T.C

ONDOKUZMAYIS ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

PREOPERATİF SENTİNEL LENF NODU GÖRÜNTÜLEME YAPILACAK MEME KANSERLİ HASTALARDA, PLANAR GÖRÜNTÜLEME VE ÜÇ BOYUTLU GÖRÜNTÜLEME SAĞLAYAN SPECT/BT İLE LENF NODU LOKALİZASYONLARININ HARİTALANDIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Dilek KOCABIÇAK

SAMSUN-2011

T.C

ONDOKUZMAYIS ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

PREOPERATİF SENTİNEL LENF NODU GÖRÜNTÜLEME YAPILACAK MEME KANSERLİ HASTALARDA, PLANAR GÖRÜNTÜLEME VE ÜÇ BOYUTLU GÖRÜNTÜLEME SAĞLAYAN SPECT/BT İLE LENF NODU LOKALİZASYONLARININ HARİTALANDIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Dilek KOCABIÇAK

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Murathan ŞAHİN

SAMSUN-2011

ÖNSÖZ

Tez çalışmam süresince, bana her türlü kolaylığı göstererek desteğini esirgemeyen yardımını her zaman hissettiğim tez danışmanım değerli hocam sayın Prof. Dr. Murathan Şahin'e, asistanlığım süresince her fırsatta bilgi, görgü ve çokyönlülüğüne hayran olduğum ve tanımaktan büyük mutluluk duyduğum anabilim dalı başkanımız değerli hocam sayın Prof Dr Tarık Başoğlu' na, bilgi ve tecrbelerini her fırsatta bana aktaran ve eğitimime olan çok değerli katkılarını hiçbir zaman unutmayacağım değerli hocalarım sayın Doç. Dr Fevziye Canbaz Tosun, sayın Yrd Doç. Dr Oktay Yapıcı ve sayın Yrd. Doç. Dr Sibel Uçak Semirgin'e , asistanlığım süresince beraber ve uyum içinde çalıştığım ve çok sevdiğim nükleer tıp anabilim dalı araştırma görevlisi arkadaşlarıma, bölümümüzün değerli personeline, sevgi ve desteğini benden hiç esirgemeyen sevgili eşim Dr Ersoy Kocabıçak'a, yaşam pınarım biricik kızım Eda'ya, biricik kardeşim İlkay'a ve beni bugünlere getiren anne ve babama, bugüne kadar eğitim ve öğretimime katkıda bulunan tüm öğretmenlerime sonsuz teşekkür ve saygılarımla.

Dr. Dilek Kocabıçak

İÇİNDEKİLER **SAYFA NO**

ÖNSÖZ	**I**
KISALTMALAR	**IV**
TABLO LİSTESİ	**V**
ŞEKİL LİSTESİ	**VI**
ÖZET	**VII**
ANAHTAR KELİMELER	**IX**
İNGİLİZCE ÖZET(SUMMARY)	**X**
KEY WORDS	**XII**
1.GİRİŞ VE AMAÇ	**1**
2. GENEL BİLGİLER	**3**
2.1. Memenin Embriyolojisi	**3**
2.2.Memenin anatomisi	**3**
2.2.1.Memenin mikroskobik anatomisi	**3**
2.2.2.Memenin makroskobik anatomisi	**5**
2.2.3. Memenin fasya ilşkileri	**6**
2.2.4. Aksiller fasya	**7**
2.3.Memenin kan dolaşımı	**8**
2.3.1. Memenin arterleri	**8**
2.3.2.Memenin venleri	**9**
2.4. Memenin innervasyonu	**10**
2.5. Lenfatik sistem	**11**
2.6. Aksiller lenf nodları	**14**
2.7. Meme kanseri tanısı	**15**
2.8.Meme kanseri histopatolojisi	**15**
2.9. Meme kanserinde tanı yöntemleri	**16**
2.10. Meme kanserinde TNM evrelemesi	**18**

2.11. Meme kanserinin tedavisi 20
2.12. Aksiller lenf nodu diseksiyonu 21
2.13. Sentinel lenf nodu biopsisi 23
2.14.Mavi boya 26
2.15.Radyokolloidler 26
2 .15.1. Radyokolloid enjeksiyon teknikleri 30
2.16. Gama prob 34
2.17. Aksiller evrelemede kullanılan diğer nükleer tıp yöntemleri 34
2.17.1.Radyoaktif madde ile lokalizasyon 34
2.17.2. SPECT/BT 35
2.17.3. PET/BT 35
2.18. SLNB'de başarıyı etkileyen faktörler 36
2.19. SLN biopsisi kontrendikasyonları 38
2.20. SLN biopsisinde radyasyon güvenliği 38
3. GEREÇ VE YÖNTEM 39
4. BULGULAR 41
5.TARTIŞMA VE SONUÇ 45
6. KAYNAKLAR 52

KISALTMALAR

DKIS: Duktal karsinoma in situ

US: Ultrasonografi

BT: Bilgisayarlı Tomografi

MRG: Manyetik Rezonans

PET: Pozitron Emisyon Tomografisi

ALND: Aksiller lenf nodu disseksiyonu

SLNB: Sentinel lenf nodu biyopsisi

SPECT/BT: Single Photon Emission Computed Tomography

SLN: Sentinel Lenf Nodu

İİAB: İnce iğne aspirasyon biyopsisi

NCNN: National Compherensive Cancer Network

NSABP B-06: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project

AD: Aksiller dışı

KT: Kemoterapi

RT: Radyoterapi

ASCO: American Society of Clinical Oncology

ROLL : Radioguided occult lesion localisation

SNOLL: SLN+ROLL

FDG :^{18}F-Fluorodeoksiglukoz

GLUT: Glikoz transporter

VKİ : Vücut kitle indeksi:

mCi: Mili Curie

mSv: Mili Sievert

mGy: mili Gray

mGy: Mikro Gray

mBq: Mega Becquerel

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: İnvazif meme tümörlerinin histopatolojik sınıflandırması

