

TC.
GENELKURMAY BAŐKANLIĐI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
HAYDARPAŞA EĞİTİM HASTANESİ
GENEL CERRAHİ SERVİSİ

**ERKEN EVRE MEME KANSERLİ HASTALARDA
SENTİNEL LENF NODU BİYOPSİSİ
RUTİN AKSİLLER DİSEKSİYONUN
YERİNİ ALABİLİR Mİ ?
(KLİNİK ÇALIŞMA)**

**T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**

UZMANLIK TEZİ

132 4957

Ali İlker FİLİZ
J.Tbp.Yzb.

İSTANBUL 2003

ÖNSÖZ

Bu tez konusu, GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Genel Cerrahi Servis Şefliğinin 5 Ağustos 2003 gün ve Gen.Cer. 0530/1134-03/717 sayılı yazıları ile verilmiş ve çalışmaya başlanmıştır.

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser ve kanser ölümlerinde en sık nedenidir. Doğru evrelendirmeyi yapmak ve lokal kontrolü sağlamak için aksiller lenf nodu diseksiyonu meme kanseri cerrahisinin standart bir bölümüdür. Ancak aksiller lenf nodu diseksiyonu meme kanseri cerrahisindeki morbiditenin en önemli sebebidir. Aksilla tutulumu olmayan hastalarda gereksiz aksiller diseksiyon yapılmaması için çeşitli noninvaziv yöntemler araştırılmıştır. Sentinel lenf nodu biyopsisi tekniği erken evre meme kanserli hastaların evrelendirilmesinde kullanılan minimal invaziv yaklaşımdır. Bu çalışma erken evre meme kanserli hastalarda sentinel lenf nodu biyopsisinin aksiller diseksiyonun yerini alıp alamayacağını belirlemek amacıyla yapılmıştır.

Eğitim sürem boyunca engin bilgi ve deneyimleri ile bana önderlik ederek bilimsel ufkumu genişleten, deontoloji ve centilmenliği öğreten, yetişmemde büyük emeği olan sayın hocam, Genel Cerrahi Servis Şefi Prof.Dz.Tbp.Kd.Alb.Tuncay ÇELENK'e, minnet ve şükranlarımı arz ederim.

Tüm çalışmalarında ve eğitimimde büyük emekleri geçen sayın hocalarım Prof.Tbp.Kd.Alb. Mehmet YILDIZ'a, Doç.Tbp.Alb. M.Levhi AKIN'a, özverili yardımlarını her zaman gördüğüm Yrd.Doç.Tbp.Yb.Haldun ULUUTKU'ya, Yrd.Doç.Tbp.Bnb.Cengiz ERENOĞLU'na ve tez konumla ilgili çalışmalarında büyük destek ve yardımları olan Yrd.Doç.Tbp.Yb. Sezai DEMİRBAŞ'a, tüm uzman abilerime, asistan arkadaşlarıma ve klinik personeline şükranlarımı sunarım.

Çalışmalarına katkılarından dolayı Doç.Tbp.Yb. Hüseyin BALOĞLU'na, Yrd.Doç.Tbp.Yb. Şükrü YILDIRIM'a, Tbp.Kd.Ütğm. Zafer ODABAŞI ve Patoloji Servisi personeline teşekkür ederim.

Tezimi hazırlarken bana yardımlarını ve katkılarını esirgemeyen Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Servisi öğretim üyesi Doç.Dr.Bahadır GÜLLÜOĞLU'na teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince her zaman yanımda olan ve desteklerini esirgemeyen aileme ve sevgili eşim Berrin FİLİZ'e sonsuz sevgilerimi sunarım

Dr. ALİ İLKER FİLİZ

İstanbul 2003

İÇİNDEKİLER

I.	GİRİŞ	1
II.	GENEL BİLGİLER.....	3
	A. MEME GLANDI VE AKSİLLA.....	3
	1. EPİDEMİYOLOJİ	3
	2. ANATOMİ	5
	3. FİZYOLOJİ	17
	4. ONKOGENLER VE MEME KANSERİ.....	18
	5. TÜMÖR EVRESİ, BÜYÜKLÜĞÜ VE AKSİLLER LENF NODLARI İLE PROGNOZ ARASINDAKİ İLİŞKİ.....	32
	6. AKSİLLER LENF NODLARINA YAKLAŞIMIN TARİHÇESİ.....	37
	7. AKSİLLANIN CERRAHİ ANATOMİSİ.....	39
	8. AKSİLLER DİSEKSİYONUN AMACI.....	43
	9. AKSİLLER DİSEKSİYON YÖNTEMLERİ.....	44
	10. AKSİLLER DİSEKSİYONUN KOMPLİKASYONLARI.....	45
	B. SENTİNEL LENF NODU BİYOPSİSİ.....	47
III.	HASTALAR VE YÖNTEM	58
IV.	BULGULAR	62
V.	TARTIŞMA	66
VI.	SONUÇ	74
VII.	ÖZET	76
VIII.	SUMMARY	77
IX-	KAYNAKLAR	78

GİRİŞ

Meme kanseri ile ilgili bilgilerin artması ve adjuvan tedavilerin gelişmesiyle hem primer tümörün hemde aksillanın cerrahisinde önemli değişiklikler olmuştur. Primer tümörün çıkarılmasında radikal ve konservatif cerrahi uygulamaları çokça tartışılmış ve bugün uygun vakalarda meme koruyucu yöntemler yaygın olarak kullanılır hale gelmiştir. Bu tartışmalar ile birlikte koltuk altı lenf nodu diseksiyonunun amacı ve sınırları da sorgulanmıştır. Komplet aksiller diseksiyonla birlikte mamma interna ve mediastinal lenf nodlarının çıkarıldığı dönemlerden, bugün sentinel lenf nodu diseksiyonu uygulamalarına gelinmiştir.

Hastaların bilinçlenmesi ve tanı yöntemlerindeki gelişmeler sayesinde meme kanserlerine daha erken evrelerde tanı konulmaktadır. Gelişmiş ülkelerde hastaların çoğu evre I ve evre II'de tespit edilmekte bunlarında üçte ikisi koltuk altı lenf nodu metastazı yokken tedavi edilebilmektedir (7).Yinede aksiller bölge lenf diseksiyonu ile ortaya konulan aksiller evreleme, hastalıksız yaşam ve nüks üzerine direkt etkilidir. Meme kanserinde aksiller lenf nodu tespit edilmesi hala prognostik faktör olarak kabul edilmektedir. Bu nedenlerle aksiller diseksiyon önemini korumaktadır. Yıllardır yapılan radikal, modifiye radikal cerrahi ve meme koruyucu cerrahi yaklaşımlarının, büyük serilerde takibi sonucu eğilim seçilmiş vakalar için meme koruyucu cerrahi olmaktadır. Aksillanın, çeşitli yöntemler kullanılarak memedeki tümörden etkilenip etkilenmediğinin ortaya konulması meme cerrahisi ile uğraşanlar tarafından yoğun olarak tartışılmaktadır. Aksiller diseksiyon , kol ödemi, seroma, aksilladan geçen damar ve sinirlerin zedelenmesi, kol hareketlerinde kısıtlılık ve ağrı gibi bir takım istenmeyen sonuçları beraberinde getirebilmektedir. Olası komplikasyonları olabildiğince azaltmak için aksiller bölgeyi tanımlayacak 'sentinel lenf nodu' çalışmaları 1990'lı yılların başından itibaren başlatılmıştır.

Koltuk altında metastatik lenf nodu varlığı ve bunların sayısı en önemli prognostik faktördür. Adjuvan tedavilerin planlanması için koltuk altı lenf nodlarının metastaz açısından değerlendirilmesi zorunludur. Bu değerlendirmeyi yaparken aksiller diseksiyonun morbiditesinden hastaları korumaya dönük arayışlar devam etmiştir. Henüz aksiller diseksiyondan elde edilen bilgileri sağlayabilecek noninvazif bir teknik geliştirilmemiştir. Aksillanın klinik olarak değerlendirilmesi hastaların yaklaşık üçte birinde yanıltıcıdır. Yine

Çalışmalarda aksillanın sintigrafi ve pozitron emisyon tomografisi ile incelenmesinin de preoperatif metastaz varlığını ortaya koymada yetersiz olduğu bulunmuştur.

alışmalar sonucunda primer tümörün lenfatik drenajının öncelikle belirli bir lenf noduna yöneldiği ve buradan diğer lenf nodlarına ilerlediği tespit edilmiştir. Lenf nodu metastazının bu ilk durağı ‘sentinel lenf nodu’ (SLN) olarak adlandırılmıştır. Bu bilgi doğrultusunda araştırmalar devam etmiş ve SLN biyopsisi kavramına ulaşılmıştır. Sentinel lenf nodu ya da Türkçe evirisi ile ‘nöbetçi lenf bezi’, vücudun herhangi bir bölgesinin lenfatik akımının ulaştığı ilk lenf bezidir. Bugün için lenfatik yayılımın prognostik olarak önemli olduğu malign melanoma, meme, tiroid, kolon ve mide tümörü gibi solid tümörlerde lenfatik yayılımın SLN’na olabileceği varsayımı ile birçok çalışma yapılmıştır. SLN tespit yöntemlerinin özellikle malign melanoma ve meme kanserinde uygulanmasının bu tümörlerin cerrahi tedavisinde rasyonel değişikliklere ve dolayısı ile daha sınırlı cerrahi girişimlere yol açtığı grlmştir.

Bu çalışmanın amacı erken dönemde tanı konulan evre 1 ve evre 2 meme kanserli hastalarda aksiller lenf nodlarının metastaz yönünden değerlendirilmesi için kullanılan SLN tespit yöntemini irdelemek, SLN biyopsisinin aksiller diseksiyonun yerini alıp alamayacağını sorgulamak, kliniğimizde uygulanabilirliğini ortaya koymaktadır. Bu sayede aksiller lenf nodu metastazı olmayan hastalarda aksiller diseksiyon uygulanmayarak bazı komplikasyonları engellemek mümkün olacaktır.

GENEL BİLGİLER

A. MEME GLANDI VE AKSİLLA

1. EPİDEMİYOLOJİ

Kanser, dünyada ölüme neden olan hastalıklar sıralamasında ikinci sırada yer almaktadır. Buna göre kanser nedeniyle oluşan 6,2 milyon ölümün (melanoma dışındaki deri kanserleri hariç) %55'i (3,4 milyon) gelişmekte olan ülkelerde olmaktadır. Cinsiyete göre ölüm oranı 1,33 (E:K) tür ve insidans oranından (1,13) daha büyüktür. Her iki oran arasındaki fark kadınların yakalandığı kanser tiplerinin erken tanınabilir ve tedavi edilebilir olmasından kaynaklanmaktadır. Meme kanseri yıllık 400.000'e yakın ölüme neden olmaktadır. Bu ölümlerin %55'i gelişmiş ülkelerde , %45'i gelişmekte olan ülkelerde olmaktadır. Meme kanserinden ölümler tüm kanser ölümlerinin %6'sını oluşturmaktadır.

Ülkelerin sağlık sorunlarının farklılığına rağmen, Amerika Birleşik Devletleri (ABD), Kanada gibi birkaç ülke dışında en çok ölüme neden olan kanser türü meme kanseridir. Yaşa göre standardize edilmiş dünya nüfusuna göre en çok görülen kanser yüzbinde 34,9 ile meme kanseridir. Ölüm sayılarına baktığımızda ise yüzbinde 12,5 ile birinci sırayı meme kanseri almaktadır.

ABD'de, kadınlarda meme kanseri, deri kanserinden sonra en sık tanı konulan kanser türüdür ve kanser nedeniyle olan ölümler içerisinde akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır. Her yıl yaklaşık 184.000 yeni olguya tanı konmaktadır. Bu da kadınlarda tanı konan her üç kanserden birinin meme kanseri olduğunu göstermektedir. ABD'de meme kanserinin ölüm hızları 1950 ve 1980'lerin sonları arasında stabil olarak gözlenmiştir. 1989 yılının başından itibaren ölüm hızlarında bir azalma gözlenmeye başlamıştır ve her yıl ortalama %-1,8'lik azalma olduğu hesaplanmıştır. Meme kanserinden ölümlerdeki bu azalma hem meme kanserinin tedavisindeki gelişmelere, hem de mammografi ile yapılan taramaların yararlarına bağlıdır. Eğer meme kanseri in situ yada erken dönemde tanınmaya devam ederse ölüm hızlarındaki azalmanın giderek daha da artacağı beklenmektedir.

Dünyada ortalama her yıl 10 milyon kanser olgusunun varlığı bilinmektedir. Bu olguların 1 milyonu (%10) meme kanseridir. Meme kanserinin her zaman büyük halk sağlığı sorunu olduğu ABD'de, meme kanseri insidansı 1940-1982 yılları arasında her yıl %1

artarken, 1982-1987 yılları arasında %4 artmıştır. 1987-1994 yılları arasında ise sabit bir artış göstermiştir. 1970'lerde ABD'de kadınların yaşam boyu meme kanseri geliştirme olasılığı 1/13 iken, 1987'de bu oran 1/10, 1996'da ise 1/8 'dir. 1940-1982 yılları arasındaki artış, meme kanserinin çocuk doğurmayı ertelemek, az çocuk sahibi olmak gibi risk faktörlerindeki artıştan kaynaklanmaktadır. 1982'den sonraki artış ise tarama programları sonucu daha küçük ve daha kolay tedavi edilebilir kanserlerin bulunması nedeniyledir. 1990'lardaki stabilleşme ise mammografi nedeniyle erken tanınan olguların artışından kaynaklanmaktadır. İn situ kanserlerin tanınması ise son 25 yılda olmuştur. Duktal karsinoma insitu, olguların %87'sinden sorumludur ve bu olguların çoğunluğu yalnızca mammografiyle tanınabilmektedir.

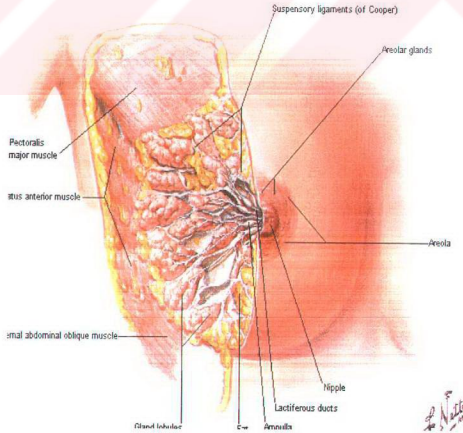
Avrupa Birliği ülkeleri arasında da risk faktörlerindeki farklılıktan kaynaklanan değişkenlik gözlenmektedir. Nüfusları çok yaşlı olan, hem doğum yapan kadınların hem de doğum sayılarının azaldığı Hollanda, Danimarka, Finlandiya ve İngiltere gibi ülkelerde meme kanseri olgu hızları çok yüksekken (sırasıyla yüzbinde 91,6, 86,2, 78,4 ve 74,9), doğurganlık özellikleri ve yemek alışkanlıkları diğer Avrupa Birliği ülkelerine göre daha koruyucu olan Akdeniz ülkeleri gibi ülkelerde olgu hızları daha azdır (Yunanistan; yüzbinde 47,6, İspanya; yüzbinde 47,9). Ölüm hızlarına baktığımızda ise uzun süredir mammografi ile tarama yapılan İsveç ve Finlandiya gibi ülkelerin ölüm hızları olgu sayılarına oranla daha düşüktür.

Türkiye'de kanserle ilgili ilk organizasyon 1947 yılında Türk Kanser Araştırma ve Savaş Kurumu'nun kurulmasıyla başlamış olmasına rağmen ülkemiz için güvenilir istatistiksel bilgiler mevcut değildir. Türkiye genelini temsil etmeyen, sınırlı, kanser insidanslarına ait bilgiler vardır. Ayrıca, Türkiye'de ölümlerin yalnızca il ve ilçe merkezlerinden bildirilmesi zorunludur. Bu nedenle ölüm bildirimleri de eksiktir. 1991 yılında yapılan bir çalışmada 1985-1990 yılları arasında görülen kanserlerin %20'sinin meme kanseri olduğu, 1985-1987 yılları arasında kanser sıralamasında ikinci sıradayken, 1988-1990 yılları arasında birinciliğe yükseldiği gösterilmiştir. Sağlık Bakanlığına 1995 yılında 1481 meme kanseri olgusu bildirilirken, 1996 yılında ise 3755 olgu bildirilmiştir. Buna göre insidans hızı yüzbinde 12,07 olarak hesaplanmıştır.

2. ANATOMİ

1. MEMENİN YERİ, ŞEKLİ VE BÜYÜKLÜĞÜ: Erişkin bir kadında meme glandı, genellikle ön göğüs duvarının süperfisyal pektoral fasyasının süperfisyal ve derin tabakaları arasında bulunur. Memeler 2. ve 3. kotlar ile 6. ve 7. kotlar arasında yer alırlar. İçte sternumun kenarından dışta ön veya orta aksiller çizgiye kadar uzanırlar. Meme bazen ince bir tabaka şeklinde bu sınırların ötesine taşabilir; yukarıda klavikuladan aşağıda arkus kostarum ve içte sternumun ortasından dışta latissimus dorsi kasının kenarına kadar yayılabilir. Bu özellik, mastektomilerde diseksiyonun ne kadar geniş yapılması gerektiğini göstermektedir. Memenin üst dış kadranı diğer kadrana nazaran çok daha fazla glandüler elemanlar içerdiği için, bu kadranda benign ve malign meme tümörleri daha sık görülür. Meme dokusunun koltuk altına doğru bir uzantısı vardır. Buna Spence'in aksiller kuyruğu ismi verilmiştir. Bu yapı, derin fasyayı Langer deliği olarak adlandırılan bir aralıktan geçer ve aksillaya kadar uzanır.

Erişkin bir kadında memeler koni şeklindedir. Bu durum daha çok tek doğum yapmış genç kadınlarda gözlenir. Yaşın ilerlemesiyle birlikte, memeler genellikle biraz yassılaşır ve sarkar, sertlikleri azalır. Memelerin şekli üzerinde ırka ait bazı farklılıkların da rolü olabilir.



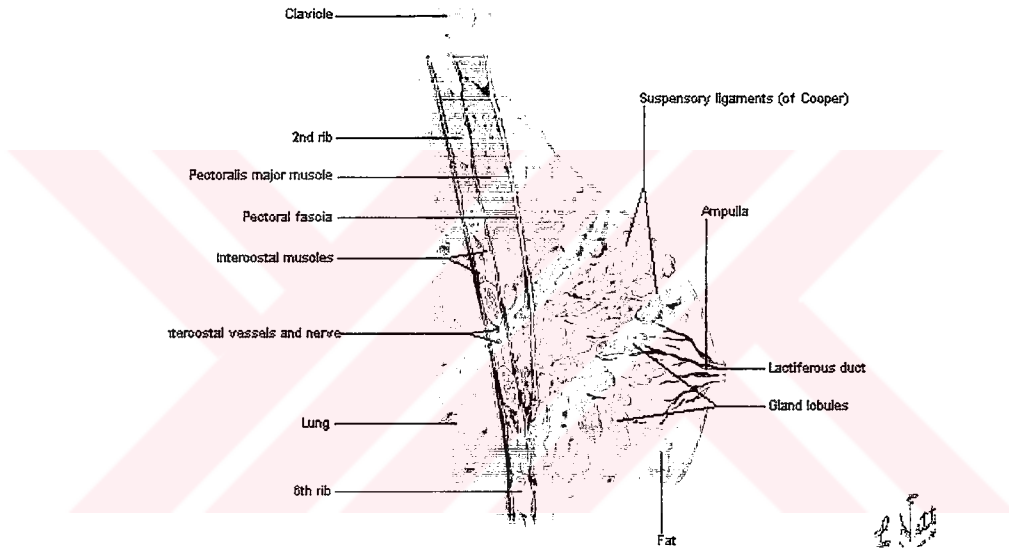
Menstruel siklus ile ilgili olarak meme hacminde değişiklikler olur. Kadınların çoğunda menstruasyonun başlangıcından önce memelerin büyüklüğünde, yoğunluğunda ve nodüleritesinde bir artma saptanır. Memelerde sıvı birikmesi mestruasyondan önce memelerin büyümesine yol açan önemli bir etkidir. Total meme hacmi, parankimal hacim ve su içeriği menstruel siklusun 6. ve 15. günleri arasında en düşük düzeydedir. Siklusun 16. ve 28. günleri arasında parankim hacmi %38,9, su içeriği %24,5 oranında artar ve yaklaşık 25. günde en yüksek düzeye ulaşır. Mestruasyonun başlamasından 5 gün sonra parankim hacmi %30,3 ve su içeriği %17,5 oranında azalır.

Memenin yukarı aşağı ęapı ortalama 10-12 cm ve santral bölgede maksimum kalınlığı 5-7 cm dir. Laktasyonda olmayan bir memenin ağırlığı 150-200 gr ve laktasyonda ise 400-500 gr dır

II. MEMENİN FASYA İLİşKİLERİ: Meme glandı, aksillaya doğru uzanan kısmı hariç, yüzeysel fasyanın yüzeysel ve derin tabakaları arasında bulunur. Mastektomi esnasında deri flepleri kaldırılırken diseksiyonun, yüzeysel fasyanın yüzeysel tabakasının hemen üstünden yapılması uygun olur. Eğer cerrah meme dokusu içermeyen, nispeten avasküler bir plan vasıtasıyla cilt fleplerini kaldırmak istiyorsa, bu diseksiyon planı iyi bir kılavuz olabilir. Memede, meme dokusundan çevreye doğru uzanan diş gibi fibröz çıkıntılar mevcuttur. İlk defa Sir Astley Cooper tarafından tarif edildiği için, bu fasyal septalar Cooper ligamanları olarak isimlendirilmiştir. Cooper ligamanları memenin destek yapılarıdır ve memeyi saran yüzeysel fasya ile çok yakın ilişki içindedirler. Bu ligamanlar, yüzeysel olarak yüzeysel fasyanın yüzeysel tabakası ve cilde, derin olarak da yüzeysel fasyanın derin tabakasına ve pektoral fasyaya yapıştır. Meme kanseri, yağ nekrozu veya infeksiyon hastalıklarında lezyonun içinde oluşan fibrozis lezyonun çevresindeki meme dokusuna da yayılır. Hastalık ilerledikçe fibröz dokuda büzölme, çekilme ve kısıalma gelişir. Lezyonun çevresinde bulunan ve fibrozis olayından etkilenen Cooper ligamanlarında kısıalma ve anormal bir çekilme ortaya çıkar. Kısıalan ligamanlar meme cildini içeri doğru çekerek yer yer çöküntülere neden olurlar. Bu durum, özellikle meme kanserinin önemli bulgularından biridir ve ‘meme cildi retraksiyonu’ olarak isimlendirilir.

Memenin arka yüzünde yüzeysel fasyanın derin tabakası ile pektoralis major ve göğüs duvarının diğer kaslarını örten derin fasya arasında iyi sınırlı bir aralık bulunur. Bu aralıkta

bulunan gevşek gözeli doku memenin göğüs duvarı üzerinde bir dereceye kadar hareket etmesini sağlar. Yüzeyel fasyanın derin tabakasının uzantıları memenin arkasındaki bu aralığı geçerek pektoral fasya ile birleşirler. Bunlar memenin arka asıcı bağlarını (suspensör ligamanları) oluştururlar. Meme parankiminin derin uzantıları bazen pektoralis major kasının kas demetleri arasında bulunabilir. Memenin ancak bir bölümü pektoral fasya üzerinde bulunur. Memenin geri kalan bölümü, göğüs duvarının lateral kısmını örten diğer kasların üzerindedir.



III. MİKROSKOPİK ANATOMİK YAPI: Meme; asini ve duktusları oluşturan ve onları destekleyen muskuler ve fasyal elemanlar, değişik miktarlarda yağ, kan damarları, sinirler ve lenfatikleri içerir. Bağ dokusu ve epiteliyal elemanlar birbirleriyle ayrılmayacak şekilde iç içe girmişlerdir.

Epiteliyal parankim, her biri ayrı bir salgı kanalı ile meme başına açılan 15-20 lobdan oluşur. Her lobda 20-40 kadar lobül içerir. Yani her duktus bir meme lobunu ve 20-40 kadar lobülü drene eder. Her bir lobülde; bir toplayıcı duktus çevresinde gruplaşmış, sayıları 10-100 arasında değişen asini bulunur. Lobüller meme glandının esas yapısal birimini oluştururlar. Bunların sayıları ve büyüklükleri yaşa ve fizyolojik şartlara göre değişir. Genç kadınlarda

sayıları en fazladır ve en büyük görünümdeyler. Menopozdan sonra ise lobüllerin sayısı azalır ve herbiri ancak birkaç asini içeren küçük üniteler şekline dönüşürler. Hatta bazen bir lobülün varlığından geriye sadece bir toplayıcı kanalın kaldığı görülür.

Aktif olmayan meme glandında asiniler, kübik veya silindirik epitel hücrelerinin oluşturduğu tek katlı bir epitel tabakası ile döşelidir. Asinilerde epitel tabakasının dışında, az sayıda epitel hücrelerinin oluşturduğu ikinci bir tabaka dikkati çeker. Bu tabakadaki hücreler; miyoepitelial hücreler olarak isimlendirilir. Herbir asini, bazal membran olarak tanımlanan ince bir kollagen tabaka ile çevrilmiştir. Bu tabaka toplayıcı duktusların da çevresini sarar. Ayrıca lobül de bir bütün olarak biraz daha kalın bir kollagen ile sarılmıştır.

Miyoepitelial hücreler en iyi küçük duktuslarda görülür. Bunlar doğrudan doğruya bazal membranın üzerinde ve örtücü epitelin iç tabakasının altında bulunurlar. Bu hücreler; uzamış şekilleri, kesif oval nükleusları ve ince sitoplazmik fibrilleri ile düz kas hücrelerine benzerler.

Miyoepitelial hücreler duktusların çevresinde spiral bir şekilde dizilmişlerdir. Bunlar sütün asini ve duktuslardan atılmasını sağlayan muskuler bir mekanizma oluştururlar. Bu mekanizmanın hormonal ve metabolik faktörler ile kontrol edildiği düşünülmektedir. Miyoepitelial hücrelerin kontraksiyonu sütün lobüllerden laktifer duktuslara boşalmasını veya fışkırmasını sağlar. Miyoepitelial hücre tabakası asinilere yaklaştıkça inceler ve büyük toplayıcı duktuslarda ise kaybolur. Bu duktuslarda silindirik epitel hücrelerinin oluşturdukları iki tabaka bulunur.

Memede süt kanalları sistemi; asinilerin birleşerek 'terminal duktus' adı verilen bir kanala açılmasıyla başlar. Terminal duktusun biri lobül içinde ve diğeri lobül dışında olmak üzere iki bölümü vardır. Birkaç lobülün terminal duktuslarının birleşmesiyle laktifer duktus oluşur. Her lobün ayrı bir laktifer duktusu vardır ve bunlar arasında bir iştirak mevcut değildir. Bu duktuslar birbirlerine yaklaşarak meme başına doğru ilerlerler ve meme başının altında 'laktifer sinüs' olarak isimlendirilen bir genişleme gösterirler. Daha sonra bu laktifer sinüsler, ampulla olarak adlandırılan koni şeklindeki boşaltıcı bir bölümle meme başından dışarı açılırlar. Laktifer sinüslerin hemen meme başının altındaki ampulla kısmı çok katlı

yassı epitel ile örtülüdür. Aktif olmayan bir memede ampulla dökülmüş epitel hücrelerinin artıklarıyla doludur ve bunlar meme başındaki duktus ağızlarını bir tıkaç gibi kapatırlar. Herbir lobu drene eden laktifer duktusların çapı 2-4 mm ve subareoler bölgedeki laktifer sinüslerin çapı ise 5-8 mm'dir.

IV. MEME BAŞI ve AREOLA: Meme başı ve areolanın epidermisi oldukça pigmente ve biraz da buruşuktur. Keratinize olmuş, çok katlı yassı epitel ile örtülüdürler. Pubertede, areola ve meme başının pigmentasyonu artar ve meme başı daha belirginleşir. Gebelik esnasında areola büyür ve pigmentasyon derecesi artar. Areola ve meme başının derininde bulunan düz kas lifleri, kesif konnektif dokuda ışınsal ve dairesel şekilde meme başına doğru uzanan laktifer duktuslar boyunca uzunlamasına sıralanmışlardır. Bu düz kas lifleri, çeşitli uyarılara bir cevap olarak meme başının ereksiyon haline geçmesini sağlarlar.

Areola yaklaşık 2.5 cm çapındadır. Kızlarda parlak pembe renkte olan areola, tekrarlayan gebeliklerden sonra melanin depolanması nedeniyle daha pigmente görünüm alır. Areolada sebase glandlar, ter bezleri ve aksesuar areoler glandlar (Montgomery glandları) bulunur. Montgomery glandları areolanın yüzeyinde küçük çıkıntılar yaparlar. Bu glandlar emme sırasında koruyucu olarak meme başının yağlanmasını sağlarlar. Sebase glandlar ve ter bezleri areolanın kenarı boyunca lokalize olurlar. Meme başının uç kısmında çok sayıda serbest duyuşal sinir ucu ve dermal papillada Meissner cisimcikleri vardır. Areola bu yapıları daha az içerir. Memenin, özellikle meme başı ve areolanın , zengin duyuşal inervasyonu fonksiyon bakımından önemlidir. Çocuğun meme emmesi; süt salgılanması ve laktasyonun devam etmesi için esas olan nöral ve nörohumoral olaylar zincirini başlatır.

