına paralel seyreder. Bu arterden ayrılan perforan dallar pektoralis major kasını geçerek memenin medial yarısını ve onu saran deriyi besler. Aksiler arter kökenli dallar ise memenin lateral kısmını besler. Bunlardan en önemlisi lateral torasik arterdir. Memenin lateral yarısı ayrıca üçüncü, dördüncü ve beşinci interkostal arterlerden ayrılan dallar tarafından da beslenir.

Memelerin yalnızca %18’i bu üç kaynaktan beraber beslenir.¹⁶ Bütün memelerde her zaman mevcut olan tek arter sadece internal torasik arterin dallarıdır. Bütün arterler arasında yaygın anastomozlar mevcuttur ve memenin her alanına gerektiğinde 2-3 kaynaktan beslenebilme olanağı verir.^{7,11,14}



Şekil 3. Memenin Arteriyel Dolaşımı

2.2.4. Memenin Venöz Dolaşımı

Memenin ve toraks duvarının venöz drenajını sağlayan üç ana grup ven vardır:

- 1) V.torasika interna'nın perforan dalları
- 2) V.aksillaris'e dökülen dallar
- 3) Posterior interkostal venlerin perforan dalları

Venler temel olarak arterlere paralel olarak giderler. Memenin medial yarısından çıkan perforan venler venöz drenajın büyük bölümünü oluşturur. Venöz drenaj patterni meme karsinomu metastazı venler yoluyla olabileceğinden ve lenfatik akımın da bu drenaj yolunu takip etmesinden dolayı önemlidir. Öyle ki meme kanseri internal torasik ven ve aksiler ven yolu ile akciğerlere ve interkostal ven yolu ile kemiklere ve santral sinir sistemine metastaz yapabilir.

Memenin yüzeyel venleri yaygın anastomozlar yaparlar. Meme başı çevresinde "circulus venosus" denilen anastomozu oluştururlar. Bu arktan ve bezin kendisinden gelen venler kanı önce memenin periferine oradan da v.torasica interna, v.aksillaris ve v.jugularis internaya dökülen dallara götürürler. Bu venöz yolların herhangi birine giren metastatik tümör embolileri kalbe gidip akciğerin kapiller yatağında tutulurlar. Böylece meme karsinomu venöz yolla direkt metastaz yapabilir.^{7,9}

Memenin venöz sistemi ile vertebraların venöz sistemi arasında ilişki bulunması, meme kanserinde ortaya çıkan vertebra metastazlarının oluşmasını izah bakımından önemlidir.⁹ Batson teorisine göre memenin bir kısım venöz kanını drene eden interkostal venler ile vertebral venöz pleksuslar arasında ilişki mevcuttur.¹⁵ Bundan dolayı venöz kan ile memeden gelen metastaz elemanları öksürme ve karın içi basıncındaki küçük değişimler sırasında doğrudan vertebralara geçebilir. Batson kadavralarda yaptığı injeksiyon deneyleriyle vertebral sistem venlerinin yalnız vertebraların değil, pelvis kemiklerinin, femurun üst kısmının, omuz kemiklerinin, humerusun üst kısmının ve kafatasının venöz kanını da drene ettiğini göstermiştir. Bu venöz sistemde valv mevcut değildir ve içindeki basınç düşüktür. Böylece meme kanserinde metastatik elemanlar belirtilen bu kemiklerde metastaza neden olabilirler.

2.2.5. Memenin İnervasyonu

Memenin duyu innervasyonu meme bezinin yüzeyinde ilerleyen ve ara bağlantıları olan mammarial dallar aracılığıyla ikinciden altıncıya kadar olan interkostal sinirler tarafından oluşturulur.¹⁷ Bunlardan ikinci interkostal sinirin lateral deri dalı interkostobrakial sinir olarak isimlendirilmiştir.^{9,11} Bu sinir aksillayı geçer ve kolun iç yüzünün altına doğru kese ve kesildiğinde kolun üst-iç kısmında ve aksillanın tabanında cilde ait duyu kaybına yol açar.

Torakodorsal sinir subskapular kasların ventralinde brakial pleksusun posterior dalından derin bir lokalizasyonda ortaya çıkar aksiler damarların arkasından geçer ve torakodorsal damarların yanında mediale ve aşağı uzanarak latissimus dorsi kasını innerve eder.

Yüzeyel lenfatikler meme bezinin üzerindeki derinin lenfatikleridir. Bu lenfatiklerde iki lenf ağı bulunmaktadır.

1. Subepitelyal pleksus
2. Subdermal pleksus

Memenin subepitelyal pleksusu ile tüm vücudu örten derinin subepitelyal lenfatikleri arasında yakın ilişki mevcuttur. Bu lenfatikler kapaksızdır ve bu nedenle pleksus içinde lenfatik akım her yöne akabilir. Bu pleksus dermal papillanın konnektif doku içine uzantıları nedeni ile papiller pleksus olarak ta adlandırılabilir.^{2,7,11,18}

Subepitelyal lenfatikler, vertikal lenfatikler yoluyla subdermal lenfatik pleksusa bağlıdırlar. Bu pleksusta ise kapak bulunduğundan lenfatik akım her zaman tek yönlüdür.

Areolanın altında ise subareolar pleksus bulunur ve Sappey pleksusu özel adıyla da anılabilir. Bu pleksus lenf akımını meme başından ve areoladan alır. Laktifer duktusların lenfatikleri, duktus duvarının myoepitelyal tabakasının hemen dışında bulunan gevşek bağ dokusu içinde bulunur. Laktifer duktuslara paralel lenfatikler, vücutta herhangi bir yerde bulunan subepitelyal ve subdermal lenfatikleri derin subkutan pleksus ile birleştiren lenfatiklere eşdeğerdir. Lenf sıvısı laktifer duktus lenfatikleri ile subareolar pleksustan perilobüler ve derin subkutan lenfatiklere doğru tek yönde akar. Yani yüzeyelden derine ve bölgesel lenf nodlarına doğru valvüllü lenfatikler içinde akar.^{2,7,11,18} Memenin yüzeyel lenfatikleri esas olarak derin lenfatikler aracılığıyla aksiler lenf nodüllerine, sekonder olarak ta internal mammarian lenf nodüllerine ve subklavikuler lenf nodüllerine drene olur.



Şekil 5. Memenin Lenf Akım Yönleri

Genel görüş bu yönde olsa da memedeki lenfatik akımın yönü hakkında farklı görüşler ileri sürülmüştür. Handley ve Fraser 20. yüzyılın ilk senelerinde meme kanserinde lenfatik yayılımın vertikal olduğunu ileri sürmüşlerdir.^{19,20} Vogt-Hoerner 1963 yılında memenin lenfatik akımının esas olarak sentripedal olduğunu ve akımın subareolar pleksusa doğru gerçekleştirdiğini ortaya atmıştır.²¹ Turner-Warwick ise memenin lenfatik drenajında subareolar pleksusu büyük bir rolü olmadığını ve esas lenfatiklerin memenin yüzeysel ve derin tabakalarından ziyade meme dokusunun içinde olduğunu göstermiştir.²² Ayrıca memenin dört kadranından herhangi birinin lenfatik akımının bir yönde drenen olmadığını bildirmiştir. Halsel ise lenfanjiografi ile meme içindeki lenfatiklerin sentrifügal olarak areolar bölgeden aksillaya doğru seyrettiğini göstermiştir.²³ Hultborn ve ark radyoaktif Au198'in meme içine enjeksiyonundan sonra lenf nodlarındaki radyoaktivite tutulum oranlarına bakıldığında meme lenfinin çok az bir kısmının (%1-3) mamma interna lenf nodlarına drene olduğunu belirlemişlerdir. Ayrıca az miktarda da olsa supraklavikuler nodlarda ve karaciğerde radyoaktivite saptanmıştır. Bu çalışmada radyoaktivitenin %97-99'u aksiller lenf nodlarında bulunmuştur.²⁴

1956'da memenin radyolojik bulguları ile histopatolojik bulguları arasındaki karşılıklı ilişkilerin incelenmesinde selim olarak belirlenen bazı lezyonların meme dokusu içindeki lenf nodları olduğu gösterilmiştir. Egan ve Mc Sweeney çalışmalarında patolojik meme piyeslerinin %28'inde meme içinde lenf nodlarının bulunduğunu gösterdiler. Nodlara memenin tüm kadranslarında rastlanabilir ve alışılmış meme lenfatik drenaj yolları ile ilişkisi bulunmamıştır. Meme kuyruğunun bitişi ile aksillanın başlangıcı arasında belirgin bir anatomik ayrım olmaması nedeniyle meme içi lenf nodlarının gerçek prevalansını saptamak zordur.²⁵

2.2.7 Aksiller Lenfatik Sistem

Aksilla üst ekstremité ile toraks duvarı arasında piramid biçiminde bir bölmedir. Ön duvarı m.pektoralis major, m.subclavius, m.pektoralis minor ve klavipektoral fasya oluşturur. Arka duvarı m.subskapularis, m.latissimus dorsi ve m.teres minör yapar. İç yan duvarı m.serratus anteriorla örtülmüş olan ilk dört yada beş kosta ile interkostal aralıklar yaparken dış yan duvarı m.biceps braki ve m.korakobrakialis yapar.⁶

Aksiller lenf nodları 20-45 arasındadır.^{9,11} Çok kesin sınırlarla ayrılmamış olduğundan farklı adlar verilmiştir. Anatomistler beş gruba ayırırken, cerrahlar aksiller lenf nodlarını altı ana grupta incelemişlerdir. (Parantez içindekiler anatomistlerin tercihleridir).

I- Aksiller Ven Grubu (Lateral Grup): Genelde anatomistlerin lateral grup olarak adlandırdıkları aksiller ven grubu aksiller venin medialinde ve arkasında pektoralis minör ile aksillanın lateral sınırı arasında kalan alanda bulunan 4-6 lenf nodudur. Kolun tamamından gelen lenfatik drenajı alırlar. Ama sefalik veni izleyerek gelen bölümlerin lenf drenajı buraya ulaşmaz. Efferentleri ise santral ve apikal gruplara, bir bölümü de alt derin servikal lenf nodüllerine gider.

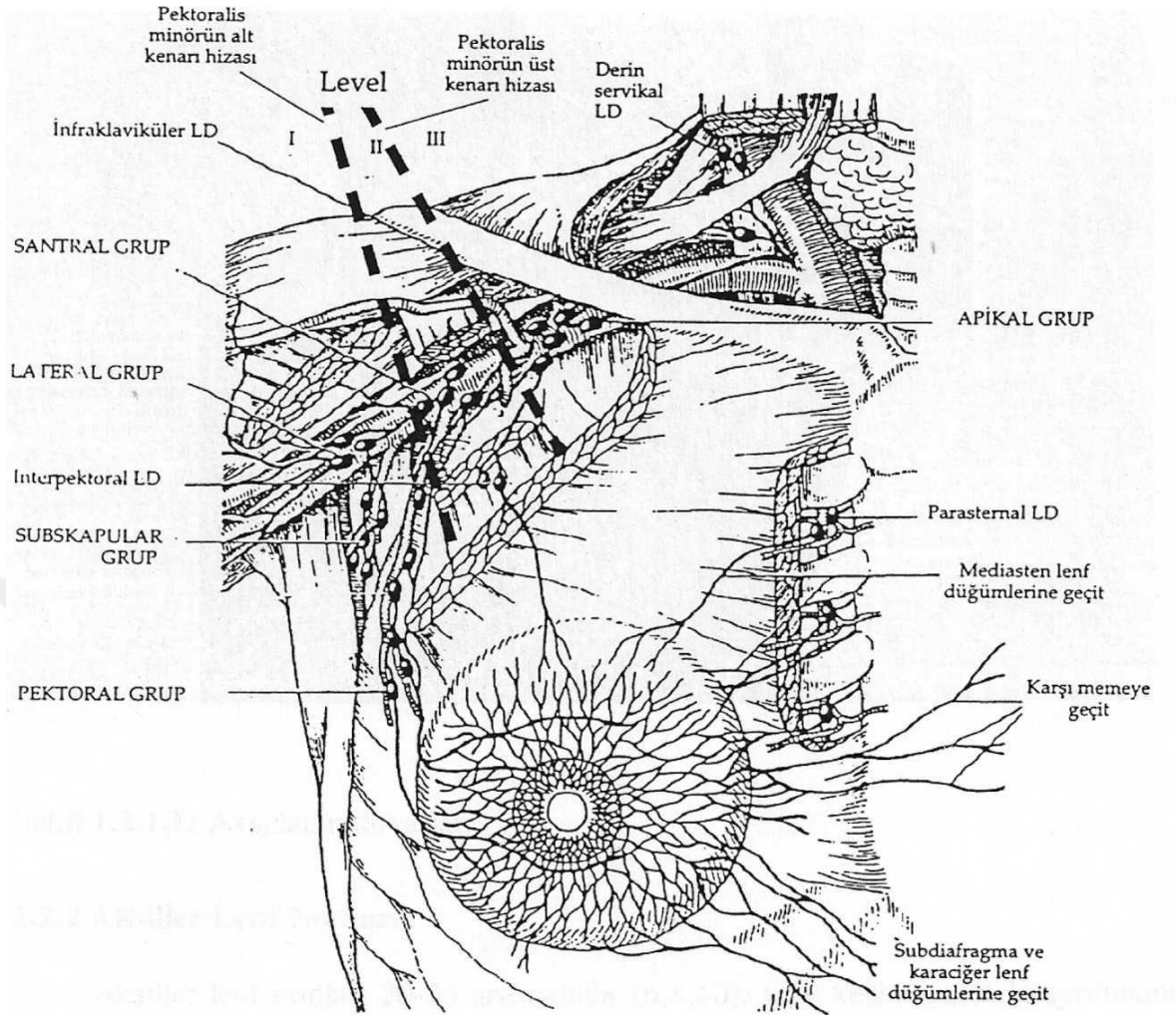
II-Mammaria Eksterna Grubu (Pektoral-anterior grup): Pektoralis minörün alt kenarında lateral torasik damarlar boyunca bulunan 4-5 lenf nodudur. Afferentleri memenin santral ve lateral bölümleri yanında gövdenin umblikus düzeyinin üzerindeki

ön ve yan duvarlarının deri ve kaslarından gelir. Efferentleri santral lenf nodlarına kısmen de subklavikuler lenf nodlarına drene olur.

III-Skapuler Grup (Posterior-subskapuler Grup): Aksillanın posterior duvarında skapulanın lateral kenarında subskapuler damarlar boyunca uzanan 6-7 lenf nodudur. Bu grup lenf nodları arasından interkostobrakial ve torakodorsal sinirler geçer. Afferentler, posterior boyunun inferioru ile sırtın iliak kreste kadar üst bölümü ve omuz arka bölgesinden gelirler. Efferentleri de santral ve subklavikuler (apikal) lenf nodlarına gider.