Tablo 2: Meme kanserinde TNM evrelemesi

Tablo 3: Meme kanserinde histopatolojik derecelendirme

Tablo 4: Meme kanseri evrelerinin gruplandırılması

Tablo 5: Aksiller diseksiyonun komplikasyonları

Tablo 6: Lenfosintigrafide kullanılan radyofarmasötikler

Tablo 7: Tc-99m nanokolloidin subkütan enjeksiyonu sonrası organ radyasyon dozları

Tablo 8: Hasta özellikleri

Tablo 9: Lenfatik haritalama çalışmalarında lenf nodlarının tümör lokalizasyonuna göre dağılımı.

Tablo 10: Planar görüntülerde lenf nodu saptanmayan olgularda intraoperatif ve histopatolojik bulgular.

Tablo 11: Planar ve SPECT çalışmalarında saptanan lenf nodlarının tümör lokalizasyonuna ve izlendiği çalışmaya göre dağılımı

ŞEKİL-RESİM LİSTESİ

Şekil 1: Memenin mikroskopik yapısı

Şekil 2: Memenin makroskobik anatomisi ve toraks duvarı ile iliskisi

Şekil 3: Memenin fasya ilişkileri

Şekil 4: Aksiller fasya

Şekil 5: Memenin venleri

Şekil 6: Meme lenfatik sistemi

Şekil 7: Aksiller lenf nodu disseksiyonunda kullanılan lenf nodu gruplaması

Şekil 8: Meme dokusuna sentinel lenf nodu tespiti amacıyla yapılan enjeksiyon teknikleri

Resim 1: Enjeksiyon yerindeki saçılma nedeniyle izlenmeyen lenf nodu

Resim2: Planar görntulerde farklı sayıda lenf nodları

Resim 3: Parasternal lenf nodu

Resim 4: İntramammarian lenf nodu

Resim 5: Cilt kontaminasyonları

Resim 6: Planar negatif SPECT/BT pozitif lenf nodları

Resim 7: Sintigrafik çalışmalarda farklı değerlendirmeler.

ÖZET

Meme kanserinde lenf nodu durumu, hastalığın evrelemesinde, uygun tedavi ve sonucu belirlemede en önemli faktördür. Her tümörün tüm sentinel lenf nodlarını (SLN) doğru olarak tanımlamak büyük önem taşımaktadır. Sentinel lenf nodu biopsisi klinik olarak okült mikrometastazların saptanmasını sağladığından nodal evreleme için uygulanan en doğru prosedürdür. Radyokolloidlerle yapılan lenfatik haritalama ve sentinel lenf nodu görüntüleme meme kanserli hastaların lenfatik değerlendirmesinde yerleşmiş bir tekniktir. Çalışmamızın amacı preoperatif sentinel lenf nodu görüntüleme yapılacak meme kanserli hastalarda, planar görüntüleme ile üç boyutlu görüntüleme sağlayan *single photon emission computed tomography*/bilgisayarlı tomografi (SPECT/BT) cihazı ile sentinel lenf nodu lokalizasyonlarının haritalandırılması ve bu iki tekniğin karşılaştırılmasıdır.

Erken evre meme kanserli 41 kadın hastaya preoperatif sentinel lenf nodu ve lenfatik haritalama çalışması yapıldı. 500 μCi ^{99m}Teknesyum-renyum kolloid (Nanocis, İBA), tümörün olduğu kadrana periareoler intradermal olarak uygulandı. Hemen sonrasında düşük enerji yüksek rezolüsyon kolimatör takılı çift detektörlü Siemens Symbia True Point SPECT/BT cihazı ile kinetik-statik (128x128 matriks, her biri 10 sn olacak şekilde 60 görüntü - 256x256 matriks, 2'şer dakikalık anterior-posterior ve sağ-sol lateral) ve SPECT/BT (17 mAs, 130 keV; 128x128 matriks, her biri 30 sn olmak üzere 64 görüntü) görüntüleri alındı. Planar, SPECT ve füzyon görüntüleri transaksiyel, koronal ve sagital kesitlerde ayrı ayrı görsel olarak değerlendirildi. Kinetik görüntülerde aksillada izlenen ilk lenf nodu ile planar ve SPECT/BT görüntülerinde saptanan diğer lenf nodları kaydedildi. Dinamik, statik ve SPECT/BT çalışmalarında lenf nodları aksiller ve ekstraaksiller olarak sınıflandırıldı. SPECT/BT çalışmasında aksiller lenf nodları seviye 1 (pektoralis minor kası laterali), seviye 2 (pektoralis minor kası posterioru) ve seviye 3 (pektoralis minor kası mediali) olarak ayrıca kaydedildi. Anterior, lateral ve SPECT/BT'de saptanan lenf nodları Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı ve değerler ortanca (minimum-maksimum) olarak gösterildi. $P<0,05$ anlamlı olarak kabul edildi. Hasta yaşları grup değeri ortalama±standart sapma olarak gösterildi.