V. MEMENİN ARTERLERİ: Meme, kanlanması iyi olan ve birçok kaynaktan kan alan bir organdır. Memenin arteriyel kanlanmasını sağlayan damarlar ve bunların dalları aşağıda belirtilmiştir:

- İnternal torasik arterin (internal meme arteri) ön perforan dalları
- Lateral torasik arter (eksternal meme arteri)
- Torakoakromial arterin pektoral dalı
- Arteria torasika suprema
- Posterior interkostal arterlerin lateral dalları

- Subskapuler arter
- Torakodorsal arter

Memenin yaklaşık %60'ı özellikle medial ve santral kısımları, internal meme arterinin ön perforan dallarıyla beslenir. Subklavikuler arterin bir yan dalı olan internal meme arteri bu arterden ayrıldıktan sonra plevranın üstünden geçerek aşağıya, öne ve iç yana doğru ilerler. Burada frenik sinir ile çaprazlaşır. Klavikulanın iç ucunun ve birinci kotun arkasından ilerleyerek üst torasik aperturadan göğüs boşluğuna girer. Arter daha sonra sternumun kenarının 1-1,5 cm dış tarafından 6. interkostal aralığa kadar iner ve burada uç dallarını verir. Bunlar muskulofrenik arter ve üst epigastrik arterdir. İnternal meme arterinin 1., 2., 3., 4. ön perforan dalları sternum kenarı yakınında, bulundukları interkostal aralıkların düzeyinde göğüs duvarını delerler ve pektoralis major kasını geçerek meme glandının iç kenarına ulaşırlar. Genellikle her aralıkta iki perforan dal mevcuttur.

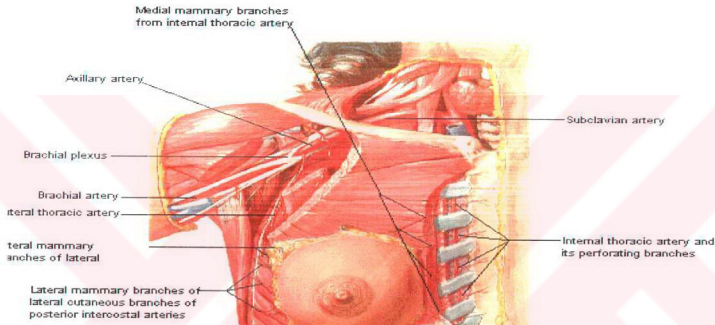
Memenin yaklaşık %30'u, özellikle üst ve dış kadranlar, lateral torasik arter tarafından kanlanır. Bu arter; aksiller arterin ikinci kısmından çıkar, pektoralis minör kasının dış yanından aşağıya doğru ilerler ve daha sonra memenin lateral kısmına ulaşır. Bu arterin memeye ulaşan ve organın kanlanmasında rol oynayan dalları da mevcuttur.

Torakoakromial arterin pektoral dalları da memenin kanlanmasında rol oynar. Torakoakromial arter; pektoralis minör kasının üst kenarı hizasında aksiller arterin ikinci kısmından doğar ve klavipektoral fasyayı delip geçmesinden sonra hemen pektoral dalını verir. Bu dal pektoralis major ve minör kasları arasından aşağıya doğru iner ve memeye bazı dallar verir.

Aksiller arterin en üst torasik dalı (Suprema torasik arter) genellikle göğüs duvarının kanlanmasını sağlar ancak memeye de giden bazı dallar mevcuttur. Posterior interkostal arterlerin lateral perforan dalları da memeyi kanlandırırlar.

Subskapuler arter; aksiller arterin en büyük dalıdır ve subskapuler kasın dış kenarının karşısındaki aksiller arterin 3. kısmından doğar. Doğmasından sonra hemen sirkumfleks skapuler arteri verir. Lateral göğüs duvarında aşağıya doğru ilerleyen arterde torakodorsal

arter olarak isimlendirilir. Bu arter latissimus dorsi kasının kanlanması sağlar ve ayrıca serratus magnus kasına birçok dal verir. Radikal mastektomi esnasında bu arteriyel dallarda ve onlara eşlik eden venlerde bir kanama olduğu zaman bunun kontrol edilmesi zordur. Bundan dolayı bu bölgeye ‘kanlı köşe’ ismi verilmiştir. Torakodorsal arter memenin kanlanmasında önemli bir rol oynamaz. Ancak sıklıkla metastaz içeren santral ve skapuler lenf nodülleri grupları ile torakodorsal damarlar arasında çok yakın bir ilişki bulunduğu için, cerrah aksiller diseksiyon esnasında çok dikkatli olmalıdır.



VI. MEMENİN VENLERİ: Memenin venleri arterlerin dağılımına uymakta ve onlara eşlik etmektedir. Meme üzerindeki yüzeysel subkutanöz venler yüzeysel fasyanın yüzeysel tabakasının hemen altındadır ve çok belirgindir. Bunlar özellikle gebelik esnasında gözle görülebilecek şekilde genişlerler.

Yüzeysel venler özellikle kızıl ötesi ışık altında alınan fotoğraflarla incelenmiş, transvers ve longitudinal tip olmak üzere, iki esas tip tarif edilmiştir. Kızıl ötesi fotoğraflarla

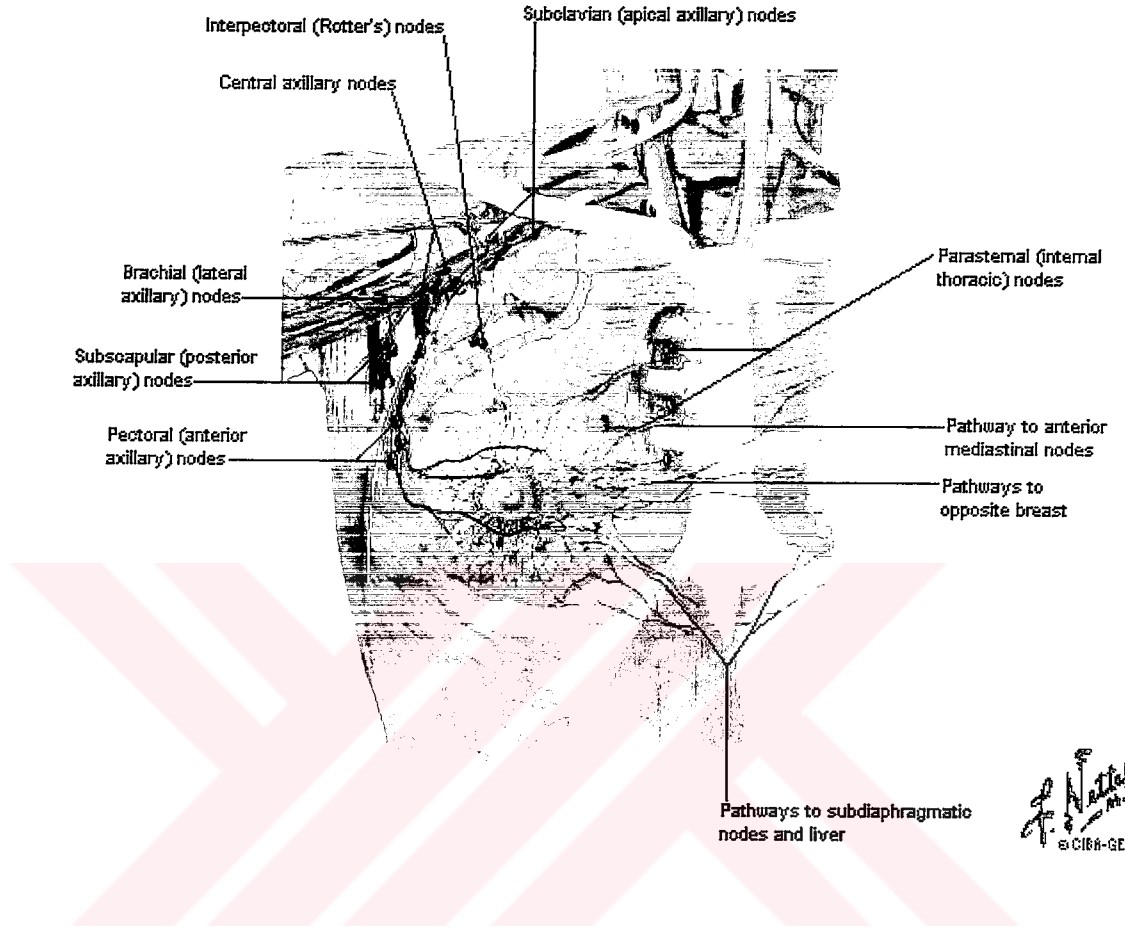
sirkumareoler venlerin mevcudiyeti de gösterilmiştir. Meme üzerindeki yüzeysel venler sıklıkla hastalık içeren bir meme sahasının üzerinde genişler ve belirgin hale gelirler.

Memenin ve göğüs duvarının kanını taşıyan üç derin ven grubu mevcuttur:

1. İnternal meme veninin perforan dalları, memeden kan taşıyan en büyük venlerdir. İnternal meme venleri aynı taraftaki innominate venlere dökülürler. Bu venöz yol, metastatik karsinom embolilerinin akciğerlerin kapiller şebekesine gitmesini sağlayabilir.
2. Aksiller ven; göğüs duvarından, pektoral kaslardan ve memenin derin yüzeylerinden gelen birçok dalı alır. Bunlar genellikle aksiller arterin dallarına yandaşlık yaparlar. Bununla beraber düzenlenmeleri daha değişik olabilir. Hatta aksiller venin bizzat kendisi büyük değişiklik gösterebilir. Aksiller diseksiyon esnasında, bu değişiklikler göz önünde tutularak dikkatli olunmalıdır. Bu venöz yolla da akciğerlere karsinom embolileri ulaşabilir.
3. İnterkostal venler, memeden venöz drenajı sağlayan en önemli yollardan biridir. Bu venler ile vertebral venler ve sonuç olarak döküldüğü azigos venler arasında ilişki mevcuttur. Bu yol, interkostal ve azigos venleri vasıtasıyla superior vena kava ve akciğerlere ulaşır. Karsinom embolilerinin akciğer metastaz embolilerine neden olduğu üçüncü bir yolu oluştururlar.

Memenin venöz sistemi ile vertebraların venöz sistemi arasında ilişki bulunması, meme kanserinde ortaya çıkan vertebra metastazlarının oluşmasını açıklaması bakımından önemlidir. Batson teorisine göre; memenin bir kısım venöz kanını drene eden interkostal venler ile vertebral venöz pleksuslar arasında ilişki mevcuttur. Bundan dolayı venöz kan yoluyla memeden gelen metastaz elemanları öksürme ve karın içi basıncındaki küçük değişimler sırasında retrograd olarak doğrudan doğruya vertebralara geçebilir. Batson kadavralarda yaptığı enjeksiyon deneyleriyle vertebral sistem venlerinin yalnız vertebraların değil, pelvis kemiklerinin, femurun üst kısmının, omuz kemiklerinin, humerusun üst kısmının ve kafa tasının venöz kanını da drene ettiğini göstermiştir. Bu venöz sistemde valv mevcut değildir ve içindeki basınç düşüktür. Retrograd kan akımı kolayca oluşur. Böylece meme

kanserinde metastatik elemanlar, belirtilen bu kemiklerde retrograd olarak metastaza neden olabilirler.



VII. MEME BÖLGESİNİN SINIRLERİ: Memenin duyuşal inervasyonu başlıca 2.-6. interkostal sinirlerin lateral ve ön deri dallarıyla sağlanır. Torasik interkostal sinirlerin lateral deri dalları meme derisinin lateral kısmının inervasyonunu sağlarlar. Her ne kadar 2. ve 3. interkostal sinirler memenin üst yüzüne deri dalları verirse de, meme sinirleri esas olarak 4., 5. ve 6. interkostal sinirlerden çıkarlar. Memenin üst yarısındaki derinin sınırlı bir bölgesi servikal pleksustan çıkan sinirlerle, özellikle supraklavikuler sinirin ön veya medial dallarıyla inerve olur. Bu sinirlerin tümü sempatik dallarını memeye ve üzerindeki deriye gönderirler ve bundan dolayı sinirlere refakat eden damarlar vasıtasıyla kan akımı ve derinin ter glandlarının salgılayıcı fonksiyonu esas olarak over ve hipofiz hormonlarının kontrolü altındadır.

İnterkostal sinirlerin lateral dalları; interkostal aralıkta, serratus anterior kaslarının dijitalasyonları arasından çıkarlar. Sinirler kastan çıktıktan sonra ön ve arka dallara ayrılırlar. Ön dalları yüzeyel fasyadan geçerler ve anterolateral göğüs duvarını, lateral meme dalları olarak bilinen 3.-6. dallar memeyi inerve ederler.

İkinci interkostal sinirin lateral deri dalı ön ve arka bölümlere ayrılmaz. Aksillayı çaprazlayarak lateral olarak seyreder, medial brakial deri siniri ve üçüncü lateral cilt sinirinin arka bölümü ile birlikte bir pleksus oluştururlar. İkinci lateral deri siniri, interkostobrakial sinir olarak isimlendirilmiştir. Bu sinir ve pleksus aksillayı geçerler ve kolun iç yüzünün altına doğru seyrederler. Aksiller diseksiyon sırasında interkostobrakial siniri korumaya çalışmak ve sıklıkla metastaz içeren skapuler lenf nodüllerinden diseke etmek kanser cerrahisi bakımından doğru değildir. İnterkostobrakial sinirin kesilmesi, kolun üst-iç kısmında ve aksillanın tabanında cilde ait duyu kaybına yol açar. Aksilla diseksiyonunda, aksiller venin kaudalinde bulunan medial brakial deri siniri, bu venin yan dallarının diseksiyonu sırasında kesilebilir. Bu durumda kolun iç kısmındaki hissizlik sahası dirseğin altına kadar uzanır.

İnterkostal sinirlerin ön dalları, sternumun yakınında perforan damarlar ile birlikte pektoralis major kasından çıkarlar ve memenin medial kısmının cildini inerve ederler.

Aksiller diseksiyon esnasında, temiz bir aksiller ven diseksiyonu için, bu ven üzerinden geçerek pektoralis minör kasına giden medial pektoral sinir (anterior torasik) kesilmelidir.

Torakodorsal sinir, brakial pleksusun arka kordonundan çıkar, aksiller damarların arkasından geçer ve daha sonra subskapuler kasın üzerinde bulunan yağlı ve gözeli dokuda, genellikle torakodorsal damarların yakınında, dışa ve aşağıya doğru seyreder ve latissimus dorsi kasına ulaşır. Seyri esnasında aksiller lenf nodüllerinin skapuler ve santral gruplarını geçer. Bu lenf nodüllerinde sıklıkla metastaz bulunduğu için, torakodorsal sinirin korunması mümkün olmaz. Esasen kesilmesinin de fazla bir sakıncası yoktur.

Serratus anterior kasını inerve eden uzun torasik sinir (Bell siniri), brakial pleksusun 5., 6. ve 7. köklerinin arka yüzünden çıkar ve daha sonra servikoaksiller kanal yoluyla aksillaya

girer. Göğüs duvarı boyunca aşağı doğru inerken serratus anterior kasının üzerindeki gözele dokuda bulunur. Aksiller diseksiyon sırasında uzun torasik sinir korunmalıdır. Sinirin ameliyatta kesilmesi; serratus anterior kasının felcine ve 'skapula alata' durumunun ortaya çıkmasına neden olur. Ayrıca omuz gücünde azalma ve kolun 90 derecenin üzerindeki abdüksiyon hareketlerinde kısıtlılık ortaya çıkar.

VIII. LENFATİK SİSTEM: Memenin lenfatik sistemi, meme kanserinin yayılması bakımından taşıdığı önem nedeniyle meme anatomisinin en önemli kısmını oluşturur. Memenin lenfatikleri 2 grup altında incelenebilir:

1. Yüzeyel lenfatikler (deri lenfatikleri)
2. Derin lenfatikler (parankim lenfatikleri)

Memenin yüzeyel lenfatikleri: Meme glandı üzerindeki derinin lenfatikleridir. Meme embriyolojik olarak ektodermden oluşur ve bu nedenle bir deri organı sayılır. Bundan dolayı lenfatik yapısı da organizmanın diğer taraflarındaki deri lenfatiklerinin yapısına uymaktadır. Deride başlıca 2 lenfatik pleksus mevcuttur:

1. Subepiteliyal veya papiller lenfatik pleksus
2. Subdermal lenfatik pleksus

Memenin subepiteliyal lenfatik pleksusu ile vücudu örten derinin subepiteliyal lenfatikleri arasında yakın bir ilişki vardır ve lenfatik sıvı, bağlayıcı bir takım dallar vasıtasıyla birinden diğerine akabilir. Subepiteliyal pleksus lenfatikleri valv içermezler ve bunlarda lenf akımı herhangi bir yönde olabilir. Bu lenfatik pleksusun damarları, vertikal lenfatikler vasıtasıyla subdermal lenfatik damarlara bağlıdırlar. Subdermal lenfatiklerin valvleri bulunduğundan, bunlarda lenf akımı tek yönlüdür. Areolanın altında subareoler pleksus (Sappey pleksusu) bulunur.

Subareoler pleksus meme başı areoladan lenfatik damarlar alır ve ayrıca subepiteliyal ve subdermal pleksusla vertikal lenf damarları vasıtasıyla bağlantı içindedir. Memenin yüzeyel lenfatikleri esas olarak derin lenfatikler vasıtasıyla aksiller lenf nodüllerine drene olurlar.

Sekonder olarak da mamma interna lenf nodüllerine ve subklavikuler lenf nodüllerine drene olurlar. Yani lenf tek yönlü olarak yüzeysel pleksustan derin pleksusa ve subareoler pleksustan laktifer duktusların lenf damarları vasıtasıyla perilobüler duktusa ve derin subkutan pleksusa doğru akar. Periduktal lenfatik damarlar duktus duvarının miyoepitelial tabakasının hemen dışında bulunurlar.

Memenin derin lenfatikleri: Laktifer duktusların lenf damarları (periduktal lenfatikler) meme lobüllerinin civarında ince bir şebeke oluştururlar. Bu şebekeden çıkan birçok toplayıcı lenfatik trunkus mevcuttur. Bu trunkusların, yani memedeki lenfatik yayılmanın esas yönü hakkında değişik görüşler ileri sürülmüştür. Vogt-Hoerner'e göre; memedeki lenfatik yayılmanın esas yönü sentripedal olup, subareoler pleksusa doğrudur. Bazı araştırmacılara göre ise de, meme kanserinin lenfatik yayılması vertikal yöndedir. Yani memenin arkasında bulunan derin pektoral fasyadaki lenfatik pleksuslara doğrudur.

Bazı çalışmalar; esas lenfatiklerin, memenin yüzeysel ve derin tabakalarından ziyade, meme dokusunun içinde bulunduğunu göstermiştir. Bu lenfatikler lateral yönde ilerlerler ve birçok dal ile birleşerek aksillaya giderler. Hem aksilla lenf nodülleri ve hem de mamma interna lenf nodülü zinciri memenin bütün kadranslarından lenf alırlar.

Haagensen'e göre; karsinom meme içindeki primer yerleşim yerinden hem santral yönde subareoler bölgeye doğru ve hem de vertikal olarak meme arkasındaki plana doğru yayılır.

Memenin lenfini drene eden esas lenfatik trunkuslar, meme dokusu içinde yukarı ve lateral yönde seyrederek ve memenin aksiller uzantısının düzeyinde aksiller fasyayı delerek aksiller nodüllerin santral grubuna drene olurlar. Diğer toplayıcı lenfatik trunkuslar memenin arkasından doğarlar, pektoralis major kasını delerler ve her iki pektoral kas arasından yukarı doğru seyrederler aksiller ven nodül grubuna veya subklaviküler nodüllere ulaşırlar.

Bugün kabul edilen görüş; meme içindeki lenf akımının derin subkutanöz ve intramamariyan lenfatik damarlardan sentrifugal olarak aksiller ve internal meme lenf nodüllerine doğru olduğudur. Hultborn ve arkadaşları meme içine radyoaktif altın (Au 198) enjeksiyonundan sonra lenf nodüllerinde radyoaktivite oranını tayin etmişler ve memedeki

lenfin yaklaşık %97'sinin aksiller nodüllere ve %3'nün internal meme zincirine aktığı kanaatine varmışlardır (47). Bütün aksiller nodüller, lenfatik trunkuslar vasıtasıyla birbirlerine bağlıdır. Lenf bu trunkuslar yoluyla sonunda aksilla apeksindeki subklavikuler nodüllere ulaşır.

3. FİZYOLOJİ

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

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

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

Lenf nodlarının immün sistemdeki görevi karmaşıktır ve tam olarak aydınlatılamamıştır. Lenf sıvısını tekrar kana karışmadan önce filtre ederler. Kanser hücresi yada başka bir antijenin girişiyle lenf nodunda hücre proliferasyonu, germinal merkezde proliferasyon, immünglobulin üretiminde artış ve lenfatik akımda artış başlar. Hücresel immün yanıt süresince parakortikal mesafe proliferen olan immünoblastlarla dolar.

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

III. MEMENİN LENFATİK DRENAJİ: Memenin Subepitelial lenfatik pleksusu vücut yüzeyindeki Subepitelial lenfatik pleksusun devamıdır. Kapak içermeyen bu lenfatikler subdermal lenfatiklerle birleşip Sapey'in subareoler pleksusuna ulaşırlar. Subareoler pleksus meme başı ve areolanın lenfatiklerini alıp vertikal lenfatik damarlara katılır. Lenf sıvısı yüzeysel pleksustan derin pleksusa ve laktiferöz kanalların lenfatikleri yoluyla subareoler pleksustan perilobüler ve derin subkutanöz pleksusa tek yönlü akar. Periduktal lenfatikler kanal duvarının miyoepitelial tabakasının hemen dışında bulunurlar. Derin subkutanöz ve parankim içi lenfatikler merkezden dışa akımla aksiller ve mammaria interna lenf nodlarına doğru ilerler. Radyoaktif kolloid enjeksiyonları ile yapılan çalışmalarda lenfatik akımın fizyolojisi açıklanmış ve Sapey subareoler pleksusuna doğru sentripedal akım olduğu yolundaki eski hipotezin yanlış olduğu ortaya konmuştur. Memenin lenfatik akımının ancak %3 kadarının internal mammarian lenf nodlarına doğru olduğu, % 97'sinin ise aksiller lenf nodlarına gittiği; aynı zamanda memenin dört kadranına yapılan enjeksiyonla internal mammarian lenf nodlarına akım olduğu gözlenmiştir.

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

4. ONKOGENLER VE MEME KANSERİ

Protoonkogen, onkogen ve tümör baskılayıcı genler: Kanser genetik bir hastalıktır. Kanser hücrelerinin esas özelliği, bu hücreler bölündüğü zaman yeni meydana gelen hücrelerin de yine kanser hücreleri olmalarıdır. Yani, kanser, hücre bölünmesi sırasında stabil kalıtım gösterir. Bir kanserin fenotipi, kanser hücresinin DNA'sında kodludur ve genetik yöntemler ile kanser tipi tespit edilir.

Kanserin moleküler seviyede araştırılmasının temel taşlarından biri kanser virusları (retroviruslar) olmuştur. Bazı kanser viruslarının genomları ile tümör hücre DNA'sının bazı bölgeleri arasında yakın benzerliklerin bulunması, kanserogeneizde kanser virusları ile

alışılmasına temel oluşturmuştur. Bazı virusların genomları konak hücre DNA'sına katılarak kanser hücresi oluşumuna yol açabilirler. Tümör viruslarının, normal hücrelerde transformasyona yol açan genetik elementleri onkogenler olarak isimlendirilir. Bu onkogenlere örnek olarak adenovirusun E1A ve E1B genleri, papilloma virusunun E6 ve E7 genleri verilebilir.

Moleküler çalışmalarla kanser oluşumu ile ilgili hcreesel genler de saptanmıştır. Bunlar viral onkogenler ile benzerlik taşırlar ve hcreesel onkogenler olarak isimlendirilirler. Onkogenler, bazı hcreesel normal genlerden (protoonkogenler) trevlenirler. Protoonkogenler normal hcreelerde de gözlenebilen hcreesel transformasyona neden olmayan genlerdir. Protoonkogenler, normal hücre büyümesi ve farklılaşması için önemli olan bazı proteinlere ait kodlar içerirler. Embriyojenik gelişim esnasında özel bir tarzda doku düzenlenmesinde rol alırlar. Örneğın c-myc seviyeleri hemopoetik hcreelerde yüksek seviyelerde saptanır. Eğer bir mutasyon sonucu protoonkogenin yapısı değişirse oluşan hasar, genin veya türünün devamlı yapılmasına neden olabilir, genin kontrolü ortadan kalkabilir ve kontrol edilemeyen hücre bölünmesi nedeniyle malignite ortaya çıkar. Kanser oluşumunda, onkogenlerden başka önemli bir ikinci gen grubu daha vardır. Bunlar tümör baskılayıcı genlerdir. Bu iki gen grubu kanserogeneizde birbiriyle zıt etkilidir. Onkogenler malign transformasyona neden olurken tümör baskılayıcı genler, hücre büyümesinde fonksiyon gören genleri kontrol ederek tümör oluşumunu engellerler. Eğer bu tümör baskılayıcı genlerin yapısında da bir hasar meydana gelirse büyüme kontrolü ortadan kalkacağından kanser ortaya çıkar.

Hcreesel onkogenlerin kanser oluşumuna hangi yollardan katıldığı konusunda iki hipotez vardır. Birincisi, onkogenin ekspresyon seviyelerindeki kantitatif değişiklikler, ikincisi ise onkogen yapısında meydana gelen değişiklikler olarak açıklanır. Her iki hipoteze ait onkogenlerdeki değişiklikler nokta mutasyonu, gen delesyonu, kromozomlarda yeni düzenlenmeler (translokasyon), gen amplifikasyonu (gen çoğaltımı) ve insersiyonel mutagenез (yeni DNA katılımı) olarak sıralanabilir. Protoonkogenler DNA dizilerindeki sadece bir bazın değişmesi (nokta mutasyon) ile onkogenlere dönüşebilirler. Somatik hcreelerde bu olay anormal gen trnnn (onkoprotein) sentezine yol açar ve bu türün hücre bölünmesini ve gelişimini stimüle ederek tümör şeklinde bir değişime yol açar. Yapısal mutasyonlar da protoonkogenlerin aktivasyonunu etkileyen mekanizmalardan biridir. Çeşitli

kanser türlerinde, bir kromozomun her zaman aynı yerinde bir kırık ve translokasyonun meydana gelmesi o kanser türü için ayırıcı bir özellik olarak gözlenir. Burkitt lenfomada myc onkogeninde olduğu gibi. Gen amplifikasyonunda ise onkogene ait DNA parçasının çok fazla sayıda replike olması söz konusudur. Bu işlem normal hücrelerde ya hiç gözlenmez ya da nadiren gözlenir. Fakat kanserli hücrelerde sık rastlanan bir olaydır. Protoonkogenin amplifikasyonu aynı zamanda çok fazla miktarda gen ürünlerinin de (m-RNA ve onkoproteinler) ortaya çıkmasına (aşırı ekspresyon) yol açar. Amplifiye olan DNA'nın kodladığı proteinler rutin fonksiyonlarını kaybederler veya anormal tarzda fonksiyon görürler. Amplifikasyonun tümör gelişimi ve ilerlemesi ile yakın ilişkisi saptanmıştır. Bu konuda tipik örneklerden biri meme kanserinde cerbB-2 (Her2-neu) onkogeninin amplifikasyonudur. İnsersiyonel mutagenез olarak isimlendirilen bir başka mekanizma ile de onkogenler faaliyete geçerler. Bazı durumlarda retroviral genomların küçük bir parçasının, hücrel onkogenlerin hemen bitişiğine kaynaştığı gözlenir. Böylece hücrel onkogenlere promotör etki yaparlar. Bu olayın c-myc ve cerbB-2 protoonkogenleri için söz konusu olabileceği bildirilmiştir.

Tüm bu mekanizmalar sonucu ortaya çıkan onkogenlerin ürünleri hücrede yerleştikleri yerlerde özel fonksiyonlar görerek hücrenin fizyolojik aktivitesinde değişiklikler ortaya çıkarırlar. Onkoproteinler, hücre proliferasyonunda ve farklılaşmasında hücrenin nükleusundan plazma zarına kadar uzanan bir seri işlemde rol alırlar. Örneğin hücrel onkogenler büyüme faktörü ve çeşitli hormon reseptörlerine ait kodlar içerebilirler. Böylece bu proteinler plazma membranından nükleusa doğru çeşitli sinyallerin iletilmesinde rol alırlar. Örneğin ras ailesinden G proteinleri, src ailesinden protein-tirozin kinazlar gibi. Bazı onkogenler ise gen ekspresyonunu düzenlemek için transkripsiyon düzenleyici faktörler gibi DNA'ya bağlanan proteinlerin fonksiyonunu görecekt onkoproteinleri kodlarlar. Onkogenler hücre seviyesinde dominant bir etkiye sahiptir. Bu genler aktifleştiklerinde tek bir mutant allel bile, bir hücrenin normalden malign şekle dönüşmesine yeterli etkidedir.