IV-Santral Grup: Hem anatomistler hem de cerrahlar bu grup için aynı terminolojiyi kullanırlar. Pektoralis minör kasının posteriorunda aksilla yağ dokusu içinde gömülü olan 3-4 lenf nodudur. Bu grup deriye yakın yerleşmiş olduğundan kolay palpe edilir ve klinik olarak metastazda sık saptanabilen lenf nodlarıdır. Afferentleri önceki üç grup yanında bazen de direkt olarak memeden de gelebilir. Efferentleri subklavikuler (apikal) nodlara geçer.

V-Subklavikuler Grup (Apikal Grup): 6-12 arasında lenf nodu içerir. Kısmen pektoralis minörün üst kenarının posteriorunda ve kısmen superiorunda bulunur. Bu grup lenf nodları aksiller venin medial kenarı boyunca apekse doğru uzanır. Afferentlerini direkt veya indirekt olarak diğer aksiller lenf nodları gruplarından alırlar. Efferentleri ise birleşerek subklavian trunkusu oluştururlar. Bu trunkus direkt olarak internal juguler ven, subklavyen ven veya bu iki venin birleşme yerine açılır. Bazı efferent lenfatiklerde inferior derin servikal lenf nodlarına açılır.



Şekil 6. Memenin Lenfatik Grupları

VI-Interpektoral-Rotter Grubu: Anatomistlerin kullanmadığı sadece cerrahların tarif ettiği ara grup lenf nodlarıdır. Pektoralis majör ve minör arasında torakoakromial damarların pektoral dalları boyunca uzanan 1-4 lenf nodudur. Efferentleri santral ve subklavikuler lenf nodlarına gider. İnfraklavikuler grup da ara grup lenf nodudur. Sefalik venin bitiş yerinde sayıları 1-2 arasında olan lenf nodlarıdır. Efferentleri genellikle apikal lenf nodlarına, nadiren klavikulanın önünden supraklavikuler lenf nodlarına gider.^{7,9,11}

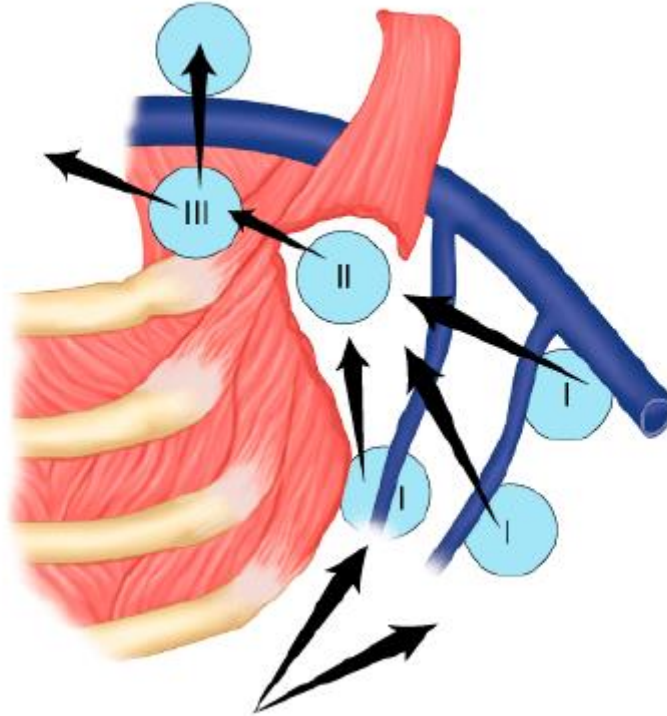
Metastatik yayılımın derecesini belirlemek için, aksiller lenf nodları özellikle cerrahlar tarafından pektoralis minör kasına göre 3 düzeye ayrılır.

Level I : Pektoralis minör kasının lateralinde veya alt kenarının altında bulunan lenf nodlarıdır. Mammaria eksterna (pektoral), aksiller ven (lateral) ve skapular (subskapular) gruptan oluşur.

Level II: Pektoralis minörün arkasında bulunan santral grup ve subklavikular (apikal) grubun bazı lenf nodlarından oluşur. İnterpektoral bölge de buraya dahil edilir.

Level III: Pektoralis minör kasının üst kenarının superior ve medialinde bulunan subklavikular (apikal) gruptan oluşur.

Bu ayırım yapılırken kanserin memeye en yakın lenf nodlarından başlayıp doğru bir çizgi içinde en uzak lenf nodlarına ulaştığı varsayılmaktadır. Bu yol dışında da metastaz şekilleri olmakla birlikte, pratikte, level I ve II tutulmadığı halde level III'ün tutulduğu bir olguya rastlamak nadirdir.^{7,9,11}



Şekil 7. Aksiler Lenf Nodu Düzeyleri

Mammaria interna lenf yolu diyafragmanın üst yüzünün ön kısmında bulunan ön preperikardial lenf nodüllerinden kaynağını alır. Preperikardial lenf nodüllerine toplayıcı lenfatikler yoluyla aşağıdaki yerlerden lenf gelir:

- Ligamentum falsiform yoluyla karaciğerin ön ve üst kısmından
- Diyafragmanın ön kısmından
- Rektus abdominus kasının üst kısmından
- Rektus kılıfından
- Meme glandının alt-iç kadranından

Preperikardial lenf nodüllerinden çıkan mammaria interna lenfatik trunkusları sternumun her iki yanında mammaria interna damarlarının yakınında seyrederek yukarı doğru gider. İlk altı kıkırdak kaburganın arkasında bulunurlar. Mammaria interna lenfatik zinciri, göğüs duvarının bir parçasının, parietal plevranın ön kısmının, göğüs duvarının bu bölgesine rastlayan kasların ve üzerindeki meme dokusunun bir kısmının lenf drenajını sağlarlar. Mammaria interna lenfatik zinciri üzerindeki lenf nodülleri genellikle çok küçük olup nadiren 5-6 mm büyüklüğünde olabilirler.

2.2.8 Diğer Lenf Yolları

Supraklaviküler Lenf Nodüllerine Giden Lenf Yolu

Supraklaviküler lenf nodüllerinde metastaz 3 şekilde ortaya çıkar:

-Vena jugularis interna ile vena subklavianın birleşim yerinde, lenfatik sonlanma civarında bulunan sentinel nodüller karsinom ile tutulduğu ve lenfatik akım bu nodüller tarafından bir dereceye kadar bloke olduğu zaman, hastalık sentinel nodüllerle bağlantılı lenfatikler boyunca retrograd yönde supraklaviküler bölgedeki servikal grubun diğer lenf nodüllerine yayılır.

-Bazı olgularda aksiller nodüllerden doğrudan doğruya supraklaviküler nodüllere ulaşan direkt bir lenfatik yolun varlığı tespit edilmiştir. Barties ve Rouviere subklaviküler lenf nodüllerinden transvers servikal zincir nodüllerine giden efferent

lenfatikler tespit etmişlerdir.^{26,27} Bobbio ve arkadaşları yaptıkları lenfanjiyografik tetkiklerde olgularının yarısında kontrast maddenin aksiller ven nodüllerinden transvers servikal zincirin supraklaviküler nodüllerine ulaştığını göstermişlerdir.²⁸

-Bazen de tümör hücrelerinin aksiller lenf nodülü filtresini atlayarak doğrudan doğruya supraklaviküler lenf nodüllerine gittiği bilinmektedir.

Memeden Karaciğere Giden Lenf Yolu

Mammaria interna lenf yolu falsiform ligamanın üzerinde, diyafragmanın üst yüzünde bulunan preperikardial lenf nodüllerinden baslar. Bu lenf nodüllerine memelerin alt iç kadranslarından, falsiform ligamandan, karaciğerin ön ve üst kısmından, diafragmanın ön kısmından, rektus abdominus kasının üst kısmından ve rektus kılıfından lenf gelir. Bu nodüllerden çıkan lenfatik trunkuslar yukarı doğru seyreder. Memelerin alt iç kadranslarından çıkan ve süperior epigastrik kan damarlarına eşlik eden lenfatikler rektus fasyasını delerek rektus abdominis kasına girerler ve daha sonra ön preperikardial lenf nodüllerine boşalırlar. Rektus abdominus kasının lenfatikleri, metastazların meme kanserinden karaciğere ulaşmasını sağlayan bir yol oluşturur. Mammaria interna lenf yolunda ilk üç interkostal aralık düzeyinde metastazlara bağlı bir blokaj olduğu zaman, lenfatik akımın yönü tersine çevrilebilir ve kanser embolisi rektus kasındaki lenfatik yolla memeden karaciğere ulaşabilir.¹⁹

Orta Hattı Çaprazlayarak Karşı Memeye Giden Lenf Yolu

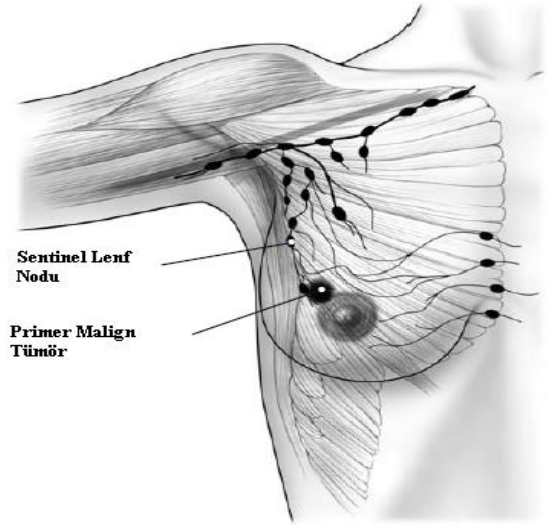
Anatomik çalışmalar memenin ve üzerindeki cildin lenfatiklerinin normal olarak karşı taraf lenfatiklerine drene olmadığını göstermiştir. Ancak bir memede gelişen karsinom her yönde yayılmaya başladığı ve memenin esas lenfatik drenaj yolları metastaz ile bir dereceye kadar bloke olduğu zaman; karşı taraftaki göğüs duvarı cildine, memeye ve aksillaya lenfatik bir yayılma beklenebilir.

2.3. Sentinel Lenf Nodu Kavramına Giriş

Tüm kanser çeşitlerinde lenfatik tümör yayılımı ve bu yayılımın tedaviye ve sağkalıma olan etkileri yıllardır çalışılmaktadır. Hem deneysel hem de gözlemsel verilere dayanarak solid tümörlerin nasıl yayıldığı hakkında farklı teoriler ortaya

atılmıştır. Hastalığın başlangıç anında sistemik olduğu varsayımı bölgesel diseksiyonun rolünü azaltırken, hastalığın ilk olarak bölgesel lenf nodları yoluyla yayıldığı teorisi tam tersi bir görev üstlenmiştir. Lenf nodu metastazı olmayan birçok hastada ise elektif yapılan lenf nodu diseksiyonu halen sonuçları tartışılmakta olan bir durumdur. Bu hastalarda diseksiyona bağlı morbidite ve yaşam koşullarındaki değişiklik araştırmacıları sağkalımı değiştirmeyen daha az invaziv yöntemleri araştırmaya yönlendirmiştir. Bunun sonucunda ortaya çıkan sentinel nod kavramı da bölgesel lenf nodu metastazı durumunu güvenle öngörebilen minimal invaziv bir prosedürdür.

Tümörün bulunduğu yerden drene olduğu ilk lenf bezine “sentinel” lenf bezi denir.²⁹ Bir hipotez olarak, eğer tümörün ait olduğu anatomik bölgenin bölgesel lenf nodları içinde yer alan sentinel lenf bezi patolojik olarak tümör taşııyorsa, o bölgesel lenf nodları içindeki diğer lenf bezlerinin de tümör içermediği kabul edilir. Böylece sentinel lenf nodunda tümör görülmediği durumlarda gereksiz yapılacak bölgesel lenf nodu diseksiyonlarından da kaçınılmış olunur. Bunun sonucunda da diseksiyona sekonder ortaya çıkan vasküler veya nöral yaralanma, yara yeri enfeksiyonu, seroma veya hematoma, lenfödem gibi morbidite etmenleri azaltılmış olunur.



Şekil 8. Sentinel Lenf Nodu

2.3.1 Sentinel Lenf Nodu Tarihçesi

İlk olarak 1653 yılında Bartholin “lenfatik” kavramını ortaya koymuş ve ardından 19. yüzyılda Virchow lenf nodlarının bir filtre görevi üstlendiğini belirtmiştir. Virchow’un bu teorisi lenf nodlarının kanser hücrelerinin yakalanmasında ve yayılmasında bir yol olduğu fikrini güçlendirerek, Halsted’in komşu yapı ve lenf bezlerinin diseke edildiği radikal mastektomisini uzun yıllar meme kanserinin tedavisinde popüler cerrahi yöntem olarak kullanılmıştır.³⁰

Lenf nodlarının bariyer fonksiyonlarını saptamak adına bazı araştırmacılar hayvan modelleri üzerinde belirli aferent lenfatiklere cansız partiküller veya tümör hücreleri enjekte etmiştir. Gilchrist köpek ve tavşan mezenterlerinde çeşitli basınçlar ile yaptığı enjeksiyonlarda herhangi bir noda karbon süspansiyonlarının geçtiğini görememiştir.³¹ Zeidman ve Buss ise tavşanların popliteal nodlarına boyalı V₂ karsinom hücreleri enjekte etmiş ve tümör hücre embolisinin erken dönemde subkapsüler sinüste kaldığını ve en az 3 hafta boyunca diğer nodlara yayılmadığını göstermişlerdir.³²

1960'lı yıllarda Fisher'ın sistemik hipotezinin doğması ile Halsted'in en blok diseksiyon modelinin popülerliği sönmeye başlamıştır. Kanserin basamak basamak yayılan değil, tanı anında sistemik bir hastalık olduğu görüşü lenf nodu tutulumunun öneminin farklı şekillerde değerlendirilmesine neden olmuştur.

Spektrum teorisi belki de klinik gözlemlerle en tutarlı olan görüştür. Hellman meme kanserinin bir hastalık spektrumu olduğunu ve tümörün büyümesi ve progresyonu ile metastaz durumunun farklılaştığını ortaya sürmüştür.³³ Lenf nodu metastazı bir yayılım alanı olabileceği gibi uzak metastazın bir belirteci de olabilir.