Meme kanseri tanısı alan 27-80 yaşları arasında (51,7±13,2) 41 kadın hasta çalışma grubunu oluşturdu. Hastaların 18'inde sağ memede (16'sı üst dış kadran, 1'i üst iç kadran, 1'i retroareolar), 23'ünde sol memede (14'ü üst dış kadran, 3'ü alt dış kadran, 4'ü üst iç kadran, 2'si alt iç kadran) lokalize tümör vardı. Histopatolojik olarak 39'una invazif duktal karsinom, 1'ine duktal karsinoma in situ ve 1'ine lobüler karsinom tanısı kondu. Hastaların 40/41'inde lenfosintigrafide lenf nodları saptandı (%97,5). Planar görüntülerde 37/41 hastada (%90,2) lenf nodu izlendi. Dinamik anterior görüntülerde meme bölgesini drene eden ilk lenf nodu olarak 30/41 hastada 38 lenf nodu saptandı. Anterior, lateral ve SPECT/BT görütülerinde sırasıyla 68 (ortanca:2, minumun 0-maksimum 5), 71 (ortanca:2, minumun 0-maksimum 5) ve 113 (ortanca:3, minumun 0-maksimum 6) lenf nodu saptandı. Ant ve lateral görüntülerde saptanan lenf nodları arasında anlamlı farklılık ($p>0,05$) saptanmazken bunlarla SPECT/BT'de saptanan lenf nodları arasında yapılan karşılaştırmalarda anlamlı fark ($p<0,05$) vardı. Onbir hastada enjeksiyon alanındaki saçılma ya da enjeksiyon alanı ile superpozisyon nedeniyle anterior planar görüntülerde izlenmeyen 16 lenf nodu lateral planar görüntülerde tespit edildi. Hastaların 7/41'inde anterior görüntülerde izlenen 13 lenf nodu lateral görüntülerde saptanmadı. Yapılan SPECT/BT incelemede 40/41 (%97,5) hastada toplam 113 lenf nodu görüntülendi. Bir hastada sıcak alan şeklinde izlenen 2 odağın cilt kontaminasyonundan kaynaklanan yanlış pozitif tutulum alanı olduğu SPECT/BT görüntüleriyle ayırt edilebildi. Planarda hiç lenf nodu görüntülenemeyen dört hastanın 3'ünde (%75) SPECT/BT'de birden fazla lenf nodu tesbit edildi. Bu üç hastanın 2'sinde histopatolojik incelemede metastaz saptandı. Sadece bir hastada (%2,4) planar ve SPECT/BT görüntülemede hiç lenf nodu izlenmedi. Aksilla dışı drenaj yalnız iki hastada (%4,8) izlendi. Bunlardan biri planar anterior görüntülerde de izlenen parasternal, diğeri lateral görüntüde de saptanan intramamaryan lenf noduydu.

Sonuç olarak; SPECT/BT ile ant ve lateral görüntülerde saptanan lenf nodlarına ek olarak enjeksiyon yeri ile süperpoze olması ya da aktivitenin saçılmasına bağlı veya düşük aktivite gibi nedenlerle izlenmeyen lenf nodları gösterildi. SPECT/BT, daha fazla lenf nodu gösterimi yanısıra doğru anatomik lokalizasyon ile artefaktların velenfatik kanalların lenf nodundan ayırt edilebilmesini sağlayarak SLN ve lenfatik haritalamada kullanılabilir bir yöntem olarak gözükmektedir.

ANAHTAR KELİMELER

1-Sentinel lenf nodu

2-Lenfosintigrafi

3- SPECT/BT

4- ^{99m} Tc Renyum kolloid

5-Radyonüklid görüntüleme

SUMMARY

Lymph node status is the most significant factor in staging of the breast cancer and determining the appropriate treatment and results. Defining each and every sentinel lymph node (SLN) of a tumour is of great significance. Sentinel lymph node biopsy (SLNB) is the most appropriate procedure for nodal staging as it determines clinically occult metastases. Lymphatic mapping and sentinel lymph node imaging with radiocolloids is a settled technique for lymphatic evaluation of the patients with breast cancer. The purpose of our study is to map the localizations of the sentinel lymph nodes in breast cancer patients preoperatively by planar imaging and single photon emission tomography which provides 3D images and to compare these two techniques.

Forty-one early stage female patients with breast cancer had undergone sentinel lymph node and lymphatic mapping. Periareolar intradermal administration of 500 μCi ^{99m}Technetium -rhenium colloid (Nanocis, İBA) were performed at the quadrant with the tumour. Kinetic, static (128x128 matrix 60 images each in 10 seconds,256x256 matrix,2 minutes anterior –posterior and lef-right lateral) and SPECT/CT images (17 mAs, 130 keV; 128x128 matrix, 64 images each in 10 seconds) were obtained by a dual detector gamma camera (Siemens Symbia True Point SPECT/CT) with low energy high resolution collimator. Planar, SPECT and SPECT/CT fusion images were evaluated visually by axial, sagittal and coronal slices seperately. The first lymph node detected in axilla in kinetic images and the other lymph nodes detected by planar and SPECT/CT images were recorded. Lymph nodes were classified as axillary and extraaxillary in dynamic, static and SPECT/CT studies. In SPECT/CT study, axillary lymph nodes were recorded seperately as level 1(lateral to the pectoralis minor muscle), level 2 (posterior to the pectoralis minor muscle) and level 3 (medial to the pectoralis minor muscle). Lymph nodes detected in anterior, lateral and SPECT/CT images were compared with Mann-Whitney U test and the values were shown in medians (minimum-maximum value). $P<0.05$ was regarded as significant. Age group value was shown as mean±standart deviation.