Protoonkogenlerin ürünleri büyüme ve gelişmeyi ilerletici fonksiyonlara sahiptirler. Ancak hücrede, protoonkogenlerin fonksiyonlarını kontrol eden, anormal büyümeyi ve malign değişimleri engelleyen tümör baskılayıcı genler bulunur. Bu genlere ait her iki allel kaybolduğunda (heterozigotluk kaybı) veya mutasyona uğradığında bu kontrol mekanizması ortadan kalkar ve tümör oluşumu gerçekleşir. Protoonkogenlerdeki mutasyonların tersine

tümör baskılayıcı genlerdeki mutasyonlar resesiftir. Tümör baskılayıcı geninin tek bir fonksiyonel kopyası (normal alleli) normal hücre fenotipinin ortaya çıkması için yeterlidir. Retinoblastoma, Wilms tümörü, nörofibromatozis ve nadir ailesel kanser tipi Li- Fraumeni sendromunda tümör baskılayıcı genlerde değişimler tespit edilmiştir. Tümör baskılayıcı genlerden olan p53, 17. kromozomun kısa kolunda saptanmıştır. Bu bölgenin kaybı ile akciğer, kolon ve meme kanserleri arasında yakın ilişki ortaya çıkarılmıştır. Kolorektal kanserlerde (5q, 17p, 18q), renal kanserlerde (3p), küçük hücreli akciğer karsinomunda (3p, 13, 17p), Wilms tümöründe (11p) ve retinoblastomada (13q) olduğu gibi meme kanserlerinde tümör baskılayıcı genlerin yerleştiği kromozom bölgelerinin kayıpları ile karsinogenez arasında yakın ilişki bulunmuştur.

MEME KANSERİNDE ETKİLİ ONKOGENLER: Meme kanserlerinde protoonkogenlerin değişimleri ile primer bulguların değişmesinin nasıl olduğu halen tam olarak bilinmiyor. Akciğer, kolon ve mesane karsinomlarında olduğu gibi herhangi bir onkogendeki tek bir mutasyon ve meme kanserleri arasında kesin bir ilişki bulunmamıştır. Bununla birlikte birçok onkogenin meme tümör gelişimi ve metastazında belirgin rolleri vardır. Meme kanser gelişiminde yüksek riske sahip hastalarda linkaj analizlerine dayanan çalışmalar onkogenlerin ailesel meme kanserlerinde primer lezyonlarda yeri olmadığı, fakat tümör baskılayıcı genlerdeki resesif değişimlerin primer lezyon oluşumuna katıldığını gösteren çalışmalar vardır. Bu modele göre onkogenlerdeki değişimler daha sıklıkla tümör invazyonu veya metastaz ile ilişkili olabilirler. Çok adımlı tümörögenез hipotezinin benzeri bir model meme kanserleri için de düşünülebilir çünkü meme kanserlerinin ortaya çıkışına, ilerlemesine ve metastazına katılan bir çok faktörün varlığı bilinmektedir.

Meme kanserlerinin bir bölümü, daha önce açıklanan mekanizmalar vasıtası ile bazı onkogenlerde ve tümör baskılayıcı genlerde meydana gelen çeşitli değişimler sonucu ortaya çıkar. Meme için ayırıcı özellikler taşıyan onkogenler vardır. Hem normal hemde kanserli meme dokularında çoğunlukla saptanan bu özel onkogenler int, ras, myc ve cerbB-2 olarak sıralanabilir.

Neoplastik olmayan meme dokularında da saptanan bazı onkogenler normal büyüme ve gelişmeye etkilidirler. Özellikle int-grubu onkogenlerin fibroblast büyüme faktörü benzeri

protein kodlayanları, normal meme yapısının gelişiminde fonksiyoneldir. Int-2 onkogenine ait ürünler, menstruel siklusun luteal fazında ve hamileliğe bağlı hiperplazi hariç juvenil hiperplazide tayin edilmiştir ve normal memede c-myc ekspresyonu, int-2 ekspresyonu ile paralellik gösterir. Ras grubu onkogenlerin fibroadenom, hamileliğe bağlı hiperplazi ve fibrokistik hastalıklar dahil olmak üzere malign olmayan meme dokularında düşük seviyelerde de olsa ekspresyonları saptanmıştır. Meme dışındaki kanserlerde de ras grubu onkogenlerde yaklaşık %15 oranında nokta mutasyonu saptanırken meme kanserinde bu gözlenmez. Moleküler teşhis yöntemleri kullanılarak ras onkogenlerinin mutasyon dışında bir mekanizma ile meme kanserlerinde etkili olduğu, bunda ras geninin amplifikasyonu ve ekspresyonundaki bir artış ile ilgili olduğu bildirilmiştir. Özellikle proliferasyon hızı yüksek meme tümörlerinin %30'unda immün boyama teknikleri ile pozitif olarak gözlenen ras-p-21 onkogeni atipik hiperplazi işareti olarak kabul edilmektedir. Atipik hiperplazide cerbB-2 pozitifliği daha agresif bir klinik seyir ve ileri derecede histolojik değişikliklerle birliktedir. Meme kanserlerinde ras, myc, int ve cerbB-2 genleri ile ilgili yapılan çok sayıdaki çalışmalara rağmen protoonkogenlerde gözlenen değişikliklerin insan meme kanserlerinin oluşumunda primer etken olup olmadıkları halen çok net değildir.

Epidermal Büyüme Faktör Reseptörü (EGFR): Hücre membran reseptörü olan EGFR ailesi; EGFR, HER2, HER3 ve HER4'den oluşur. Her üçüde yapısal homoloji gösterirler. EGFR, 170 kD'luk bir transmembran glikoproteindir ve sitoplazmik parçası tirozin kinaz aktivitesi gösterir. Ligandları EGF, heregulin ve kripto-1 veya amfiregulindir. Bu aileye ait üyeler transfosforilasyon sonucu bir seri kompleks iletişimlerle heterodimerler oluşturabilirler ve farklı protein ailelerinin aktivasyonunu düzenlerler. EGF'nin reseptörüne bağlanması reseptörün uyarılmasına ve hücre içi internalizasyonuna neden olurken aynı zamanda EGFR'nin otofosforilasyonuna ve diğer hücre içi substratların fosforilasyonuna yol açar. Bu yol ile nükleer transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu artar, hücre bölünmesi uyarılır. Hücre membranından nukleusa doğru sinyal iletiminin aktarılmasında protoonkogen ailesinden bazı üyelerde (ras, src ailesi gibi) buna aracılık etmektedir. Bu sinyal iletim şelalesinde yer alan bir çok protoonkogen çeşitli kanserlerde etkili bulunmuştur. Bu şelale boyunca ortaya çıkan onkogenik mutasyonlar devamlı olarak mitozu aktifleyen sinyallerin taşınmasında rol alırlar.

EGFR gen amplifikasyonunun kötü prognoz ile ilişkili olduğu bir çok karsinomda gösterilmiştir. Kanseri hücrelerinde EGFR'nin gen amplifikasyonunun gözlenmesi onun onkogen olduğunun göstergesidir. EGFR'nin aşırı üretimi fibroblastların EGF bağımlı transformasyonuna neden olur ki buda reseptörün hücresel transformasyonda rol aldığına belirtecektir. Hormona bağımlı ve bağımsız meme kanseri hücre soyları karşılaştırıldığında östrojen reseptörü (ER) yokluğu ve yüksek EGFR düzeyleri, ER'den bağımsız olarak kötü prognozla ilişkisini gösterir. EGF, forbol esterler ve östrojen gibi maddeler EGFR düzeyini değiştirmek için farklı mekanizmalar kullanabilirler. Meme kanserinde EGFR amplifikasyon bulgularına karşılık herhangi bir mutasyon bildirilmemiştir. Tüm meme kanserlerinin yaklaşık olarak yarısında EGFR aşırı üretimi saptanır ancak amplifikasyon oranı 0 ile %14 arasında değişmektedir (76). Çalışmaların bir çoğunda EGFR ile ER ekspresyonu ve relapsız yaşam süresi arasında negatif bir ilişki olduğu bulunmuştur. 459 hasta ile yapılan prospektif bir çalışmada EGFR ekspresyonu ile hem hastalıksız dönem hemde yaşam süresi arasında oldukça yakın bir bağlantı olduğu tespit edilmiştir (53). EGFR ekspresyonunun özellikle invaziv lobüler karsinomlu hastalarda daha önemli olduğu, EGFR ekspresyon seviyesi yüksek olan bu hastalarda diğer meme kanseri alt tiplerine göre yaşam süresinin çok kısa olduğu bildirilmiştir ve bu tip için önemli bir prognostik belirteç olabileceği vurgulanmıştır (83).

CerbB-2 (HER2/Neu): HER-2/Neu, diğer adı ile cerbB-2 veya p185 olarak isimlendirilen bu onkogen 17.kromozomda q12 ye yerleşmiştir ve protein ürünü hücre bölünmesi ve farklılaşmasına katılır. Ancak gen yapısında bir değişiklik meydana geldiğinde veya gen amplifikasyonu ve aşırı ekspresyon nedeniyle kanser patogenezi katılan bu onkogen meme kanserleri için önemli bir prognostik marker olarak kabul edilmektedir. CerbB-2 onkoproteini plazma membranına yerleşen epidermal büyüme faktörüne benzer bir transmembran reseptör proteinidir. CerbB- 2 meme kanseri araştırmalarında ve tedavisinde en yoğun çalışılan onkogenlerden biridir. CerbB-2 protoonkogeninin ürünü erbB-2, insan epidermal büyüme faktörü reseptörlerinin ikinci üyesidir. HER2 ve diğer üyeler (HER1, HER3 veya HER4) arasındaki liganda bağlı bir heterodimerizasyon cerbB-2 sinyal yolunu aktifler. CerbB-2 geninin amplifikasyonu veya proteininin aşırı ekspresyonu meme kanserlerindeki transforme hücrelerin %10-40'ında gösterilmiştir. Bu onkogenin kopya sayılarının yüksek bulunuşu, tümör şiddeti ile doğru orantılı olarak saptanmıştır.

Erken dönem meme kanserinde cerbB-2 gen amplifikasyonu kötü prognoz ile yakın ilişkili bulunmuştur. Çok sayıdaki çalışma ile cerbB-2 amplifikasyonunun diğer kötü prognostik faktörlerin varlığı, tedaviye düşük cevap ve lenf nodu pozitif meme kanserlerinde hastaların yaşam süreleriyle ilişkili olduğu, tek başına bir prognostik faktör olabileceği desteklenmiştir. CerbB-2 ekspresyonu ile ilgili verilerin çoğu lenf nodu pozitif meme kanserlerinde hastalardan elde edilmesine rağmen uzun süreli takip sonrasında da lenf nodu negatif hastalarda da cerbB-2 amplifikasyonu olanların daha kötü prognoza sahip oldukları gözlenir. İnvaziv meme kanserlerinin alt tipleri arasında sadece invaziv duktal karsinomlarda cerbB-2 amplifikasyonu gösterilmiştir. Genellikle invaziv lobüler karsinomlarda cerbB-2 aktivasyonu görülmez. İn situ lobüler karsinomlarda da aşırı üretime rastlanmamıştır. Buna karşılık in situ duktal karsinomların alt tipi olan komedo tipte cerbB-2 aşırı üretiminin prevalansı %90'nın üzerindedir. Bu tipteki karsinomlarda bu proteinin çok miktardaki üretimi ile gen amplifikasyonu arasında bağlantı olduğu ve gen amplifikasyonunun meme kanserinin komedo tipi için erken bir genetik bulgu olduğu gösterilmiştir.

Ras : İnsan genomunda 4 farklı ras geni bulunur; H-ras, K-ras, N-ras, P-ras. Ras genleri benzer yapıda proteinler üretirler, değişken olan bölümleri karboksi-terminal uçlardır. Ras proteinleri 21 kD'dur (p21) memeli hücrelerinde G proteinleri ailesinden olup, guanozin nükleozidlerini bağlama yeteneğindedir. Sinyal iletiminde önemli bir aracı moleküldür. Genellikle plazma membranındaki büyüme faktörü reseptörlerinin sitoplazmik parçalarına yakın bölgeye yerleşirler ve GTP ile aktiflenir. Aktiflenen ras, protein kinazlar ile ilişkiye girerek mitozun aktiflenmesinde rol alırlar. Ras'ın onkojenik özellik kazanması nokta mutasyonu veya gen ekspresyonunun artışı ile olabilir. Ras mutasyonları çeşitli insan kanserlerinde tayin edilmesine rağmen, meme kanserlerinde bu çok düşük seviyededir. Nokta mutasyonları çoğunlukla 12., 13. ve 61. aminoasitlerde ortaya çıkar. Bu mutasyonlar ras proteinlerinin GTP az aktive edici proteinlerle ilişkisini bozar ve ras devamlı olarak GTP bağlayarak onu GDP'ye çevirir. Mutasyonların ve amplifikasyonun nadiren gözlenmesi ras gen aktivasyonunun diğer mutasyon mekanizmaları tarafından etkilendiğini gösterir. Meme kanserinde H-ras'ın nokta mutasyonuna rastlanmamıştır. Meme kanserlerinde ras onkogenlerinde en sık rastlanan mutasyon aşırı ekspresyondur. Bu, meme kanser patogenezi için önemli bir durumdur. H-ras'ın kanserli dokuda normalden 4-15 kez daha fazla ekspresyona uğradığı ayrıca H-ras'ın artmış ekspresyonu lenf nodu metastazlarında ve ileri

histolojik dereceye sahip tümörlerde görülmüştür. Fibrokistik, fibroadenom ve karsinomlu kişilerde yapılan çalışmada c-myc, H ras, K-ras ve N-ras ekspresyon seviyelerini selim meme dokularından çok karsinomlarda daha yüksek oldukları bildirilmiştir. Bununla birlikte bazı fibrokistik hastaların belirgin hiperplazi gösterenlerinde de bu onkogenlerin aktif olduğu bulunmuştur. H-ras1 allel kaybının histolojik grade-III tümörlerde östrojen ve/veya projesteron reseptör kaybı ve kötü klinik gelişime sahip hastalar ile önemli derecede ilişkili olduğu gösterilmiştir. Böylece H-ras1 lokusunun genotipik analizi meme kanser riski taşıyan hastaların tayininde prognostik bir değer olabileceği ileri sürülmüştür.

Ras-p21 meme kanserlerinde olduğu kadar selim meme tümörlerinde ve normal meme bezlerinde de bulunur. P21'in seviyelerinin, hormona cevap veren meme kanser vakalarının herbirinde yüksek bulunmasına rağmen hormon ile ilişkisiz tümör vakalarında da saptanmıştır. Ras-21'in yüksek seviyeleri hiperplastik lezyonlar ile karşılaştırıldığında invazif meme karsinomlarında daha yüksek bulunmuştur. P21'in ekspresyonu primer ve metastatik lezyonlar arasında heterojenite gösterir. Postmenapozal hastalarda yüksek seviyelerde p21 ekspresyonuna eğilim vardır.

İnt: İnt genleri normal memede veya olgun erkek testisleri hariç diğer yetişkin dokularında saptanmaz. Int-1 RNA'sı değişik meme tümörlerinde bulunur. İnt geninin mitojenik büyüme faktörü özelliğinde olmadığı fakat anormal gelişim için bir morfojen olabileceği ileri sürülmüştür. Deneysel çalışmalar ile hormona bağlı tümör oluşumunda int geninin aktiflendiği fakat tümör hücrelerinin hala tamamen hormon uyarısına bağlı kaldığı, morfojen aktivasyonunun dokuyu anormal tarzda büyümeye götürdüğü gösterilmiştir. İnt gen ürünlerinin meme lobülleri ve kanalları içindeki farklı hücreler arasında regulasyonu bozucu bir etkisi olabilir ve tam tümörögeneze yol açar. Bir diğer mekanizma ise meme bezinin regresyonu sırasında laktasyonu izleyen hücre ölümünde (apoptoz) bir gecikmeye neden olduğudur. Int-1 alleli ile yapılan bir çalışmada memede çok adımlı karsinom oluşumu işleminde başlangıç bulgularına neden olabileceği gösterilmiştir. Int-1 genin aktivasyonu ile transgenik farede meme, nadir olarak da tükrük bezi karsinomu gelişmiş ve bu hayvanlarda int-2 geninin 2-20 kat oranındaki amplifikasyonu meme kanserlerinin %23'ünde saptanmıştır.

Myc: C-myc proteininin, gen ekspresyonunu düzenlemek, hücre proliferasyonunu ilerletmek, farklılaşmayı baskılamak, hücre adezyonunu düzenlemek gibi hücrel birçok olayda rolü vardır. Hücre proliferasyonunda DNA replikasyonunun başlatılmasında regülatör görev yapar. C-myc'in bir diğer özelliği de, gen amplifikasyonu ile hücre döngüsünün bozulmasına neden olur ve p53'e bağlı yoldan hücrenin apoptoza gönderilmesinde rol oynar. PDGF, FGF ve GH gibi proteinler c-myc ekspresyonunu aktive eder. C-myc geninin aşırı üretimi veya gen yapısındaki değişiklikler meme kanserine neden olmaktadır. Karsinomların %32'sinde myc protoonkogeninin 2-15 kat amplifiye olduğu invazif duktal karsinomlarda ise myc geninin yapısal değişiklikler taşıdığı gösterilmiştir. Myc'nin agresif tümör oluşumundan direkt sorumlu olmayıp, meme kanserinin ortaya çıkışında etkisi olabileceği düşünülür. Bunun tersine çalışmalarda vardır. Kötü prognoza sahip tümörlerde myc amplifikasyonu gösterilmiştir. Ancak myc'nin tümörün histolojik tipi ve derecesi ile ayrıca östrojen reseptör statüsü ile ilişkisi gösterilememiştir. EGF; TGF-a veya östrodiol uygulaması ile c-myc protoonkogeninin ekspresyonunda değişiklikler meydana geldiği, ER pozitif hücrelerde östrodiol c-myc ekspresyonunu artırırken, tamoksifenin azalttığı gösterilmiştir. Östrodiol veya tamoksifenin bu etkileri ER negatif hücrelerde görülmez. C-myc genini taşıyan transgenik farelerde genin aktive edilmesi ile %40 oranında meme tümörü geliştiği gözlenmiştir. Tümör hücre öncüllerinin glukortikoidlere oldukça hassas olduğu ve hormon stimülasyonu ile c-myc genlerinin aşırı çalışması bu onkogenin meme tümör gelişiminde önemli faktör olduğunu gösterir. Yaşlı kadınların meme kanserleri ile c-myc protoonkogeni arasında yakın bir ilişki bulunmuştur. Postmenapozal hastaların c-myc amplifikasyonunda artış gözlenmiştir.

Sinyal İletimi ile İlişkili Nükleer Onkogenler: Farklı dokularda büyümeyi indükleyici steroidlerin ve büyüme faktörlerinin etkileri nükleer protoonkogenler aracılığı ile gerçekleştirilmektedir. Hücrelerin mitojenle muamelesinden kısa bir süre sonra c-fos, c-myc, c-myb ve c-jun protoonkogenleri indüklenir. Bu onkogenlerin indüksiyonu ile hücre proliferasyonu arasında bir bağlantı vardır. Meme kanserinde östrojen ve progesteron ile c-myc, c-fos ve c-jun protoonkogenlerinin aktive oldukları gösterilmiştir. Bu nükleer protoonkogenlerden herhangi birinin sağlıklı meme bezinin büyümesinin indüksiyonunda yer alıp almadığı bilinmemektedir. Ancak östrojen tedavisini takiben sıçan uterusunda c-myc, c-fos ve c-jun indüksiyonunun olduğu gösterilmiştir. C-fos ve c-jun genlerinin protein ürünleri,

fonksiyonlarını heterodimerizasyon ve AP-1 promotor dizileri etkileşerek gerçekleştirirler. Myc proteini retinoblastoma tümör baskılayıcı gen ürününe bağlanarak onu inaktive eder. C-myc gen amplifikasyonu meme kanserindeki en sık rastlanan genetik değişikliklerden biridir. Meme kanserlerinin 1/3'i bu genetik değişikliği taşır.

Steroid Reseptörleri; Östrojen reseptörü (ER), Progesteron Reseptörü (PR):

ER ve PR gen regülasyonunda iş gören reseptörlerdir. ER geni, ER'nin bir alt ünitesini kodlar. Bu alt ünite farklı proteinler ile örneğin ısı şoku proteini ile kompleks oluşturur ve ER aktif formu ortaya çıkar. Meme kanserlerinde ER genine ait alternatif kırılma olayları ile farklı protein sentezleri ve mutasyonları gözlenmiştir. PR geni ise meme dokusunda 3 farklı izoformu kodlar. Homodimer veya heterodimerler oluşturarak iş görürler. Meme kanserlerinde ER ve PR izoformlarının çeşitliliği dimerizasyonda önemli farklılıklara, ayrıca ligandın bağlanma özgüllüğünde değişikliklere neden olarak hedef genin farklı bir şekilde regülasyonuna neden olabilirler. Meme kanserinin gelişmesi sıklıkla dişi seks hormonları tarafından düzenlenir ve her zaman geçerli olmasa da, antihormonal terapiye cevap verdikleri için tümörlerde ER veya PR'nün tayini iyi prognoz olarak kabul edilir. Meme kanserlerinde %60'dan daha fazlasında ER pozitif olmasına rağmen bunların yaklaşık üçte biri endokrin tedaviye cevap vermezler. Tümörün prognozu açısından ER tayininin daha güvenilir olması için östrojen ile düzenlenen PR protein düzenininde bakılır. Meme kanseri ER pozitif dokularda PR'de pozitif bulunur. Hormona bağımlı meme kanserlerinde ER ve PR'nün aktivasyonu normale göre daha fazladır. Hormona cevapsız olanlarda ya reseptörde bir mutasyon veya reseptör kontrolündeki bir proteinin etkisi veya reseptör izoformlarının farklı seçiminden dolayı olabilir. %70 PR pozitif , %25-30 PR negatif tümörlerde hormon tedavisine cevap verir. Bunun nedeni tam olarak bilinmiyor ancak nedenleri arasında defektif gen veya ürünün rolü olduğu söylenebilir.

ER ve PR onkogen veya tümör baskılayıcı gen sınıflarına dahil edilemezler, ancak meme kanserinin hem başlangıcında hemde ilerlemesinde aracı rol oynadıklarından kanser genleri gibi düşünülebilirler.

MEME KANSERİNDE ETKİLİ TÜMÖR BASKILAYICI GENLER: P53 geni 17.kromozomun p13-1 bandına yerleşmiştir ve moleküler ağırlığı 53 kD'luk nükleer bir

proteini kodlar. Ultraviyole ışık, karsinojenler ve sitostatiklerin DNA'da oluşturdukları hasarı ortadan kaldırmak üzere aktifleşir. Hasar düzeltilemez ise hücre apoptoza yönlendirilir. P53 geninin her iki alleldeki kaybı (heterozigotluk kaybı) veya nokta mutasyonları çeşitli tümörlerde ve meme kanserlerinde gösterilmiştir. Meme kanserlerinde p53'ün yaklaşık %60'ının nokta mutasyonu şeklinde bulunduğu, bunun birçok kanser tipinde kimyasal kanserojenlerle olduğu ileri sürülmüştür. Meme kanserlerinde 17p'nin kaybı ile malign histopatolojik özellikler arasında yakın ilişki vardır.

Meme kanserlerinde aşırı p53 protein üretimi kötü prognoz için bir indikatördür. Ancak farklı immünohistokimyasal tekniklerden ve kullanılan farklı monoklonal antikorlardan dolayı sonuçlarda çok çeşitlilik vardır. P53 mutasyonlarının, ısı şoku proteini 70 (Hsc70) ile p53'ün bağlanmasını etkilediği, bu nedenle p53'ün yarılanma ömrünün uzadığı gösterilmiştir. P53'ün normalde yarılanma ömrü kısa olduğundan doku kesitlerinde normal p53 immünohistokimyasal olarak gösterilemez. Bu nedenle pozitif p53 boyanması mutant proteinin varlığının göstergesidir. Bu nedenle dokuda mutant p53 pozitifliğinin tespiti %80-90 oranında meme kanserlerini doğrular. Meme kanserlerinde yapılan çalışmalarda, p53 ekspresyonu ile yüksek tümör derecesi, yüksek proliferasyon indeksi, anöploidi, ayrıca ER ve PR yokluğu arasında yakın ilişki olduğu bildirilmiştir. Bu parametreler kısa ömür ile ilişkili olduğundan p53 pozitifliği kötü prognoz ile de yakın ilişkilidir. Teşhis sırasında lenf nodu metastazı olanlar kadar genelde tüm hastalarda kısa yaşam süresi ve hastalığın gözlenmediği aralıklar ile p53 ekspresyonu arasında prognostik bir anlamlılık bulunmuştur.

Meme kanserlerinin %20-30'unda p53 inaktivasyonu gözlenir. P53 mutasyonlarının tespiti için insitu'dan invaziv karsinomaya geçiş için sir marker olarak kullanılabilir. İnsitu duktal karsinomlarda (DKIS) p53 mutasyonu gözlenmediği, buna karşılık meme karsinogenezinin erken devrelerinde p53'ün mutasyona uğradığı bildirilmiştir. Primer meme kanserli vakada p53 pozitifliği %15 oranında pozitif saptanmış, EGFR pozitif (%67,7) ve ER negatif (%73,3) vakalarda ise anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ve p53'ün meme kanser prognozundaki önemi belirtilmiştir. Li-Fraumeni sendromuna sahip ailelerin germ hücrelerinde p53 predispozisyonu tespit edilmiştir. Li-Fraumeni sendromuna ait veriler içeren kişilerde, ayrıca normal meme dokusunda p53 mutasyonu saptanırsa bu erken bir meme karsinogenez bulgusu olarak kabul edilir. Meme kanserinin patogenezinde p53 genindeki

sporadik mutasyonların rolünü anlayabilmek için mutasyonların ilk olarak ortaya çıktıkları histolojik dereceyi tayin etmek önemlidir. İnvaziv meme kanserlerinde, DKIS'da ve çevresinde gözlenirken, normal ve hiperplastik alanlarda saptanmamıştır. P53 mutasyonlarının invaziv meme kanserlerinin gelişiminden önce ortaya çıktığı, özellikle yüksek histolojik dereceli DKIS'da hastalığın önlenmesi ve tedavisi için önemli bir belirteç olduğu ileri sürülmektedir. P53'ün tümör çapı ve aksiller lenf tutulumu ile ilişkili olmadığını gösteren çalışmalar yanında, ER negatif meme karsinomlarında özellikle medüller ve adenoid kistik karsinomlarda p53 pozitifliği dikkat çekicidir.

RB 1: RB1 (retinoblastoma-1) geni 13. kromozomda q14.1'e yerleşmiştir. İlk kez retinoblastomalı kişilerde saptanarak bu adı alan tümör baskılayıcı gendir. RB1 proteini hücre döngüsünün G1 fazını düzenleyici moleküldür. RB proteini sikline bağlı kinazlar tarafından fosforillenirse hücreler G1 fazına giremez. RB1 birçok hücre tipinde bulunmasına rağmen inaktivasyonu retina tümörlerine ve osteosarkomlara neden olur. Çeşitli çalışmalar ile bazı meme kanserlerinde 13q 14.1 delesyonları veya bu bölgede yeni düzenlemeler tespit edilmiştir.

Tümör Baskılayıcı Aday Genler: Meme kanserleri ile yapılan çalışmalar ile yeni tümör baskılayıcı gen adayları bildirilmektedir. Bunlardan nm23 geninin protein ürünü NDK kinaz aktivitesi gösterir ve nm23 gen kaybı ile meme kanserinin metastazı arasında yakın bir ilişki bulunmuştur. Diğer aday genlerden e-kaderin, bir adezyon molekülüdür ve sitoplazmik parçasının fosforilasyonundaki bozukluk nedeniyle epitel hücreleri hareketlilik kazanır ve lokal yayılmada artış gözlenir. E-kaderin eksikliği invazif fenotipin ortaya çıkmasından sorumludur invaziv lobüler karsinomlarda yüksek oranda mutasyona uğramaktadır. Epidemiyolojik çalışmalar, lobüler karsinomanın ailesel yatkınlık ile bağlantısını olduğunu bildirmesine rağmen , ne BRCA1'in nede BRCA2'nin bir fenotipi olduğunu göstermez. Ailesel meme kanserinde e-kaderin ekspresyonu ile ilgili araştırmalar sınırlıdır ve ailesel ve sporadik kanserler arasında anlamlı farklılıklar olduğunu gösteren yeterli kanıtlar halen yoktur. Yeni klonlanan genlerden biride Brush-1 dir. 13. kromozomun q12-13 bandına yerleşmiştir. Bazı meme kanseri hücre soyları ile kanserli meme dokularında yapılan çalışmalarda özellikle Brush-1 gen delesyonu saptanmıştır.