İlk olarak 1951 yılından Gould, parotidektomi sırasında normal görünümlü bir lenf bezini patolojiye göndermiş ve patoloji sonucunun metastatik tümör olarak gelmesi üzerinde boyun diseksiyonu yapmıştır.³⁴ Yaklaşık 20 yıl sonra Cabanas penisin lenfatik drenajında sentinel nodun varlığını fark etmiştir.³⁵ Testiküler kanserin lenfatik drenaj çalışmaları da sentinel nod varlığını göstermiştir. Chiappa ve ark. lenfoanjiyografik çalışma ile primer testiküler lenf merkezlerini tespit etmişlerdir.³⁶ Kett ve ark. memede areolar blue dye enjeksiyonu yolu ile meme lenfatiklerini görünebilir hale getirmişlerdir. İzole lenf nodüllerine akım olduğunu gözlemleyerek buna "Sorgius" nodu adını vermişlerdir.³⁷ 1980 yılında ise meme lenfosintigrafisi kullanarak Christensen ve ark. primer drene olan nodları gözlemlemişlerdir.³⁸

Lenfatik haritalama tekniği ise 20. yüzyıla kadar ortaya çıkmamıştır. Morton ve ark. 1977 yılında koloidal altın kullanarak uyguladıkları lenfosintigrafi ile müphem

bölgelerdeki melanomların lenfatik drenajlarını tanımlayabilmişlerdir. Bu preoperatif prosedüre ek olarak primer melanomun direkt drenaj yolundaki lenf nodlarını selektif olarak intraoperatif işaretleyebilmek için bir teknik geliştirmişlerdir.³⁹

Sentinel nod biyopsisi konsepti iki ana prensip üzerine kuruludur: Lenfatik drenajın bölgesel lenf nodlarına sıralı ve tahmin edilebilir şekilde olması ve ilk lenf nodunun tümör hücreleri için efektif bir filtre olarak görev yapması. Sentinel lenf nodunun daha yaygın olarak kullanılması ile sıralı lenfatik yayılım ve tümör hücrelerinin ilk drene oldukları lenf nodlarında yakalanması görüşü için yeterli kanıt toplanmıştır. Sentinel nod konsepti esasında lokorejyonel kanser tedavisinin önemini anlatan Halsted prensibine dayansa da sistemik ve spektrum hipotezine göre sentinel nod biyopsisi hastaların adjuvant tedaviye alınmaları için bir seçim aracı olarak kullanılabilir.

Morton ve çalışma arkadaşlarının blu dye tekniğini geliştirmeleri, sentinel nod biyopsisinin genel olarak kabul görmesinde anahtar noktadır. Hayvan deneylerinin ardından blue dye veya isosülfan mavisini melanoma hastalarının primer tümör alanına enjekte etmişlerdir. Beklenen lenfatik drenaj alanına yapılan insizyondan sonra lenfatik kanalın görülebilir olması drene olan ilk lenf nodunu eksize etmelerini sağlamıştır.³⁹

2.3.2 Meme Kanseriinde Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi

Klinik olarak tutulum gösteren aksiler nodları bulunan hastalarda aksiler diseksiyon gerekli olsa da, klinik nod negatif meme kanserli hastalarda sentinel nod biyopsisi aksiler evreleme için daha az invaziv bir seçenektir. Sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) meme kanserinde aksilla tutulumunun tespiti ve evrelendirilmesi amacıyla 1990'lı yılların ilk yarısında uygulanmaya başlanmış ve o günden beri popülaritesi gittikçe artan bir yöntem olmuştur.

Meme kanserinde SLN biyopsisinin ilk yayınlandığı çalışma 1993 yılında Vermont Üniversitesinden Krag ve ark tarafından yapılmıştır.⁴⁰ Bu araştırmacılar tümör çevresine veya biyopsi kavitesi etrafına Tc 99m ile işaretli filtre edilmemiş sülfür

kolloid enjeksiyonu sonrası ameliyat sırasında gama prob kullanarak 22 hastanın 18'inde (% 82) sentinel lenf nodunu bulmuşlardır. SLN 7 hastada metastatik olarak bulunmuş, bu hastaların 3'ünde sadece SLN'nda metastaz olduğu görülmüştür.

Meme kanserinde sentinel nod biyopsisi tekniğinin gelişimi ise John Wayne Kanser Enstitüsünde 1991 yılında başlamıştır. Meme kanserinde intraoperatif lenfatik haritalama ve sentinel nod diseksiyonu amacıyla vital blue dye tekniğinin kullanıldığı ilk makale 1994 yılında Guiliano tarafından yayımlanmıştır.⁴¹ İlk sentinel lenf nodu prosedüründe 34 meme kanseri hastasında Guiliano 63 sentinel nodun 39'unda tümör bulunduğunu (%62), 688 non-sentinel nodda ise 93 tümör bulunduğunu (%14) bildirmiştir. Başka bir deyişle meme kanseri bölgesel lenf nodlarına metastaz yaptığında, sıklıkla ilk olarak sentinel lenf noduna yapmaktadır.

1996 yılında Moffitt Kanser Merkezinden Albertini ve arkadaşları ise mavi boya ve radyoaktif madde tekniklerini bir arada kullanmışlardır.⁴²

SLNB aksillanın evrelemesinde düşük morbidite ve % 90'nın üzerinde doğruluk oranıyla kolay uygulanabilir bir teknik olarak meme cerrahisinde başarı ile birçok merkezde uygulanmaktadır. Yapılan birçok çalışmada SLNB'nin yaklaşık %5-10 yanlış negatif sonuçla etkili ve kolay uygulanabilir bir yöntem olduğu gösterilmiştir.⁴³ SLNB negatif gelen hastalarda aksiller nüks oranlarını ortaya çıkarmak isteyen birçok çalışma yapılmıştır. Memorial Sloan-Kettering Kanser Merkezinde SLNB yapılan 4008 hastanın ortalama 31 aylık takibi sonucunda aksilla lokal nüks oranı ortalama %0.25 olarak bulunmuştur.⁴⁴ SLNB'nin etkinliğini gösterme açısından negatif sentinel lenf nodu biyopsisi sonrası aksiller nüks riskinin çok az olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir.^{45,46} Zavagno ve ark 2005 yılında çoğu erken evre meme kanseri olan SLNB negatif gelip, aksiller lenf nodu diseksiyonu (ALND) yapmadıkları 479 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada aksilla nüksü açıdan takip sonuçlarını yayınladılar.⁴⁷ Bu çalışmada hastaların çoğu T1b ve T1c tümöre sahipti ve çoğuna meme koruyucu cerrahi (tümörektomi veya kadranektomi) uygulandı. Hastaların ortalama 35.8 aylık takiplerinde hiçbir hastada aksilla nüksü saptanmamıştır. Bu çalışmada hastaların %95.5'ine meme koruyucu cerrahi ve adjuvan radyoterapi uygulanmıştır. Bunun

yanında 685 hastayı kapsayan bir çalışmada hastalar ortalama 29 ay izlenmiş olup sadece bir hastada aksillada nüks izlenmiştir.⁴⁸

Veronesi ve ark 167 hasta üzerinde yaptıkları randomize klinik çalışmada ise SLNB negatif gelen ve ALND yapılmayan hastalarda 46 aylık ortalama takip sonrasında hiçbir hastada aksiller nüks izlenmemiştir.⁴⁹

Goyal ve ark'ın 2005 yılında yayınladıkları çalışmada çıkartılan lenf nodu sayısına göre yanlış negatiflik oranı tek lenf nodu çıkartılanlarda %10.3 ve daha fazla lenf nodu çıkartılanlarda ise %1 olarak saptanmıştır.⁵⁰

Tablo 1. Meme Kanseriinde Selektif Sentinel Lenfadenektomi Literatür Özeti

Çalışma	Hasta Sayısı	Görüntüleme Tekniği	Sensitivite (%)	Tanı Doğruluğu (%)	Yanlış Sayısı	Negatifite (%)
Giuliano ve ark. (1994)	114	Blue Dye	88	95.6	5	6.5
Krag ve ark. (1993)	18	Tc	100	100	0	0
Veronesi ve ark. (1997)	160	Tc	95.3	97.5	4	5.1
Pijpers ve ark. (1997)	34	Tc	100	100	0	0
Neiweg ve ark. (1996)	22	Blue Dye	100	100	0	0
Schneenaum ve ark. (1996)	13	Blue Dye/Tc	75	92.3	1	10
Guenther ve ark. (1997)	103	Blue Dye	90.3	97.1	3	4.2
Giuliano ve ark. (1997)	100	Blue Dye	100	100	0	0
Borgstein ve ark. (1998)	104	Tc	97,8	99	1	1.7
Barnwell ve ark. (1998)	38	Blue Dye/Tc	100	100	0	0
O'Hea ve ark. (1998)	55	Blue Dye/Tc	86.9	94.5	3	9.4
Cox ve ark. (1998)	167	Blue Dye/Tc	98.1	99.4	1	0.9

2.3.3 Meme Kanserinde Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi için Hasta Seçimi

İnvaziv kanseri bulunan ve klinik olarak aksiler hastalığı bulunmayan meme kanseri hastaları sentinel lenf nodu biyopsisi için adaylardır. Palpabl aksiler nodlar veya aksiler ultrason ile şüpheli olarak değerlendirilen lenf nodları ilk olarak ince iğne aspirasyon biyopsisi ile değerlendirilmelidir.

Tablo 2. Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi Endikasyonları ve Mutlak-Rölatif Kontrendikasyonları

Endikasyonlar

Klinik olarak aksilla negatif T1-T2 tümörler

Mastektomi uygulanacak DCIS'li hastalar

Klinik olarak aksilla negatif erkek meme kanseri

Neoadjuvant kemoterapi öncesi

Mutlak Kontrendikasyonlar

Klinik olarak tutulum gösteren ve İİABx ile doğrulanmış pozitif lenf nodları

Enflamatuvar karsinom

Rölatif Kontrendikasyonlar

T3 ve T4 tümörler

Multisentrik ve multifokal meme kanseri (Sentinel lenf nodu biyopsisinin etkinliği tam olarak belirlenmemiştir)

Aynı memeye daha önce kanser nedeniyle koruyucu meme cerrahisi yapılması

Daha önce yapılan aksiler cerrahi

Geçirilmiş meme rekonstrüksiyon ameliyatı

Neoadjuvant kemoterapi sonrası

Kullanılan boyalara, radyokolloid maddelere veya human albümine alerji

Gebelik (Alerjik reaksiyonlar nedeni ile blue dye kontrendikedir. Metilen mavisi ile ilgili bir çalışma yoktur. Tc99 güvenli gözükmeyle birlikte bazı cerrahlar tarafından kuşkulu bulunmaktadır)

Sentinel lenf nodu biyopsisinin ilk tanımlandığı yıllardan itibaren belirlenen endikasyonları genişlemiş ve mutlak olarak görülen bazı kontrendikasyonların ise bazı durumlarda kullanılabileceği görülmüştür. Örneğin ileri yaş, obezite sentinel lenf nodu

için engel değildir. Ayrıca başlangıçta tümör boyutu arttıkça ortaya çıkan tümör embolilerinin lenfatik akımı tıkayabileceği veya değiştirebileceği görüşü ile yanlış negatiflik oranlarının artacağı düşünülürken birkaç çalışmada büyük tümör boyutunda sentinel lenf nodunu yüksek bulma başarısı ve düşük yanlış negatiflik oranları gösterilmiştir.

DCIS tanısı bulunan hastalarda lenf nodu metastazı oldukça nadirdir. Bu kadar düşük bir oran için de rutin olarak sentinel nod biyopsisi yapmak gerekli değildir. Bununla birlikte, biyopsi ile DCIS tanısı alan hastaların mastektomi spesmenlerinde %10-38 oranında invaziv kanser odağı bulunmuştur. Bu nedenle DCIS nedeni ile mastektomi planlanan hastalarda eğer şüpheli veya kanıtlanmamış invazyon alanı mevcut ise sentinel nod biyopsisi uygulanmalıdır.^{51,52,53,54}

Tanı amaçlı yapılan eksizyonel biyopsilerde meme lenfatik akımının bozulacağı ve sentinel nodu bulma işleminin güçleşeceği doğrudur. Ancak enjeksiyon sayısı, hacim ve uygulama tekniklerinde yapılan değişiklikler ile bu güçlükler aşılmıştır. Son çalışmalarda eksizyonel biyopsi sonrası sentinel lenf nodunun yüksek oranda bulunabileceği gösterilmiştir.^{55,56,57}

Klinik olarak pozitif aksiller lenf nodu SLNB için kontrendikasyondur. Tümör hücreleri lenf damarlarını infiltre edeceği için radyokolloid veya mavi boyanın geçişi mümkün olmayacaktır. Bu da gerçek SLN ayırt edilmesine engel olacak ve yanlış negatif sonuçların doğmasına yol açacaktır. Bununla beraber şüpheli aksiller lenf noduna sahip olan hastalara aksiller ultrasonografi ve ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılarak bilgi edinilebilir ve sonuca göre planlama yapılabilir. Eğer İİABx sitolojisi negatif gelir ise bu hastalara SLNB uygulanabilir. Ancak bu işlem sırasında boya veya radyokolloidi almış olmasa da şüpheli palpabl lenf nodu çıkarılmalıdır.^{58,59}

Meme kanserli gebe kadınlarda SLNB'nin rolü kesin değildir. İşlem sırasında verilen radyoaktif madde fetüse zarar verebilir. Ayrıca gebelik sırasında memenin lenfatik yolları değişebilir. Son zamanlardaki çalışmalarda lenfatik haritalama yapmak için kullanılan radyokolloidin fetüse etki edeceği radyasyon dozu çok düşük

olduğundan bunun SLNB'ne engel teşkil etmemesi gerektiği ileri sürülmektedir. Bu doz çok düşük olsa bile 30 haftalık gebelik süresinin altındaki kadınlara fetal organogenez dönemi olduğu için teklif edilmemelidir. Mavi boya olarak lymphazurin (isosülfan mavisi) gebe kadınlarda test edilmemiştir. Bu nedenle kullanılmamalıdır. Radyoaktif maddenin küçük bir kısmı sütle atılacağı için laktasyondaki kadına yapılırsa bu işlemde sonra bebek birkaç gün emzirilmemelidir.^{58,59}

Daha önce geçirilmiş aksiller cerrahiden sonra SLNB'nin yapılması yeterince değerlendirilmemiştir. Port ve ark SLNB başarısızlık oranlarını aksiller cerrahi geçirmeyenlerde %5 bulmalarına karşılık geçirenlerde %25 olarak bulmuşlardır. Memorial Sloan Kettering Kanseri Merkezinde daha önce aksiller diseksiyon yapılan hastalarda SLNB'ni ayırt etme ve yanlış negatiflik oranlarını araştıran bir çalışma yapılmıştır. Primer hastalarda SLN ayırt etme oranları %94-97, yanlış negatiflik oranı %4-5'tir. Ancak ikincil işlem yapılan hasta grubunda daha önce 10 veya daha fazla lenf nodu çıkarılmış ise başarı oranı %87'ye, 10'dan fazla lenf nodu çıkarılmış ise %44'e indiğini görmüşlerdir. Daha önce fazla sayıda lenf nodu çıkarılmış hastalarda SLNB'nin başarısı düşüktür.^{58,59}

Memenin üst ve lateral kısmından aksillaya doğru ilerleyen lenfatikler redüksiyon mamoplastisinden veya meme implant uygulama işlemlerinden sonra çoğunlukla hasar görmemektedir. Ancak bu konuyu değerlendiren yeterli çalışmalar elde edildikten sonra bu grup hastalarda SLNB'nin uygulanırılığı kesinlik kazanacaktır. Eğer bu hastalara SLNB yapılacak ise ameliyat öncesi lenfosintigrafi de eşlik etmelidir.⁵⁹

2.3.4 Sentinel Lenf Nodu Görüntüleme Teknikleri

Vital Boyalar

Günümüzde intraoperatif süreçte sentinel lenf nodunu saptamak için iki ana yöntem kullanılmaktadır. Bunlardan ilki operasyon başında çeşitli miktarlarda ve çeşitli alanlara enjekte edilen vital boya yöntemi, diğeri ise radyoizotop maddelerin kullanıldığı lenfosintigrafi yöntemidir. Günümüzde yaygın olarak aksillası klinik olarak

negatif olan hastalarda bu iki yöntem ya ayrı ayrı ya da kombine olarak kullanılmaktadır.