The study group consisted of 41 female patients aged between 27 and 81 who were diagnosed as breast cancer. The tumour was localized to the right breast in 18 patients (16 upper outer quadrants, 1 upper inner quadrant and 1 retroareolar) and left

breast in 23 patients (14 upper outer quadrant, 3 lower inner quadrant, 4 upper inner quadrant and 2 lower inner quadrant). Histopathological examination results were invasive ductal carcinoma in 39 patients, ductal carcinoma in situ in 1 patient and lobular carcinoma in 1 patient. Lymph nodes were detected in 40/41 of the patients by lymphoscintigraphy (%97.5). Lymph nodes were visualized in 39/41 of the patients with planar images. On kinetic anterior images, 38 lymph nodes were detected in 30/41 of the patients as the first lymph node draining the breast region. On anterior, lateral and SPECT/CT images 678 (median:2, minimum 0-maximum 5),71(median:2, minimum 0-maximum 5) and 113 (median:3, minimum 0-maximum 6) lymph nodes were detected consecutively. While there weren't any significant difference between the lymph nodes detected with anterior and lateral images, there were great significance in the lymph nodes detected on SPECT/CT in comparison to these. Sixteen lymph nodes which were not detected on anterior planar images due to the scattering in the injection site or the superposition of the injection site were detected with lateral planar images. Thirteen lymph nodes detected on anterior images in 7/41 of the patients weren't detected on lateral images. A total of 113 lymph nodes were visualized on SPECT/CT studies in 40/41 patients (%97, 5). Two foci identified as hot spots in a patient could be recognized as a false positive accumulation area due to the skin contamination. More than one lymph node were detected on SPECT/CT images in 3 of the 4 patients (%75) with no lymph node visualization on planar images. Histopathological evaluation of 2 of these 3 patients showed metastasis. No lymph node were visualized in one patient (%2,4) on both planar and SPECT/CT images. Extraaxillary drainage was seen in only 2 patients (%4, 8). One of these was parasternal which had already been visualized on anterior planar images and the other was an intramammarian lymph node detected on lateral image.

Consequently, in addition to the lymph nodes detected on anterior and lateral images, lymph nodes which were not identified due to the superposition of the injection site or scattering of the activity were shown by SPECT/CT.

SPECT/CT seems to be a useful method in SLN and lymphatic mapping by differentiating artifacts and lymphatic channels from lymph nodes with the proper anatomic localization in addition to the improved lymph node detection

KEY WORDS

1-Sentinel lymph node

2- Lymphoscintigraphy

3- SPECT/CT

4- ^{99m} Tc Rhenium colloid

5- Radionuclide imaging

1-GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri, kadınlar arasında en sık görülen kanserlerden biridir. Kadın kanserlerinin %33'ünü ve kansere bağlı ölümlerin ise %20'sini oluşturur. Meme kanserine yakalanan olguların sayısı giderek artmaktadır (1). Bu artışın nedenlerinden biri, sürekli gelişim gösteren tanı yöntemlerine paralel olarak, hastaların erken evrede yakalanmasıdır. Duktal karsinoma in situ'nun (DKIS), meme kanserleri içindeki oranı 10 yıl öncesine göre %0,8-5 den %15-20 ye çıkmıştır. Günümüzde, yeni tanı almış meme kanserlerinin 1/5'ini, DKIS oluşturmaktadır (1,2). Bu nedenle, erken evre meme kanserinde hastaların doğru değerlendirilmesi, morbidite ve mortaliteyi azaltması açısından son derece önemlidir.

Meme kanserinde aksiller lenf nodlarının durumu, son yıllarda kanserin moleküler biyolojik yapısına ait bilgilerimizdeki gelişmelere ve yeni tanımlanan birçok prognostik ve prediktif faktöre karşın önemini korumaktadır. Tümörün patolojik evrelemesinde, prognozunda, adjuvan kemoterapinin verilmesinde ve lokal nüksün kontrolünde, aksillanın değerlendirilmesi yaşamsal önem taşımaktadır. Aksiller lenf nodlarının durumu ve metastatik nod sayısı ile sağ kalım süresi arasında net bir parallelik bildirilmiştir (3,4).

Kanserin vücuda yayılımı ile lenfatik sistem arasındaki ilişki, 18.-19. yüzyıldan beri bilinmektedir. Tümör, özellikle kanser odağının en yakınında bulunan bölgesel lenf nodlarına yayılmaktadır. Klinik, ultrasonografi (US), mamografi, bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve pozitron emisyon tomografisi (PET) gibi yöntem ve tanı araçları ile patolojik lenf nodlarının saptanması yetersiz olabildiğinde, cerrahi yaklaşım zorunlu olmaktadır (5).

Meme kanserinde lenfatik yayılım çoğunlukla aksillaya olmaktadır. Aksiller lenf nodu disseksiyonu (ALND), aksillanın değerlendirilmesi amacıyla yapılan standart cerrahi bir yöntemdir. Ancak aksiller disseksiyon beraberinde ödem, parestezi, seroma, hareket kısıtlılığı ve ağrı gibi komplikasyonlara yol açarak, yüksek morbiditeye neden olmaktadır (6).

Erken evre meme kanserinde, aksiller nodal metastaz oranı % 10-30 arasında değişmektedir. Bu nedenle, aksillanın değerlendirilmesi amacıyla erken evre meme

kanserinde, aksiller disseksiyon yapmak, yüksek morbidite göz önünde bulundurulduğunda rasyonel gözükmemektedir (7).

1993 yılında Krag ve arkadaşlarının, radyokolloid kullanarak erken evre meme kanserinde 'lenfatik haritalama tekniğini' geliştirmeleriyle, ALND'nin yerini sentinel lenf nodlarının (SLN) saptanması ve 'aksiller sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB)' almıştır (8). Minimal invaziv bir yöntem olan SLNB, %95 gibi yüksek bir duyarlılığa sahiptir. SLNB'de yalancı negatiflik oranı, çeşitli çalışmalarda %0-29 arasında bildirilmekle birlikte, ortalama %8 olduğu kabul edilmektedir. Yapılan çalışmalarda SLNB'nin negatif prediktif değeri %90'ların üzerindedir. Yani, test sonucu negatif bildirilen hastaların geriye kalan aksiller lenf nodlarında, metastaz görülme olasılığı oldukça düşük seviyelere inmektedir (9).