AİLESEL MEME KANSERİ: Epidemiyolojik çalışmalar kadınların %10'undan fazlasında hayatlarının bir bölümünde meme kanseri geliştiğini göstermiştir. Böylece bir kadında meme kanseri gelişmesi riski eğer birinci derece akrabalarından biri kanserli ise üç katı artar, eğer birinci derece akrabalarından birden fazlası kanser ise on katı risk taşır. Probandtaki hastalığın başlangıç yaşı 40 veya daha az yaşlar ise bu riski çok daha yüksektir. Meme kanserlerinin %20'den daha fazlası poligenik veya multifaktoriyel kalıtımın bir parçasına sahip olabilir. Küçük bir bölümü dominant kalıtım gösterebilir. Bu ailelerin tutulduğu kanserlerde ailesel ortak özellikler paylaşılır. Kanser başlangıcı, bilateral hastalık sıklığı ve erkeklerde meme kanser insidansında artış gibi. Populasyon çalışmaları meme kanseri vakalarının %2-5'nin şüpheli bir majör genin kalıtılmasından dolayı olduğunu vurgulamışlardır. Erken dönem ailesel meme kanserine sahip ailelerde genetik linkaj çalışmaları 17. kromozomun uzun kolunda meme kanserine yatkınlığı arttıran dominant bir genin lokalize olduğunu göstermiştir. Bu çalışmalar keza, meme kanserine yatkınlığın genetik olarak heterojen olduğunu gösterir. Bir veya birden fazla gen ailesel meme kanserlerinin geç başlangıcına katılmaktadır. Çünkü bazı aileler 17q kromozomu üzerindeki lokus ile bağlantı göstermezler. Hem ailesel hemde çok geniş sporadik vakalarda bu yatkınlık genlerinin herhangi birisinin etkisi ile gelişen meme kanserleri açısından riskli kadının presemptomatik tayini önemlidir. Bu amaçla yapılan çalışmalarda ailesel meme kanserli hastanın hem normal hemde tümörlü dokusunun karşılaştırılması ile 1p, 1q, 3p, 11p, 13q, 16q, 17q, 17p ve 18q'yu kapsayan kromozomal bölgelerde heterozigotluğun kaybolduğu gösterilmiştir. Bu nedenle bu bölgelere yerleşmiş genlerin herbirinin meme tümörünün ilerlemesinde önemli genler olduğu ileri sürülür.

Kalıtsal meme kanserleri, bazı genlerin germ hücrelerinde meydana gelen mutasyonlar sonucu genom kontrolünün bozulması ile ortaya çıkar. P53 genindeki mutasyonlar Li-Fraumeni sendromlu ailelerde meme kanserine bir predispozisyon oluşturur. Ataxia telangiectasia (ATM) geninde bir mutasyon meme kanseri riskinde bir artışa neden olmaktadır. BRCA1 ve BRCA2 gen mutasyonları ailesel meme kanserlerinden esas sorumlu olan nedenlerdir.

BRCA1, BRCA2: Son on yıllık bir çalışma ile meme kanserinde BRCA1ve BRCA2 yatkınlık genleri klonlanmıştır. BRCA1ve BRCA2 genleri, DNA hasarlarının tamirinde rol

oynayan proteinleri kodlar. Bu genin eksikliğinde ortaya çıkan DNA hasar birikimleri kansere yol açar. Tüm meme kanserlerinin yaklaşık %10'nun altında yatan sebep bu iki gene bağlı olarak gösterilmiştir. Bu genlere ait mutant proteinler de meme kanserinde önemli rol oynamaktadır. BRCA1 genindeki nokta mutasyonlar; 185. kodonda iki nukleotid delesyonu (185 del AG) şeklindedir. BRCA1, 17. kromozomun q21 bölgesine yerleşik genidir. BRCA2 geni 13. kromozomda q12-13'e yerleşmiştir. Bu bölgelerdeki kayıplar meme kanserlerinde %20-30 oranında saptanmıştır. BRCA2 daha çok sporadik meme kanserlerinin patogeneğinde önemlidir. BRCA1 ve BRCA2 genlerinin germ hücrelerindeki mutasyonları kalıtsal meme kanserlerinin esas nedenlerindendir. BRCA1'in genomun koruyucusu tarzında bir rolü olduğu tespit edildikten sonra, mayoz ve mitoz bölünmelerde hücrelerde BRCA1'in Rad51 ile ilişkiye girerek tamir ve/veya rekombinasyonda etkin rol oynadığı gösterilmiştir. BRCA1 proteini, hücre nukleusunda bulunur. Hücre siklusunun S ve G2 fazlarında konsantrasyonu artar. G1 fazındaki nukleoplazmada da bulunur. BRCA2 proteini de nukleusta bulunur. BRCA1 ve BRCA2'nin RNA polimeraz II holoenzimi ile ilişkisinden dolayı transkripsiyonun regülasyonunda önemli bir rolü olabilir. Bu genlerde meydana gelen bir mutasyon DNA lezyonlarının tamirinde ve düzenlenmesinde eksiklik yaratır. BRCA1 ve BRCA2 genleri birçok hücrede özellikle de testis ve timusta aktiftir. Farelerde embriyonik gelişimde, proliferasyonda ektoderm ve mezoderm türevli dokuların son terminal farklılaşmalarında fonksiyon görürler. BRCA1'in testisteki rolü, rekombinasyonu ve spermiyogenezin terminal farklılaşmasıdır.

Meme dokusunda alveoler ve duktal epitel hücrelerinde BRCA1'in ekspresyonu gözlenir. Bu gen hamilelik ve emzirme dönemlerinde belirgin olarak aktif çalışırken, parturisyonda laktasyon sonrası ekspresyonu azalır. BRCA1 mutasyonuna sahip kadınlarda puberteden sonra meme ve/veya over tümörlerinin gelişme riski %5-10 kat artar. BRCA1 steroide bağımlı bir hücre siklusu düzenleyicisi olarak fonksiyon gördüğü düşünülmektedir. BRCA1 ve BRCA2 genleri insan meme kanseri hücrelerinde östrojene duyarlıdır ve cevap olarak da her iki gene ait mRNA seviyeleri artar. BRCA1 geninin bir allelindeki mutasyon erken dönem dişi meme kanserlerinde yüksek risk oluşturur, buna karşılık kolon ve prostatta daha düşük bir risk taşır. BRCA2 genindeki mutasyonlar ise erken dönem erkek meme kanserlerinde yüksek bir risk taşır.

ATM: İlk kez Ataxia-telangiectasia sendromunda tespit edilen ve 11. kromozomun uzun kolunda yer alan (11q 22.1) DNA tamir geninin (ATM) eksikliğini taşıyanlar ile ailesel meme kanseri arasında yakın ilişki bulunmuştur. ATM gen ürününün C-terminali fosfotidil inositol 3-kinaza homoloji gösterir. ATM taşıyıcıları bazı kanser tiplerinin gelişiminde yüksek bir riske sahiptirler. Meme kanseri için bu oran yaklaşık 5 kat olarak verilir. ATM proteininin fonksiyonu, hücre siklusunun kontrol noktalarındadır. DNA’da bir hasar ortaya çıktığında tamir aşamasında rolleri vardır. Radyasyon ve diğer DNA hasarlayıcı ajanlardan sonra bu genin mutasyonu ile hücreler kontrolden çıkar. Hatta ATM pozitif heterozigot hücrelerde radyasyona hassasiyet artar. ATM heterozigot mutant veya taşıyıcı kişilerin rutin mammografik muayeneleri meme kanseri için riski arttırabilir.

5. TÜMÖR EVRESİ, BÜYÜKLÜĞÜ VE AKSİLLER LENF NODÜLLERİ İLE PROGNOZ ARASINDAKİ İLİŞKİ

TÜMÖR EVRESİ (TNM SINIFLAMASI): Yirminci yüzyılın başlarında başlayan meme kanserinde evreleme çalışmaları, günümüzde en yaygın olarak kullanılan TNM sınıflaması ile sonlanmıştır. Kullanılan tüm evreleme sistemlerinin kanserin gelecekteki biyolojik davranışını kestirmedeki değeri, tümörlerin heterojen hücre gruplarından oluşması ve zaman içinde agresif davranışlarında da değişimler olabilmesi nedeniyle kısıtlı kalmakta ve tahminden ileri geçememektedir. Prognostik değeri ve uygun tedavi için hastaları gruplamadaki başarısı, TNM sınıflamasının diğer sistemlere göre üstünlüğünü oluşturmaktadır. Evreleme yalnızca bireylerin prognozu açısından değil, uygun tedavi seçimi ve farklı tedavi programlarının sonuçlarının kıyaslanması açısından da gereklidir.

Halen kullanılmakta olan TNM evreleme sistemi, primer tümör çapı ve karakteristikleri (T), reyonel lenf nodlarının durumu (N) ve uzak metastazların (M) varlığını esas almaktadır. Evreleme, hastalığın tanısının konması ile önce preoperatif klinik (cTNM) ve sonra postoperatif patolojik parametrelerle (pTNM) yapılır (Tablo-I ve Tablo-II). Her ne kadar klinik evreleme meme kanserli hastanın ilk değerlendirilmesi için standart ise de, patolojik evreleme, kesin evreleme tedavi seçimi ve prognoz açısından gereklidir.

Tablo-I. AJCC (American Joint Comission on Cancer) Kanser Evreleme Sistemi

Primer tümör (T)

Tx: Primer tümör değerlendirilemiyor.

T0: Primer tümöre ait bulgular yok.

Tis: İn situ kanser

- Tis (DKİS): Duktal karsinoma insitu
- Tis (LKİS): Lobüler karsinoma insitu
- Tis (Paget): Kitlesiz paget hastalığı

T1: Tümörün en geniş çapı 2 cm'ye kadar

- T1mic: Mikroinvaziv tümör çapı $\leq 0,1$ cm
- T1a: Tümör çapı $\leq 0,5$ cm
- T1b: Tümör çapı 0,5 -1 cm arasında
- T1c: Tümör çapı 1 - 2 cm arasında

T2: Tümörün en geniş çapı 2 cm - 5 cm arasında

T3: Tümörün en geniş çapı 5 cm'den büyük

T4: Göğüs duvarına, cilde yayılım göstermiş herhangi bir boyuttaki tümör veya

- T4a: Göğüs duvarına yayılım
- T4b: Meme derisinde ödem, ülser yada satellit deri nodülleri
- T4c: T4a ve T4b'nin birlikte olması
- T4d: İnflamatuvar karsinom

Rejyonel lenf nodları (N)

Nx: Rejyonel lenf nodları değerlendirilemiyor.

N0: Rejyonel lenf nodu metastazı yok

N1: Aynı taraf aksillada bir veya daha fazla hareketli lenf nodunda metastaz

N2: Aynı taraf aksillada bir veya daha fazla birbirine yada çevreye yapışık lenf noduna metastaz

- N2a: Birbirine veya çevreye fikse lenf nodu metastazı
- N2b: Klinik olarak aksillada lenf nodu metastazı yokluğunda, aynı taraf mammaria internada saptanan metastaz varlığı

N3: Aynı taraf aksiller ve infraklaviküler lenf nodu metastazı, aksiller lenf nodu metastazı ile birlikte aynı taraf mammaria internada metastaz varlığı, mammaria interna ve aksiller lenf nodu metastazının varlığında veya

yokluğunda aynı taraf supraklaviküler lenf nodu metastazı

- N3a: Aynı taraf aksiller ve infraklaviküler lenf nodu metastazı
- N3b: Aynı taraf aksiller ve mammaria interna grubu lenf nodu metastazı
- N3c: Aynı taraf supraklaviküler lenf nodu metastazı

Uzak metastaz (M)

Mx: Uzak yayılım değerlendirilemiyor.

M0: Uzak metastaz yok.

M1: Uzak metastaz var (Tümörün olduğu tarafta supraklaviküler lenf nodları ve karşı memenin bölgesel lenf nodlarına metastazlar dahil).

Tablo-II. Evreleme Grupları

Evre 0	Tis	N0	M0
Evre I	T1	N0	M0
Evre IIA	To,T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Evre IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Evre IIIA	T0,T1,T2	N2	M0
	T3	N1,N2	M0
Evre IIIB	T4	Herhangi bir N	M0
	Herhangi bir T	N3	M0
Evre IV	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

Hastaların yaşam süreleri en fazla TNM evreleme sistemi ile uyum göstermektedir ve 5 yıllık yaşama süreleri sırasıyla evre I'de %83, evre II'de %74, evre III'de %57 ve evre IV'de %27 olarak bulunmuştur.

TNM EVRELEMESİNDEKİ PROGNOSTİK FAKTÖRLER: Evrelemede kullanılan iki parametre, tümör çapı ve karakteristikleri ile lenf nodu durumu , prognostik

açından halen 'altın' standart ve geleneksel prognostik faktörler olma özellikleri taşımaktadırlar. Ancak önem sırasında lenf nodu durumu daha ön planda gelmektedir.

Aksiller lenf nodları: İnvazif meme kanseri olan hastalarda en güçlü ve güvenilir yaşam göstergesi, histolojik muayenede saptanmış metastatik lenf nodu sayısıdır (pN) (40). Nodal tutulum gösteren hastaların tümünde adjuvan tedavi gerektiği konusunda fikir birliği vardır. Fizik muayene, preoperatif lenf nodu tutulumunu saptamada yanıltıcı olabilir. Klinik olarak aksillalarında palpabl lenf nodu olmayan hastaların 1/3'ünde mikroskopik tümör metastazı saptanmıştır. Aksillada nodal metastazlar açısından klinik muayene ile yalancı pozitiflik %25-31 arası, yalancı negatiflik ise %27-33 arasında saptanmıştır (30, 108). Buna göre klinik muayenede hastaların üçte birinde her iki açıdan da yanılgı söz konusudur (42, 43). Bu nedenle aksiller diseksiyon, hastaların gerçek evrelendirilmesi ve dolayısıyla tedavi seçimi ve sistemik hastalık riskinin belirlenmesi için gereklidir.

Birçok klinik çalışmada aksiller tutulumu göre hastalar negatif lenf nodu, 1-3 pozitif lenf nodu ve 4 veya daha fazla pozitif lenf nodu gibi gruplara ayrılmaktadır. Araştırmaların birçoğunda hastalığın seyri ve tutulan lenf nodu sayısı arasında doğrudan ilişki saptanmıştır (10, 37, 98).

İnvazif tümörlerin aksine, noninvazif tümörlerde aksiller tutulum oranı çok düşüktür (%2-3).

Hastaların yaşam süreleri ile tutulan lenf nodu sayısı arasında anlamlı bir ilişki vardır. Lenf nodu sayısı arttıkça prognoz kötüleşmektedir. Aksillada lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda 10 yıllık yaşam süresi %65 iken, 4 veya daha fazla lenf nodu tutulumu gösteren hastalarda bu oran %15'e düşmektedir (104).

Hastalıksız yaşam süresinin de tutulan lenf nodu sayısı ile ilişkisi vardır. On yıllık bir klinik araştırmada Fisher ve arkadaşlarının NSABP kapsamında yaşam ve hastalıksız yaşam sürelerinin, pozitif lenf nodu sayısı ile ilişkili olduklarını göstermişlerdir. Aksillası negatif hastalarda 5 yıllık yaşam süresi %78 ve 10 yıllık yaşam süresi %65 iken, aksillada 4 veya daha fazla pozitif lenf nodu olan hastalarda aynı yaşam sürelerinin sırasıyla %32 ve %13 olduğu bildirilmiştir (39).

Aksillası negatif olan hastalarda 10 yılda nüks oranı %20 iken, 4 veya daha fazla pozitif lenf nodu olanlarda nüks %71'dir. Onüç veya daha fazla sayıda lenf nodu pozitifliği nüksü %87'e çıkarmaktadır (75).

Rutin histolojik incelemelerde lenf nodu negatif olarak saptanan hastalarda yapılan ince kesit incelemelerde okült metastazlar yakalanabilmektedir (44). Mikrometastazların prognostik açıdan önemi tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu hastaların yaşam süreleri lenf nodu tutulumu olmayan hastalardan farklı olmadığı sanılırken, son yıllarda lenf nodu negatif hastaların bazılarında adjuvan tedavi uygulamaları, bu konuyu daha karmaşık hale getirmiştir. Yapılan birçok çalışma, rutin histolojik incelemede lenf nodu negatif olarak bildirilen ancak daha sonra okült metastaz saptanan bazı hastalarda adjuvan kemoterapi uygulanmasının yararlı olduğunu göstermiştir (38, 113).

Kesin bir evreleme için her ne kadar aksiller diseksiyon gerekli ise de, gerekmeyen hallerde yapılması morbiditeyi arttırmaktadır. Aksilladan çıkarılan lenf nodu sayısı ile prognoz arasında anlamlı bir ilişki olmaması geniş aksiller diseksiyonun önemini azaltmıştır (40). Evreleme için gerekli aksiller diseksiyon genişliği, lenf nodu tutulumunun olup olmadığını saptamaya veya tutulan total lenf nodu sayısını belirlemeye yöneliktir. Bunun için level I ve II düzeyinde yapılacak aksiller diseksiyonun yeterli prognostik bilgi verdiği düşünülmektedir (41).

Aksiller evrelemede güvenilirlik bakımından en az 10 lenf nodu diseke etmenin gerekliliği vurgulanmıştır. Ancak sentinel lenf nodu biyopsi tekniği, rutin aksiller diseksiyon hakkındaki görüşü değiştirme eğilimindedir. Bu görüşe göre meme kanser hücreleri anatomik bir sırayla aksiller nodları tutmaktadır, İlk olarak tümörü drene eden lenf nodu tutulmakta daha sonra diğer nodlar etkilenmektedir. Bu nedenle sentinel lenf nodu pozitif olan hastalarda diğer lenf nodlarının da pozitif olma olasılığı vardır.

Tümör çapı: Histolojik olarak aksillası negatif olan hastalarda yaşam süresi için en iyi prognostik gösterge tümör çapıdır. Tümör çapı meme kanserinde nüks riski ve özellikle lenf nodu negatif hastalarda adjuvan tedavi seçimi için önemli güvenilir prognostik faktördür (61).

Tümör çapının klinik ve patolojik ölçümleri arasında büyük çelişkiler saptanabilmektedir. Bir araştırmada bu çelişkinin %50-100 arasında değiştiği gösterilmiştir.

Bu nedenle patolojik ölçümlerin gerçek tümör çapını daha iyi yansıttığı ve esas alınması gerektiği vurgulanmıştır (28).

Tümör çapı aksiller lenf nodu tutulumunu da etkilemektedir. Tümör çapı 1 cm'den küçük hastalarda aksiller tutulum riski %15 iken, çapı 5,5 cm veya daha büyük tümörlerde bu oran %60'dır. Aksiller tutulum gösteren küçük çaplı tümörlerin prognozu, büyük çaplı olanlara göre daha iyidir. Tümör çapı büyüdükçe yaşam süresi de kısalmaktadır (91). Tümör çapı ile nüks ve yaşam süreleri arasında kesin bir ilişki vardır. Bir cm ve altındaki tümörlerde çok iyi prognoz olduğu gösterilmiştir (16).

Tümör çapının prognoza etkisi, lenf nodu durumuna bağımlı değildir. Lenf nodu negatif olan hastalarda tümör 1 cm'den küçük ise 10 yıllık hastalıksız yaşam süresi %90'nın üzerinde, 2-4 cm arasında ise %55'dir (104).

6. AKSİLLER LENF NODLARINA YAKLAŞIMIN TARİHÇESİ

Aksiller diseksiyonun meme kanseri tedavisindeki yeri ilk olarak 18. yüzyılda bir Alman cerrah olan Lorenz Heister tarafından sorgulanmıştır. 1875'te Richard Volkmann meme lenfatiklerinin aksilla ile pektoral fasya aracılığı ile de bağlantılı olduğunu göstermiştir. Charles Moore Londra'da meme kanserinin tedavi edilebilmesi için metastazlı lenf nodlarının çıkarılması gerektiğini bildirmiştir. Banks, Moore'un gözlemlerini desteklemiş ve aksiller lenf nodlarında klinik olarak tutulum saptanmasa bile çıkarılmalarını önermiştir.

1894'de Halsted meme kanserinin lokal bir hastalık olduğunu ve lenfatikler yoluyla aksillaya yayıldığı varsayımına dayanan '**HALSTEDİAN HİPOTEZİ**'ni ortaya atmış ve bundan hareketle de 1882 yılında ilk radikal mastektomi ameliyatını yapmış ve 1894 yılına kadar 50'ye yakın bir seriyle bu ameliyat tekniğini tarif ederek yayınlamıştır. Meyer'de eş zamanlı olarak radikal mastektomiye tarif etmiş ve bu yöntemle daha iyi kontrol ve daha uzun yaşam süresi sağlandığını bildirmiştir. 1907'de Halsted aksiller lenf nodlarının belirgin olarak tutulduğu vakalarda bile bu lenf nodlarının çıkarılmasının yaşam süresini etkilemediğini gözlemiştir. Wangenstein supraklaviküler, internal mammarian ve mediastinal lenf nodlarını da çıkararak diseksiyonu genişletmiştir. Fakat bu girişimlerin de yaşam süresine katkısı olmadığı görülmüştür.

Halsted'in meme kanserine bu radikal yaklaşımı 1950'li yıllarda, mamma interna grubu lenf düğümlerindeki metastazları da tedavi alanı içine almak amacıyla daha da genişletilerek supraradikal girişimler önerilmeye başlanmıştır. Urban, genişletilmiş radikal mastektominin en önde gelen savunucusu olmuş ve 1952'de ilk hasta serisini yayınlamıştır. Wangenstein, bu supraradikal anlayışı daha da ileriye götürerek supraklaviküler ve mediastinal lenf düğümlerini de çıkarmaya başlamıştır. Zaman içinde bu supraradikal girişimlerin yaşam süresini arttırmadığının anlaşılması, ameliyat mortalitesinin yüksekliği (%12,5) ve morbiditenin de kabul edilmeyecek kadar fazla olması nedeniyle terk edilmişlerdir.

Halstedian hipotezi ve radikal mastektomi ameliyatı tüm cerrahi dünyasında tartışmasız hüküm sürerken bir grup araştırmacı daha minimal yaklaşımları savunmuşlardır. Bu grup 1895 yılından başlayarak kullanılmaya başlanan radyoterapiyi cerrahi ile kombine ederek daha iyi sonuçlar alınabileceğini ileri sürmüşlerdir.

1948 yılında Patey ve Dyson, pektoralis major kasında lenfatiklerin bulunmadığı gerçeğinden hareketle bu kası yerinde bırakan pektoralis minör kasını ve aksilla lenfatiklerini çıkaran modifiye radikal mastektomi ameliyatını önermişlerdir.

Auchinloss, 1960'lı yıllarda Stewart'ın uzun yıllar önce önerdiği transvers kesiyi yaygın olarak uygulamaya sokmuş ve aksiller diseksiyon esnasında pektoralis minör kasını koruyarak, aksillanın alt 2/3'sini çıkarmaya başlamıştır.

Yetmişli yıllara yaklaşırken meme kanserinde **'SİSTEMİK HASTALIK HİPOTEZİ'** artık genel kabul görmeye başlamış, kozmetik görünimleri daha iyi olan kısıtlı cerrahi rezeksiyonlar benimsenmeye, radyoterapi, meme kanserine etkili hormonlar ve sitostatik ilaçların kullanımı düşünölmeye ve denenmeye başlanmıştır. Bu döneme **'FİŞHERİAN DÖNEMİ'**de denmektedir.

1972 yılında Sir H. Atkins, meme koruyucu cerrahi ve radyoterapi ile radikal mastektomi ve radyoterapi uygulanan vakaların 10 yıllık sonuçlarını yayınlamıştır. Bu çalışma sonucunda çok anlamlı sonuçlar çıkmasa da, bu ilk randomize çalışma diğer randomize çalışmaların başlamasına neden olmuştur.

1990'lı yılların başlarında bazı meme kanserlerinin tanı konuldukları zaman sistemik metastaz yapmış olmalarına karşın bazılarının lokal veya lokorejyonal kalmaya devam ettiklerinin anlaşılmasıyla 'SPEKTRUM (TAYF) HİPOTEZİ' ortaya atılmıştır. Böylece meme kanserli her hastaya özel ve multidisipliner bir tedavi yaklaşımı benimsenmeye başlanmıştır.

1991 yılında Toth ve Lambert onkolojinin temel kurallarını çiğnemedi, doğal meme derisinin hemen tümünü koruyan ve kozmetik açıdan daha başarılı bir sonuç sağlayan deri koruyucu mastektomiye uygulamaya başlamışlardır.

1992 yılında Morton ve arkadaşları melanomada uygulanan sentinel lenf nodu biyopsisinin aksiller diseksiyon yerine kullanılabileceğini önermiştir. Giuliano, 1994'te bu tekniğin meme kanserinde yaygın kullanımını başlatan kişidir.

7. AKSİLLANIN CERRAHİ ANATOMİSİ

Aksiller diseksiyon tekniklerinin anlaşılabilmesi ve bu diseksiyon sırasında ortaya çıkabilecek komplikasyonların değerlendirilmesi açısından aksilla anatomisinin iyi bilinmesi gereklidir.

Aksiller fossa üçgen piramit biçimindedir. Ön duvarını pektoralis major ve minör kası ile klavipektoral fasya yapar. Arka duvarını subskapular, teres major ve latissimus dorsi kasları oluşturur. Aksillanın iç duvarını serratus anterior kası, kostalar ve interkostal kaslar oluşturur. Apeks kostoklavikular ligament ile sonlanır. Bu noktada klavipektoral fasyanın bir yaprağı birinci kosta ile klavikula arasında uzanır ve ligamentum kostoklavikulare (Halsted ligamenti) adını alır. Burası aynı zamanda aksiller venin toraksa girdiği ve subklaviyen ven olarak adlandırıldığı yerdir. Tabanı ise koltukaltı kıllı deri ve aksiller fasya tarafından kapatılmıştır. İçerisinde lenf nodüllerini barındıran gözeli yağ dokusu vardır.

Aksiller fossa çevresindeki kaslar şunlardır:

- **Musculus latissimus dorsi**: Vücudun en geniş kasıdır. Yedinci torakal vertebradan aşağıya doğru torakal, lomber ve sakral vertebraların spinöz çıkıntıları ile ligamentum supraspinalislerinden başlar. Aksiller fossanın arkasında dar bir tendon haline gelen kas humerusun sulcus intertuberculosisinde

sonlanır. Torakodorsal sinir tarafından inerve edilir. Kola dış rotasyon ve adduksiyon hareketleri yaptırır.

- **Musculus pectoralis major**: Klavikulanın alt kenarı manubrium ve korpus sterninin laterali kostaların süperomedial yüzlerinden başlar. Bütün lifler yukarı ve laterale doğru uzanıp humerusun üst kısmına yapışır. Kola iç rotasyon ve adduksiyon yaptırır.
- **Musculus pectoralis minör**: Üçüncü, dördüncü ve beşinci kostaların medialde üst yüzlerinden başlayıp skapulanın korokoid çıkıntısının üst yüzeyinin medial kenarına yapışır.
- **Musculus serratus anterior**: Skapulayı göğüs duvarına fikse eder. Üst sekiz kostanın lateralinden başlar. Skapulanın ön iç yüzünden uzanıp medial vertebral kenarına tutunur. Bell siniri olarak da adlandırılan torasikus longus siniri tarafından inerve edilir.
- **Musculus subklavius**: Birinci kostanın kırkırdak kısmından başlar. İki şerit halinde klavikulada sonlanır. Pectoralis major kasının fasyasının kalınlaşması gibi görülür. Aksillanın apeksine gelindiğinin göstergesidir.

Koltuk altı diseksiyonunda üst sınır aksiller vendir. Burada arter, ven ve brakial pleksusun uzantısı olan sinirler bir kılıf içindedir. Aksiller ven Halsted ligamenti ile latissimus dorsi kası tendonu arasında uzanır. Arter ve venin dalları yanyana bulunur. Aksillada aksiller arterden çıkan dallar torasika suprema, torakoakromial, lateral torasik (eksternal mamariyan), subskapular, sirkumfleks humeri anterior ve posterior arterleridir.

Koltuk altında bulunan ve brakial pleksusun dalları olan medial, lateral ve posterior fasiküller diseksiyon sınırının üzerinde kalırlar. Koltuk altı diseksiyonunda önemli olan sinirler ise şunlardır:

- **Nervus torasikus longus**: C5, C6, C7 sinir köklerinden üç dal halinde başlar ve klavikula altından geçerken birleşir. Serratus anterior kasının motor inervasyonunu sağlar. Aksiller damarların arkasından geçip bu kas üzerinden yukarıdan aşağıya doğru iner. Serratus anterior kası skapulayı göğüs duvarına

tespit eder. Sinirin diseksiyon sırasında kesilmesi halinde ‘skapula alata’ denen skapulunun göğüs duvarından ayrılması ile karakterize deformite ortaya çıkar.