Sentinel lenf nodu biyopsisinde en çok kullanılan boyalar izosulfan mavisi, patent mavisi ve metilen mavisidir. Bunun dışında indigokarmen ve indosiyanin yeşili de kullanılmaktadır. İzosulfan mavisi lenfatiklerde proteine bağlı olarak taşınır. FDA tarafından %1'lik Lymphazurin (US, surgical corp. Nonvalk, CT) adıyla lenfanjiografi için ilk onay alan boyadır. SLN biyopsilerinde en çok kullanılan vital boya izosulfan mavisidir. %1'lik metilen mavisi buna alternatif olarak kullanılmaktadır. Her iki boyayı karşılaştıran çalışmalarda benzer sonuçlar elde edilmiştir. Ayrıca metilen mavisi izosulfan mavisine göre daha ucuzdur. Metilen mavisi plazma proteinlerine bağlanmaz ve allerjik reaksiyonlar daha az görülmektedir. İzosulfan mavisi uygulandıktan sonra görülen en önemli komplikasyon basit döküntüden anaflaktik reaksiyona kadar değişebilen allerjik reaksiyonlardır. Literatürde %0,1-1,1 arasında değişen oranlarda allerjik reaksiyon görülmüştür.^{60,61,62,63}

Metilen mavisi intradermal yapıldığında ciltte nekroza yol açabilmektedir. Bu nedenle yüzeysel enjeksiyonlardan kaçınılması önerilmektedir. Mastektomi yapılacak hastalarda eksize edilecek cilt bölümüne intradermal enjeksiyonlar yapılabilir.^{63,64}

Her iki boya da pulse oksimetrede dalga boyunu etkileyerek oksijen satürasyonunda gerçek olmayan değişikliğe yol açmaktadır. Metilen mavisi ile değişiklik daha az görülmektedir. Oksijen satürasyonunun yakın takip edilmesi gereken hastalarda bu durum göz önünde bulundurulmalıdır.⁶⁵

Lenfosintigrafi ve Radyofarmasötikler

Lenfosintigrafi, planlanan cerrahi işlemten önce sentinel lenf nodunun lokalizasyonunu göstermek amaçlı bölgesel olarak enjekte edilen radyofarmasötik maddelerin fizyolojik lenf akımı ile lenf nodlarına taşınmasını gösteren bir görüntüleme yöntemidir. İlk defa 1953 yılında Sherman tarafınca kullanılmıştır.⁶⁶ Bu görüntülemenin yanda bir gama prob yardımı ile sentinel lenf nodunun saptanmasında da kullanılabilir.

Literatürde %36-98.7 arasında değişen bir lenfosintigrafi başarı oranı bildirilmiştir. Bu başarı oranı kullanılan ajana, enjeksiyon şekline, doza ve enjeksiyon ile görüntü alma arasında geçen süreye bağlı olabilir. Kolloidlerin lenf yollarında ilerleme hızı ve yol almaları partikül boyutları ile yakından ilişkilidir.⁶⁷ Genelde büyük kolloid partikülleri (> 500 nm) kapiller membranlara güçlükle penetre olurlar ve lenf yollarında ilerlemeleri olanaksızdır. Daha küçük partiküller (< 5 nm) ise lenf yollarında rahatça ilerleyerek hızla lenf nodlarına ulaşırlar. Lenf nodlarının pinositoz özelliğinden yararlanarak görüntülenebilmesi için en ideal partikül çapının 15-45 nm civarında olması tavsiye edilmektedir. Hızlı ilerleme yeteneğine sahip radyofarmasötikler nükleer tıp kliniğinde yapılan görüntüleme işleminden sonra operasyona kadar geçecek sürenin uzaması halinde radyoaktif maddenin daha distaldeki lenf nodlarına geçerek cerrahı yanıltabilir. Yavaş hareket eden radyofarmasötiklerin de bazen enjeksiyon yerinden daha ileri geçmediği görülebilir. Ortalama 80 nm partikül çapı kullanıldığında varsayılırsa, görüntüleme ile operasyon arasındaki optimal sürenin 2 saat civarında olacağı söylenebilir.

Tümör boyutu, hastanın yaşı ve şişmanlık lenfosintigrafide SLN gösterilmesini olumsuz yönde etkilemektedir. Büyük tümörlerde lenfatiklerin ve primer lenf nodunun yaygın tümör infiltrasyonu SLN'na radyokolloidin göçünü azaltabilir veya tamamen engelleyebilir. Yaşlı kadınlarda intralenfatik hidrostatik basınç azaldığı için nodun içine haritalama ajanının gidişi azalabilir. Ayrıca ajan noda gitse bile nodun yağ ile yer değiştirmesi nedeniyle sinüzoidal mesafe sınırlı olduğundan konsantre olamayabilir.⁶⁸

Sentinel Lenf nodu biyopsisinde kullanılan radyofarmasötikler şunlardır:

KOLLOİDAL ALTIN 198: İlk kullanılan ajandır. 3-5 nm arasında partikül çapına sahiptir. Radyasyon güvenliği nedeniyle günümüzde rutin olarak kullanılmamaktadır.

Tc-99m ANTİMON TRİSÜLFİD KOLLOİD: Lenfosintigrafi için kullanılmış ilk Tc işaretli ajandır. 3-25 nm arası partikül çapına sahiptir.

Tc-99m NANOKOLLOİD: Tc-99m ile işaretli bir albümin kolloididir. %95'inin çapı 80 nm'den küçüktür. Klinikte en yaygın kullanılan ajandır.

Tc-99m ALBÜMİN KOLLOİD PARTİKÜLLERİ: Tc-99m işaretli mikroagregat veya makroagregat albümindir. Nispeten büyük partikül çaplarına sahip olduklarından (5-100 nm) lenfatik haritalamada çok başarılı değillerdir. Günümüzde dolaşım sistemi hastalıklarını ve akciğer embolisi tanısında kullanılmaktadır.

Tc-99m SÜLFÜR KOLLOİD: Amerika'da en çok kullanılan ajandır. Partikül çapı 10-10000 nm arasındadır. Bu yüzden filtre edilerek 10-25 nm çaplı partiküller elde edilerek kullanılır.⁶⁹

Tc-99m KALAY KOLLOİD: Hazırlanma esnasında ısıtma gerektirmeyen gayet pratik bir ajandır. Tc-99m sülfür kolloid yerine aynı amaçla kullanılabilir. Partikül çapı 30-150 nm arasında değişir.

2.3.5 Sentinel Lenf Nodu Biyopsi Teknikleri

Giuliano ve arkadaşları blue dye tekniği kullanarak %96 kadar mükemmel bir sentinel nod bulma oranı gösterse de diğer birçok çalışmada toplam sentinel nod saptama oranı %80'dir. Radyoizotop ve preoperatif lenfosintigrafi kullanarak sentinel nod bulma oranları %95'e kadar arttırılabilir. Bununla birlikte ilk çalışmalarda radyoizotopun peritümöral enjeksiyonu, intraoperatif sentinel nod bulunmasında, peritümöral enjeksiyon alanının "direkt parlama etkisi" nedeni ile özellikle üst dış kadranda tümörlerinde teknik problemler yaratmıştır. Bu nedenle direkt parlama etkisini azaltmak ve sentinel nodun lokalizasyonunu daha net bulmak adına enjeksiyon alanlarının iyileştirilmesi düşünülmüştür. Günümüzde araştırmacılar arasında partikül boyutu, enjeksiyon zamanı, enjeksiyon hacmi, preoperatif lenfosintigrafi tekniği ve mavi boya veya radyoizotop seçimi açısından bir standardizasyon bulunmamaktadır.

Veronesi ve ark. 1997 yılında sunkutanöz enjeksiyon yöntemi ile %98 başarı oranı kaydetmişlerdir.⁷⁰ Borgstein ise tümör lokalizasyonundan bağımsız olarak ilk defa blue dye'ı memenin subareolar bölgesinde intradermal olarak enjekte etmiştir.

Böylece çalışmasında ilk defa intradermal yol kullanılarak meemenn parankimal lenfatik sisteminin atlanması fikri açığa çıkmıştır.⁷¹ Parankimal lenfatik kanallar bir lenfatik ağ aracılığıyla kutanöz ve periareolar lenfatik kanallarla bağlantılı olduğundan, bu lenfatik ağın herhangi bir bölgesine enjeksiyon olasılıkla aynı sentinel lenf noduna drene olacaktır. Lenfatik kanallar kutanöz seviyede ve peritümöral alanda daha zengin olduğundan sentinel nodun bulunmasında intradermal ve perareolar enjeksiyonlar daha uygun olacaktır. Linehan ve ark. memenin dermal ve parankimal lenfatiklerinin çoğun hastada aynı sentinel lenf noduna drene olduğunu göstermiştir.⁷² Klimberg'de teknesyumun subareolar enjeksiyonunu, peritümöral enjekte edilen blue dye kadar etkili olduğunu göstermiştir.⁷³ Roumen hem peritümöral hem de intradermal enjeksiyon kullanmış ve cilt ile peritümöral enjeksiyonların birkaç istisna haricinde aynı aksiler sentinel lenf noduna gittiğini göstermiştir.⁷⁴

Meme tümörlerinde intradermal enjeksiyon, tümöre en yakın cilt izdüşümünden veya tümör kadranına uygun olarak areola çevresinden uygulanır. Memede parankimal lenf yollarının çoğu yüzeye doğru, intradermal aralığa drene olurlar. İntradermal enjeksiyonlar lenf ağının bu bölgede zengin oluşu nedeniyle ortaya atılmıştır. Gerçeten iyi bir intradermal enjeksiyon, kapiller sisteme kaçak riskini minimale indirdiğinden tercih edilebilir. Ancak bu yöntem uygulandığında olası bir mammaria interna drenajını gösterme şansı olmayacaktır.

Radyoaktif madde, memenin yüzeyine yakın ve orta kısmına lokalize olmuş tümörlerde subdermal, derin yerleşimli olanlarda ise peritümöral enjeksiyon ile uygulanması tercih edilmektedir. Subdermal veya subareolar enjeksiyonla aksiller SLN kolaylıkla bulunabildiğinden standart bir uygulama haline gelmektedir. Ancak santral veya iç kadran tümörlerde parasternal lenfatik yayılım olabileceği için mammaria internadaki SLN gösterilmek isteniyor ise peritümöral enjeksiyon tercih edilmelidir.^{52,75} Uygulayıcıların çoğu yumuşak doku içersinde uzun zaman görünür şekilde kalabileceği ve ender de olsa ciltte nekroz gibi sorunlar yaratabileceği için mavi boyanın subdermal veya intradermal uygulanmasını önermemektedir. Mavi boya daha çok peritümöral ya da subareolar olarak yapılmalıdır. Mavi boya peritümöral olarak tümörden 1cm uzaklıktan ve dört kadrandan toplam 4-5 ml olarak yada tek enjeksiyon subareolar

olarak verilir. Daha önce eksizyonel biyopsi yapılan hastalarda da biyopsi kavitesinin duvarlarına da yapılır. Dış kadran tümörlerinde enjeksiyondan 5 dakika sonra, iç kadran tümörlerinde ise 7-10 dakika sonra işleme başlanmalıdır. Radyokolloid enjeksiyonu ameliyat günü veya bir gün önce yapılabilir. Aynı gün yapıldığında aksiler eksplorasyondan 2-3 saat önce uygulanır.^{76,77}

Tablo 3. Farklı Enjeksiyon Tekniklerinin Rölatif Avantajları

İntraparankimal (peritümöral)	Konsept olarak, meme tümöründen sentinel noda kadar meme içi lenfatik yolağı tespit etmede en “saf” yöntemdir. İnternal mammarian lenf nodları daha kolay belirlenir.	Palpabl olmayan tümörler için zordur. Çoklu tümörlerde enjeksiyon alanı nereye yapılmalıdır? Üst dış kadran tümörlerde Tc-99m için “direkt parlama etkisi” görülür.
Dermal	Hızlı lenfatik alım Palpabl olamayan tümörlerde kolaydır ancak lezyonun üzerine işaretleme gerektirir.	Çoklu tümörlerde enjeksiyon alanı nereye yapılmalıdır? Ciltte mavi iz bırakır Metilen mavisi ile nekroz riski yaratır İnternal mammarian nodların tanımlanması zordur.
Subareolar veya periareolar	Hızlı lenfatik alım Daha az parlama etkisi Çoklu meme tümörü vakalarında kullanılabilir. Tümör lokalizasyonunu bilmeye gerek yoktur. Olasılıkla daha fizyolojiktir ve embriyolojik lenfatik sistem gelişimine dayanır.	“Mavi meme” sendromu Metilen mavisi ile nekroz riski yaratır İnternal mammarian nodların tanımlanması zordur.

2.3.6 Non-palpabl Meme Kanseriinde Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi

Nonpalpabl meme kanserlerinin görülme sıklığı %15-25 arasındadır. Bu grupta aksiler metastaz insidansı da düşüktür (%10-27).

Palpe edilemeyen lezyonlarda standart teknik tel rehberliğinde lokalizasyondur. Bu işlemin iğnenin kayması-çıkması, tel giriş yerinin teknik nedenlerle lezyona uzak

kalması, sert meme dokusu olanlarda lokalizasyonun zorluğu ve iğneden duyulan rahatsızlık gibi bazı komplikasyonları vardır.

1997’de Paganelli ve ark palpe edilemeyen meme lezyonlarında ROLL (Radioguided Occult Lesion Localisation) tekniğini tanımlamışlardır.⁷⁸ Ameliyattan 24 saat önce lezyon içine USG veya mamografi rehberliğinde Makroagregat Serum Albümini (MAA) enjekte edilerek ameliyatta gama prob yardımıyla eksizyon yapılır.

Başlangıçta ROLL palpe edilemeyen lezyonların lokalizasyonu ve eksizyonunda kullanılırken daha sonraları SLNB ile kombine edilerek kullanılmıştır. Bu teknik SNOLL (Sentinel Node + Occult Lesion Localisation) olarak adlandırılır.

SNOLL öncesi kanser tanısının İİAB veya kalın iğne biyopsisi ile konulması tercih edilir. Öncesinde patolojik tanısı olmayan hastalarda ROLL eksizyon sonucu frozen çalışılabilir.^{79,80} Ameliyat öncesi tanısı olan invaziv meme kanserli hastalar en uygun hasta grubunu oluşturur.