SLNB, erken evre meme kanserinde giderek yaygınlaşan bir uygulama olmakla birlikte, bu tekniğin standartları üzerine tartışmalar devam etmektedir. Özellikle tartışmaların odağındaki konular 'sentinel lenf nodu tespitinde mavi boya mı yoksa radyokolloid mi kullanılması gerektiği', 'enjeksiyon tekniği', 'preoperatif lenfosintigrafi gerekliliği', 'enjeksiyonun US eşliğinde yapılması', 'sentinel lenf nodlarının patolojik inceleme yöntemleri', 'sentinel lenf nodu pozitif olgularda aksiller disseksiyonun yeri' ve 'intraoperatif gama kameraların kullanımı' şeklinde sıralanabilirler (10). Günümüzde ideal yöntemlerle bile lenfosintigrafide sonuçlar her zaman %100 olmamaktadır ancak doğru lenfatik haritalama, doğru nodal evrelemenin önkoşuludur.

"Single Photon Emission Computed Tomography"/ bilgisayarlı tomografi (SPECT/BT) cihazı hasta pozisyonu değiştirmeden transmisyon (düşük doz BT) ve emisyon (SPECT) görüntüleme ve bu iki modaliteyle birlikte otomatik ve doğru füzyon yapma imkanı sağlamakta ve SLN görüntülemede kesin ve doğru anatomik lokalizasyon için yardımcı olmaktadır. Literatürde meme kanserinde SPECT/BT ile lenfatik haritalama ile ilgili sınırlı sayıda yayın mevcuttur. Bu çalışmalarda genel olarak SPECT/BT ile daha fazla sentinel lenf nodu saptanmış, planarda görüntülenemeyen lenf nodları görüntülenebilmiş, alışılmadık drenaj paterni gösteren lenf nodları anatomik olarak kesin lokalize edilebilmiş ve nod dışı tutulum alanları tanımlanabilmiştir. Biz de çalışmamızda, meme kanserli hastalarda preoperatif sentinel lenf nodu araştırmasında konvansiyonel planar görüntüleme ile SPECT/BT'nin karşılaştırılması ve SPECT/BT'nin lenfatik haritalandırılmaya katkısını araştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Memenin Embriyolojisi

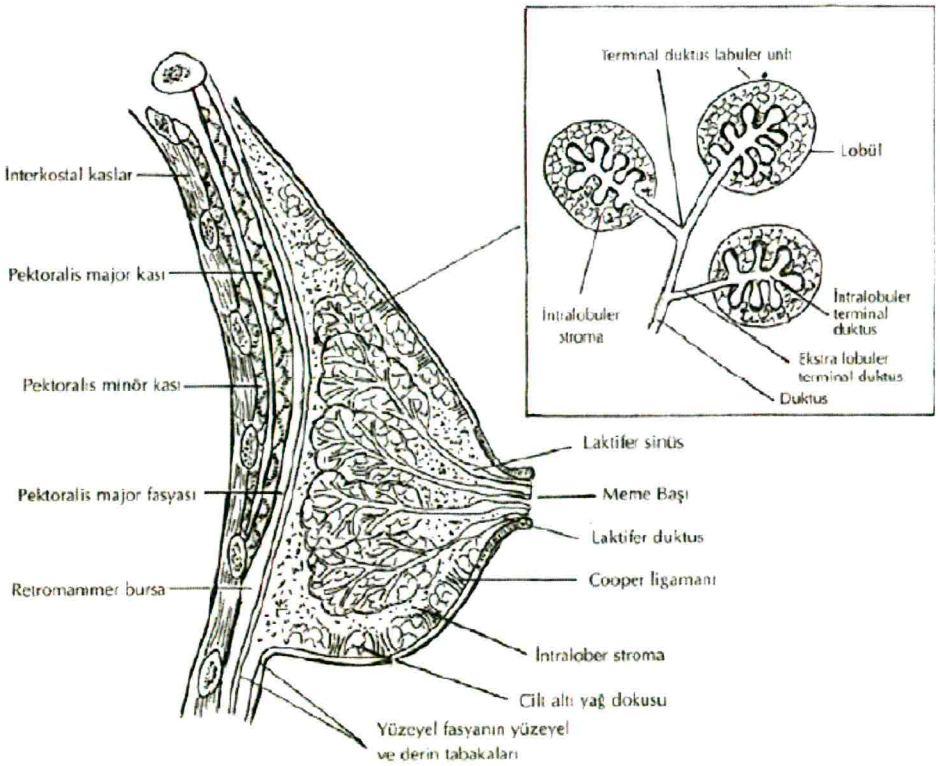
İnsanlarda embriyonel hayatın 6. haftasında aksilladan inguinal bölgeye dogru bir çizgi seklinde uzanan ektodermal bir kalınlaşma olur (11.12). Süt çizgisi olarak isimlendirilen bu oluşumun alt 2/3'ü atrofiye olarak kaybolurken üst 1/3'lük parçasının orta kısmı daha belirgin bir şekil alarak memenin ilk taslağını olusturur. Bu oluşum bir taraftan gelişmesine devam ederken diğer taraftan epitelyal tomurcuklar gelişir. Gebeliğin son üç ayında plasentaya ait seks hormonları fetal dolaşıma girerek bu epitelyal dokuların kanalize olmasını sağlar (11). Bunlar, memenin ana duktal sistemini oluşturur. Zamanla bunların da sekonder olarak dallanması sonucu duktus ve asiniler ortaya çıkar. Parankimin farklılaşması gebeliğin 32. ile 40. haftasında lobüler ve alveoler yapıların gelişmesiyle oluşur. Meme glandı kitlesinde bir artış olurken, meme başı-areola kompleksi gelişir ve pigmente olur. Yeni doğanda uyarılan meme dokusu kolostral süt salgılar ve bu salgı meme başının sıkılmasıyla 4-7 gün gelebilir. Yeni doğanda plasental hormonların ortadan kalkmasından sonra memenin involüsyonu sonucu 3-4 hafta içinde kolostral sekresyon kesilir. Erken çocukluk döneminde uç veziküller tekrar kanalize olur, büyüme ve dallanmalar ile birlikte duktal yapılar gelişir. Bundan sonra puberteye kadar gelişim yönünden pek az değişiklik olur. Puberte ile birlikte meme bezlerine ait elemanların, bağ ve yağ doku oranının artmasıyla kadın memesi gelişmeye başlar. Memenin duktal sisteminin dallanmasında belirgin bir artış olurken, puberteye kadar belli belirsiz ayırt edilebilen meme ucu ve areola da belirginleşir (11,12).