- **Nervus torakodorsalis**: Brakial pleksusun posterior fasikülünden C6, C7, C8 sinir köklerinden çıkar. Aksiller damarların arkasından geçer. Pectoralis minör kasının dış kenarı hizasında subskapular kas üzerinde aşağıya doğru iner. Aksillada skapular grup lenf nodlarının yakınından geçer. Latissimus dorsi kasının motor siniridir. Kesilmesi halinde önemli bir kozmetik yada fonksiyonel defekt oluşturmaz. Bununla birlikte diseksiyon sırasında korunmaya çalışılmalıdır.
- **Nervus pectoralis medialis**: Brakial pleksusun medial kordundan çıkar. Aksiller venin ön tarafından geçer. Pectoralis minör kasının arkasından aşağıya iner ve bu kası inerve eder. Sıklıkla bu kası delip pectoralis major kasının lateral kısmının motor inervasyonunu sağlar.
- **Nervus pectoralis lateralis**: Brakial pleksusun lateral kordundan çıkar. Pectoralis major kasının medialinin motor inervasyonunu sağlar.
- **Nervi interkostobrakialis**: İkinci ve üçüncü interkostal sinirlerden çıkıp serratus anterior fasyasını delerek level 1 lenf nodları bölgesine oradanda üst kol iç kesimine geçip dallanırlar. Duyu siniridirler.

Koltuk altı lenf nodülleri memeden gelen lenf akımının en önemli çıkış bölgesini oluşturur. Çoğu mikroskopik büyüklükte olan bu lenf nodülleri aksiller arterin ve onun dallarının civarında toplanmışlardır. Genellikle aksiller lenf nodüllerinin sayısı 20-40 arasında değişir. Aksiller lenfatik sistem bir bütün oluşturmaya karşın, tarifi kolaylaştırmak ve meme kanserinin yayılma derecesini belirlemek amacıyla lenf nodülleri 6 gruba ayrılarak incelenebilir. Patolojik anatomiye ve tümör yayılımını gösteren en detaylı sınıflama Pickren tarafından yapılmıştır.

Eksternal meme nodülleri: Göğüs yan duvarında lateral torasik arter çevresinde sıralanmış olarak bulunur. Pektoralis major kası dış kenarı hizasındaki bu nodüller serratus anterior kasını örten ince fasya tabakası üzerinde yerleşmiştir. Bu grup 2-4 lenf nodülü içerir ve genellikle memenin dış yan kısımlarından gelen lenf damarlarını alırlar.

Subskapular nodüller: Aksiller venin alt kenarı altında subskapuler arter ile torakodorsal arter, ven ve sinir etrafında yerleşmişlerdir. Bu grupta 5-7 lenf nodu bulunur. Memenin alt ve dış kısmının lenfatik drenajını sağlarlar.

Santral nodüller: Bu lenf nodülü grubu pektoralis minör kasının arkasında, aksillanın merkezindeki deri ve fasyanın altında yağ dokusu içerisinde gömülü olarak bulunan 6-12 lenf nodülünden ibarettir. Bu sebeple fizik muayenede rahat palpe edilirler ve metastazların en sık görüldüğü nodüllerdir.

İnterpektoral nodüller (Rotter nodülleri): Pektoralis major ve minör kasları arasındadır. 1-4 lenf nodu içerir.

Aksiller ven nodülleri: Aksiller ven önünde ve alt kısmında bulunurlar ve latissimus dorsi kası tendonuyla torakoakromial ven arasında yer alırlar. 6-10 adet lenf nodu içerirler. Üst ekstremiteden gelen lenf drenajının büyük bölümü bu gangliyonlara olur.

Subklavikuler nodüller (Apikal grup): Bu grup lenf nodları aksiller venin medial kesiminde, torakoakromial ven ile subklavius kası arasında yer alırlar. Apekte lokalize oldukları için pektoralis minör kası kesilmeden çıkarılmaları zordur. 3-7 adet lenf nodülü içerirler. Haagensen'e göre; meme kanserli bir hastada, subklavikuler lenf nodüllerinde metastaz varsa olgu inoperabl'dır ve radikal bir ameliyat mümkün değildir.

Bu sınıflamada gerek ameliyat sırasında gerekse ameliyat piyeslerinde lenf nodlarının gruplandırılması oldukça zordur. Bu amaçla Berg tarafından klinik kullanıma daha uygun başka bir sınıflama yapılmıştır.

*Level I lenf nodları pektoralis minör kasının lateral kenarının lateralinde yerleşen eksternal mammarian, skapular, aksiller ven ve santral aksiller grup lenf nodlarıdır.

*Level II lenf nodları pektoralis minör kasının arkasında yerleşen santral aksiller grup lenf nodlarıdır.

*Level III lenf nodları pektoralis minör kasının medial kenarının medialinde yerleşen subklavikular lenf nodlarıdır. Pektoralis minör kasını çıkarmadan yada kesmeden diseke edilmeleri zordur.

Pektoralis major ve minör kasları arasındaki lenf nodlarını Grossman ve Rotter tanımlamıştır. Rotter gangliyonu yada interpektoral grup lenf nodları olarak adlandırılırlar.

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

8. AKSİLLER DİSEKSİYONUN AMACI

Aksillanın patolojik evrelemesi surviyi belirleyen en önemli prognostik göstergedir (4, 54, 100). Metastatik lenf nodu olan hastalarda lokal kontrol sağladığı kabul edilir ise de koltuk altının tutulumu büyük oranda hastalığın sistemik hale gelip gelmediğinin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Lenf nodu metastazı olmayan hastalarda diğer prognostik göstergeler iyi prognoz düşündürüyorsa adjuvan tedaviye gerek kalmazken, dört ve daha fazla lenf nodunda metastaz tespit edildiğinde yüksek doz kemoterapi, on ve üzerinde ise kemik iliği transplantasyonu gibi tedaviler gündeme gelmektedir. Bununla birlikte tüm aksilla lenf nodlarının çıkarılmasının yaşam süresine etkisi olduğu kanıtlanamamıştır. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center’de radikal mastektomi uygulanan hastaların 30 yıllık takiplerinde nod negatif hastalarda 30 yıllık yaşam süresi %75 iken alt aksiller nodlarda (level-I) metastaz olan hastalarda bu oran % 40 olarak bulunmuştur (112). NSABP-B04 çalışmasında 10 yıllık takiple aksillanın tedavi edilmediği vakalarda lokal rekürrens oranı

%17.8 , modifiye radikal mastektomi ve postoperatif radyoterapi uygulanan vakalarda %3.1 olarak bildirilmiştir (112).

Aksiller diseksiyonda tespit edilen pozitif lenf nodu sayısı da önem arz etmektedir. Buna göre uygulanacak kemoterapi rejimi belirlenir. Aksiller lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda alkilleyici ajanların toksik etkileri dikkate alınarak kemoterapi kullanımının sınırlandırılması önerilir. S-faz fonksiyonu, nükleer grade, primer tümör büyüklüğü, damarsal yapılara invazyon gibi diğer prognostik faktörler kötü prognoz düşündürüyorsa kemoterapi planlanır. Tutulan lenf nodu sayısının primer tümörün boyutu ile birlikte arttığı ve bunun prognoz üzerinde metastatik lenf nodunun lokalizasyonundan daha etkili olduğu gösterilmiştir. Barth tutulan lenf nodu sayısının primer tümör büyüklüğü ile arttığını fakat her ikisinin birbirinden bağımsız faktörler olduğunu göstermiştir (7). Tutulan lenf nodu sayılarına göre ortalama 6.9 yıllık takiple yaşam süresi kategorileri belirlenmiştir. Lenf nodu tutulumu olmayan vakalarda uzun yaşam % 94 iken, 1-3 lenf nodu tutulumunda %85, 4 ve daha fazla lenf nodu tutulumunda %58 olarak belirlenmiştir. Bu seride hastalıksız yaşam süresi oranları ise sırasıyla %83, %73 ve %38 dir. Bu bulguları destekleyen Smith ve arkadaşları pozitif lenf nodu sayısı ile yaşam süresi arasında belirgin bir korelasyon olduğunu ayrıca beşten fazla lenf nodunun tutulduğu vakalarda lokal rekürrens yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Ondan fazla lenf nodunun tutulduğu vakalarda 10-15 yıllık yaşam süresi oranı %12 dir. 1-3 lenf nodunun pozitif olduğu vakalarda sistemik tedavilerin uygulanması ile mortalite %30, 4-10 arasında %10 oranında düşerken, daha fazla lenf nodu tutulduğu hallerde anlamlı bir düşüş görülmez (109).

9. AKSİLLER DİSEKSİYON YÖNTEMLERİ

I. SAMPLİNG (ÖRNEKLEME): Anatomik sınır dikkate alınmaksızın alt aksiller bölgeden lenf nodlarının çıkarılmasıdır. Normalden büyük olduğu düşünülen ve genellikle level I seviyesindeki lenf nodları çıkarılır. Bazı çalışmalarda sampling elde edilen sonuçlar doğrultusunda bir alt aksiller diseksiyon olarak kabul edilir.

II. ALT AKSİLLER DİSEKSİYON: Level I lenf nodlarının üstte aksiller vene lateralde latissimus dorsiye ve medialde pektoralis minör kasına kadar çıkarılmasıdır.

III. LEVEL I VE LEVEL II DİSEKSİYON: Aksillanın orta ve alt kısmının diseksiyonudur. Pectoralis minör kasının medial kenarına kadar yine üstte aksiller ven lateralde latissimus dorsi kası sınır olacak şekilde diseksiyon yapılır. Pectoralis minör kası kesilirse işlem rahat uygulanır. Kesilmezse bu kas ekarte edilerek arkasındaki lenf nodları temizlenir.

IV. KOMPLET AKSİLLER DİSEKSİYON: Tüm aksiller lenfatik içeriğin çıkarılmasıdır. Lateralde latissimus dorsi kasından medialde subklavis kasına (Halsted ligamenti) kadar aksiller ven boyunca diseksiyon uygulanır.

10. AKSİLLER DİSEKSİYONUN KOMPLİKASYONLARI

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

Lenfödem iki yılı aşkın bir sürede ortaya çıkar. Lenfatik staz ve venöz dönüşün bozulmasına bağlıdır. Aksiller diseksiyon ve radyoterapinin birlikte uygulanması lenfödem görülme oranını artırır. Lenfödem varlığı genellikle uygulanan cerrahinin genişliği ile orantılıdır. Aksillanın tedavi edilmediği hastalarda lenfödem görülme oranı %1 iken, sampling uygulananlarda %2,7, level I ve II seviyesinde diseksiyon yapılanlarda %9,4, komplet aksiller diseksiyonda ise %16 olarak bildirilmiştir. Aksiller venin iskeletize edilmesi ve pectoralis minör kasının kesilmesi lenfödem insidansını artırır. Radyoterapi küçük lenfatik damarları tıkayarak yada skar oluşturarak lenfödeme yol açar. Sadece aksillaya direkt radyasyon uygulandığında % 4 oranında lenfödem geliştiği bildirilmiştir.

Aksiller diseksiyon uygulanan taraftaki koldan tansiyon ölçülmemeli, intravenöz yada intramusküler ilaç uygulanmamalı ve oluşabilecek küçük yaralar özenle tedavi edilmelidir. Ayrıca hastaya o taraf kolunu kesilme ve yaralanmalardan koruması, yemek yaparken yada diğer riskli işlerde koruyucu eldiven kullanması öğütlenmelidir.

II. SEROMA: Aksiller cerrahi sırasında yaralanan lenfatik kanallardan lenf sıvısının sızması sonucunda gelişir. Ameliyat sonrası ilk iki hafta içinde oluşur, iki üç hafta kadar devam eder. Postoperatif dönemde hasta konforunu bozduğu gibi yara iyileşmesinin gecikmesine neden olur ve enfeksiyona predispozisyon yaratır. Ultrasonografik olarak hastaların %90 kadarında minimal seroma tespit edilebilir. Klinik önemi olanlar ise %2 oranında görülür.

III.YARA ENFEKSİYONU: Yara enfeksiyonu ile ilgili genel predispozan faktörlerin yanı sıra seroma varlığı, konulan drenin uzun süre kalması, fleplerin ince olması gibi sebeplere bağlı olarak ortaya çıkabilir.

IV. KRONİK AĞRI VE OMUZ HAREKETLERİNDE KISITLILIK: Aksiller cerrahi sonrası hastaların %4-22'sinde görülen devamlı bir ağrıdır. Aksiller diseksiyon sırasında interkostobrakial sinirlerin kesilmesine bağlı olduğu düşünülmektedir. Bu ağrıya bağlı kollarını hareket ettirmekten kaçınan hastalarda omuz hareketlerinde kısıtlılık (frozen shoulder) gelişebilir. Cerrahi sırasında sinirlerin korunmasına dikkat edilirse görülme oranı düşer.

V. AĞRILI LENFATİK OKLÜZYON: Nadir görülür. Operasyondan 4-6 hafta sonra hastalarda omuz ve el hareketlerinde şiddetli ağrı ile karakterizedir. Fizik muayenede aksillada omuz hareketlerini kısıtlayan bir bant palpe edilir. Bu bantın lenfatik oklüzyona bağlı geliştiği ve genel anestezi altında kesilmesiyle şikayetlerin ortadan kalktığı bildirilmiştir.

B.SENTİNEL LENF NODU BİYOPSİSİ

Günümüzde cerrahi uygulamalar; modern sağlık sistemlerinin istekleri , hastaların uzun ve kaliteli yaşam beklentisi, demografik ve teknolojik yeni gelişmelere bağlı olarak ciddi bir baskı altındadır. Bu baskı sonucu, geçtiğimiz yüzyılda meme kanserinin cerrahi tedavisinde önemli değişiklikler ortaya çıkmıştır. Daha az invaziv cerrahi girişim gereksinimi ve daha az sağlık harcamaları isteği, genel cerrahları ve konuyla ilgili diğer bilim adamlarını meme kanseri tanı ve tedavisi için daha farklı yöntemler bulmaya zorlamıştır. Buna paralel olarak, meme koruyucu cerrahi girişim sıklığı da artmıştır. Ancak, aksillanın cerrahi tedavisinde çok az değişiklik olmuştur. Sadece duktal karsinoma insitu (DKIS) olgularında, aksilla pozitifliği oranı %1'den az olduğu için, bunlarda aksiller diseksiyon (AD) yapılmamaktadır. Aksiller lenfadenektominin; tedavi edici, nüksten koruyucu ve prognostik değeri olduğu kabul edilmektedir. Son 20 yıl içindeki yayınların çoğu aksiller diseksiyonun ortalama yaşam süresi üzerine az katkısı olduğunu vurgulamaktadır. Ancak AD aksilladaki hastalığın lokal kontrolünü sağladığı gibi, evrelendirme ve prognoz tayininde de oldukça önemli bilgiler vermektedir (106). Meme kanserli hastaların %25-35'inde aksillada lenf nodu tutulumu saptanmaktadır. Bu da aksiller diseksiyonun önemini bir kere daha göstermektedir (103).

Aksiller diseksiyon, meme kanseri evrelemesi ve tedavisinin düzenlenmesinde etkin bir role sahipken seroma, skar oluşumu, infeksiyon, sinir yaralanmaları, omuz hareketlerinde kısıtlanma, kol ödemi ve kötü kozmetik görünüm gibi komplikasyonlara da sahiptir. Bu durumda daha az komplikasyona yol açarak aksiller lenf nodlarının tutulumunu anlamaya yarayan yöntemlerin geliştirilmesi aşamasında sentinel lenf nodu (SLN) kavramı ortaya atılmıştır (103,122).

Sentinel lenf nodu primer tümörden ayrılıp lenfatik dolaşıma katılan hücrelerin ilk ulaştığı lenf nodu yada lenf nodu grubudur. İlk olarak 1930'lu yıllarda lenfatik yolla metastazın karakteristikleri araştırılırken primer tümörün yaygın bir lenf nodu tutulumu yapmadan önce belirli bir lenf nodunda tutulduğu saptanmıştır. 1950 yılında gastrik malignitelerde vital boyalar denenmiştir. 1960'lı yılların sonu ve 1970'li yılların başında Cabanas değişik kanserlerde (penis, testis, anal, rektal, meme, melanoma ve lenfoma) lenfatik akımı araştırmak için lenfanjiyografi yapmaya başlamıştır (14). Penis kanserinde mavi boya

ile sentinel lenf nodunu bularak çıkarmış ve patolojik değerlendirmesini yapmıştır. Bu yöntemin, lenfadenektomi yapmak için karar vermede uygulanabileceğini göstermiştir. Böylece modern anlamda ilk sentinel lenf nodu biyopsisi kavramı doğmuştur.

Melanomanın cerrahi tedavisindeki en önemli gelişmelerden birisi SLN biyopsisinin yapılmasıdır. 1992 yılında Morton ve arkadaşları, erken evre melanomalı hastalarda intraoperatif lenfatik boyama ve sentinel lenfadenektomiyi tarif etmişlerdir (74). Bu araştırmacılar, 500'den fazla malign melanomalı hastada bu yöntemi uygulayarak, %1 'den daha az bir yanlış negatiflik oranı ile sentinel lenf nodunu bulmuşlardır. SLN biyopsisi sonucunda lenf gangliyonunda metastaz saptanmayan olgular lenf diseksiyonu ve buna bağlı morbiditeden kurtulmuşlardır.

1994 yılında, Giuliano ve arkadaşları meme kanserinde isosulfan mavisi ile lenfatik haritalama ve sentinel lenfadenektominin teknik detaylarını açıklamışlardır. Bu yöntemi uyguladıkları 174 hastanın %65,5'inde sentinel lenf nodu boyanmış ve bunların %95,6'sında boyanan nodun histolojik yapısı aksillanın patolojik kesin durumu hakkında bilgi vermiştir (49).

Taşınabilir gama radyasyon detektörünün geliştirilmesi ve kolorektal kanserin radyo-immünite ile cerrahi tedavisi, Krag ve arkadaşlarının meme kanserinde SLN biyopsisi için tümör çevresine ve meme parankimine teknesyum 99-m sülfür kolloidi vermesine neden olmuştur (69). Daha sonra mavi boya ve radyoaktif kolloid tekniği bazı araştırmacılar tarafından birlikte kullanılmıştır.

Klinik çalışmalarda SLN biyopsisi ile birlikte level I ve II aksiller diseksiyonda yapılarak SLN biyopsisinin uygulanabilirliği ve güvenilirliği araştırılmıştır. Sonuçlar, mavi boya ve kolloid tekniğinin birlikte kullanılmasının %90'dan fazla başarılı olduğunu göstermektedir. Yanlış negatiflik oranı (sentinel lenf nodu negatif olduğu halde, nonsentinel lenf nodunun patolojik olarak pozitif olması) çoğu serilerde %5 civarında bildirilmektedir (57).

Meme kanseri için hala birçok merkezde SLN biyopsisinden sonra rutin aksiller diseksiyon yapılmaktadır. Yapılan 222 hastalık bir çalışmada hastalar ortalama 32 ay takip edilmiş ve 159 (%72) hastaya SLN biyopsisi uygulanmıştır. Patoloji sonucunun nonmetastatik olarak rapor edilmesi üzerine aksiller diseksiyon uygulanmamıştır. Bu hastalardan beşinde (%3,1) rekürrens gelişmiştir. Bu rekürrenslerin bir tanesi lokal , dört tanesi uzak metastazdır. 63 hastada (%28) SLN pozitif olarak bildirilmiş ve aksiller diseksiyon uygulanmıştır. Bu hastalarında 6 tanesinde (%9,5) rekürrens gelişmiştir (5). Başka bir çalışmada 206 SLN negatif olan meme kanserli hastaya aksilla diseksiyonu yapılmamış ve aksiller nüks oranı 26 aylık takip sonucunda %1,4 olarak bildirilmiştir (20). Bu sonuçlar SLN biyopsisinin güvenilirliğini arttırmıştır.

Bazı yazarlar çalışmalarında SLN'larının sıklıkla level I seviyesinde yerleştiğini bildirmişlerdir. SLN biyopsisi, primer lenfatik drenajın birden fazla lenf noduna olabileceğini ve bu lenf nodlarının çoğunlukla level I'de lokalize olduğunu göstermektedir (112). Level II lenf nodlarına doğrudan lenfatik drenaj oranı, bazı serilerde %18-23 arasında verilmektedir (96).

Aksillanın tutulumu meme kanserinde en önemli prognostik faktör olmasına rağmen, aksillası negatif olan bazı hastalar da meme kanseri metastazları sonucu kaybedilmektedir. Bu hastalarda aksiller diseksiyon ve klasik standart patolojik değerlendirme yapılmaktadır. SLN biyopsisi yapılan hastalarda, SLN'nun multipl seri kesitlerle ve hematoksilin & eozin (H&E) dışında özel yöntemlerle boyanması, daha önce negatif olarak yorumlanmış olan lenf nodlarında mikrometastazların (<2mm) ve/veya tümör adacık hücrelerinin saptanmasını sağlamıştır. Mikrometastazların prognostik önemi tartışmalı olmasına rağmen bugün yapılan araştırmaların büyük bir bölümü bunları saptamaya yöneliktir. Günümüzde mikrometastazların saptanmasına yönelik olarak seri kesitler, immünohistokimyasal boyama yöntemleri ve RT-PCR (real time polimerase chain reaction) analizleri kullanılmaktadır. Bu yöntemler, rutin histopatolojik değerlendirmelerle karşılaştırıldığında meme kanserli hastalarda mikrometastazların saptanmasında sensitiviteyi arttırmışlardır. Multipl kesitlerle H&E boyanması ve evre yükselmesi (ultrastaging) ile lenf nodülü pozitifliği %3,5-22 arasında artarken, immünohistokimya ile nodül saptanma oranı %6-29 arasında artmıştır (47, 63).

Sentinel lenf nodu biyopsisi endikasyonları:

- Primer tümör çapının 5 cm veya daha küçük olması (T1-T2 /Evre I-II)
- Palpabl aksiller lenf nodunun olmaması
- Aksiller lenf nodu palpe edilmeyen ancak görüntüleme yöntemleri ile reaktif görünümlü yada şüpheli metastatik olarak bildirilen lenf nodları tespit edilen hastalar
- Çalışmayı kabul eden hastalar

Kontrendikasyonları:

- Primer tümörün 5 cm den büyük olması
- Aksillada palpabl lenf nodu olması
- Multisentrik tümörler
- Primer tümörün toraks duvarına yada meme derisine infiltrate olduğu hastalar
- Meme derisinde ödem, ülserasyon yada deri nodülleri olan veya inflamatuvar tip kanseri olan hastalar
- Görüntüleme yöntemlerinde uzak metastaz varlığı olan hastalar
- Daha önce geçirilmiş aksiller cerrahi girişimi olan hastalar
- Daha önce memeye ve/veya aksillaya radyoterapi uygulanmış hastalar
- Prepektoral alana protez yerleştirilen hastalar
- Çalışmayı kabul etmeyen hastalar

Tartışmalı durumlar:

- Daha önce redüksiyon mammoplastisi yada lumpektomi olanlar
- Primer tümörün aksiller kuyruğa lokalize olduğu durumlar
- Gebelik

Sentinel lenf nodu tespitinde amaç özetle; primer tümörün drene olduğu ilk lenf nodunu doğru olarak bulmak , cerrahi olarak çıkarmak, metastaz olup olmadığını saptamak, metastaz yoksa diseksiyonu sonlandırmaktır.

Sentinel lenf nodu cerrahisinde önemli bazı detaylar vardır. Bunlar:

- Haritalama yönteminin seçilmesi (mavi boya, radyoaktif kolloid veya her ikisi)
- Uygun boya veya radyoaktif kolloid maddenin seçilmesi
- Enjeksiyon yerinin doğru olarak seçilmesi
- Enjeksiyon volümünün iyi ayarlanması, enjeksiyon ile insizyon arasındaki sürenin seçilmesi ve süreye uyulması
- Diseksiyonun dikkatli ve uygun yapılması
- SLN'nun belirlenmesi
- Öğrenme periyodu

İntraoperatif SLN tespitinde mavi boya ve radyoaktif kolloid en sık tercih edilen yöntemdir.

Mavi boyalar: Primer tümör çevresine enjekte edilen boyanın tümör hücreleri ile aynı lenfatik yolu kullanarak aynı lenf noduna ulaşması ve SLN'nu gözle görülebilecek şekilde boyaması esasına dayanır. Bu metodun kullanımı basit ve ucuzdur. Hastalara belirgin yan etkisi yoktur. Isosulfan Blue yada Patent Blue Violet en sık kullanılan boyalardır. Boya, enjeksiyondan kısa bir süre sonra seçici olarak lenf kanallarına geçer ve kanalı açık mavi renkte görünür hale getirir. Genellikle yan etkileri ve lokal iritasyonları sınırlı ve geçici olan bu ilacın %1,5 oranında erken allerjik reaksiyon geliştirdiği bildirilmiş ayrıca enjeksiyondan sonra cildin ve idrarın maviye boyanması dışında belirli bir etkisi olmadığı bildirilmiştir (92,101).

Mavi boyanın uygun veya tercih edilen lokalizasyona enjeksiyonundan sonra aksillaya doğru birkaç dakika masaj yapılarak boyanın drenajı hızlandırılabilir. Dış kadranda tümörlerinde enjeksiyondan 5-7 dakika sonra, iç kadranda tümörlerinde ise enjeksiyondan 10 dakika sonra sentinel lenf nodu aranır. Aksilla kıl çizgisinin yaklaşık 1 cm altından transvers küçük bir kesi yapılır (2-3 cm) ve klavipektoral fasyaya ulaşılır ve bunun altındaki açık mavi lenf kanalı bulunur. Bu kanalın kesilmesi işlemi güçleştirir. Boyalı lenf kanalı, distale doğru izlenerek SLN'na ulaşılır. Bazen birden fazla SLN olabilir. Bu nedenle ilk nodu bulunduktan sonra başka bir SLN olup olmadığı araştırılmalıdır.

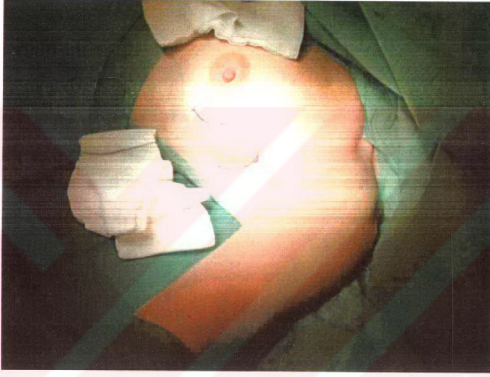
Radyoaktif kolloid tekniği: Üç farklı radyoaktif kolloid kullanılmaktadır. Kanada’da ve ABD’de sülfür kolloid, Avrupa’da mikrokolloidal albumin, Avustralya ve diğer bazı ülkelerde ise antimon sülfid kullanılmaktadır.

Mikrokolloidal albumin ^{99m}Tc olarak etiketlenir. Bazı araştırmacılar bunu tümörün bulunduğu yerin üzerindeki cildin altına veya cilt içine vermeyi önermektedirler (119). Bu teknik ile 1-5 ml mikrokolloidal albumin ameliyattan 24 saat önce cilt içine veya cilt altına verilir. C-track device (Care Wise Medical, MA) kullanılarak aksillada en fazla radyoaktivite gösteren lenf nodu veya nodları izlenerek çıkarılır. Bu uygulama ile başarı oranı yüksek olmasına rağmen, yanlış negatiflik oranı %3-5 arasında verilmektedir.

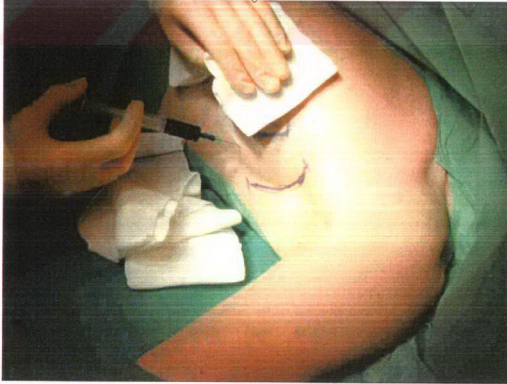
Antimon sülfid, sülfür kolloide benzer tarzda kullanılmaktadır. Radyoaktif madde, tümör çevresine 6 ayrı noktadan verilmektedir. ^{99m}Tc sülfür kolloid 0,450mCi ile 1,0 mCi arasında dozlarda verilmektedir. Filtre edilmiş veya edilmemiş sülfür kolloid serum fizyolojik içerisinde sulandırılarak farklı kadrarlarda tümör çevresine veya biyopsi kavitesi duvarına verilmektedir. En erken 2 saat sonra lenfosintigrafi yapılarak SLN işaretlenir. Ameliyat sırasında ise C-track gama el probu kullanılarak SLN bulunmaktadır.