Ameliyattan 24 saat önce Tc-99m MAA ile lezyon işaretlenir. Ameliyattan 2 saat önce de Tc-99m nanokolloid veya Tc-99m sülfür kolloid intradermal veya subdermal uygulanarak gama prob yardımıyla lezyon eksize edilir ve sentinel lenfadenektomi yapılır. Yapılan çalışmalarda bu teknik ile daha yüksek oranda cerrahi sınır negatifliği sağlandığı bildirilmiştir.^{81,82}

DCİS’da immünohistokimyasal inceleme ile aksilla metastazı oranı %0-16 arasında bildirilmektedir. Büyük çaplı (>5 cm), yüksek grade tümörü olan hastalarda veya mastektomi yapılacak DCİS’lu hastalarda SLNB yapılması önerilmiştir. Mastektomi sonrası hastalarda invaziv bir odak çıkarsa (>5 cm ve high grade tümörlerde %15) SLNB yapma olanağı ortadan kalkacağı için bu hastalarda mastektomi esnasında SLNB yapılması önerilmiştir.⁸³

2.3.7 Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi Komplikasyonları

Sentinel lenf nodu biyopsisinin morbiditesi aksiler lenf nodu diseksiyonundan oldukça düşüktür ancak tamamen komplikasyonsuz bir teknik olduğunu söylemek doğru değildir. Birçok cerrah sentinel lenf nodu biyopsisi sonrası lenfödem olmayacağını düşünür ancak lenfödem oranlarının %1-7 arasında değiştiği bildirilmiştir. Üst dış kadran tümörleri, obezite, postoperatif dönemde travma veya enfeksiyon lenfödem riskini arttırmaktadır.

Seroma ve enfeksiyon diğer olası komplikasyonlardır. Profilaktik antibiyotik kullanımı ile enfeksiyon riski azaltılabilir. Semptomatik seroması olan hastalar ise iğne aspirasyonu ile kolaylıkla tedavi edilebilir. Asemptomatik vakalar ise çoğunlukla kendiliğinden iyileşir ancak bu durum birkaç hafta sürebilir. Hematom oluşumu da mümkündür ancak nadir görülür.

İnternal kostobrakial sinirin irritasyonu ile geçici bir duyuşal nöropraksi ortaya çıkabilir. Bunun yoğunluğu uyuşukluktan disesteziye kadar çıkabilir. Hastalar sıklıkla kaşıma ile geçmeyen bir karıncalanmadan şikayet eder. Hastalara bu durum geçici olacağı telkin edilmelidir.

Cerrahi işlemin yanı sıra kullanılan vital boya veya radyoizotopa karşı alerjik reaksiyon da gelişebilir. İzosülfan mavisinde alerjik reaksiyon olasılığı daha yüksektir. Longnecker %1'lik izosülfan mavisinin 0.5 ml'lik enjeksiyonu ile anaflaktik şok gelişen bir olgu bildirmiştir.⁸⁴ Montgomery ve arkadaşlarının bir çalışmasında 2392 hastanın 39'unda (%1.6) alerjik reaksiyon gözlemlenmiştir.⁶¹

3. MATERYAL METOD

Bu prospektif çalışma, Şubat 2006 – Mart 2010 tarihleri arasında Ankara Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi 5. Genel Cerrahi Kliniğine başvuran 287 meme kanseri hastası alınarak yapıldı. Çalışmada meme kanseri nedeni ile operasyon planlanan hastalarda intraoperatif sentinel lenf nodu saptanması amaçlı üç farklı yöntem uygulanarak sentinel lenf nodu bulma oranları değerlendirildi.

3.1. Çalışma Modeli

Çalışmada üç ayrı sentinel lenf nodu biyopsisi yönteminin uygulandığı üç farklı grup oluşturuldu. Genel olarak tüm gruplarda ve ayrı ayrı her bir yöntemin sentinel lenf nodu bulmadaki başarı oranları hesaplandı. Sentinel lenf nodu bulmadaki bu başarı oranları, hasta yaşı, hastanın menapozal durumu, tümörün memedeki yerleşim yeri ve çapı, tümör grade'i, tanı amaçlı yapılan ilk biyopsinin şekli ve hastanın neoadjuvan kemoterapi alıp almaması açısından değerlendirildi. Ayrıca preoperatif dönemde klinik muayene ve yüzeysel aksiler ultrasonografi ile aksiler lenf nodu değerlendirilmesi yapılarak sentinel lenf nodu bulma başarı oranları ile karşılaştırıldı.

3.2. Hastalar

Çalışma meme kanseri tanısı alan ve bu nedenle ya meme koruyucu cerrahi ya da modifiye radikal mastektomi planlanan, yaşları 26 ila 79 arasında değişen 287 hastada yapıldı. Tek başına metilen mavisi tekniği uygulanan hastalar Grup I'de, tek başına radyokolloid madde uygulanan hastalar Grup II'de, hem metilen mavisi hem de radyokolloid madde uygulanan hastalar ise Grup III'de toplandı. Hastalar yaş, menapozal durum, tümör çapı, tümör grade'i, ilk biyopsi yeri, ilk biyopsi şekli, neoadjuvan olup olmaması ve tümör evreleri düşünülmeden gruplara tesadüfi olarak seçildi. Çalışmaya sentinel lenf nodu endikasyonlarından bağımsız olarak, meme kanseri nedeni ile operasyon planlanan tüm hastalar alındı.

Hastaları patolojik tanıları preoperatif dönemde eksiyonel biyopsi, insizyonel biyopsi , tru-cut biyopsi ya da ince iğne biyopsi yöntemleri ile konuldu. Tanı konulan hastalar yatırılarak uzak metastaz taramaları yapıldı ve hastanın da görüşü alınarak

yapılacak cerrahi teknik belirlendi. Lokal ileri hastalar ise neoadjuvant gruba alınarak uygulanan kemoterapi tedavisi sonrası klinik yanıt alındıktan sonra uygulanacak operasyon planlandı. Bu arada hastaların yaşı, menapozal durumları, ilk tanı konulan biyopsi yöntemleri, tümörün memedeki lokalizasyonu, tümör boyutu, tümör grade'i, tümör evresi ve hastanın neoadjuvan olup olmadığı kaydedildi. Preoperatif dönemde hem klinik muayene hem de yüzeysel aksiler ultrasonografi ile aksillanın durumu belirlendi. Evre IV olup uzak metastazı bulunan ve operasyon düşünülmeyen hastalar çalışmaya alınmadı.

3.3. Sentinel Lenf Nodu Lokalizasyonu ve Cerrahi Teknik

Intraoperatif sentinel lenf nodunun belirlenmesinde bahsedilen üç farklı yöntem kullanıldı ve hastaların hepsi genel anestezi altında opere edildi.

Sadece metilen mavisi uygulanan grup I'de %1'lik 10 cc metilen mavisi solüsyonu hasta anestezi aldıktan hemen sonra, cerrahi işlem başlamadan önce, meme kanseri tanısı alınan memede hem periareolar hem de peritümöral olarak uygulandı. Tüm uygulamalar subdermal olarak yapıldı. Daha önce eksiyonel biyopsi yapılan hastalarda ise biyopsi kavitesinin etrafına enjeksiyon yapıldı ve boyanın poş içerisine verilmemesine özen gösterildi. Enjeksiyonu takiben yaklaşık on dakika boyunca memeden aksillaya doğru masaj yapılarak lenfatik akımın hızlanması sağlandı. Ardından modifiye radikal mastektomi yapılan hastalarda mastektomi kesisinin aksiler köşesinde, meme koruyucu cerrahi yapılan hastalarda ise aksillada kıl çizgisine paralel yapılan keside cilt ve cilt altı geçilerek aksiler doku içinde ince diseksiyonlar ile mavi ile boyanmış lenf nodu veya nodları arandı. Saptanan mavi boyalı nodlar birden fazla ise nodların hepsi çıkarıldı. çıkarılan mavi boyalı lenf nodları sentinel lenf nodu olarak frozen incelemesi için patoloji laboratuvarına gönderildi.

Şekil 9. Subareolar Metilen Mavisi Enjeksiyonu



Şekil 10. Peritümöral Metilen Mavisi Enjeksiyonu



Sadece radyokolloid madde kullanılan grup II’de 1 mCi Tc-99m nanokolloid, operasyondan yaklaşık 4-12 saat önce, aynı merkezin nükleer tıp bölümü tarafınca peritümöral ve/veya intradermal olarak uygulandı. Hastaların tümüne preoperatif lenfosintigrafi çekilerek sentinel lenf nodunun aksillada tutulup tutulmadığı gösterildi. Radyoaktif madde verilen hastalarda gama prob yardımıyla aksiler bölgede cilt üzerinden en yüksek radyoaktivitenin ölçüldüğü yerin iz düşümüne kesi yapılarak cilt cilt altı geçildi. Modifiye radikal mastektomi yapılan hastalarda ise yine mastektomi kesisinin aksiler köşesinden aksillaya ulaşıldı. Aksilla gama prob ile taranarak aktivite tutan lenf nodu veya nodları tespit edildi. Radyoaktif tutulum gösteren nodların tümü eksize edilerek frozen inceleme amaçlı patoloji bölümüne gönderildi.

Her iki tekniğin kombine olarak kullanıldığı grup III’de aksiler bölgede hem metilen mavisi ile boyalı hem de radyoaktif tutulum gösteren lenf nodları eksize edilerek patoloji bölümüne gönderildi.

Şekil 11. Gama Probe



Şekil 12. Gama Probe ile Sentinel Lenf Nodu Lokalizasyonu



Her üç yöntemde de sentinel lenf nodu bulma oranları kaydedilerek daha önceden kaydı tutulan hastanın yaşı, menapozal durumu, tümörün memedeki yerleşim yeri, tümör çapı, tümör grade'i, ilk biyopsinin şekli ve hastanın neoadjuvant olup olmaması durumları ile karşılaştırıldı. Her üç yöntemin başarı oranları ve bu oranlara etki eden faktörler değerlendirildi.

3.4. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 16.0 programı kullanıldı. Karşılaştırma yapılacak gruplar arasındaki farkın belirlenmesi için varyans analizi (One-Way ANOVA) testi yapıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanısıra niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi ve Fisher's Exact Ki-Kare testi; iki yüzde arasındaki farkın önemlilik

testi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4.BULGULAR

Şubat 2006 – Mart 2010 tarihleri arasında meme kanseri nedeni ile opere edilen toplam 287 hasta çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan hastaların hepsi kadındı. Hastalar üç farklı sentinel lenf nodu bulma tekniği uygulanan üç gruba tesadüfi şekilde alındı. Sadece metilen mavisi uygulanan gruba Grup I (n=170), sadece radyokolloid madde uygulanan gruba Grup II (n=53) ve kombine (her iki tekniğin beraber uygulandığı grup) gruba Grup III (n=64) adı verildi.

Hastaların yaşları 26 ve 79 arasında değişiyordu ve ortalama yaş 50.2 idi. Hastaların %14,9'u (n=43) 40 yaşın altında, %37,9'u (n=109) 40-50 yaş arasında ve %47'si (n=135) 50 yaş ve üzeriydi. Gruplar arasında yaş dağılımı açısından istatistiksel farklılık yoktu.

Çalışmaya katılan hastaların 139'u (%48.4) premenapozal, 148'i ise (%51.6) postmenapozaldi. Gruplar arasında postmenapozal ve premenapozal hasta dağılımı açısından anlamlı farklılık izlenmedi.

Preoperatif dönemde hastaların 215'inin (%74,9) tanısı eksizyonel biyopsi ile konulurken 32'inin (%11,1) tanısı insizyonel biyopsi, 24'ünün (%8,3) tru-cut biyopsi, 16'sının ise (%5,5) ince iğne aspirasyon biyopsisi ile tanısı konulmuştur. Gruplar arasında preoperatif biyopsi şekli açısından dağılım birbirinden çok az farklıdır ($p=0,048$)

Meme kanseri tanısı konulan hastaların 210'unda (%73,1) tümör üst dış kadranda yerleşiyordu. Diğer lokalizasyonlar ise sırasıyla 34 hastada (%11,8) üst iç kadranda, 23 hastada (%8) alt dış kadranda ve 20 hastada (%6,9) alt iç kadranda tümörüydü. Tümörlerin memedeki lokalizasyonuna göre her grup arasında dağılım birbirine benzerdi.

Postoperatif patoloji sonucu ile birlikte değerlendirildiğinde çalışmaya alınan hastaların 73'sinde (%25,4) T1 tümör, 165'inde T2 tümör (%57,4), 28'sinde (%9,7) T3 ve 21'inde (%7,3) T4 tümör mevcuttu. Sadece T1-2 ve 3 tümörler ele alındığında gruplar arasında tümör çapına göre dağılım açısından anlamlı farklılık yoktu. T4 tümörü bulunan ve neoadjuvant gruba alınan 21 hastanın tümünde sentinel lenf nodunu bulmak için metilen mavisi tekniği uygulandı.

Hastaların 56'sında (%19,5) grade I tümör bulunurken, 140'ında (%48,7) grade II ve 91'inde (%31,7) grade 3 tümör mevcuttu. Gruplar arasında tümör grade'i açısından farklılık izlenmedi.

Tablo 4'te hastaların karakteristik özellikler ve gruplara göre bu özelliklerin dağılımları sunulmuş ve p değerleri belirtilmiştir.

Tablo 4. Hastaların Karakteristik Özellikleri ve Gruplara Göre Dağılımları

	Grup I (170) n(%)	Grup II (53) n(%)	Grup III (64) n(%)	Toplam (287) n(%)	P değeri
Yaş					
Yaş<40	26(15,2)	8(15)	9(14)	43(14,9)	0,969
40≤Yaş<50	65(38,2)	18(33,9)	26(40,6)	109(37,9)	
Yaş≥50	79(46,4)	27(50,9)	29(45,3)	135(47)	
Menapoz					
Premenapozal	81(47,6)	26(49)	32(50)	139(48,4)	0,739
Postmenapozal	89(52,3)	27(50,9)	32(49)	148(51,5)	
Biyopsi Türü					
Eksizyonel	125(73,5)	37(69,8)	53(82,8)	215(74,9)	0,048
İnsizyonel	26(15,2)	1(1,8)	5(7,8)	32(11,1)	
Tru-cut	8(4,7)	11(20,7)	5(7,8)	24(8,3)	
İnce iğne aspirasyon	11(6,4)	4(7,5)	1(1,5)	16(5,5)	
Tümör Lokalizasyonu					
Üst dış kadran	121(71,1)	39(73,5)	50(78,1)	210(73,1)	0,474
Üst iç kadran	21(12,3)	8(15)	5(7,8)	34(11,8)	
Alt dış kadran	14(8,2)	2(3,7)	7(10,9)	23(8)	
Alt iç kadran	14(8,2)	4(7,5)	2(3,1)	20(6,9)	
Tümör Çapı					
T1	44(25,8)	15(28,3)	14(21,8)	73(25,4)	0,008
T2	91(53,5)	36(67,9)	38(59,3)	165(57,4)	
T3	15(8,8)	2(3,7)	11(17,1)	28(9,7)	

T4	21(12,3)	0(0)	0(0)	21(7,3)	
Tümör Grade'i					
Grade1	34(20)	11(20,7)	11(17,1)	56(19,5)	0,765
Grade2	84(49,4)	26(49)	30(46,8)	140(48,7)	
Grade3	52(30,5)	16(30,1)	23(35,9)	91(31,7)	
Neoadjuvant					
Evet	21(100)	0(0)	0(0)	21(100)	-
Hayır	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	

Tüm hastalar ele alındığında, her üç yöntem ile birlikte sentinel lenf nodu bulma oranı %83.3'tür. Her üç yöntem ile 287 hastanın 239'unda en az 1 tane sentinel lenf nodu bulunurken 48 hastada (%16,7) sentinel lenf nodu tespit edilememiştir. Yöntemlere göre ayrı ayrı değerlendirildiğinde ise grup I'de (tek başına metilen mavisi verilen grup) başarı oranı %80 (170 hastada 136), grup II'de (tek başına radyokolloid verilen grup) başarı oranı %84,9 (53 hastada 45) ve grup III'de (kombine verilen grup) başarı oranı %90,6 (64 hastada 58) olarak tespit edilmiştir.