2.2. Meme Anatomisi

2.2.1. Memenin Mikroskopik Anatomisi

Meme, asini ve duktusları oluşturan epitelyal parankim ile onları destekleyen kas ve fasya elemanları, değişik miktarlarda yağ, kan damarları, sinirler ve lenfatikleri içerir. Epitelyal parankim, her biri ayrı bir salgı kanalı ile meme başına açılan 15-20 lobdan oluşur (13,14). Her lob 20-40 kadar lobül içerir. Yani her duktus bir meme lobunu ve 20-40 kadar lobülü drene eder. Her bir lobülde, toplayıcı bir duktus çevresinde gruplaşmış, sayıları 10 ile 300 arasında değişen asini bulunur. Lobüller

meme glandının esas yapısal birimini oluştururlar. Aktif olmayan meme glandında asiniler kübik veya silindrik epitel hücrelerinin oluşturduğu tek katlı bir epitel tabakası ile döşelidir. Asinilerde epitel tabakasının dışında miyoepitelyal hücrelerden oluşan ikinci bir tabaka vardır(14,15). Bu hücreler uzamış şekilleri, oval nukleusları ve ince sitoplazmik fibrilleri ile düz kas hücrelerine benzerler. Bunlar sütün asini ve duktuslardan atılmasını sağlayan muskuler bir mekanizma olusturur. Miyoepitelyal hücre tabakası asinilere yaklaştıkça incelir ve büyük toplayıcı duktuslarda ise kaybolur. Memede süt kanalları, asinilerin birleşerek "terminal duktus" adı verilen bir kanala açılmasıyla başlar. Terminal duktusun biri lobül içinde (intralobüler segment) ve diğeri lobül dışında (ekstralobüler segment) olmak üzere iki bölümü vardır (16). Birkaç lobülün terminal duktuslarının birleşmesiyle laktifer (segmental) duktus oluşur. Her lobun ayrı bir laktifer duktusu olup bunlar arasında bir ilişki yoktur. Bu duktuslar birbirlerine yaklaşarak meme başına doğru ilerlerler ve meme başının altında "laktifer sinüs" olarak isimlendirilen bir genişleme gösterirler. Ampulla olarak adlandırılan koni şeklindeki boşaltıcı bir bölümle meme başından dışarı açılır (Şekil 1)(17).

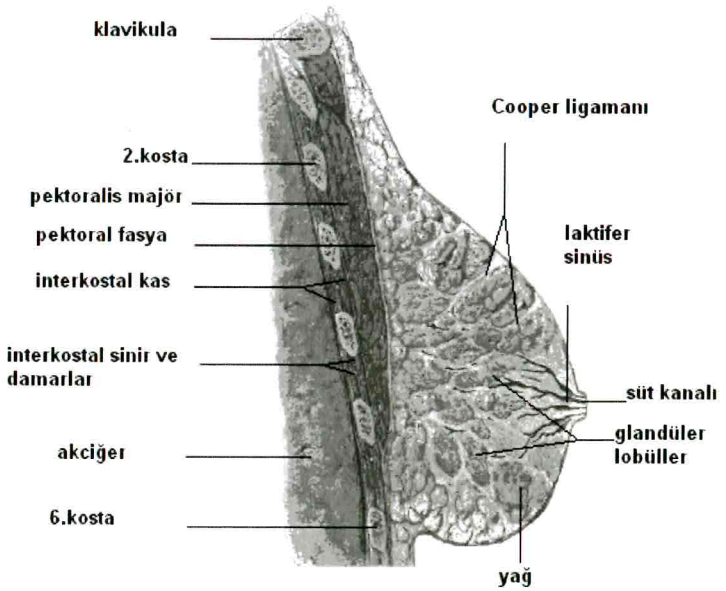


Şekil 1. Memenin mikroskopik yapısı

2.2.2. Memenin Makroskopik Anatomisi

Erişkin bir kadında meme dokusu ön göğüs duvarının pektoral fasyasının yüzeyel ve derin tabakaları arasında bulunur (13). Meme, 2. veya 3. kaburga ile 6. veya 7. kaburgalar arasında yer alır. İçte sternumun kenarından dışta ön veya orta aksiler çizgiye kadar uzanır. Yukarıda klavikuladan aşağıda kaburga kemerine, içte sternumun ortasından dışta latissimus dorsi kasının kenarına kadar yayılabilir (Şekil 2). Memenin üst-dış kadranı diğer kadranlara göre çok daha fazla glandüler elemanlar içerdiği için bu kadranda benign ve malign meme tümörleri daha sık görülür. Meme dokusunun koltuk altına doğru olan uzantısına "Spence'in aksiller kuyruğu" ismi verilmistir. Bu yapı, derin fasyayı "Langer" deliği olarak adlandırılan bir aralıktan geçerek aksillaya kadar uzanır. Erişkin bir kadında memeler koni şeklindedir. Memelerin şekil ve büyüklükleri, içerdikleri yağ dokusunun miktarına bağlı olarak degişiklik gösterir (14).