Enjeksiyon yeri: Enjeksiyon yeri meme lenfatik haritalanmasında değişiklikler göstermektedir. Standart enjeksiyon yeri tümör veya biyopsi kavitesi çevresidir (2, 25, 57, 80, 118). Enjeksiyon tümörün yakınına ve dairesel olarak yapılmalıdır. Tümör içerisine enjeksiyon yapılmamalıdır. Çünkü tümörün içerisinde lenfatikler tümör hücreleri ile tıkanmıştır (80). Eksizyonel biyopsi uygulanması, lenfatik kanalların boyanmasını engelleyebildiği gibi, boyanmış SLN’nun gerçek SLN olup olmadığı ve boyanan SLN’nun patolojik durumunun, aksillanın patolojik durumunu yansıtmadığı konusunda tereddütlere neden olabilir. Buna rağmen yapılan çalışmalarda ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) ve eksizyonel biyopsi arasında SLN tespiti açısından anlamlı fark bulunmadığı bildirilmiştir (22, 53, 115). Biyopsi kavitesi içerisine enjeksiyondan kaçınmak için enjeksiyonun ultrasonografi (USG) altında uygulanması tercih edilebilir (87). Hollanda’da bir grup yaptığı çalışmada, mavi boyayı tümör üzerindeki cilt içine ve radyoaktif kolloidi de tümör çevresine enjekte ederek 33 hastalık bir grupta %100 oranında SLN’nu ayırt ettiklerini

bildirmişlerdir. Kolloidin cilt içerisine verilmesi tercih edilmektedir. Mavi boyanın cilt içine enjeksiyonu tatuaj etkisi nedeniyle cildi boyayabilir ve bu durumda cildi eksize etmek gerekebilir (11, 95). Meme parankimi yerine primer tümör üzerindeki cilt içerisine enjeksiyonun yapılması konusunda tartışmalar vardır. Derin meme parankimi lenfatikleri ile cilt lenfatiklerinin birleştiği ileri sürülmektedir (11). Ancak cilt lenfatiklerinin ve parankim lenfatiklerinin aynı SLN'na drenajı konusunda şüphe vardır. Bir çalışmada bunun doğru olduğu bildirilse de (11), diğer çalışmalarda cilt içine, cilt altına ve tümör çevresine enjeksiyonların aynı SLN'na drene olmadığı bildirilmiştir (87, 92). (Şekil-1 ve Şekil-2)



Şekil-1: İşaretlenmiş kesi yerleri ve cilt hazırlığı



Şekil-2: Patent Blue V'nin tümör etrafına enjeksiyonu

Enjeksiyon volümü ve bekleme süresi: Meme parankimindeki lenfatikler cilttekine göre daha azdır. Bu nedenle parankim içine uygulama yapılacaksa boya miktarının fazla olması ve bekleme süresinin uzun olması gerekmektedir. Enjeksiyon volümü 3-5 ml'dir (33,48,49,67,80,114). Enjeksiyon cilt içine veya cilt altına yapılacaksa volüm azalabilir (115).

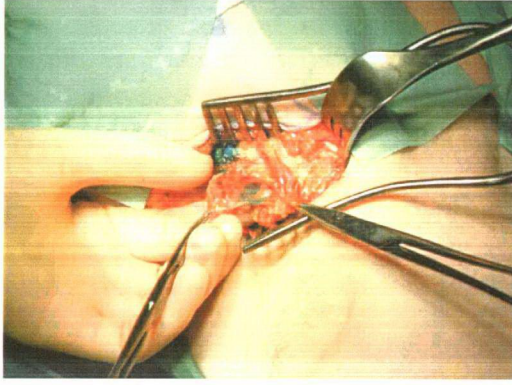
Cerrahi eksplorasyon için yapılacak kesi ile enjeksiyon arasındaki süre çok önemlidir. Bu süre; enjeksiyon yerine (cilt içine, cilt altına , parankim içine), tümör lokalizasyonuna (üst dış kadrانlar için 3 dakika, üst iç ve alt dış kadrانlar için 5 dakika, alt iç kadrانlar için 7 dakika) ve enjeksiyon volümüne bağlıdır. Yapılan çalışmalarda, 3-7 dakika (92, 97, 114), 10-15 dakika (2, 67), 1-20 dakika (49) gibi farklı zaman aralıkları bildirilmiştir. Bütün bunlar dikkate alınarak 7-10 dakika en iyi zaman aralığı olarak kabul edilmektedir. Bu zaman aralığında boyanın enjekte edildiği bölgeye masaj yapılması prospektif karşılaştırmalı bir çalışmada SLN'nun saptanma oranını artırdığı gösterilmiştir (92).

Diseksiyon prosedürü: SLN tespiti için yapılan lenfatik haritalama yöntemini, yapılacak insizyonun yeri ve diseksiyon prosedürü çok açık bir şekilde etkilemektedir. Eğer mavi boya kullanılıyorsa ve meme koruyucu cerrahi yapılacaksa, pektoralis major kasının ön kenarı ile latissimus dorsi kasının arasında kalan alanda ön aksiller hatta yakın bir yerde aksilla kıl çizgisinin bitiş yerinde ayrı bir transvers insizyon yapılır. Bu insizyondan eksplorasyon yapılır, tümörden uzaklaşan lenfatik kanal bulunur, takip edilir ve SLN'na ulaşılır. Lenfatik kanal yerine doğrudan SLN'nu aramak ve bulmak zordur. Bunun nedenlerinden biri, aksiller deri fleplerinin aşırı kaldırılması lenf nodunun vizüalize olmasını engelleyebilir. Lenf nodunun aksiller yağ dokusu içinde kanallarının obstrakte olması ve SLN'nun level I yerine level II de olması diğer nedenler arasındadır (48). Diseksiyon dikkatli ancak çabuk yapılmalıdır çünkü mavi boya ilk noddan geçerek diğer nodları da boyayabilir. Böylece birden fazla nod boyanacağı için ilk boyanan nodu ortaya çıkarmak zorlaşacaktır. Operasyon aynı insizyondan aksiller diseksiyon yapılarak sonlandırılır (48). Eğer total mastektomi yapılacaksa yapılacak kesi bu insizyonu da içine almalıdır (Şekil-3).



Şekil-3: SLN aramak için işaretlenen kesi yerinden işleme başlanması

SLN'nun belirlenmesi: SLN genellikle level I seviyesinde bulunur. Ancak % 20 olguda level II seviyesinde ve Rotter nodlarının olduğu bölgede saptanır (22). Mavi boya yönteminde lenfatik kanallar kolayca ortaya konabilir. Boya lenf noduna geldiğinde nod boyanır ve diğer nodlardan kolayca ayırt edilebilir. Bazen lenf nodu tümöral infiltrasyona uğramıştır ve geniş, boyanmış lenfatik kanala sahiptir. Bu durumda lenf nodu boyanmasa bile SLN olarak kabul edilir (87). Boyanmış lenfatik kanal bulunana kadar künt diseksiyon yapılır ve kanal bulunduktan sonra izlenerek lenf nodu aranır. Bazen aynı noda birden fazla lenfatik kanal gelebildiği gibi (92), aynı kanal boyunca birden fazla nod görülebilir (114). Efferent kanalın ilk uğradığı nod SLN'dur (Şekil-4, Şekil-5). Bazı araştırmacılar tüm boyanmış lenf nodlarının SLN olduğunu bildirmişlerdir (2, 114). Eğer aksillada SLN tespit edilemezse; boya miktarının yetersiz olduğu, yanlış yere enjeksiyon yapıldığı, insizyona erken başlandığı, insizyonun yerinin yanlış olduğu, keskin veya derin diseksiyon tekniği kullanıldığı veya lenfatik drenajın diğer lenf nodu gruplarına olduğu gibi nedenler akla gelmelidir (92).



Şekil-4: Boyanmış SLN ve afferent ve efferent kanallar



Şekil-5: Çevre doku ile birlikte çıkarılmış SLN'nun görünümü

Öğrenme eğrisi: SLN biyopsisinin klinik cerrahi uygulamada yeterliliği dört parametre ile test edilmektedir; SLN saptanabilme oranı, yanlış negatiflik, tanısal kesinlik ve komplikasyon oranı (63). Yapılan çalışmalarda, bir cerrahın SLN prosedüründe bu parametrelerde kabul edilebilir oranlara ulaşabilmesi için yaklaşık 30 adet işlemi bizzat kendisi gerçekleştirmesi gerektiği bildirilmiştir (25). Bir çalışmada , 23 hasta sonrasında SLN saptanabilme oranı %90, 53 hasta sonrasında ise %95 olarak bildirilmiştir (24). Başka bir çalışmada ise ilk 6 hasta çalışma dışı bırakılmış ve yanlış negatiflik oranı %5 bulunmuş , ilk 15 hasta çalışma dışı bırakıldığında ise bu oran %2'ye inmiştir (16).



HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışma, Gülhane Askeri Tıp Akademisi Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Genel Cerrahi Servisi'nde Aralık 2001 ve Mayıs 2003 tarihleri arasında evre I ve evre II meme kanseri tanısı konulan ve cerrahi tedavi yapılacak hastalar arasında prospektif olarak planlanıp uygulandı. Çalışmaya alınan erken evre meme kanserli hastalarda peroperatif olarak patent Blue V (Laboratoire Guerbet, Cedex- FRANCE) (*Kullanılan patent blue Fransada ampul formunda hazırlanmış %2,5 solüsyonlardır. Türkiyede solüsyon halinde hazırlanmış preparat yoktur. Preparatlar yurtdışından Guerbet firması aracılığıyla temin edildi.*) kullanılarak SLN tespit edildi. GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Patoloji servisinde bulunan SLN'larına, toplanan tüm lenf nodları ile beraber, normal takip prosedürü içerisinde önce hematoksilin – eozin boyası ile işlem uygulandı. Daha sonra sadece SLN olarak çıkarılan lenf nodlarında, çoklu kesim tekniği, RT-PCR inceleme yöntemi ve immünohistokimyasal boyama yöntemleri uygulanarak metastaz ve mikrometastaz arandı. Aksiller fossadan SLN olarak çıkarılanlar ile rutin aksiller diseksiyon sonunda nonsentinel olarak çıkarılan nodlar karşılıklı olarak metastaz varlığı açısından yanlış negatif olma durumunu ortaya koymak üzere analiz edildi. Aynı zamanda, çıkarılan SLN'ları ile; tümör boyutu , tümör tipi, tümör lokalizasyonu, klinik evre ve tanı için uygulanan biyopsi tekniği arasındaki ilişkide araştırıldı. Çalışma planı aşamasından sonra lokal etik kurul başvurusu yapıldı. Etik kurul kararı alındıktan sonra çalışmaya katılan bütün hastalar için ameliyat öncesi yapılacak 'koltukaltı bölgesi lenf bezi boyama işlemini anlatan bir onam formu hazırlandı. Ameliyat gününden bir gün önce çalışmaya dahil edilen hastalar konuyla ilgili olarak aydınlatıldı ve onam formları imzalatıldı.

Genel cerrahi polikliniğine memede kitle yakınması ile başvuran tüm hastalarda aşağıda belirtilen tanı basamakları izlendi. Bunun için genel cerrahi meme polikliniği, radyoloji servisi, nükleer tıp servisi, patoloji servisi ve gerektiğinde manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ünitesi ile birlikte çalışıldı. Memede kitle ön tanısıyla gelen her hastanın ;

- Yakınmaları ve jinekoobstetrik hikayeleri kaydedildi.
- Genel ve lokal fizik muayeneleri yapıldı.
- Standart olarak tanıya yönelik tetkikler yapıldı. Bunlar:

- **Meme Ultrasonografisi (US)**
- **Mammografi:** Memesinde kitle ile başvuran postmenapozal her hastaya mammografi yapıldı. Premenapozal hastalarda ise ilgili uzman ve/veya klinik konsey değerlendirilmesi sonucu US sonrasına bırakıldı. Kliniğimizde de mammografi 50 yaş ve üzeri kadın hastalar için tarama testi olarak kullanılmaktadır.
- **Meme İİAB:** Lezyonun 1 cm den küçük ve derinde olması halinde US eşliğinde İİAB yapıldı.
- **Trucut biyopsi :** Lezyon 1 cm den büyük ve palpabl ise, radyolojik olarak malignite kriterleri taşıyor ise (BI-RADS 3 ve üzeri ise), İİAB sonrasında yetersiz materyal ve yetersiz sonuç verildiğinde hastaya trucut biyopsi planlandı ve yapıldı. (Bazı hastalar için İİAB ve Trucut biyopsi birlikte uygulandı.)
- **Eksizyonel biyopsi:** Lezyon, önceki biyopsileri , radyolojik görüntüsü ve fizik muayene bulguları ile sıklıkla benign olarak kabul edilmiş ise, İİAB veya trucut biyopsi ile sonuç elde edilemediyse eksizyonel biyopsi yapıldı.

Tüm bu tetkikler sonucunda memedeki lezyon meme kanseri olarak belirlendiğinde tetkik adımları ilerletildi ve hastalara aşağıdakiler operasyon öncesinde veya hemen sonrasında yapıldı.

- **Akciğer grafisi, gerektiği hallerde akciğer tomografisi**
- **Batın US**
- **Batın tomografisi (tanımlanması gerekli olan lezyonlar US ile tespit edilir ise)**
- **Tüm vücut kemik sintigrafisi**
- **Tümör marker'ları**

Bu tetkikler sonucunda her hastanın preoperatif klinik evrelemesi mutlaka ortaya konuldu. Preoperatif yapılan bu çalışma sonrasında evre I ve evre II invaziv meme kanseri olarak değerlendirilen hastalar bu çalışmaya alındılar. Görüntüleme yöntemlerinde saptanan uzak metastaz varlığında, primer tümörün toraks duvarı yada meme derisine infiltre olduğu

durumlarda, satellit nodüllerin varlığında , inflamatuvar kanserler ve multisentrisite hallerinde hastalar çalışmaya alınmadı. Aksillada fikse lenf nodu palpe edilen hastalar ile aksiller lenf nodlarından bir yada birkaçında ultrasonografide ve / veya mammografide metastatik görünüm rapor edilen hastalar da çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların tanıları için, İİAB, trucut biyopsi yada eksizyonel biyopsinin kullanılmasına hastayı takip eden cerrah, standart prosedüre uygun olarak karar verdi. Bu işlemler operasyonla aynı anda uygulanmadı.

Hastalara genel anestezi ve entübasyon uygulandıktan sonra operasyon uygulanacak taraftaki kola uygun pozisyon verilerek aksiller fossa ortaya kondu. Primer tümörün çıkarıldığı hastalarda areola etrafında, tümörün çıkarılmadığı hastalarda ise tümörün çevresinde dört nokta belirlendi. Bu noktaların kitleyi veya areolayı eşit aralıklarla çevrelemesine dikkat edildi. Areola çevresine cilt altına (insülin iğnesi ile) , tümör etrafına ise parankim içine enjeksiyon yapıldı. Her noktaya yaklaşık 1,2 cc olacak şekilde toplam 5 cc %2,5'luk patent blue V verildi.

Yapılacak operasyon göre kesi yerleri çizildi. SLN biyopsisi uygulanacak hastalara aksilla kıl foliküllerinin bitim yerinde cilt pililerine uygun ve meme parankim dokusundan latissimus dorsi kasına doğru yapılan transvers yaklaşık 3-5 cm'lik kesi kullanıldı. Modifiye radikal mastektomi uygulanacak vakalarda areolayı içine alan klasik Stewart kesisi kullanıldı

Boyanın lenfatik dolaşıma geçmesi için yaklaşık 7-10 dakika süre ile enjekte edilen alana elle hafif masaj uygulandı. Planlanan kesinin aksiller köşesinde cilt ve cilt altı geçildi. Memenin aksillaya uzanan kuyruğu ortaya kondu Buradan klavipektoral fasyaya ulaşıldı ve bunun da altına girilerek koter yardımı ile diseksiyon yapıldı ve boyanmış lenfatik kanal arandı. SLN tespit edilen hastaların çoğunda boyalı lenfatik kanal bulundu.. Bu kanalın bütünlüğünün bozulmamasına dikkat edildi. Bu kanal distale doğru diseke edilip ortaya kondu. Ulaştığı boyalı lenf nodu yada lenf nodları tespit edildi. Az sayıda hastada ise diseksiyon sırasında doğrudan boyalı lenf noduna ulaşıldı. Bu lenf noduna gelen lenfatik kanal da ortaya kondu ve başka boyalı lenf nodu olup olmadığı araştırıldı. Bulunan boyalı lenf nodları çıkarılıp SLN olarak ayrıldı. İlk olarak çıkarılan SLN'ndan itibaren çıkarılan tüm

nodlar numaralanarak ayrı örnekler halinde patolojik inceleme için gönderildi. Takiben mastektomi yada meme koruyucu cerrahi yapıldı. Level I ve II lenf nodları çıkarılacak tarzda aksiller diseksiyon tamamlandı.

Öncelikle frozen incelemeye tabi tutulan SLN'ları daha sonra hematoksilen-eozin ve immünohistokimyasal boyama (Keratin, PAN Ab-1 (Clone AE1/AE3) Mouse Anticlonal Antibody Cat #MS-343 Neomarkers Fremont, USA) yöntemleriyle tekrar incelendi. Bildirilen her iki patolojik inceleme sonuçlarının kayıtları tutuldu.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ: Veriler SPSS for Windows 9.0 istatistik paket programı kullanılarak bilgisayara girildi ve analiz edildi. SLN tespit oranı ile tümör boyutu , klinik evre, tanı için uygulanan biyopsi tekniği, tümör tipi ve tümör lokalizasyonu arasındaki ilişkinin araştırılmasında Fisher'in exact testi kullanıldı.

BULGULAR

Erken evre meme kanserli hastalarda SLN'nun bulunması ve özel patolojik tekniklerden (çoklu kesim, RT-PCR ve immünohistokimyasal boyama yöntemleri gibi) geçirilerek metastaz durumunun belirlenmesi için yapılan çalışma meme tümörlü 30 hastada yapıldı. İlk 5 hasta öğrenim periyodunda kabul edilerek çalışmaya alınmadı. Geriye kalan 25 hastanın yaş aralığı 32-81, ortalaması 61,52 ($\pm 14,44$) yılı. Üç hasta 40 yaşın altında, 22 hasta ise 40 yaş üzerindeydi. Bu hastalardan 4'ü premenapozal, 21'i postmenapozal dönemde idi. Dahil edilme endikasyonları içinde çalışmaya alınan hastaların hepsi preoperatif olarak evrelendirildi (Tablo-I).

Hastaların 23'ünde preoperatif US, 18'inde hem US hemde mammografi yapıldı. Geriye kalan 2 hastanın birinde sadece eksizyonel biyopsi ve diğerinde ise sadece İİAB ile tanı konuldu. Hastaların US ve mammografi tetkiklerinin sonuçları radyoloji servisi tarafından değerlendirildi. US ve/veya mammografi ile değerlendirilen 23 hastanın 17'sinde aksiller lenf nodu görülmediği, 4 hastada reaktif görünümlü, 2 hastada ise şüpheli malign görünümlü lenf nodu olduğu bildirildi.

Hastalar kliniğimizde görevli 4 ayrı cerrah tarafından opere edildi. Çalışma yürütücüsü bütün ameliyatlara birinci asistan olarak katıldı.

13 hastanın primer tümör büyüklüğü 0-2 cm (T1), 12 hastanın 2-5 cm (T2) olarak tespit edildi. 25 hastanın 15'inde sol, 9'unda sağ, birinde de her iki memede tümöral kitle vardı. Her iki memesinde kitle tespit edilen hastanın sadece sol memesine işlem uygulandı. Sağ memedeki kitlenin 5 cm den büyük olması ve sağ aksillada palpabl lenf nodu olması nedeniyle bu tarafa işlem uygulanmadı. Tümöral kitleler tüm hastalarda palpe edildi. 25 hastanın 23'ünde İİAB ile , bunların 18'inde İİAB'ni takiben trucut biyopsiyle ve 2 hastada ise sadece eksizyonel biyopsi ile tanı kondu. Yirmibeş hastanın 20'sinde tümör üst dış kadranda (%80), iki hastada retroareoler bölgede (%8), 1 hastada üst iç kadranda (%4), 1 hastada alt dış kadranda (%4), 1 hastada alt iç kadranda (%4). Yirmibeş hastanın 23'üne modifiye radikal mastektomi, birine meme koruyucu cerrahi , birine de subkutan mastektomi ve tram flep operasyonları uygulanırken tüm hastalara aksiller diseksiyon yapıldı.

Tablo-I Hastalar ve tümör karakteristikleri

	<u>Hastalar</u>	<u>(%)</u>
<u>Cinsiyet</u>		
Kadın	25	100
Erkek	-	-
<u>Meme</u>		
Sağ	9	36
Sol	15	60
Bilateral	1	4
<u>Klinik Evre</u>		
Evre I	16	64
Evre II	9	36
<u>Kitlenin durumu</u>		
Palpabl	25	100
Nonpalpabl	-	-
<u>Tanı yöntemi</u>		
İİAB	23	92
Trucut (*)	18	72
Eksizyonel biyopsi	2	8
<u>Lokalizasyon</u>		
Üst dış kadran	20	80
Alt dış kadran	1	4
Üst iç kadran	1	4
Alt iç kadran	1	4
Santral	2	8
<u>Tedavi Şekli</u>		
MRM	23	92
MKC	1	4
Subkutan mastektomi + Tram flep	1	4

(*) Trucut yapılan hastaların tümüne İİAB de yapıldı.

Primer tümör büyüklüğü T1 olan 13 hastanın 9'unda (%69,2), tümör büyüklüğü T2 olan 12 hastanın 10'unda (%83,3) SLN tespit edildi. Klinik değerlendirme sonucu 16 hastanın evre I'de, 9 hastanın evre II A 'da olduğu saptandı. Evre I'deki 16 hastanın 12'sinde (%75), evre IIA'daki 9 hastanın 7'sinde (%77,8) SLN tespit edildi. Patolojik evrelemede ise 11 hastanın evre I'de, 6 hastanın evre IIA'da, 5 hastanın evre II B'de ve 3 hastanın evre III A'da olduğu saptandı. Patolojik evre I'deki 11 hastanın 8'inde (%72,72), evre IIA'daki 6 hastanın

4'ünde (%66,66), evre IIB'deki 5 hastanın 4'ünde (%80), evre IIIA'daki 3 hastada da SLN tespit edildi.

Çalışmaya alınan 25 hastanın 16 tanesinde invaziv duktal karsinoma (IDC), 5 tanesinde invaziv lobüler karsinoma (ILC), 2 tanesinde invaziv mikso duktal ve lobüler karsinoma (IDC + ILC) , 2 tanesinde müsinöz adenokarsinoma tespit edildi. Operasyon sonrası patolojik incelemede IDC saptanan 16 hastanın 11'inde (%68,75), ILC saptanan 5 hastanın 4'ünde (%80), IDC + ILC saptanan 2 hastanın her ikisinde de, Müsinöz adenokarsinoma saptanan 2 hastada da SLN tespit edildi (Tablo-II).

Tablo-II Hastaların tümör boyutu, biyopsi tekniği, klinik ve patolojik evre ve tümör tipine göre SLN tespit oranları

	Tümör boyutu		Biyopsi Tekniği		Klinik evre		Patolojik evre				Tümör tipi			
	T1	T2	İİAB/Trucut	Eksiz	I	II	I	II A	II B	III A	IDC	ILC	IDC+ ILC	Mit s
SLN (+)	9 %69,2	10 %83,3	17 %73,9	2 %100	12 %75	7 %77,8	8 %72,72	4 %66,66	4 %80	3 %100	11 %68,75	4 %80	2	3
SLN (-)	4 %30,8	2 %16,7	6 %26,1	-	4 %25	2 %22,2	3 %27,28	2 %33,34	1 %20	-	5 %31,25	1 %20	-	-

25 hastada yapılan aksilla diseksiyonunda toplam 265 lenf nodu çıkartıldı. Hasta başına ortalama 10,6 adet (4-24 lenf nodu) lenf nodu bulundu. Primer tümör büyüklüğü T1 olan 4 hasta ve primer tümör büyüklüğü T2 olan 7 hasta olmak üzere toplam 11 hastada aksilla lenf nodu metastazı tespit edildi ve toplam 47 adet metastatik lenf nodu çıkartıldı. Hasta başına ortalama 4,2 metastatik lenf nodu çıkarıldı.

Patent Blue V enjeksiyonundan SLN'nun çıkarılmasına kadar geçen süre en az 15 en çok 35 dakika olmak üzere ortalama $20,84 \pm 5,5$ dakikadır. Bu süreye 7-10 dakikalık masaj ve bekleme süresi dahildir. SLN diseksiyonunu takiben mastektomi uygulandı ve aksiller diseksiyon tamamlandı.

Çalışmaya alınan 25 hastanın 19'unda SLN tespit edildi (%76). 6 hastada ise SLN bulunamadı (% 24). SLN tespiti için aksiller insizyon açıldığında SLN tespit edilen 19 hastanın 15'inde önce lenfatik kanal görülüp, bu kanal takip edilerek SLN'na ulaşıldı. 4 hastada ise önce boyanmış lenf nodu bulundu. Ondokuz hastanın 11'inde 1 adet, 7'sinde 2 adet, birinde ise 3 adet SLN bulundu. Toplam 28 adet SLN tespit edildi. Hasta başına ortalama SLN sayısı 1,12 olarak belirlendi.

SLN tespit edilen 19 hastanın 9'unda (%43,37), SLN tespit edilemeyen 6 hastanın 3'ünde aksiller lenf nodu metastaz mevcuttu (%50).

SLN tespit edilen ve aksillada metastaz saptanan 9 hastanın 7'sinde SLN metastatik olarak değerlendirildi. İki hastada SLN'nda metastaz yokken aksiller lenf nodlarında metastaz saptandı. Yanlış negatiflik oranı 9 hastada 2 yani %22 olarak saptandı. İki hastada ise sadece SLN metastatik olarak bulunurken, aksillada metastatik lenf nodülü saptanmadı.

SLN tespit edilen 19 hastadan toplanan SLN'larına intraoperatif frozen inceleme yapıldı. Postoperatif dönemde, toplanan sentinel ve nonsentinel lenf nodlarına rutin H&E ve immünohistokimyasal boyama yöntemleri uygulandı. İntraoperatif frozen inceleme yapılan 19 hastanın 9'unda hem frozen incelemede hemde rutin takipte metastaz saptanırken, 7 hastada her iki incelemede de metastaz saptanmadı. İki hastada ise frozen incelemede SLN'nun metastatik olmadığı bildirilirken rutin patolojik incelemede metastaz saptandı (%10,8).

TARTIŞMA

Prognozun ve adjuvan tedavi rejimlerinin belirlenmesi açısından aksiller lenf nodlarının durumunun doğru olarak bilinmesi zorunludur. Bunun için en güvenilir yöntem tüm aksilla lenf nodlarının çıkarılması ve her birinin patologlarca incelenmesi yani komplet aksiller diseksiyondur. Fakat komplet aksiller diseksiyon aynı zamanda morbiditesi en yüksek ve en invazif yöntemdir.

Noninvazif teknikler (lenfosintigrafi, MRG) ve preoperatif klinik değerlendirme aksiller tutulumu yansıtmada yetersiz kalır. Klinik değerlendirmenin sensitivitesi %27,4, spesifitesi %94,9 olarak bildirilmiştir (34, 49). Bir başka çalışmada klinik değerlendirmenin yanlış negatiflik oranı %37,6 iken yanlış pozitiflik oranı %11,1 olarak bildirilmiştir (35). Bizim çalışmamızda preoperatif fizik muayene, mammografi ve ultrasonografi ile aksiller lenf nodu metastazı saptanmayan 25 hastanın 11'inde patolojik inceleme ile level I ve level II lenf nodlarında metastaz saptanmıştır (%48). Bu oran literatür ortalamasının üzerindedir. Preoperatif mammografi ve ultrasonografilerin radyoloji servisinde görevli farklı radyologlar tarafından değerlendirilmiş olması nedeniyle bu oranın yüksek çıktığını düşünmekteyiz. Meme kanserinin tedavisi; genel cerrahi, patoloji, radyoloji, nükleer tıp, medikal ve radyasyon onkolojisi dallarının sürekli işbirliğini gerektirmektedir. Böyle bir ekibin oluşturulması, hastaya, gerek preoperatif dönemde uygulanacak tanı yöntemlerinin tespitinde, gerekse postoperatif dönemde uygulanacak tedavi şeklinin belirlenmesinde yardımcı olacaktır. Bu ekibin tam bir uyum ve işbirliği içinde çalışması tanı ve tedavideki zorlukları önemli oranda azaltacaktır.

Aksiller diseksiyonda çıkarılan lenf nodu sayısı başta diseksiyon genişliği olmak üzere bir takım faktörlere bağlıdır. NSABP-B04 çalışmasında çıkarılan lenf nodu sayısı ortalamaları değişik merkezlerde 7-30 arasında saptanmıştır. Rakamlar arasındaki bu büyük farkın uygulanan cerrahi teknik, cerrahın tecrübesi ve eğilimleri ile patoloğun diseksiyon materyalini değerlendirme alışkanlıklarına bağlı olduğu belirtilmiştir (35, 52, 112, 119). Çalışmamızda bütün hastalarımıza level I ve II lenf nodu diseksiyonu yapıldı. Ortalama çıkarılan lenf nodu sayısı 10,6 (4-24) olarak belirlendi.

Son on yılda primer meme kanserinin aksiller lenfatik drenajını ve lenf nodlarındaki tümöral invazyonu değerlendirmeye dönük SLN'nun tespiti esasına dayalı minimal invaziv teknikler geliştirilmiştir. Değişik cerrahi tekniklerin ortaya konulması ve zamana uygun olarak devamlı gelişimi sonucunda SLN biyopsisinin yapılması aksillayı geniş cerrahi operasyona gerek kalmayacak derecede değerlendirebilmektedir. SLN teknikleri uygulanırken bazı zorluklarla karşılaşılabilir. Bunlardan biri bulunan SLN'nun gerçekten primer tümörün drenaj yolağında olup olmadığı, diğeri ise bu lenf noduna başka minimal invaziv yöntemlerle ulaşıp ulaşılmayacağının değerlendirilmesidir. Mavi boya; yapılan çalışmalarda radyoaktif kolloidle işaretleme tekniğine göre SLN'nu hemen hemen aynı oranlarda doğru ortaya koyması, kullanım kolaylığı ve ameliyat süresini fazla uzatmaması nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır. Guiliano, mavi boya ile yaptığı çalışmasında SLN tespit oranını %66, Horgan % 92 olarak bildirmiştir (49, 58). Çalışmamızda SLN tespiti için mavi boya kullanıldı ve tespit oranı %76 olarak bulundu. Cserni sadece vital boyalar kullanarak yaptığı çalışmasında ortalama 1,3 SLN bulmuştur (29). Bass her iki yöntemi birlikte kullandığı çalışmada ortalama 2,02 , Cox ise 1,92 SLN bulmuştur (8, 25, 60). Bizim çalışmamızda en az 1 en çok 3 adet SLN olmak üzere ortalama SLN sayısı 1,12 olarak bulundu.