Tablo 5. Gruplara Göre Sentinel Lenf Nodu Bulmada Başarı Oranları

	Grup I (170) n(%)	Grup II (53) n(%)	Grup III (64) n(%)	Toplam (287) n(%)
SLN Bulundu	136(80)	45(84,9)	58(90,6)	239(83,3)
SLN Bulunamadı	34(20)	8(15)	6(9,3)	48(16,7)

İstatistiksel olarak ele alındığında tek başına metilen mavisi tekniği ile tek başına radyokolloid kullanılan teknikler arasındaki fark anlamlı değildir ($p=0,425$). Aynı şekilde tek başına radyokolloid kullanılan teknik ile kombine teknik arasındaki fark ta anlamlı değildir ($p=0,343$). Teknikler arasında tek başına metilen mavisi kullanılan yöntem ile kombine yöntem arasında istatistiksel fark elde edilmiştir ($p<0,05$).

Yaş açısından değerlendirildiğinde 40 yaş altı grupta toplamda sentinel nod bulma başarı oranı %79 ($n=34$), 40-50 yaş arasında %83,4 ($n=91$) ve 50 yaş üstünde %84'tür ($n=114$). Toplamda yaş ile birlikte başarı yüzdesi artıyor gibi gözükse de tek yönlü analiz yapıldığında gruplar arasında yaşa göre sentinel lenf nodu bulma başarı oranlarında herhangi bir fark izlenmemiştir ($p=0,72$).

Hastaların menapozal durumu ele alındığında toplamda premenapozal hastaların %84'ünde (n=117), postmenapozal hastaların ise %82.4'ünde (n=122) sentinel lenf nodu bulma başarı oranları izlenmiştir. Bu oranlar tüm kadınlardaki başarı oranları ile benzerdir ve gruplar arasında menapozal duruma göre sentinel lenf nodu bulma başarı oranlarında herhangi bir fark izlenmemiştir (p=0,242).

Memede kitle nedeni ile başvuran hastalarda tanı amaçlı biyopsi için dört farklı yöntem kullanılmış ve bu yöntemler sonrasında sentinel lenf nodu bulma oranları değerlendirilmiştir. 287 hastalık çalışmada ilk olarak eksizyonel biyopsi ile tanı alan hastaların %83,7'sinde (n=180), insizyonel biyopsi yapılanların %78,1'inde (n=25), tru-cut biyopsi yapılanların %83,3'ünde (n=20) ve ince iğne biyopsisi yapılanların %87,5'inde (n=14) sentinel lenf nodu bulunmuştur. Başarı oranları açısından değerlendirildiğinde insizyonel, tru-cut ve ince iğne biyopsisi yapılan hastalarda kombine yöntemin belirgin üstünlüğü mevcuttur. Ancak tek yönlü analizlerde, kullanılan saptama teknikleri arasında (Grup I-II-III) hastanın ilk biyopsi şekline göre sentinel lenf nodu bulma başarı oranlarında herhangi bir fark izlenmemiştir (p=0,064). İlk biyopsi şekline göre kullanılan yöntemlerin başarı oranları yüzde şeklinde Tablo 6'da sunulmuştur.

Tablo 6. İlk Biyopsi Şekline Göre Kullanılan Yöntemlerin Başarı Oranları

	Metilen Mavisi (Grup I)	Radyokolloid (Grup II)	Kombine (Grup III)
Eksizyonel biyopsi	%80,8	%86,4	%88,6
İnsizyonel biyopsi	%73	%100	%100
Tru-cut biyopsi	%75	%81	%100
İnce İğne biyopsisi	%90,9	%75	%100

Memede üst dış kadran yerleşimli tümörlerin %84,7'sinde (n=178), üst iç kadran tümörlerinin %70.5'inde (n=24), alt dış kadran tümörlerinin %82,6'sında (n=19) ve alt iç kadran tümörlerinin %90'ında (n=18) sentinel lenf nodu tespit edilmiştir. Üst dış kadran tümörleri için her üç yöntem arasında sentinel lenf nodu başarı oranları arasında

belirgin fark yoktur. Ancak memenin diğer bölgeleri ele alındığında kombine yöntemde başarı oranlarının yükseldiği görülmektedir. Tümörün memedeki lokalizasyonuna göre kullanılan yöntemlerin başarı oranları yüzde şeklinde Tablo 7’de sunulmuştur.

Tablo 7. Tümörün Memedeki Lokalizasyonuna Göre Kullanılan Yöntemlerin Başarı Oranları

	Metilen Mavisi (Grup I)	Radyokolloid (Grup II)	Kombine (Grup III)
Üst dış kadran	%83,4	%84,6	%88
Üst iç kadran	%57,1	%87,5	%100
Alt dış kadran	%71,4	%100	%100
Alt iç kadran	%92,8	%75	%100

Tümör boyutuna göre değerlendirildiğinde T1 tümörü bulunan hastalarda sentinel lenf nodu bulma başarı oranı %80,8 (n=59), T2 tümörlerde %86 (n=142) ve T3 tümörlerde %85,7’dir (n=24). Her tümör boyutunda da kombine kullanılan tekniğin tek başına metilen mavisi ve tek başına radyokolloid yöntemden üstün olduğu göze çarpmaktadır. (T1-2-3 tümörler için sırasıyla %93,3, %92,1 ve %90,9).

Tümör grade’i açısından ele alındığında ise Grade I tümörlerde sentinel nodu bulma başarı oranı %80,3 (n=45), Grade II tümörlerde %82,1 (n=115) ve Grade 3 tümörlerde %86,8’dir (n=79). Tümör grade’i arttıkça başarı oranının arttığı göze çarpmaktadır. Tek yönlü analizlerde ise grade’e göre üç yöntemde de sentinel lenf nodu bulma başarısı açısından istatistiksel fark gözlemlenmemiştir.

287 hasta içerisinde neoadjuvant gruba alınan (hepsi T4 tümör) 21 hasta mevcuttu. Bu hastaların hepsinde sentinel lenf nodunu bulabilmek için metilen mavisi tekniği kullanılmıştır. Neoadjuvant hastalarda sentinel nod bulma başarı oranı ise %66,6’dır ve bu oran genel toplamdan oldukça düşüktür.

Hastaların tümü preoperatif dönemde fizik muayene ve yüzeyel aksiler ultrasonografi ile değerlendirilmiş ve aksiler lenf nodu durumları kayıt edilmiştir. Buna

göre fizik muayene ile aksillası pozitif olarak saptanan 100 hastanın 82'sinde sentinel lenf nodu başarı ile saptanırken (%82), fizik muayene ile aksillası negatif olarak saptanan 187 hastanın 157'sinde (%83,9) sentinel lenf nodu başarı ile saptanmıştır. Bu oranlar birbirine oldukça yakındır. Ultrasonografi ile aksilla pozitif ve aksilla negatif hastalarda ise başarı oranları sırası ile %82,8 ve %83,1'dir.

5.TARTIŞMA

Çalışmada üç farklı sentinel lenf nodu saptama yöntemlerinin başarı oranları değerlendirilmiş ve bu oranlara etki edebilecek faktörler üzerinde durulmuştur. Çalışmaya alınan 287 hasta üç gruba ayrılarak ilk gruba metilen mavisi, ikinci gruba radyokolloid, üçüncü gruba da her iki madde birlikte verilmiş ve sentinel lenf nodu tespit oranları kaydedilmiştir. Buna göre tek başına metilen mavisi verilen grupta sentinel lenf nodu saptama başarı oranı %80 olarak bulunmuştur. Bazı araştırmacılar küçük partikül boyutu nedeni ile metilen mavisini sentinel nod saptamada uygun bir araç olarak görmezken⁸⁵ literatürde tam aksini belirten tatmin edici sonuçlar mevcuttur. Koller ve arkadaşları metilen mavisi ile %98⁸⁶, Simmons ve ark. %90⁸⁷, Chen ve ark. %75⁸⁸, Yu ve ark. %97,4⁸⁹, Nour A %91,1⁹⁰, Wang ve ark. %83,8⁹¹ başarı oranları bildirmişlerdir. Literatürde bu oranlar çoğunlukla %90 üzerinde olmakla birlikte %65-99 arasında değişmektedir. Bu araştırmadaki %80'lik sonuç literatüre uyum sağlamakla birlikte biraz düşüktür. Neoadjuvan gruba metilen mavisi uygulanmış olması ve bu grupta başarı oranının düşmesi, metilen mavisinin toplam başarı yüzdesini düşürmüş olabilir. Ayrıca literatürdeki çalışmaların çoğunluğunda T1-T2 ve aksilla negatif tümörler ele alınmıştır. Bu araştırmada ise opere edilen tüm meme kanserli hastaların çalışmaya alınmış olması bu sonucu etkilemiş olabilir.

Metilen mavisi ile uygulanan tekniğin cerrahı aksillada mavi ile boyalı lenf nodunu aramak için zaman harcatması ve uğraştırması sentinel lenf nodunu bulma işlemini basitleştirmek için farklı tekniklerin ortaya çıkmasına neden olmuştur. Radyokolloid maddeler ile beraber gama prob veya lenfosintigrafinin sentinel nod bulmada kullanılması ile sentinel nod tanımlanmasının başarı oranlarında bir artış olduğu literatürde göze çarpmaktadır. Bu araştırmada tek başına radyokolloid ile

sentinel nod bulma başarı oranı %84.9 olarak hesaplanmıştır (53 hastada 45). Bu oran literatürde göze çarpan değerler ile uyushmaktadır. Krag ve arkadaşları 18 hastalık çalışmalarında teknesyum 99m sülfür kolloid ve gama prob kullanarak %82'lik bir başarı oranı elde etmişlerdir.⁴⁰ Bu teknik vital boya kullanılan diğer yöntemlere göre daha kolay ve daha az zaman harcamayıcı gözükmektedir. Pijpers ve ark. 1997 yılında Teknesyum 99m kolloid albümin kullanarak %97.8'lik başarı oranına ulaşmışlardır.⁹² Bu çalışmada radyoaktif kolloidal maddeler kullanarak sentinel lenf nodu lokalizasyonunun vital boya yöntemlerine göre daha iyi ve kolay olduğu sonucuna varmışlardır. Aynı yıl Veronesi ve arkadaşlarının tek başına radyokolloid ile elde ettikleri oran ise %98'dir.⁷⁰ Gulec ve ark. ise yaptıkları çalışmada sadece Tc-99m-sülfür kolloid kullanarak %94'lük bir başarı oranı yakalamışlar ve sentinel nod bulma süresinin vital boyalara göre daha az olduğunu göstermişlerdir.⁹³ Dunnwald'un 93 hastalık çalışmasında ise başarı oranı %85'tir.⁹⁴ Teknik her ne kadar başarılı gözükse de literatürde çalışmalar arasında görülen oran farkları daha çok kullanılan radyoaktif maddeye, aktivitesine, enjeksiyon hacmine ve enjeksiyon yerine bağlıdır. Kullanılan radyokolloidal maddeye göre başarı oranları bir miktar değişse de bu oranlar gene de vital boyalara göre üstünlük sağlamaktadır.

Pijpers ve ark. 1995 yılında malign melanoma tanılı hastalarda hem vital boya hem de radyokolloid maddeyi kombine olarak kullanarak sentinel lenf nodu lokalizasyonunda başarı oranlarının arttırılabileceğini önermiştir.⁹⁵ Cox ve arkadaşları 1998 yılında meme kanserinde sentinel lenf nodu lokalizasyonu için yaptıkları guideline çalışmalarında bu öneriyi meme kanseri için de doğrulamışlardır. Çalışmalarında 466 hastanın 440'ında kombine yöntem ile sentinel lenf nodu saptamışlar (%94,4)⁹⁶ ve kombine yöntemin daha etkili olduğu sonucuna varmışlardır. Hill ise 1999 yılında bu araştırmada olduğu gibi üç gruba ayırdığı 500 hastada sadece blue dye, sadece izotop ve kombine yöntemler kullanarak sırasıyla %80, %85 ve %93'lük başarı oranları yakalamıştır.⁹⁷ Her iki yöntemi kombine etmenin sentinel lenf nodu lokalizasyonunda başarı oranını arttırdığı sonucuna varmışlardır. Bu oranlar, bizim oranlarımız ile örtüşmektedir. Liberman ve ark. ise kombine yöntem ile %91'lik başarı oranı yakalamışlar ve tek başına olan yöntemlere göre kombine yöntemin üstünlüğünü savunmuşlardır.⁹⁸

Araştırmada sentinel lenf nodu lokalizasyonunu etkileyebilecek faktörler üzerinde de durulmuştur. Buna göre gruplar arasında yaş, menapozal durum, ilk biyopsi şekli, tümör lokalizasyonu, tümör çapı ve grade'i ve hastanın neoadjuvant olup olmaması karşılaştırılmıştır. Yakın tarihte yapılan EORTC 10981-22023 AMAROS çalışmasında 2000 hasta çalışmaya alınmış ve uygun görülen 1953 hastaya sentinel lenf nodu biyopsisi yapılmıştır. Başarı oranını %97 olarak saptamışlardır. Kombine yöntemde başarı oranının tek başına kullanılan yöntemlere göre daha fazla olduğunu bir kere daha göstermişlerdir. Çalışmalarında bu başarı oranını etkileyen faktörlerin ise yaş, patolojik tümör boyutu, histoloji, uygulama yılı ve uygulanan metot olduğunu belirtmişlerdir.⁹⁹

Literatürde yaş arttıkça sentinel lenf nodu başarı oranının azaldığını belirten yayınlar mevcuttur. Buna göre McMasters ve arkadaşları 50 yaş üstünde,¹⁰⁰ Chakera ve ark. 56 yaş üzerinde¹⁰¹, Chagpar ve ark. ise 4151 hastalık çalışmalarında 60 yaş üzerinde başarı oranlarının belirgin olarak azaldığını göstermişlerdir. Yaş ile birlikte aksiler bölgede artan yağ dokusu lenfatik akımı azaltarak buna sebep olabilir¹⁰³ ayrıca lenf nodlarında da yaş ile birlikte artan yağ birikimi bu nodlara vital boya veya radyokolloid maddenin ulaşma kapasitesini de azaltabilir¹⁰⁴. AMAROS çalışmasında da aynı şekilde 70 yaş üzerindeki hastalarda başarı oranında belirgin düşme izlenmiş ancak en yüksek saptama oranı 50-69 yaş arasında görülmüştür. Bu araştırmada ise 50 yaş üzeri hastalarda başarı oranı genç hastalara göre fazla bulunmuştur. Bunun sebebi alınan yaş aralıklarının diğer çalışmalara göre farklı olması ve genç hasta popülasyonunun çalışmada sayı olarak az olması olabilir. Ayrıca vücut kitle indeksinin artmasıyla bu oranların değişebildiği bilinmektedir. Bu çalışmada ise hastaların vücut kitle indeksleri sorgulanmamıştır. İstatistiksel analiz sonucunda ise gruplar arasında yaşa göre saptama oranlarında herhangi bir farklılık izlenmemiştir.