Her iki meme arasında büyüklük farkının bulunması sıklıkla görülen bir durumdur. Kadınların çoğunda menstruasyonun başlamasından önce memelerin büyüklüğünde, yoğunluğunda ve nodülaritesinde bir artma saptanır. Bu artıştaki en önemli etken memelerdeki sıvı birikimidir. Total meme hacmi menstrüel siklusun 6. ve 15. günleri arasında en düşük düzeydedir. Memenin yukarı-aşağı çapı ortalama 10-12 cm ve santral bölgede maksimum kalınlığı yaklaşık 5-7 cm'dir. Laktasyonda olmayan bir memenin ağırlığı 150-200 gr iken laktasyonda 400-500 gr kadardır (13).

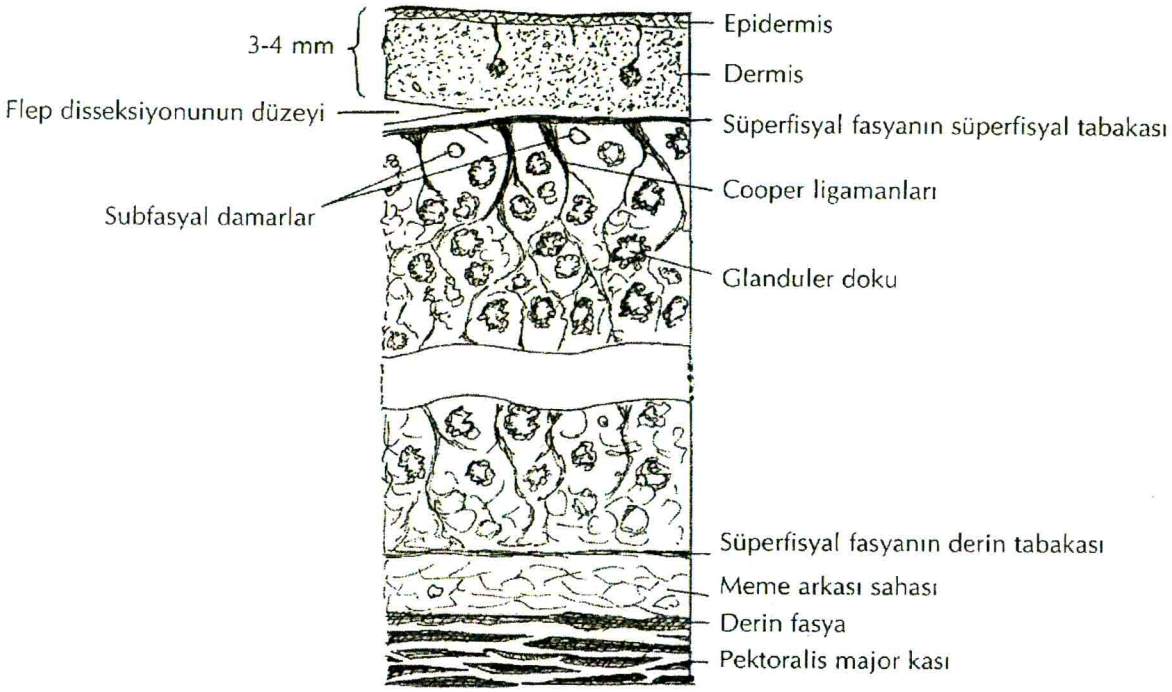


Şekil 2. Memenin makroskobik anatomisi ve toraks duvarı ile ilişkisi

Meme başı ve areolanın epidermisi oldukça pigmentedir ve keratinize olmuş çok katlı yassı epitel ile örtülüdür. Pubertede, areola ve meme başının pigmentasyonu artar ve meme başı belirginleşir. Bu artış en fazla gebelikte belirgindir. Areola ve meme başının derininde bulunan düz kas lifleri ışınsal ve dairesel bir şekilde meme başına doğru uzanan laktifer duktuslar boyunca sıralanmıştır (14). Bu düz kas lifleri, çeşitli uyarılara bir cevap olarak meme başının ereksiyon haline geçmesini saglar. Areolada sebase glandlar, ter bezleri ve aksesuar areoler glandlar (Montgomery glandları) bulunur. Bu glandlar emme sırasında koruyucu olarak meme başının yağlanmasını sağlar. Meme başının uç kısmında çok sayıda serbest duyusal sinir ucu ve dermal papillada Meissner cisimcikleri vardır (18). Memenin, özellikle meme başı ve areolanın, zengin duyusal innervasyonu fonksiyon bakımından önemlidir. Çocuğun meme emmesi süt salgılanması ve laktasyonun devam etmesi için esas olan nöral ve nörohumoral olaylar zincirini başlatır.