Radyoaktif madde kullanılarak yapılan çalışmalarda SLN tespit oranının yükseldiği bildirilmiştir (2, 12, 46, 69, 71, 96, 118). Krag ve Offodile yaptıkları çalışmalarda lenfatik haritalama için sadece radyoaktif kolloid kullanmışlar ve SLN tespit oranını sırasıyla %82 ve %90 olarak bildirmişlerdir (69, 79). Radyoaktif kolloid kullanımından önce lenfosintigrafi yapılması ise SLN tespit oranlarını %100'lere kadar çıkarmıştır. Aslında mavi boya ve radyoaktif kolloid kombinasyonu SLN belirlenmesinde birbirlerini tamamlayıcı etki göstermektedir. Araştırmacılar bu iki yöntemin beraber kullanıldığında SLN bulunmasındaki doğruluk oranının arttığını bildirmişlerdir (101). O'Hea ve arkadaşları mavi boya, lenfosintigrafi ve gamma probe kombinasyonu ile yaptıkları bir çalışmada SLN tespit oranını %93, De'Vries ve Borgstein ise aynı kombinasyonu kullanarak bu oranı %100 olarak saptadıklarını bildirmişlerdir (71). SLN diseksiyonunda vital boyaların kullanımı cerrah için oldukça kolaydır. Fakat preoperatif lenfosintigrafi ve intraoperatif gamma probe kullanımının bazı uygulama güçlükleri vardır. Her şeyden önce radyoaktif kolloidlerin SLN tespitinde kullanımı için taşınabilir radyoizotop dedektör sistemine (gamma probe) ihtiyaç vardır. Bu

pahalı cihazın resmi yollardan temini uzun sürdüğü için bizim çalışmamızda kullanılmadı. Preoperatif lenfosintigrafi için hastanın operasyondan bir gün önce nükleer tıp kliniğinde tetkikin yapılması gereklidir. Yine intraoperatif gamma probe ile SLN'nun tespiti için operasyondan iki saat önce Tc 99m sülfür kolloidin tümör etrafına enjeksiyonu yapılmalıdır. Tc 99m'in sülfür kolloidle bağlanması ve filtre edilip hazırlanması işlemi yaklaşık bir saatlik süre gerektirmektedir. Hazırlanan bu maddenin yarılanma ömrü 6 saat olduğu için bir gün öncesinden hazırlanması yada topluca hazırlanıp gerektiğinde kullanılması mümkün değildir. Nükleer tıp laboratuvarındaki hazırlıklar, ameliyat listelerinin ve zamanlamanın yapılması tam bir koordinasyon gerektirir. Bu sorunların çözülmesi ile ilgili kliniklerden temsilcilerin görev alacağı SLN ekibi oluşturulmalıdır. Ayrıca hasta ve cerrahın aldığı radyoaktivite miktarı cerrahları tedirgin etmekle birlikte bu miktar oldukça düşüktür. İntraoperatif gamma probe ile yapılan ölçümlerde cerrahın aldığı radyoaktivite her insanın doğadan ve kozmik ışınlardan aldığı yıllık dozun %2'si kadardır (1).

SLN biyopsisinin doğru olarak yapılamadığı bazı durumlar söz konusudur. Bunlar yetersiz miktarda mavi boya enjeksiyonu, enjeksiyonun yanlış yere yapılması, enjeksiyondan kısa süre sonra insizyonun yapılması, SLN aramak için yapılacak insizyon yerinin yanlış tespit edilmesi, derin ve keskin olarak yapılan yanlış diseksiyon teknikleri ve aberan veya atipik olarak yerleşmiş lenf nodlarının bulunmasıdır. Trucut biyopsi yada İİAB tekniği ile SLN'nun tespiti arasında ilişki olmadığı gösterilmiştir. Fakat preoperatif eksizyonel biyopsinin SLN diseksiyonu için kontrendikasyon teşkil edip etmediği hakkında kesin bilgiler bulunmamaktadır. Bazı araştırmacılar eksizyonel biyopsi sonrası yapılan SLN biyopsisi çalışmalarında ortaya çıkarılan lenf nodunun gerçek SLN olup olmadığını tam olarak bilinemediğini bildirmişlerdir. Bazı araştırmacılar ise eksizyonel biyopsi yapılan kavitenin büyüklüğünün verilecek mavi boya miktarını etkilediğini bildirmişler, kavitenin mavi boyayla tamamen doldurulmasından sonra SLN aranmasının daha uygun olacağı görüşünde birleşmişlerdir (26, 31, 55). Aynı şekilde biyopsinin yapılmasından SLN diseksiyonuna kadar geçen süre ile SLN tespiti arasında anlamlı ilişki olmadığını bildiren yayınlar mevcuttur (55). Çalışmamızda 25 hastada patent blue V kullanılarak SLN arandı. Bu hastaların 23'üne preoperatif tanı için İİAB uygulandı, 2 hastada ise eksizyonel biyopsi ile tanı konuldu. Preoperatif İİAB uygulanan 23 hastanın 6'sında SLN tespit edilemedi. Eksizyonel biyopsi uygulanan 2 hastada ise SLN bulundu. Çalışmamızdan da görüldüğü gibi her iki biyopsi

sonrasında uygulanan SLN tespitinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,5$). Preoperatif uygulanan İİAB ve eksizyonel biyopsinin SLN'nun bulunmasıyla bir ilgisinin olmadığını ve bulunan lenf nodunun gerçekten SLN olup olmadığının bilinebilmesinin zor olduğunu değerlendirdik.

SLN tespitinde mavi boyanan enjeksiyon yeri ile ilgili çeşitli görüşler olmakla birlikte en çok uygulanan ve standart uygulama haline gelen yöntem, tümör etrafına , areola çevresine veya biyopsi kavitesi çevresinde parankim içerisine enjeksiyondur (49). Mavi boyanın herhangi bir şekilde enjekte edilmesinden sonra kapalı bir sistem içinde bulunan lenfatik kanallar boyayı SLN'na taşıyacaktır. Üzerinde tam bir fikir birliği olmasa bile parankim içerisine yapılan boyama yönteminde boyanın sentripedal daha sonra sentrikaudal olarak aksiller lenf nodlarına yöneldiği bildirilmiştir. Cilt içine yapılan boyama uygulamalarından sonra ise boyanın direkt sentrikaudal olarak yayıldığı ve aksiller lenf nodlarına ulaştığı rapor edilmiştir. Her ne şekilde olursa olsun boyanın SLN'na ulaşması için tahrip edilmemiş bir yolağa ihtiyacı vardır. Bu nedenle araştırmalar sonucunda diseksiyonun dikkatli yapılmasının önemi ortaya çıkmıştır (35). Vital boyalar enjeksiyonu takiben hızla interstisyel aralıktan lenfatik kanallara geçip SLN'na ulaşırlar. Enjeksiyonu yaptıktan hemen sonra kesi yapılırsa boyanın geçeceği lenfatik kanalında kesilme ihtimali vardır. Bu amaçla 7-10 dakikalık bekleme süresi önerilir. Bu bekleme süresinde tümör içeren meme dokusu üzerine masaj yapılır. Öte yandan bu süre 20 dakikayı geçerse boya SLN'nu geçip diğer nodları boyayabilir. Çalışmamızda, tümör etrafında parankim içine ve eksizyonel biyopsi yapılan 2 hastada ise areola etrafında cilt altına boya enjeksiyonu yapıldı. 7-10 dakikalık bekleme süresi içerisinde meme üzerine masaj yapıldı. Bu alana masaj yapılması prospektif karşılaştırmalı bir çalışmada SLN'nun saptanma oranını artırdığı gösterilmiştir (92). Daha sonra belirlenen kesi ile diseksiyona başlandı Enjeksiyonun yapılmasından SLN'nun çıkarılmasına kadar geçen süre ise en az 15 en çok 35 dakika olmak üzere ortalama $20,84 \pm 5,5$ dakika olarak saptandı.

SLN tespiti için, mastektomi ve aksiller diseksiyona başlamadan önce pektoralis major kasının lateral kenarı ile latissimus dorsi kasının arasında kalan alanda kıl foliküllerinin bulunduğu bölgenin bittiği yerde aksiller cilt pililerine paralel yaklaşık 3-4 cm'lik kesi yaparak ve skarpa (klavipektoral) fasyası açılarak öncelikle lenfatik yolak bulundu ve SLN'na ulaşıldı. Çoğu hastada bu yöntem uygulanırken 4 hastada yolaklar diseke edilmeden SLN

tespit edildi. Çalışmamızda 25 hastadan 19'unda (%76) SLN bulundu ve çıkarıldı, 6 hastada ise SLN tespit edilemedi. Sıralamaya bakıldığında bu 6 hasta ilk 6.-11. hastalardır. Otuz hasta ile başladığımız çalışmamızın ilk 5 hastasını öğrenme periyodu içerisinde kabul ederek çalışma dışı bırakmıştık. Fakat takip eden 6 hastadaki başarısızlığımız çalışma dışı bıraktığımız hasta sayısının yetersiz olduğunu ve öğrenme periyodunda daha fazla hastanın bulunması gerekliliğini göstermiştir. Öğrenme periyodundaki sayıyla ilgili olarak Craig 10 hastaya, Reintgen 30 hastaya, Sneider en az 45 hastaya, Guiliano ve Krag ise ortalama 50-60 hastaya SLN diseksiyonu yapılmasının gerekli olacağı görüşündedirler. 1999 yılında Cox'un yaptığı çalışmanın sonucuna göre öğrenme periyodunda yapılacak SLN diseksiyonu sayısının 23 ile 53 arasında olması gerektiği rapor edilmektedir. Fakat Guiliano çalışmasında uzun bir zamana yayılmaması gerektiğini bildirmektedir (101). Bu nedenle literatürde bildirilen ortalama 30 hastalık öğrenme periyodunun gerçek rakamı yansıttığını düşünüyoruz. Bir başka çalışmada, SLN saptanma oranının hasta sayısı ile beraber arttığını, bu seride 23 hastada SLN %90 oranında tespit edilirken sayı 53 hastaya çıkınca oran %95 olarak bulunmuştur (24). Yine başka bir çalışmada sırasıyla ilk 6 ve 15 hasta çalışma dışı bırakıldığında yanlış negatiflik oranının %5'den %2'ye düştüğü görülmüştür (16). Bu oranın %10,6 olarak hesaplandığı 500 vakalık bir seride çalışmaya katılan 8 cerrahın ilk 6 vakaları çalışma dışı bırakıldığında oran %5,2'ye düşmüştür (23). Sadece mavi boyaların kullanıldığı 174 vakalık seride yanlış negatiflik oranı %4,3 olarak hesaplanmış bütün yanlış negatif sonuçların çalışmanın ilk yarısında alındığı bildirilmiştir. Hill ve Borgstein'in çalışmaları sonucunda ilk 20 hastanın değerlendirilmesinde SLN saptamada yanlış negatiflik oranı %30'lara kadar çıktığı bildirilmiştir. Fakat hasta sayısı arttığında bu oranın hızla düştüğü de bildirilmiştir (12, 57). Çalışmamızda 19 hastada SLN bulduk. Bunların 9'unda aksillada metastatik lenf nodu varken ancak 7'sinde SLN'da metastaz bulabildik. İki vakada SLN'da metastaz yokken aksiller lenf nodlarında metastaz saptandı. Yanlış negatiflik oranı 9 vakada 2 yani %22 olarak bulundu. Bu oran çeşitli serilerde %0,8-11 arasında değişmektedir (8, 21, 29, 60, 119). Fakat yukarıda belirtildiği gibi hasta sayısının yanlış negatiflik oranı üzerinde önemli etkisi bulunmaktadır. Biz çalışmamızdaki yüksek yanlış negatiflik oranını hasta sayımızın 25 olması ile ilişkilendirdik. Ayrıca radyoaktif kolloid ajanlarla vital boyaların birlikte kullanılması ile bu oranın daha da azalacağına inanıyoruz. .

Tümör boyutu ile SLN tespit oranının arasında istatistiki bir ilişki olduğunu bildiren yayınlar bulunmaktadır (102). Bir cm'nin altındaki tümörlerde % 94-100 olan SLN tespit oranı, 1-3 cm çaplı tümörlerde %85, 3-5 cm çaplı tümörlerde %70 ve 5 cm'den büyük tümörlerde %63 olarak bildirilmiştir (102). Tümör boyutu ile SLN tespiti arasında anlamlı ilişki olmadığını bildiren yayınlarda mevcuttur (55, 57). Çalışmamızda primer tümörün boyutu ile SLN'nun tespiti arasında anlamlı bir ilişki saptamadık. T1 tümörlü 13 hastanın 9'unda (%47,4), T2 tümörlü 12 hastanın 10'unda (%52,6) SLN bulundu ($p = 0,64$).

Tümörün histolojik tipi ile SLN tespiti arasındaki ilişki çok açık değildir. Literatürde böyle bir ilişkinin varlığından bahsedilmemektedir. Çalışmamızda en sık karşılaştığımız histolojik tip olan invaziv duktal karsinomali 16 hastanın 11'inde SLN tespit ettik. Diğer tümör tipleri az sayıda görüldüğünden SLN tespiti ile tümörün histolojik tipi arasında ilişki olup olmadığı hakkında istatistiki yorum yapamadık

Tümör lokalizasyonu ile SLN tespiti arasında anlamlı ilişki olmadığı bildirilmiştir (55 , 57). Fakat iç kadrarlarda yerleşen tümörlerde %2-8 oranında lenfatik akım yönü mammaria internaya doğru olacağından aksiller bölgede SLN tespit edilemediği bildirilmiştir (52). Çalışmamızda primer tümörü dış kadrarlarda yerleşen 21 hastanın 6'sında (%28,5) SLN tespit edilemezken, iç kadrana yerleşen tümörlerin hepsinde SLN tespit edilmiştir. Sadece 2 hastamızda tümör yerleşimi iç kadranda olduğu için istatistiki bir değerlendirme yapılamadı.

Aksillada lenf nodu negatif olarak bulunan hastaların %30 kadarında 10 yıl içinde rekürrens izlenmektedir. Lenf nodlarının seri kesitlerle yeniden incelenmesi sonucunda metastazların %9-30'unun rutin incelemede tespit edilemediği belirlenmiştir (3, 48, 84, 120). Bu yetersizlik genel olarak iki şeyi akla getirmektedir. Biri skip metastaz diğeri ise incelenen lenf nodlarının kesit aralıklarının yetersiz olmasıdır. Rutin aksiller diseksiyon sonrası çıkarılan lenf nodlarının kesit aralıklarının azaltılması ve sitokeratin immünohistokimyasal (IHC) yani spesifik monoklonal antikor ile boyama yapılması gerekmektedir (31, 84, 102). Fakat bir aksiller diseksiyon sonrasında bu tarz bir incelemenin diseke edilen tüm lenf nodlarına uygulanması pratik değildir. SLN'na ise seri kesitler yaparak sitokeratin IHC boyama yapmak mümkündür (56, 85). Çalışmamızda SLN'da metastaz tespit edilen 9

hastanın 2'sinde (%22) (Evre-I ve Evre-IIA) seri kesitleme ve IHC sonrasında evre yükselmesi (Evre-IIA ve Evre-IIB) tespit ettik.

SLN'nun frozen incelemesi metastaz açısından negatif iken rutin takip sonucunda eğer metastaz varlığı bildirilirse böyle hastalar için ikinci bir operasyon gereklidir. Bu nedenle SLN'nun frozen section yada touch imprint sitoloji ile değerlendirilmesi konusunda tartışmalar vardır. Bazı yayınlarda intraoperatif değerlendirme yeterli ve güvenilir bulunmamış, %15-30 oranında yanlış negatiflik bildirilmiştir. Yani rutin frozen incelemede metastaz olmadığı bildirilen vakaların %15-30 kadarında normal patolojik incelemeler sonucunda metastaz saptanmıştır (77, 123). Bazı yayınlarda ise bunun aksi bulgular bildirilmiştir (86). 74 vakalık bir seride intraoperatif frozen incelemenin sensitivitesi %87 ve spesifitesi %100 bulunmuştur (116). Bizim çalışmamızda SLN tespit edilen ve frozen inceleme yapılan 19 vakanın 7 sinde hem frozen da hemde rutin takipte metastaz tespit edilmiştir. 10 hastada frozen incelemede ve rutin takipte hiçbir metastaz saptanmamıştır. 2 vakada ise frozen inceleme negatif olduğu halde rutin takipte SLN metastazı bulunmuştur (%22).

Sentinel lenf nodunda metastaz saptanan hastaların bir kısmında aksiller diseksiyon yapılmaması yönünde çalışmalar vardır. SLN diseksiyonu uygulanan hastaların bir kısmında sadece SLN metastatik iken diğer lenf nodlarında metastaz saptanmamıştır. Albertini ve Giuliano çalışmalarında, hastalarının %67'sinde sadece SLN'nun metastatik olduğunu bildirmişlerdir (2, 51). Crossin ve Koller ise bu oranı sırasıyla %13 ve %27 olarak saptadıklarını bildirmişlerdir (27, 51, 67). Çalışmamızda SLN tespit edilen 19 hastanın 9'unda aksiller lenf nodlarında metastaz saptandı ve bu 9 hastanın 2'sinde sadece SLN metastatik olarak bulundu (%22). Bu hastalarda aksiller diseksiyonunun SLN diseksiyonu ile sınırlı tutulabilmesi için primer tümör karakteristiklerinin iyi bilinmesi gerekmektedir. Aksiller metastaz varlığı ile ilgili en önemli faktör tümörün büyüklüğüdür. T1a tümörlerde (0,1-0,5 cm) aksiller lenf nodlarına metastaz oranı %7-9 arasında , T1b tümörlerde (0,5-1 cm) ise %11-14 arasındadır. Ancak bu oranların patolojik incelemeye tabi tutulan lenf nodu sayısı arttıkça %20-24 seviyelerine çıktığı bildirilmiştir (70). Tümör boyutu büyüdükçe bu oran %50'lere doğru tırmanır. Çalışmamızda primer tümör büyüklüğü T1 olan 13 hastanın %38'inde, primer tümör büyüklüğü T2 olan 12 hastanın ise %58'inde aksilla metastazı

saptandı. Tümörün invazif histolojiye sahip olması aksiller metastaz varlığına tümör boyutundan daha az etkilidir. Tümörün iyi diferansiye olduğu hastalarda aksiller metastaz %14 civarında iken, az diferansiye tümörlerde bu oran % 23 olarak bulunmuştur (70). T1 tümörlerde lenfatik invazyon varlığında aksiller metastaz oranı %51 iken, lenfatik invazyon olmayan hastalarda %19 olarak bulunmuştur. Kırk yaşın altındaki hastalarda aksillada metastaz oranı %22-37 arasında bildirilirken, 40 yaşın üzerinde bu oran %14-25 arası bildirilmiştir (45, 70). Çalışmamızda 40 yaşın altındaki hastaların %66'sında aksilla metastazı saptanırken, 40 yaş üzerindeki hastalarda bu oran %40 olarak bulundu. Histolojik ve klinik faktörler meme kanserlerinde aksiller lenf nodu metastazını etkilemektedir (16, 70). Tümörün küçük olması, iyi diferansiye olması, yaşın 40'dan yüksek olması aksiller metastaz oranını düşürmektedir. Bu parametrelere dayanarak tümör boyutunun küçük olduğu (T1,T2) ve SLN'da mikrometastaz (2 mm.den küçük yada eşit) saptanan hastalarda aksiller diseksiyon uygulanmasına gerek olmadığı doğrultusunda yayınlar mevcuttur (19, 89). SLN biyopsi tekniklerinin bir arada kullanımı ile erken evre meme kanserli hastaların %60-70 kadarını oluşturan ve tanı sırasında aksiller metastazı olmayan hasta grubunu aksiller diseksiyonun morbiditesinden korumak mümkün olacaktır (49, 54, 88). SLN tespit edilen 19 hastanın 10'unda aksiller lenf nodu metastazı saptanmamıştır. Aslında bu 10 hasta SLN biyopsi yönteminin başlıca hedef kitlesidir. SLN'nun patolojik incelemesine göre karar vermiş olsak yanlış negatif bulduğumuz 2 hasta ile birlikte toplam 12 hastada aksiller diseksiyon yerine sadece SLN diseksiyonu yapmakla yetinecektik. SLN tespit edilen 19 hastanın 12'si (%63) aksiller diseksiyonun morbiditesinden korunmuş olacak fakat 2 hasta (%10) daha düşük evrede değerlendirilip gerektiği şekilde tedavi edilmeyecekti. SLN tespit edilemeyen hastalarda ise rutin aksiller diseksiyon uygulanacağı için hastalar işlemde olumsuz yönde etkilenmeyecektir.

SONUÇ

Meme kanserinin tedavisi; genel cerrahi, patoloji, radyoloji, nükleer tıp, medikal ve radyasyon onkolojisi dallarının sürekli işbirliğini gerektirmektedir. SLN biyopsisi konusundaki araştırmalar SLN'daki metastaz varlığı veya yokluğunun diğer aksiller lenf nodlarının durumu ile ilgili güvenilir bir belirleyici olduğunu desteklemektedir. Bu yöntemle SLN'nu metastaz içermeyen hastalara aksiller lenf nodu diseksiyonunun yapılmaması birçok yönden kazanç sağlamaktadır. Yüksek saptanabilirlik ve tanısal kesinlik ile düşük yanlış pozitif ve negatiflik ve düşük komplikasyon oranlarının elde edilmesi ile SLN biyopsisi rutin aksiller cerrahinin yerini almaktadır. Halen yürütülen birçok çalışma bu yöntemin ideal olup olmadığını araştırmaktadır. Bugün için standartları tam olarak tanımlanmadığı halde birçok araştırmacı bu yöntemin aksiller lenf nodlarının durumunu doğru olarak yansıttığı konusunda hemfikirler. SLN biyopsisinde amaç, düşük komplikasyon oranı ile yüksek oranda aksiller lenf nodlarının durumunu tahmin edebilmek olmalıdır. Bu şekilde meme kanserinde prognozu tama yakın doğrulukta saptayabilmek ve adjuvan tedavi gerekliliğini doğru tahmin edebilmek mümkün olacaktır. Aynı şekilde SLN'nda metastatik tutulumu olan hastalara geniş aksiller diseksiyon yapılarak tümörün lokal kontrolü sağlanmış olacaktır. Meme kanserinde aksiller tutulumunun saptanmasının gerekliliği tartışılır dursun, SLN biyopsisi yöntemi ile konvansiyonel meme cerrahisinin temel taşlarından birisi daha ciddi olarak sorgulanmaktadır. Bugün için SLN biyopsisi yöntemi, rutin aksiller diseksiyona en iyi alternatif olarak görünmektedir. Yakın gelecekte ise bu işlemin standart bir yöntem olup olmayacağına geniş katılımlı prospektif randomize çalışmaların sonuçları ile karar verilecektir.

SLN biyopsisi uygulamaları sonucunda oluşan morbidite oranı rutin aksiller diseksiyonla kıyaslandığında ihmal edilebilir düzeydedir. Bununla birlikte literatürden elde edilen sonuca göre SLN diseksiyonu uygulayan merkezler SLN bulma oranını %95'in üzerine, yanlış negatiflik oranını da %2-5'in altına düşürene kadar SLN diseksiyonu yanında rutin aksiller diseksiyon uygulamalıdır. Genellikle ilk 30-60 hastada SLN biyopsisini aksiller diseksiyon takip etmelidir.

Bütün bunlardan sonra SLN hipotezinde önemli olan, sentinel nod tespitinde uygulanan metod değil, SLN'nu doğru olarak tespit etmek ve böylece meme kanserini doğru biçimde

evrelemektedir. Genel cerrahların ve SLN ekibinin tecrübeleri ve düşük yanlış negatiflik oranları sağlanmadan aksiller diseksiyondan vazgeçmemek gerekir. Bu tekniğin rutin kullanım için kabul edilmesinden önce, genel cerrahlar tekniklerinde kabul edilebilir yanlış negatiflik oranlarına inmelidirler.



ÖZET

Aksiller lenf nodlarının durumu meme kanserli hastalarda adjuvan kemoterapi planlanmasında en önemli prognostik faktördür. Lenf nodu diseksiyonu aksiller lenf nodu metastazı olmayan hastalarda tedaviye dönük bir yarar sağlamaz. Son on yılda primer meme kanserinin aksillada drene olduğu lenf nodunu ve aksiller lenf nodlarının metastatik durumunu gösteren sentinel lenf nodunun tespiti esasına dayalı minimal invazif teknikler geliştirilmiştir.

Kliniğimizde Aralık 2001 ve Mayıs 2003 tarihleri arasında meme kanserli 30 hastaya vital boya kullanılarak sentinel lenf nodu diseksiyonu ve ardından level I ve level II aksiller lenf nodu diseksiyonu uygulandı. Çalışmaya 25 hasta dahil edildi. SLN ve aksiller lenf nodları ayrı ayrı hematoksilen eozin ve immünohistokimyasal boyama ile rutin patolojik incelemeye tabi tutuldu. Hastaların yaş ortalamaları 61,52 dir. Aksilla diseksiyonunda en az 4 en çok 24 olmak üzere ortalama 10,6 adet lenf nodu çıkarıldı. Onbir hastada aksiller lenf nodu metastazı saptandı. Yirmibeş hastanın 19'unda SLN bulundu (%76). Altı hastada ise bulunamadı (%24). SLN tespit edilen 19 hastanın 9'unda aksiller lenf nodu metastazı vardı (%43). SLN tespit edilemeyen 6 hastanın 3'ünde aksiller lenf nodu metastazı mevcuttu (%50). SLN tespit edilen ve aksillada metastaz saptanan 9 hastanın 7'sinde SLN metastatikti. İki hastada SLN'da metastaz saptanmazken aksillada metastaz saptandı. Yanlış negatiflik oranı %22 olarak bulundu.

Komplet aksiller diseksiyon aksiller lenf nodlarının durumunu doğru olarak göstermekle birlikte önemli bir morbidite potansiyeline sahiptir. Level I ve II lenf nodlarının çıkarılması aksiller diseksiyondan beklentilerimize cevap verebilir. Bunun sonucunda hastalarda hem lokal kontrol sağlanmış olmakta hem de adjuvan tedavinin gerekli olup olmadığının yanıtı alınmaktadır. Ancak bu yöntem nedeni ile hastalar kısa ve uzun dönemde birtakım komplikasyonlara maruz kalmakta ve yaşam kaliteleri olumsuz yönde etkilenmektedir. SLN biyopsisi yöntemi ile hastaların aksiller tutulumları kesine yakın şekilde saptanırken minimal komplikasyona yol açılmaktadır. SLN biyopsi çalışmalarının umut verici sonuçları bu yöntemin uygun meme kanserli hastalarda nodal metastazların değerlendirilmesi için kullanılabilecek minimal invazif ve etkili bir yöntem olduğunu göstermektedir.

SUMMARY

The axillary nodal status is the most important prognostic factor in breast cancer to select patient subgroups for adjuvant chemotherapy. However, lymph node dissection has significant morbidity, with little or no therapeutic benefit if there is not axillary metastatic lymph node. Development of a minimal invasive technique to identify representative nodes that reflect the status of axillary lymph nodes has been in the last decade.

Between December 2001 and May 2003; 25 patients with breast cancer underwent dye-guided sentinel lymphadenectomy followed by level I to level II axillary lymph node dissection. The sentinel nodes, level I and level II nodes were evaluated separately with hematoxylin and eosin. Median age of patients was 61,52 years (range, 32-81). Median number of lymph nodes removed were 10,6 (range, 4-24). Axillary metastasis was identified in 11 patients. The SLN was identified 19 (%76) of 25 patients. Failure to identify a SLN to the axilla intraoperatively occurred in 6 of 25 patients (%24). Axillary lymph node metastasis was found in 9 of 19 patients (%43). In 3 of 6 patients whose SLN was not identified had axillary metastasis (%50). SLN was metastatic in 7 of 9 patients whose SLN is accurately identified and had axillary metastasis. Only 2 false negative SLN occurred in 9 patients (%22).

Complete axillary dissection is most effective method to identify axillary nodal status, but its morbidity rate is high. Level I and level II dissection shows axillary nodal status. Today, the major role of axillary surgery is limited to staging, local control and prognostication. Since, conventional axillary level I-II dissection results with significant morbidity and decreased quality of life, SLN biopsy has been performed to overcome this problem by obtaining accurate information reflecting axillary status. It has been suggested that this technique avoids the complications associated with more extensive axillary dissection. The positive results of the recent study demonstrate that SLND is an effective and minimal invasive method to identify axillary nodal status in early stage breast cancer.