Yaştaki artış ile beraber sentinel bulma oranlarında azalma olduğu menapozal durum ile de belirtilebilir. Yaş ile beraber lenfatik akımın azalması ve aksiler yağ dokunun artması hastanın menapozal durumu ile de koreledir. Koizumi ve ark. radyokolloid kullandıkları çalışmalarında sentinel nodunun radyoaktif maddeyi

tutmasını etkileyecek faktörleri vücut kitle indeksi (BMI) ve yaş ile menapozal durum olarak belirlemişlerdir.¹⁰⁵ Bu çalışmada ise hastaların menapozal durumlarına göre sentinel nod başarı oranlarında herhangi bir farklılık izlenmemiştir. Bu durum belki de 40-50 yaş arasındaki hastalarda postmenapozal sayının daha fazla olması ile açıklanabilir.

Literatürde hastaya yapılan biyopsi şeklinin hatta eksize edilen doku hacminin sentinel nodu saptama oranlarını değiştirebileceğine dair görüşler ortaya atılmıştır. Marchal F. ve arkadaşları biyopsi şeklinin sentinel lenf nodu saptama oranlarını değiştirmediklerini göstermiştir.¹⁰⁶ Aynı şekilde Miner TJ ve ark. 1999 yılında biyopsi şeklinin sentinel lenf nodu yapılacak hasta seçimine olan etkilerini araştırdıkları çalışmalarında, hastaya yapılan ilk biyopsi şeklinin sentinel lenf nodu saptama oranını değiştirmediklerini tespit etmişlerdir.¹⁰⁷ Ancak ilk olarak eksizyonel biyopsi yapılan hastalarda hem tümör etrafındaki lenfatik dağılımın düzeni bozulacağından hem de kolloid veya boyanın kavite etrafındaki enjeksiyon alanlarında yeterli dağılımı sağlanamayacağından, sentinel lenf nodu bulma oranının düşmesi beklenebilir. Krag D. ve ark. bundan yola çıkarak yaptıkları çalışmalarında eğer hastaya sentinel lenf nodu planlanacaksa eksizyonel biyopsiden kaçınılması gerektiğini önermişlerdir.¹⁰⁴ Bu çalışmada ise ilk biyopsi şeklinden bağımsız olarak, kombine yöntemin başarı oranının tek başına kullanılan yöntemlerinkine göre daha iyi olduğu göze çarpmaktadır.

İç kadranda tümörlerinde sentinel nodun tanımlanması göreceli olarak daha zordur. Bunun nedeni internal mammary nodlarının, enjeksiyon alanı ile maskelenmesi olabilir. Ayrıca iç kadranda tümörlerinin aksiler nodlara olan uzaklığı izotop veya boyanın ulaşabilmesi için daha çok zamana ihtiyaç duyulmasına neden olmaktadır. Krag ve ark. iç kadranda tümörlerinde, sentinel nod tekniğinden bağımsız olarak başarı oranının daha düşük olduğunu göstermiştir.¹⁰⁴ Ahrendt ve ark. da benzer bir sonuca ulaşmışlar ve iç kadranda tümörlerinde başarı oranının BMI ve yaştan etkilenmeden düşük çıkarken, dış kadranda tümörlerinde başarı oranının BMI ve yaştan etkilendiğini öne sürmüşlerdir.¹⁰⁹ Radyokolloid madde kullanılan durumlarda aksillaya yakın olan üst dış kadranda yerleşimli tümörlerde, bu alana uygulanan radyoaktivite, primer tümöre yakın yerleşimli sentinel lenf nodlarının bulunmasını da zorlaştırabilir. Cody HS ve ark. yaptıkları 966

hastalık çalışmada blue dye, izotop ve kombine yöntemlerde başarı oranları karşılaştırılmıştır. Her üç yöntemde de 60 yaş altında başarı oranının arttığı gösterilirken ek olarak tek başına blue dye metodunun, üst dış kadran tümörlerinde, radyokolloid tekniklere göre daha başarılı olduğunu göstermişlerdir.¹⁰⁸ Morrow ve ark. ise çalışmalarında sentinel nod için en yüksek başarı oranlarını üst dış kadran tümörlerinde elde ettiklerini belirtmiştir.¹¹⁰ Bu çalışmada gene kombine yöntemde, tümör yerleşimi ne olursa olsun başarı oranının tek başına kullanılan diğer yöntemlere göre üstün olduğu gözükmektedir. Tek başına metilen mavisi kullanılan Grup I'de en iyi saptama oranı alt iç kadran tümörlerinde gözüküyor olsa da bu durum hasta sayısının azlığına bağlı olarak ortaya çıkıyor gibi gözükmektedir.

Marchal F. ve arkadaşları tümör çapının sentinel lenf nodu saptama oranlarını değiştirmediğini göstermiştir.¹⁰⁶ Ahrendt ve Morrow da tümör çapının sentinel nod başarısını etkilemediğini öne sürmüştür. Ancak tüm yazarlar palpable olmayan lezyonlarda başarı oranlarının düştüğü konusunda hem fikirdir. Bu çalışmada sentinel nodu başarı oranının tümör çapına göre değişmediği görülmüştür. Ancak her tümör çapında da kombine yöntem diğerlerine göre üstündür.

Tümör grade'inin artması metastatik nod oranının artması ile korele bir durumdur. Metastatik lenf nodlarının varlığında da tümör hücrelerinin lenfatik blokajı boya veya radyokolloid akımına izin vermemektedir. Bu nedenle teorik olarak tümör grade'i arttıkça sentinel lenf nodu bulma oranında bir azalma olacağı beklenebilir. Nitekim Marchal F. et al yaptıkları çalışmada düşük grade'li tümörlerde sentinel lenf nodu saptama oranlarının daha az olduğunu belirlemişlerdir.¹⁰⁶ Ancak bu çalışmada grade artışı ile birlikte sentinel lenf nodu bulma oranlarında belirgin bir artma göze çarpmaktadır. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı olmasa da çok yönlü değişken analizlerinin yapılmasına gerek vardır.

Neoadjuvant kemoterapiyi takiben uygulanacak sentinel lenf nodu biyopsisinin potansiyel bir rolü olabileceği düşünülmektedir. Ancak bunu standart bir prosedür olarak ele almak için mevcut veriler yetersizdir. van Deurzen ve ark. 2009 yılında yayımlanan makalelerinde 1993 ve 2009 yılları arasında neoadjuvant kemoterapi

sonrası sentinel lenf nodu biyopsisi yapılan tüm çalışmalar ele alınarak toplam 2148 hastada sentinel lenf nodu bulma başarı oranını %90.9 olarak belirlemişlerdir.¹¹¹ Yayınlarında özellikle pozitif aksiler lenf nodu durumu olmak üzere birçok değişkenin bu başarı oranını etkileyebileceğini savunmuşlardır. Literatürde neoadjuvan kemoterapi alan hastalarda sentinel lenf nodu bulma oranları aslında diğer hastalara göre çok farklı değildir. Saptama oranlarını etkileyen faktörler de kemoterapi almayanlara benzerdir (yaş, aksilla pozitifliği, obezite, lenfovasküler invazyon). Neoadjuvan kemoterapi alan hastalarda ise asıl sorun sentinel lenf nodundaki yüksek yanlış negatiflik oranlarıdır. Bu çalışmada neoadjuvant hastalarda sadece metilen mavisi tekniği kullanılmış ve sentinel lenf nodu başarı oranı oldukça düşük bulunmuştur. Bu başarısızlığın nedenini saptamak için mevcut hasta sayısı yetersizdir.

6.SONUÇ

Her ne kadar sentinel lenf nodu saptanmasında vital boyalar ve radyoaktif koloidal maddelerin tek başlarına kullanımı yüksek başarı oranlarına sahip olsa da, hastaya ait yaş, tümör yerleşimi, tümör boyutu veya grade'i gibi faktörler nedeni ile her bir tekniğin ayrı ayrı göstermiş olduğu yetersizlikler, bu teknikler bir arada kullanıldığında ortadan kalkıyor gözükmektedir. Kombine yöntemin kullanımı her iki yöntemin yetersizliklerini dengeleyerek sentinel lenf nodu bulunmasında başarı oranını daha da arttırmaktadır. Ayrıca hem radyoaktif maddenin cerrahi aksillada hedefe direkt yönlendirmesi hem de vital boyaların makroskopik olarak görülebilmesi yapılan işlemi kısaltmakta ve kolaylaştırmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Osborne MP. Breast development and anatomy. In: Haris JR, Lippman ME, Morrow M, Hellman S, Eds. Diseases of the breast. New York: Lippincott-Raven, 1996:1-14.
2. Spratt JS, Tobin GR. Gross anatomy of the breast. In: Donegan WL, Spratt JS, Eds. Cancer of the breast. 4th Ed., London: Saunders Co, 1995: 22-42.
3. Moore KL, Persanal TVN. (Çev. Ed.) Yıldırım M, Okar I, Dalçık H. Klinik Yönleri İle İnsan Embriyolojisi, Türkçe Birinci Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 520-522, 2002.
4. Sayek İ, Temel Cerrahi İkinci Baskı. Ankara, Güneş Kitapevi, 835-892, 1996.
5. Harold E. Anatomy of the breast. In: Isaac JH (ed). Textbook of Breast Disease. St Louis Mosby Year Book, 1992; 1-14.
6. Marur T. Üst ekstremité. In: Yıldırım M (ed). Klinik Anatomi. Nobel Tıp Ltd Şti. Türkçe 1. baskı, 1st, 1998; 384-387.
7. Güllüoğlu M, İplikçi A: Meme anatomisi. İn: Topuz E, Aydiner A, Dinçer M (ed) Meme Kanseri. Nobel Tıp Kitabevleri 2003. 1-12.
8. Mc Carty KS, Tucker JA. Breast. In: Sternberg SS (ed). Histology for Pathologists. New York: Raven Press, 1992; 893-902.
9. Haagensen CD. Anatomy of the mammary glands. In: Haagensen CD (ed). Disease of The Breast. WB Saunders Co, Philadelphia, 1986; 3rd ed, 1-47
10. Ross MH, Romrell LJ. Histology. A text and atlas. Baltimore: Williams and Wilkins, 1989
11. Romrell LI, Bland KI. Anatomy of the breast, axilla, chest wall and related metastatic sites. In: Bland KI, Copeland EM, Eds. The breast-Comprehensive management of benign and malignant diseases. 2nd Ed. London: Saunders Co, 1998:19-37.
12. Kuzey GM. Temel Patoloji. I.Baskı. Ankara, Güneş Kitabevi, 2007.
13. Junqueira LC. Carneiro J, Kelley RO, Basic Histology. Aytekin Y, (Çev ed). Temel Histoloji, İstanbul, Barış Kitabevi, 444-447, 1998.
14. Williams PL, Warwick R. Gray's Anatomy. Edinburgh. Churchill Livingstone, 1980; 36th ed, 1434-1437.
15. Batson OV. The role of the vertebral veins in metastatic processes. *Ann Int Med* 1942:16-38.

16. Maliniac JW. Arterial blood supply of the breast: Revised anatomic data relating to reconstructive surgery. Arch Surg 1943;47:329.
17. Sarhadi NS, Shaw-Dunn J, Soutar DS. Nerve supply of the breast with special reference to the nipple and areola: Sir Astley Cooper revisited. Clin Anat 10:283-288, 1997.
18. Ünal G. Memenin cerrahi anatomisi. Meme Hastalıkları Ed. Ünal G, Ünal H. Nobel Tıp Kitapevleri. 2001. s. 10-28.
19. Handley WS. Cancer of the breast. London: John Murray, 1906.
20. Fraser J A. A study of the malignant breast by whole section and key block section methods. Surg Gynec Obst 1927; 45:266
21. Vogt-Hoerner G, Contesso G. Localisation anatomique de premier ganglion axillaire metastatique de cancer du sein. J Chir 1963;86:37.
22. Turner-Warwick RT. The lymphatics of the breast. Brit J Surg 1959;46:574.
23. Halsell JT. Lymphatic drainage of the breast demonstrated by vital dye staining and radiography. Ann Surg 1965;162:221.
24. Hultborn KA, Larsen KG, Raghunath 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.
25. Egan RD, McSweeney MB: Intramammary lymph nodes. Cancer. 51:1838-42, 1983
26. Rouviere H. Anatomie des lymphatiques de l'homme. Paris: Masson, 1932
27. Bartels P. Das Lymphgefäßsystem. In: Von Bardeleben K. Handbuch der Anatomie des Menschen. Jena. Fischer G 1909;3:4.
28. Bobbio P, Peracchia G, Pellegrino E. Anatomia radiografica del sistema linfatico ascellare e sopraclaviculare. Ateneo Parmense 1962;33:5.
29. Luini A, Gatti G, Ballardini B, et al. Development of axillary surgery in breast cancer. Ann Oncol. 2005; 16:259-262.
30. Halsted WS: The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June 1889 to January 1894. Johns Hopkins Hosp Bull 1894, 4:297–323.
31. Gilchrist RK: Fundamental factors governing lymphatic spread of carcinoma. Ann Surg 1940, 111:630–639.