KAYNAKLAR

1. Alazraki, N.P., Styblo, T., Grant, S.F., Cohen, C., Larsen, T., Aarsvold, J.N.: Sentinel node staging of early breast cancer using lymphoscintigraphy and the intraoperative gamma-detecting probe. *Semin. Nucl. Med.*, 30(1):56-64, 2000.
2. Albertini, J.J., Lyman, G.H., Cox, C., Yeatman, T., Balducci, L.: Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer: *JAMA*, 276 (22):1818-1822, 1996.
3. Allred, D.C., Elledge, R.M.: Caution concerning micrometastatic breast carcinoma in sentinel lymph nodes. *Cancer*, 86:905-907, 1999.
4. Anderson, B.O., Austin-Seymour, M.M., Gralow, J.R., Moe, R.E., Byrd, D.R.: A multidisciplinary approach to locoregional management of the axilla for primary operable breast cancer. *Cancer Control*, 4(6): 491-499, 1997.
5. Badgwell, B.D., Povoski, S.P., Abdessalam, S.F., Young, D.C., Farrar, W.B., Walker, M.J., Yee, L.D., Zervos, E.E., Carson, W.E. 3rd, Burk, W.E. Jr.: Patterns of recurrence after sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Ann. Surg. Oncol.*, 10(4):376-380, 2003.
6. Bale, A., Gardner, B., Shende, M., Fromowitz, F.: Can interpectoral nodes be sentinel nodes? *Am. J. Surg.*, 178(5):360-361, 1999.
7. Barth, R.J., Danforth, D.N., Venzon, D.J., Straus, K.L., d'Angelo, T., Merino, M.J., Gerber, L.: Level of axillary involvement by lymph node metastases from breast cancer is not an independent predictor on survival. *Arch. Surg.*, 126(5):574-577, 1991.
8. Bass, S.S., Cox, C.E., Ku, N.N., Berman, C., Reintgen, D.S.: The role of sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *J. Am. Coll. Surg.*, 189 (2)İ: 183-194, 1999.
9. Bedrossian, I., Reynolds, C., Mick, R., Callans, L.S., Grant, C.S., Donohue, J.H., Farley, D.R., Heller, R., Conant, E., Orel, S.G., Lawton, T., Fraker, D.L., Czerniecki, B.J.: Accuracy of sentinel lymph node biopsy in patients with large primary breast tumors. *Cancer*, 88(11):2540-2545, 2000.
10. Berg, J.W., Robbins, G.F.: Factors influencing short and long-term survival of breast cancer patients. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 122: 1311, 1966.
11. Borgstein, P.J., Meijer, S., Pijpers R.: Intradermal blue dye to identify sentinel lymph node in breast cancer. *Lancet*, 349:1668-1669, 1997.
12. Borgstein, P.J., Pijpers, R., Comans, E.F., van Diest, P.J., Boom, R.P, Meijer, S.: Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: guidelines and pitfalls of lymphoscintigraphy and gamma probe detection. *J. Am. Coll. Surg.*, 186:275-283, 1998.
13. Brenin, D.R., Morrow, M., Moughan, J., Oven, J.B.: Management of axillary lymph node in breast cancer. *Ann. Surg.*, 230(5):686-691, 1999.
14. Cabanas, R.M.: An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer*, 39:456-466, 1977.
15. Cabanes, P.A., Salmon, R.J., Vilcoq, J.R., Durand, J.C., Fourquet, A.: Value of axillary dissection in addition to lumpectomy and radiotherapy in early breast cancer. *The Lancet*, 339:1245-1248, 1992.
16. Carter, C.L., Allen, C., Henson, D.E.: Relation of tumor size, lymph node status and survival 24.740 breast cancer cases. The Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) program of the National Cancer Institute. *Cancer*, 63:181-187, 1989.
17. Cavanese, G., Gipponi, M., Cattirich, A.: Sentinel lymph node mapping opens a new perspective in the surgical management of early stage breast cancer: A combined

- approach with vital blue dye lymphatic mapping and radioguided surgery. *Sem. Surg. Oncol.*, 15:272-277, 1998.
18. Chu, K.U., Guiliano, A.E.: Potential and pitfalls of sentinel node dissection in breast cancer. *Recent Results Cancer Res*, 157:237-49, 2000.
 19. Chu, K.U., Turner, R.R., Hansen, N.M., Brennan, M.B., Bilchik, A., Guiliano, A.E.: Do all patients with sentinel node metastasis from breast carcinoma need complete axillary node dissection? *Ann. Surg.*, 229(4):536-541, 1999.
 20. Chung, M.A., Steinhoff M.M., Cady B.: Clinical axillary recurrence in breast cancer patients after a negative sentinel node biopsy. *Am. J. Surg.*, 184(4):310-314, 2002.
 21. Cicco, C., Cremonesi, M., Luini, A., Bartolemei, M., Grana, C., Veronesi, U.: Lymphoscintigraphy and radioguided biopsy of the sentinel axillary node in breast cancer. *The journal of nuclear medicine*, 39(12): 2080-2084, 1998.
 22. Cody, H.S., Borgen P.I.: State of the art approaches to sentinel node biopsy for breast cancer: study design, patient selection, technique and quality control at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *Surg. Oncol.*, 8: 85-91, 1999.
 23. Cody, H.S., Hill, A.D., Tran, K.N., Brennan, M.F., Borgen, P.I.: Credentialing for breast lymphatic mapping: How many cases are enough? *Ann. Surg.*, 229(5): 723-728, 1999.
 24. Cox, C.E., Bass, S.S., Boulware, D., Ku, N.K., Berman, C., Reintgen, D.S.: Implementation of new surgical technology: outcome measures for lymphatic mapping of breast carcinoma. *Ann.Surg.Oncol.*, 6:553-591, 1999.
 25. Cox, C.E., Pendas, S., Cox, J.M., Joseph, E., Shons, A.R.: Guidelines for sentinel node biopsy and lymphatic mapping of patients with breast cancer. *Ann. Surg.*, 227(5):645-653, 1998.
 26. Cox, C.E., Bass, S.S., McCann, C.R., Ku, N.N., Berman, C., Durand, K., Bolano, M., Peltz, E., Cox, S., Salud, C., Reintgen, D.S., Lyman, G.H.: Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in patients with breast cancer. *Annu. Rev. Med.*, 51:525-542, 2000.
 27. Crossin, J.A., Johnson, A.C., Stewart, P.B., Turner, Jr.W.W.: Gamma-probe guided resection of the sentinel lymph node in breast cancer. *A.Surg.*, 64:666-668, 1998.
 28. Crowe, J.R., J.P. Gordon, N.H., Shenk, R.R., Zolliger, Jr. R.M., Brumberg, D.J., Shuck, J.M.: Primary tumor size. Relevance to Breast Cancer Survival. *Arch.Surg.*, 127: 910-915, 1992.
 29. Cserni, G., Boross, G., Baltas, B.: Value of axillary sentinel nodal status in breast cancer. *World J. Surg.*, 24(3):341-344, 2000.
 30. Cutler, S.J., Connely, R.E.: Mammary cancer trends. *Cancer*, 23:767, 1969.
 31. Czerniecki, B.J., Scheff, A.M., Callans, L.S., Spitz, F.R., Bedrosian, I., Conant, E.F., Orel, S.G., Berlin, J., Helsabeck, C., Fraker, D.L., Reynolds, C.: Immunohistochemistry with pancytokeratins improves the sensitivity of sentinel lymph node biopsy in patients with breast carcinoma. *Cancer*, 1;85(5): 1098-1103, 1999.
 32. Danforth, D.N., Findlay, P.A., McDonald, H.D., Lippman, M.E., Reichert, C.M., D'angelo, T., Gorrell, C.R., Gerber, N.L., Lichter, A.S., Rosenberg, S.A.: Complete Axillary lymph node dissection for stage I-II carcinoma of the breast. *J. Clin. Oncol.*, 4(5):655-662, 1986.
 33. De Cicco C., Chinol M., Paganelli G.: Intraoperative localization of the sentinel node in breast cancer: technical aspects of lymphoscintigraphic methods. *Sem. Surg. Oncol.*, 15: 268-71, 1998.

34. Dees, E.C., Lawrence, N., Souba, W.W., Smith, B.: Does information from axillary dissection change treatment in clinically node-negative patients with breast cancer? *Ann. Surg.*, 226(3):279-287, 1997.
35. Doting, M.H., Jansen, L., Nieweg, O.E., Piers, D.A., Tiebosch, A.T., Koops, H.S., Rutgers, E.J., Kroon, B.B., Peterse, J.L., Olmos, R.A., De Vries, J.: Lymphatic mapping with intralesional tracer administration in breast carcinoma patients.: *Cancer*, 88(11): 2546-2552, 2000.
36. Feldman, S.M., Krag, D.N., McNally, R.K., Moor, B.B., Weaver, D.L., Klein, P.: Limitation in gamma probe localization of the sentinel node in breast cancer patients with large excisional biopsy. *J. Am. Coll. Surg.*, 188(3):248-254,1999.
37. Fisher, B., Bayer, M., Wickerham, D.I.: Relation of number positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer: An NSABP update. *Cancer*, 52:1551,1983.
38. Fisher, B., Gustantino, J., Redmond, C.: A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-positive tumors. *N.Engl.J.Med.*, 320: 479-484,1989.
39. Fisher, B., Slack, N., Katrych, D., Wolmark, N.: Ten-year follow-up results of patients with carcinoma of the breast in a cooperative clinical trial evaluating surgical adjuvant chemotherapy. *Surg.Gynecol.Obstet.*, 140: 528-534,1975.
40. Fisher, B., Slack,N.H.: Number of lymph nodes examined and prognosis of breast carcinoma. *Surg. Gynecol.Obstet.*, 131:79-88, 1970.
41. Fisher, B., Wolmark, N., Bauer, M., Redmond, G., Gebherdt, M.: The accuracy of clinical nodal staging and of limited axillary dissection as a determinant of histologic nodal status in carcinoma of the breast. *Surg.Gynecol.Obstet.*, 152: 765-72,1981.
42. Fisher, E.R., Gregorio, R., Fisher, B.: Prognostic significance of histopathology. In Stoll BA (ed): *Risk factors in Breast Cancer*. London, Heinemann, 1979 pp.83.
43. Fisher, E.R., Gregorio, R.M., Redmond, C., Sunkim, W.H.A., Fisher, B.: Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (Protocol No:4) *Amer.J.Slin.Pathol.*, 65: 1554-1559, 1987.
44. Fisher, E.R., Swamidoss, S., Lee, C.G., Rockette, H., Redmond, C., Fisher .: Detection and significance of occult axillary node metastasis in patients with invasive breast cancer. *Cancer*, 42:2025-2031, 1978.
45. Gajdos, C., Tartter, P.I., Bleiweiss, I.J.: Lymphatic invasion, tumor size and age are independent predictors of axillary lymph node metastases in women with T1 breast cancers. *Ann. Surg.*, 230(5):692-696, 1999.
46. Gill, P.G., Hall, V.E., Kirkwood, I., Chaterton, B.E., Coventry, B., Vernon-Roberts, E.: Lymphoscintigraphy for locating the sentinel lymph node in patients with breast cancer. *Breast*, 6: 225,1997.
47. Giuliano A.E., Kelemen P.R.: Sophisticated techniques detect obscure lymph node metastases in carcinoma of the breast. *Cancer*, 83: 291-313,1998.
48. Giuliano, A.E., Dale, P.S., Turner, N.N., Morton, D.L., Ewans, S.W.: Improved axillary staining of breast cancer with sentinel lymphadenectomy. *Ann. Surg.*, 222(3): 394- 401,1995.
49. Giuliano, A.E., Kirgan, D.M., Guenther, J.M., Morton, D.L.: Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann. Surg.*, 220(3):391-401,1994.
50. Glass, E.C., Essner, R., Giuliano, A.E.: Sentinel node localization in breast cancer. *Semin. Nucl. Med.*, 29(1): 57-68,1999.

51. Grube, B.J., Giuliano, A.E.: Observation of the breast cancer patient with a tumor positive sentinel node: Implications of the ACOSOG Z0011 Trial. *Semin.Surg.Oncol.* 20:230-237,2001.
52. Guenther, J.M.: Axillary dissection after unsuccessful sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Am. Surg.*, 65(10): 991-994,1999.
53. Gulec S.A., Moffat F.L., Carroll R.G., Krag D.N.: Gamma probe guided sentinel node biopsy in breast cancer. *Q. J. Nucl. Med.*, 41:251-261,1997.
54. Haigh, P.I., Giuliano, A.E.: Role of sentinel node dissection in breast cancer. *Ann. Med.*, 32(1): 51-56, 2000.
55. Haigh, P.I., Hansen, N.M., Qi, K., Giuliano, A.E.: Biopsy method and excision volume do not affect success rate of subsequent sentinel lymph node dissection in breast cancer. *Ann. Surg. Oncol.*, 7(1):21-27, 2000.
56. Harris, J., Morrow, M., Norton, L.: Axillary treatment. (Chapter 36,section 2: Malignant tumors of the breast) *Cancer: Principles & Practice of oncology*, Fifth edition; Eds.Vincent,T.DeVita,Jr., Samuel H., Steven,A.,Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1997.1541-1546
57. Hill, A.D.K., Tran, K.N., Akhurst, T.: Lessons learned from 500 cases of lymphatic mapping for breast cancer. *Ann. Surg.* , 229:528-535,1999.
58. Horgan, K., Mancie-Jones, B., Madan, M., Andrew, A., Quinn, C.: Axillary sentinel node identification in breast cancer with dye alone. *Br.J.Surg.*, 85 (Suppl 1): 51-52,1998.
59. Hultborn K.A., Larsen K.G., Raghunath I.: The lymph drainage from the breast to axillary and parasternal lymph nodes studied with the aid of colloidal Au198. *Acta Radiol.*, 43:52,1955.
60. Jaderborg J.M., Harrison, P.B., Kiser, J.L., Maynard, S.L.: The feasibility and accuracy of the sentinel lymph node biopsy for breast carcinoma. *Am. Surg.*, 65(8):699-703,1999.
61. Joensuu, H., Toikanen, S., Klemi, P.J.: DNA index and S-phase fraction and their combinations as prognostic factors in operable ductal breast carcinoma. *Cancer*, 66:331-340,1990.
62. Kambiz, D., Ming, F., Kenneth, J.B., Daniel, J.S., Samir, P., Howard, C.S.: Occult metastases in the sentinel lymph nodes of patients with early stage breast carcinoma. *Cancer*, 86:990-996,1999.
63. Kern, K.A.: Sentinel Lymph node mapping in breast cancer using subareolar injection of blue dye. *J. Am. Coll. Surg.*,189(6): 539-545,1999.
64. Kiricuta, C.I., Tausch.: A mathematical model of axillary lymph node involvement based on 1446 complete axillary dissections in patients with breast carcinoma. *Cancer*, 15;69(10):2496-2501,1992.
65. Klimberg, V.S., Rubio, L.T., Ronda, H., Covan, C.: Subareolar versus peritumoral injection for location of sentinel lymph node. *Ann. Surg.*, 229(6):860-865, 1999.
66. Koenders P.G., Beew L.V., Kienhuis C.B., Kloppenborg P.W., Benraad T.J.: Epidermal growth factor receptor and prognosis in human breast cancer: A prospective study. *Breast Cancer Res.Treat.*, 25:21-27,1993.
67. Koller M., Barsuk D., Zippel D., Engelberg S., Ben-Ari G., Papa M. Sentinel lymph node involvement – a predictor for axillary node status with breast cancer-has the time come? *Eur. J. Surg.Oncol.*, 24:166-168, 1998.

68. Kollias, J., Gill, P.G., Chatterton, B.E., Hall, V.E., Bochner, M.A., Coventry, B.J., Farshid, G.: Reliability of sentinel node status in predicting axillary lymph node involvement in breast cancer. *Med. J. Aust.*, 1;171(9):461-465,1999.
69. Krag D.N., Weaver D.L., Alex J.C., Fairbank, J.T.: Surgical resection and radiolocalization of the sentinel node in breast cancer with a gamma probe.: *Surg. Orinal.*, 2:335-349,1993.
70. Mainbenco, D.C., Weiss, L.K., Pawlish, K.S., Severson, R.K.: Axillary lymph node metastases associated with small invasive breast carcinomas. *Cancer* 85(7):1530-1536,1999.
71. Mc Intosh, S.A., Purushotam, A.D.: Lymphatic mapping and sentinel node biopsy. *Br.J.Surg.*, 85:1347-1356,1998.
72. McMasters, K.M., Wong, S.L., Tuttle, T.M., Carlson, D.J., Brown, C.M., Dirk Noyes, R., Glaser, R.L., Vennekotter, D.J., Turk, P.S., Tate, P.S., Sardi, A., Edwards, M.J.: Preoperative lymphoscintigraphy for breast cancer does not improve the ability to identify axillary sentinel lymph nodes. *Ann. Surg.*, 231(59): 724-731, 2000.
73. Mertz, L., Mathelin, C., Marin, C., Gairard, B., Chenard, M.P., Brettes, J.P., Belloq, J.P., Constantinesco, A.: Subareolar injection of 99m -Tc sulfur colloid for sentinel nodes identification in multifocal invasive breast cancer. *Bull. Cancer*, 86(11):939-945,1999.
74. Morton, D.L., Wen, D.R., Wong, J.H., Economu, J.S., Cagle, L.A.: Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch. Surg.*, 127:392-400, 1992.
75. Nemeto, T., Vana, J., Bedwani, R.N., Baker, H.W., Mac Gergor, F.H., Murphy, G.P.: Management and survival of female breast cancer: Results of a national survey by the American College of Surgeons. *Cancer*, 45: 2917-2924,1980.
76. Nieweg, O.E., Jansen, L., Valdes Olmos, R.A., Rutgers, E.J., Peterse, J.L., Hoefnagel, K.A., Kroon, B.B: Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Eur.J.Nucl. Med.* 26(4 Suppl):11-16,1999.
77. Noguchi, M., Bando, E., Tsugawa, K., Miwa, K., Yokoyama, K., Nakajima, K., Michigishi, T., Tonami, T., Minato, H., Nonomura, A.: Staging efficacy of breast cancer with sentinel lymphadenectomy. *Breast Cancer Res.Treat.*, 57(2):221-229,1999.
78. Noguchi, M., Tsugawa, K., Miwa, K.: Internal mammary chain sentinel lymph node identification in breast cancer. *J.Surg.Oncol.*,73(2):75-80, 2000.
79. Offodile, R., Hoh, C., Barsky, S.H., Nelson, S.D., Elashoff, R., Eilber, F.R.: Minimally invasive breast carcinoma staging using lymphatic mapping with radiolabeled dextran. *Cancer*, 82:1704-1708,1998.
80. Ollila, D., Brennan, M., Guiliano, A.: The role of intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy in the management of patients with breast cancer. In: *Advances in surgery*, 32:349-364,1999.
81. Orr, R.K., Hoehn, J.L., Col, N.F.: The learning curve for sentinel node biopsy in breast cancer: Practical considerations. *Arch.Surg.*, 134(7): 764-767,1999.
82. Paganelli, G., De Cicco, C., Chinol, M.: Sentinel node localization by lymphoscintigraphy: A reliable technique with widespread applications. *Recent Results Cancer Res.*, 157:121-129, 2000.
83. Pavlista, D., Duskova, M., Novotny, J., Zikan, M., Strunova, M., Freitag, P., Zivny, J.: Complications of axillary dissection in breast carcinoma. *Ceska. Gynkol.*, 67(6):333-337, 2002.

84. Pendas, S., Dauway, E., Cox, C.E, Guiliano, R., Ku, N., Shreiber, R.H., Reintgen, D.S.: Sentinel node biopsy and cytokeratin staining for the accurate staging of 478 breast cancer patients. *Am.Surg.*, 65(6): 500-506,1999.
85. Pendas, S., Dauway, E.,Guiliano, R., Ku, N., Cox, C.E., Reintgen, D.S.: Sentinel node biopsy in ductal carcinoma patients. *Ann.Surg. Oncol.*, 7(1):15-20,2000.
86. Ratanawichitrasin, A., Biscotti, C.V., Levy, L., Crowe, J.P.: Touch imprint cytological analysis of sentinel lymph nodes for detecting axillary metastases in patients with breast cancer. *Br. J. Surg.*, 86: 1346-1349,1999
87. Reintgen, D., Haddad, .F, Pendas, S.: Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy. In: *Care of the Surgical Patient, Scientific American 1998; Surgical Techniques, Chapter 17*
88. Reintgen, D., Joseph, E., Lyman, G.H., Yeatman, T., Balducci,L., Ku, N.N., Berman, C., Shons, A., Wells, K.,Horton, J., Greenberg, H., Nicosia, S., Clark, R., Shivers, S., Li,W., Wang, X., Cantor, A., Cox, C.: The role of selective lymphadenectomy in breast cancer. *Cancer Control*, 4(3):211-219,1997.
89. Reynolds, C., Mick, R., Donohue, J.H., Grant, C.S., Farley, D.R., Callans, L.S., Orel, S.G., Keeney, G.L., Lawton, T.J., Czerniecki, B.J.: Sentinel lymph node biopsy with metastasis: Can axillary dissection be avoided in some patients with breast cancer?. *J.Clin. Oncol.*,17 (6) : 1720-1726,1999.
90. Ro, J., Nort, S.M., Gallick, G.E., Hortobagyi, G.N., Gutterman, O.U., Blick, M.: Amplified and overexpressed epidermal growth factor receptor gene in uncultured primary breast carcinoma. *Cancer Res.*, 48: 161-164,1988.
91. Robbins, G.F., Leis, H.P. Jr., Hutter, R.P.: A rational approach to and-result of women with breast carcinoma. *J.Reast.*, 3:9,1977.
92. Rodier, J.F., Janser, J.C.: Surgical technical details improving sentinel node identification in breast cancer. *Oncol. Rep.*, 4: 281-283,1997.
93. Rose, C.M., Botnick, L.E., Weinstein, M., Harris, J.R., Koufman, C., Silen, W., Hellman, S.: Axillary sampling in the definitive treatment of breast cancer by radiation and lumpectomy. *Int.J. Radiat.Oncol.Biol.Phys.*,9(3): 339-344,1983.
94. Roses, D.F., Brooks, A.D., Harris, M.N., Shapiro, R.L., Mitnick, J.: Complications of level I and II axillary dissection in the treatment of carcinoma of the breast. *Ann. Surg.*, 230(2): 194-201,1999
95. Ross, M.I.: Techniques of sentinel node identification. In: 85th annual clinical congress American College of Surgeons, San Francisco,CA,October 10-15,1999, postgraduate course 8, page:6-9.
96. Roumen, R.M.H., Valkenburg, J.G.M., Geuskens, L.M.: Lymphoscintigraphy and feasibility of sentinel node biopsy in 83 patients with primary breast cancer. *Eur. J. Surg. Oncol.*, 23: 495-502,1997.
97. Rutgers, E., Jansen, L., Nieweg, O., Vries, J., Schraffort, K., Kroon, B.: Technique of sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Eur. J. Surg. Oncol.*, 24:316-330,1998.
98. Saez, R.A., Clark, G.M., Guire, W.L.: Prognostic factors in breast cancer. *Semin.Surg.Oncol.*, 5:102, 1989.
99. Sainsbury, J.R., Nicholson, S., Angus, B., Farndon, J.R.,Malcolm, A.J., Harris, A.L.: Epidermal growth factor receptor status of histological subtypes of breast cancer. *Br.J.Cancer*, 8:458-460,1988.
100. Sandrucci, S., Casalegno, P.S., Percivale, P., M, Strangelò,M., Bombardieri, E., Bertoglio, S.: Sentinel lymph node mapping and biopsy for breast cancer: A review of the literature relative to 4791 procedures. *Tumori*, 85(6): 425-434,1999.

101. Sanidas, E.E, Tsiftsis, D.D.: Technical details for the sentinel node biopsy in breast cancer: a guide for the training process. *Eur. J. Sur. Oncol.*, 27: 414-427,2001.
102. Schlag, P.M., Bembenek, A.: Spesification of potential indications and contraindications of sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Recent Res. Cancer Res.*, 157:228-236, 2000.
103. Sener, S.F.: Sentinel lymphadenectomy for breast cancer. A standart of surgical care? *Cancer Practice*, 8:195-196,2000.
104. Sener, S.F., Lee, L.H.: Staging of breast cancer, in *Breast Disease*. Singletory and Robb (ed). B.C. Decker Inc. Hamilton, London, St. Luvis 2000; pp.115.
105. Senofsky, G.M., Moffat, F.L.Jr., Davis, K., Masri, M.M., Clark, K.C., Robinson, D.S., Sabates, B., Ketcham, A.S.: Total axillary lymphadenectomy in the management of breast cancer. *Arch. Surg.*, 126(11): 1336-1342,1991.
106. Shuster, T.D., Girshovich, L., Whitney, T., Hughes, K.S.: Multidisciplinary care for patients with breast cancer. *Surg. Clin. North. Am.*, 80:505-533, 2000.
107. Siegel, B.M., Mayzel, K.A., Love, S.M.: Level I and level II axillary dissection in the treatment of early stage breast cancer. *Arch.Surg.* , 125: 1144-1146,1990.
108. Smart, C.R., Myers, M.H., Gloeckler, L.A.:Implications from SEER data on breast cancer management. *Cancer*, 41: 787,1978.
109. Smith, J.A., Gamez-Araujo, J.J., Gallager, H.S., White, E.C., McBride, C.M.: Carcinoma of the breast: Analysis of total lymph node involvement versus level of metastasis. *Cancer*, 39(2): 527-532,1997.
110. Steele, J.C., Forrest, A.P.M., Gibson, T., Stewart, H.J., Chetty, U.: The efficacy of lower axillary sampling in obtaining lymph node status in breast cancer. *Br. J. Surg.*, 72: 368-369,1985.
111. Suggs, S.L., Ferguson, D.J., Posner, M.C., Heimann, R.: Should internal mammary nodes be sampled in the sentinel lymph node era?. *Ann.Surg.Oncol.*,7(3):188-92, 2000.
112. Taneja, C., Gardner, B.: Therapeutic value of axillary lymph node dissection for breast cancer. *The Breast (Second Edition)*, (Eds) Bland,K.I., Copeland,E.M. W.B. Saunders Company. 1988 (Volume 2) 943-961
113. The Ludwig Breast Cancer Study Group: Prolonged disease-free node-negative breast cancer. *N.Engl.J.Med.*, 320: 491-496,1989.
114. Turner, R., Ollila, D., Krasne, D., Giuliano, A.: Histopathologic validation of the sentinel lymph node hypothesis for breast carcinoma. *Ann. Surg.*, 226:271-278,1997.
115. Van der Ent, F.W., Kengen, R.M., Van Der Pol, A.G., Hoofwijk, A.M.: Sentinel node biopsy in 70 unselected patients with breast cancer: increased feasibility by using 10mCi radiocolloid in combination with a blue dye tracer. *Eur. J. Surg. Oncol.*, 25:24-29,1999.
116. Van Diest, P.J., Torrenge, H., Borgstein, P.J., Pijpers, R., Bleichrodt, R.P., Rahusen, F.D., Meijer, S.: Reliability of intraoperative frozen section and imprint cytological investigation of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Histopathology*,35 (1) :14-18, 1999.
117. Velanovich, V., Szymanski, W.: Quality of life of breast cancer patients with lymphedema. *Am.J.Surg.* 177(3):184-188,1999.
118. Veronesi, U., Paganelli, G., Galimberti, V.: Sentinel node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph nodes.: *Lancet*, 349:1864-1867,1997.

119. Veronesi, U., Paganelli, G., Viale, G., Galimberti, V., Luini, A., Zurrada, S., Robertson, C., Sacchini, V., Veronesi, P., Orvieto, E., De Cicco, C., Intra, M., Tosi, G., Scarpa, D.: Sentinel lymph node biopsy and axillary dissection in breast cancer: Results in a large series. *J. Natl. Cancer Inst.*, 17;91(4):368-373, 1999.
120. Weaver, D.L., Krag, D.N., Ashikaga, T., Harlow, S.P., O'Connell, M.: Pathologic analysis of sentinel and nonsentinel lymph nodes in breast carcinoma: A multicenter study. *Cancer*, 1;88(5):1099-1107, 2000.
121. Wong, S.L., Edwards, M.J., Chao, C., Tuttle, T.M., Noyes, R.D., Carlson, D.J., Cerrito, P.B.: Sentinel lymphadenectomy in breast cancer: Identification of sentinel lymph node and detection of metastases. *Breast Cancer Res. Treat.*, 53:97-104, 1999.
122. Wong S.L., Edwards M.J., Chao C., Tuttle T.M., Noyes R.D., Carlson D.J., Cerrito P.B.: Sentinel lymphadenectomy for breast cancer: Impact of the number of sentinel nodes removed on the false-negative rate. *Am.Coll.Surg.*, 192(6):684-689, 2001.
123. Zurrada, S., Galimberti, V., Orvieto, E., Robertson, C., Ballardini, B., Cremonsi, M., De Cicco, C., Luini, A.: Radioguided sentinel node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer. *Ann. Surg. Oncol.*, 7(1): 28-31, 2000.