32. Zeidman I, Buss JM: Experimental studies of the spread of cancer in the lymphatic system. *Cancer Res* 1954, 14:403–405.
33. Hellman S: Natural history of small breast cancers. *J Clin Oncol* 1994, 12:2229–2234.
34. Gould EA, Winship T, Philbin PH, Kerr HH: Observations on a ‘sentinel node’ in cancer of the parotid. *Cancer* 1960, 13:77–78.
35. Cabañas RM: An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977, 39:456–466.
36. Chiappa S, Uslenghi C, Bonadonna G, Marano P, Ravasi G: Combined testicular and foot lymphangiography in testicular carcinomas. *Surg Gynecol Obstet* 1966, 123:10–14.
37. Kett K, Varga G, Lukács L: Direct lymphography of the breast. *Lymphology* 1970, 1:3–12.
38. Christensen B, Blichert-Toft M, Siemssen OJ, Nielsen SL: Reliability of axillary lymph node scintiphotography in suspected carcinoma of the breast. *Br J Surg* 1980, 67:667–668.
39. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, Foshag LJ, Cochran AJ: Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992, 127:392–399.
40. Krag DN, Weaver DL, Alex JC et al: Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol* 2: 335-9, 1993.
41. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL: Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994, 220:391–398.
42. Albertini JJ, Lyman GH, Cox C et al: Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patients with breast cancer. *JAMA* 276: 1818-22, 1996.
43. McIntosh SA, Purushotham AD: lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Br J Surg* 85: 1347-1356, 1998.
44. Naik AM, Fey J, Gemignani M, Heerdt A, Montgomery L et al: The risk of axillary relaps after sentinel lymph node biopsy for breast cancer is comparable with that axillary lymph node dissection: A follow up study of 4008 procedures. *Ann Surg* 240: 462-68, 2004.

45. Giuliano AE, Haigh PL, Brennan MB et al: Prospective observational study of sentinel lymphadenectomy without further axillary dissection in patients with sentinel node negative breast cancer. *J Clin Oncol* 18: 2553-9, 2000.
46. Reitsamer R, Peintinger F, Procop E et al: 200 sentinel lymph node biopsies without axillary lymph node dissection- no axillary recurrences after a 3-year follow up. *Br J Cancer* 90: 1551-4, 2004
47. Zavagno G, Carcoforo P, Franchini Z et al: Axillary recurrences after negative sentinel lymph node biopsy without axillary dissection: A study on 479 breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol* 31: 715-20, 2005.
48. Roumen RM, Kuijtt GP, Liem IH et al: Treatment of 100 patients with sentinel node negative breast cancer without further axillary dissection. *Br J Surg* 88: 1639-43, 2001.
49. Veronesi U, Paganelli G, Viale G et al: A randomized comparison of sentinel lymph node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *NEJM* 349: 546-53, 2003.
50. Goyal A, Newcombe RG, Mansel RE: Clinical relevance of multiple sentinel nodes in patients with breast cancer. *Br J Surg* 92: 438-42, 2005.
51. Fuhrman GM. Sentinel lymph node mapping and biopsy for ductal carcinoma in situ and other controversial indications. *Am Surgeon* 2004; 70:403-406
52. Noguchi M. Current controversies concerning sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2004;84:261-71
53. Veronesi P, Intra M, Vento AR, et al. Sentinel lymph node biopsy for localised ductal carcinoma in situ? *The Breast* 2005; 14:520-22
54. Yen TWF, Hunt KK, Ross MI, et al. Predictors of invasive breast cancer in patients with an initial diagnosis of ductal carcinoma in situ: A guide to selective use of sentinel lymph node biopsy in management of ductal carcinoma in situ. *J Am Coll Surg* 2005;200:516-526
55. Ruano R, Ramos M et al: Staging the axilla with selective SLNB in patients with previous excision of palpable and nonpalpable breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 35:1299-1304, 2008.
56. Chapgar AB, Scoggins CR, Sahoo S et al: Biopsy type does not influence sentinel lymph node status. *Am J Surg* 190: 551-556, 2005.
57. Wong SL, Edwards MJ, Chao C et al: The effect of prior breast biopsy method and concurrent definitive breast procedure on success and accuracy of SLNB. *Ann Surg Oncol* 9: 272-277, 2002.

58. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR: Am society of clin oncol guideline recommendation for SLNB in early stage breast cancer. *J Clin Oncol* 23: 7703-7720, 2005.
59. Flippakis G, Zografos G: Contraindications of SLNB: Are there and really? *W J Surg Oncol* 5: 10-21, 2007.
60. Albo D, Wayne JD, Hunt KK: Anaphilactic reactions to isosulfan blue dye during SLNB for breast cancer. *Am J Surg* 182: 393-398, 2001.
61. Montgomery LL, Thorne AC, Borgen PI: Isosulfan blue dye reactions during SLN mapping for breast cancer. *Anesth Analg* 95: 385-388, 2002.
62. Cimmino VM, Brown AC, Szocik JF: Patients blue on patent blue: An adverse reaction during four SLNB procedures. *Surg Oncol* 14: 151-154, 2005.
63. Masannat Y, Shenoy H, Speirs: Review article: Properties and characteristics of the dyes injected to assist axillary SLN localization in breast surgery. *J Cancer Surg* 39: 27-32, 2006.
64. Stradling B, Aranha G, Gabram S: Adverse skin lesions after methylene blue injections for SLN localization. *Am J Surg* 184: 350-352, 2002.
65. Pinero A, Illana J, Palenciano CG: Effect on oximetry of dyes used for SLNB. *Arch Surg* 139: 1204-1207, 2004.
66. Sherman AI, Ter-Pogossian M, Tocus EC. Lymph node concentration of radioactive colloidal gold following intersitial injection. *Cancer* 1953;6:1238-1240.
67. Bergqvist L, Strand SE, Persson BR. Particle sizing and biokinetics of intersitital lymphoscintigraphic agents. *Seminars in Nucl Med* 1983;13:9-19.
68. Goyal A, Newcombe RG, Mansel RE: Role of routine preop lymphosc in SLNB for breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 41:238-243, 2005.
69. Dragotakes SC, Callahan RJ, LaPointe LC et al: Particle size characterization of a filtered Tc-99m sulfur colloid preparation for lymphoscintigraphy. *J Nucl Med* 36: 80, 1995.
70. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, et al. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph nodes. *Lancet* 1997;349(9069):1864-7
71. Borgstein PJ, Meijer S, Pijpers R. Intradermal blue dye to identify sentinel lymph-node in breast cancer. *Lancet* 1997;349(9066): 1668-9

72. Linehan DC, Hill AD, Tran KN, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: unfiltered radioisotope is superior to filtered. *Journal of the American College of Surgeons* 1999;188(4):377-81
73. Klimberg VS, Rubio IT, Henry R, et al. Subareolar versus peritumoral injection for location of the sentinel lymph node. *Annals of Surgery* 1999;229(6):860-4; discussion 864-5
74. Roumen RM, Geuskens LM, Valkenburg JG. In search of the true sentinel node by different injection techniques in breast cancer patients. *European Journal of Surgical Oncology* 1999;25(4):347-51
75. Motomura K, Egawa C, Komoike Y, et al. Sentinel node biopsy for breast cancer: Technical aspects and controversies. *Breast Cancer* 2007;14:25-30
76. Kaleya RN, Heckman JT, Most M, et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy: A surgical perspective. *Semin Nucl Med.* 2005;35:129-134
77. Cox CE, Salud C, Reintgen DS. The dye-plus-isotope technique. In: Cody 3th HS, Ed. *Sentinel lymph node biopsy*, London: Martin Dunitz Ltd, 2002:227-256
78. Paganelli G, Luini A, Veronesi U: ROLL in breast cancer: maximizing efficacy, minimizing mutilation. *Ann Oncol* 3:1839-40, 2002.
79. Bianchi S, Palli D, Ciatto S et al: Accuracy and reliability of frozen section diagnosis in a series of 672 nonpalpabl breast lesions. *Am J Clin Pathol* 103: 199-205, 1995.
80. Ferreiro JA, Giswold JJ, Bostwick DG: Accuracy of frozen section diagnosis of mammographically directed breast biopsies. Results of 1490 consecutive cases. *Am J Surg Pathol* 19: 1267-71, 1995.
81. Gray RJ, Salud C, Nguyen K et al: Randomized prospective evaluation of a novel technique for biopsy or lumpectomy of nonpalpable breast lesions: radioactive seed versus wire localisation. *Ann Surg Oncol* 9: 711-715, 2001.
82. De Cicco C, Trifiro G, Intra M et al: Optimised nucleer medicine method for tumour marking and sentinel node detection in occult primary breast lesions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 31: 349-354, 2004.
83. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR et al: American Society of Clin Oncol guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early stage breast cancer. *J Clin Oncol* 23: 7703-20, 2005.
84. Longnecker SM, Guzzardo MM, Van Voris LP. Life-threatening anaphylaxis following subcutaneous administration of isosulfan blue 1%. *Clin Pharm* 1985;4:219-21

85. Hill AD, Mann GB, Borgen PI, Cody H. Sentinel lymphatic mapping in breast cancer. *J Am Cancer Soc* 1999;188:545-59
86. Koller M, Barsuk D, Zippel D, Engelberg S, Ben-Ari G, Papa MZ. Sentinel lymph node involvement – a predictor for axillary node status with breast cancer – has the time come? *Eur J Surg Oncol* 1998;24:166-68
87. 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(3):181-3
88. Chen J, Wang H, Zhang H. Detection of sentinel lymph node in patients with breast cancer. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 2002; 40(3):164-7
89. Yu JC, Hsu GC, Liu YC, Sheu LF, Li SH, Chao TY. Sentinel node biopsy in early breast cancer in Taiwan. *World J Surg* 2002;26:1365-9
90. Nour A. Efficacy of methylene blue dye in localization of sentinel lymph node in breast cancer patients. *Breast J.* 2004;10(5):388-91
91. Wang S, Liu XA, Zhao J, Geng Q, Liu LJ. The study on sentinel lymphatic channels by using methylene blue in breast cancer patients. *Zhonghua Wai Ke ZaZhi* 2006;44(11):748-50
92. Pijpers R, Meijer S, Hoekstra OS, Collet GJ, Comans EF, Boom RP, van Diest PJ, Teule GJ. Impact of lymphoscintigraphy on sentinel node identification with technetium-99m-colloidal albumin in breast cancer. *J Nucl Med.* 1997;38(3):366-8
93. Gulec SA, Moffat FL, Carroll RG, Serafani AN, Sfakianakis GN, Allen L, Boggs J, Escobedo D, Pruett CS, Gupta A, Livingstone AS, Krag DN. Sentinel lymph node localization in early breast cancer. *J Nucl Med.* 1998;39(8):1388-93
94. Dunnwald LK, Mankoff DA, Byrd DR, Anderson BO, Moe RE, Yeung RS, Eary JF. Technical aspects of sentinel node lymphoscintigraphy for breast cancer. *J Nucl Med Technol.* 1999;27(2):106-11.
95. Pijpers R, Collet GJ, Meijer S, Hoekstra OS. The impact of dynamic lymphoscintigraphy and gamma probe guidance on sentinel node biopsy in melanoma. *Eur J Nuc Med* 1995;22:1238-1241.
96. Cox CE, Pendas S, Cox JM, Joseph E, Shons AR, Yeatman T, Ku NN, Lyman GH, Berman C, Haddad F, Reintgen DS. Guidelines for sentinel node biopsy and lymphatic mapping of patients with breast cancer. *Ann. Surg.* 1998;227(5):645-51.

97. Hill Ad, Tran KN, Akhurst T, Yeung H, Yeh SD, Rosen PP, Borgen PI, Cody HS. Lessons learned from 500 cases of lymphatic mapping for breast cancer. *Ann Surg.* 1999;229(4):528-35.
98. Liberman L, Cody HS, Hill AD, Rosen PP, Yeh SD, Akhurst T, Morris EA, Abramson AF, Borgen PI, Dershaw DD. Sentinel lymph node biopsy after percutaneous diagnosis of nonpalpable breast cancer. *Radiology* 1999;211(3):835-44.
99. Starver ME, MEijnen P, van Tienhoven G, van de Velde CJ, Mansel RE, Bogaerts J, Duez N, Cataliotti L, Klinkenbijn JH, Westenberg HA, vander Mijle H, Snoj M, Hurkmans C, Rutgers EJ. Sentinel node identification rate and nodal involvement in the EORTC 10981-22023 AMAROS trial. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(7):1854-61.
100. McMasters KM, Tuttle TM, Carlson DJ, et al. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: a suitable alternative to routine axillary dissection in multi-institutional practice when optimal technique is used. *J Clin Oncol.* 2000;18:2560–6.
101. Chakera AH, Friis E, Hesse U, et al. Factors of importance for scintigraphic non-visualisation of sentinel nodes in breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2005;32:286–93.
102. Chagpar AB, Martin RC, Scoggins CR, et al. Factors predicting failure to identify a sentinel lymph node in breast cancer. *Surgery.* 2005;138:56–63.
103. Cox CE, Dupont E, Whitehead GF, et al. Age and body mass index may increase the chance of failure in sentinel lymph node biopsy for women with breast cancer. *Breast J.* 2002;8:88–91.
104. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, et al. The sentinel node in breast cancer—a multicenter validation study. *N Engl J Med.* 1998;339:941–6.
105. Koizumi M, Nomura E, Yamada Y, Takiguchi T, Tanaka K, Yoshimoto M, Makita M, Sakamoto G, Kasumi F, Ogata E. Sentinel node detection using 99mTc-rhenium sulphide colloid in breast cancer patients: evaluation of 1 day and 2 day protocols, and a dose-finding study. *Nucl Med Commun.* 2003;24(6):663-70.
106. Marchal F, Rauch P, Morel O, Mayer JC, Olivier P, LERoux A, Verhaeghe JL, Guillemin F. Results of preoperative lymphoscintigraphy for breast cancer are predictive of identification of axillary sentinel lymph nodes. *World J Surg.* 2006;30(1):55-62.
107. Miner TJ, Shriver CD, Jaques DP, MANiscalco-Theberge ME, Krag DN. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: the role of previous biopsy on patient eligibility. *Am Surg* 1999;65(6):493-8.

- 108.** Cody HS, Fey J, Akhurst T, Fazzari M, Mazumdar M, Yeung H, Yeh SD, Borgen PI. Complementarity of blue dye and isotope in sentinel node localization for breast cancer: univariate and multivariate analysis of 966 procedures. *Ann Surg Oncol.* 2001;8(1):13-9.
- 109.** Ahrendt GM, LAud P, Tjoe J, Eastwood D, Walker AP, Otterson MF, Redlich PN. Does breast tumor location influence success of sentinel lymph node biopsy? *J Am Coll Surg.* 2002;194(3):278-84.
- 110.** Morrow M, Rademaker AW, Bethke KP, et al. Learning sentinel node biopsy: results of a prospective randomized trial of two techniques. *Surgery* 1999;126:714-722.
- 111.** Van Deurzen CH, Vriens BE, Tjan-Heijnen VC, van der Wall E, Albregts M, van Hilligersberg R, Monninkhof EM, van Diest PJ. Accuracy of sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients: a systematic review. *Eur J Cancer* 2009;45(18):3124-30.