2.2.3. Memenin Fasya ilişkileri

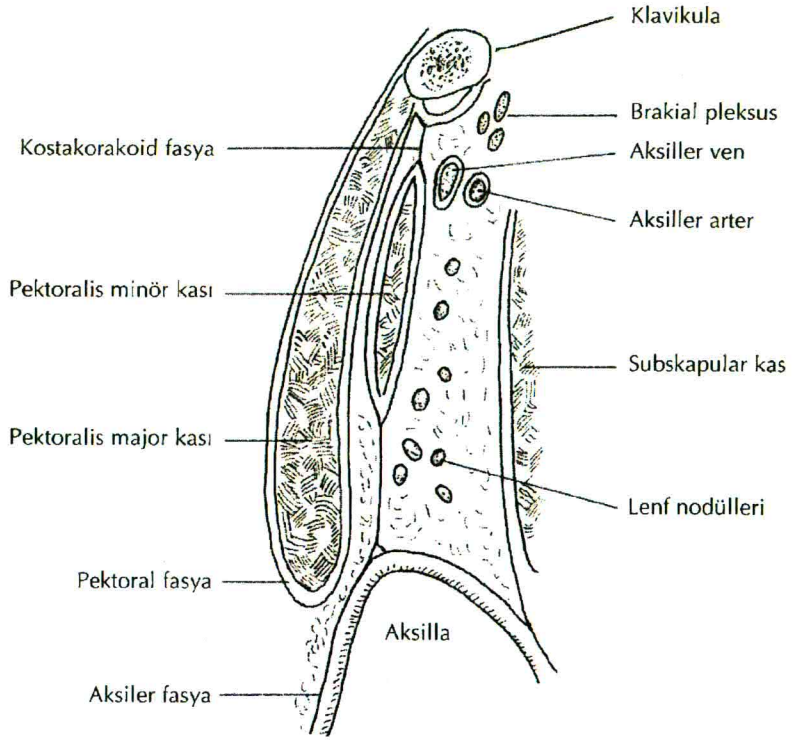
Meme glandı, aksillaya dogru uzanan kısmı hariç yüzeyel fasyanın yüzeyel ve derin tabakaları arasında bulunur (Şekil 3). İlk defa Sir Astley Cooper tarafından tarif edilen meme dokusundan dışarıya doğru uzanan fibröz çıkıntılar bulunur ki bu fasyal septalar *Cooper* ligamanları olarak isimlendirilmiştir (19). Bu ligamanlar, yüzeyel olarak yüzeyel fasyanın yüzeyel tabakası ve cilde, derin olarak da yüzeyel fasyanın derin tabakasına ve pektoral fasyaya yapışıktır (14). Meme kanseri, yağ nekrozu veya infeksiyon hastalıklarında lezyonun içinde oluşan fibrozis olayından etkilenen *Cooper* ligamanlarında kısalma ve anormal bir çekilme ortaya çıkar. Bu çekilme meme cildini içeri doğru çekerek çöküntülere neden olur. Memenin arka yüzünde yüzeyel fasyanın derin tabakası ile pektoralis major ve göğüs duvarının diğer kaslarını örten derin fasya arasında iyi sınırlı bir aralık bulunur. Yüzeyel fasyanın derin tabakasının uzantıları memenin arkasındaki bu aralığı geçerek pektoral fasya ile birleşirler. Bunlar memenin arka asıcı bağlarını (suspensör ligamanlar) 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.



Şekil 3. Memenin fasya ilişkileri

2.2.4. Aksiller Fasya

Yüzeyel fasyanın derin tabakası, pektoral ve aksiller bölgede septumlar oluşturarak her iki pektoral kası sarar ve birbirinden ayırır. Aksiller boşluğu da bir köprü gibi katederek yukarıda deltoid kası ve klavikuladan, aşağıda göğüs duvarı kaslarına kadar uzanır. Aksiller fasyanın yüzeyel ve derin olmak üzere iki tabakası vardır (14). Yüzeyel olanı, pektoralis major kasını saran pektoral fasya, derin olanı da pektoralis minör kasını saran kostakorakoid fasyadır (Şekil 4). Pektoral fasya, pektoralis major kasının ön yüzünü örter ve iç tarafta karşı tarafın pektoral fasyası ile birleşir. Dış tarafta ise arkaya doğru dönerek bu kasın arka yüzünü örter ve üstte deltoid kasın fasyası ile birlesir. Kostakorakoid fasya daha derindedir (14). Aksilladan geçen sinirleri, damarları ve lenfatikleri koruduğu gibi, aksillada bulunan yağ dokusu ile lenf nodlarını birarada tutar.



Şekil 4. Aksiller fasya

2.3. Memenin Kan Dolaşımı

2.3.1. Memenin Arterleri

Meme, kanlanması iyi olan ve birçok kaynaktan kan alan bir organdır (13,14,20);

- İnternal meme arterinin (internal torasik arter) ön perforan dalları
- Lateral torasik arter (eksternal meme arteri)
- Torakoakromial arterin pektoral dalı
- En üst torasik arter (Supreme torasik arter)
- 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 (15). Subklaviküler arterin bir yan dalı olan internal meme arteri bu arterden ayrıldıktan sonra plevranın üstünden geçerek aşağıya, öne ve iç yana doğru ilerler. Memenin yaklasık %30'u, özellikle üst ve dış kadranlar, lateral torasik arterden kan alır (15). Bu arter aksiller arterin ikinci kısmından çıkar, pektoralis minör kasının dış yanından aşağıya doğru ilerler ve daha sonra memenin

lateral kısmına ulaşır. Torakoakromial arter aksiller arterin ikinci kısmından doğar ve klavipektoral fasyayı delip geçmesinden sonra pektoral dalını verir. Bu dal da memeye bazı dallar verir. Aksiller arterin en üst torasik dalı (Supreme torasik arter) genellikle göğüs duvarının kanını verir, ancak memeye de giden bazı dallar mevcuttur. Posterior interkostal arterlerin lateral perforan dalları da memeye kan verirler. Subskapuler arter, aksiller arterin en büyük dalıdır ve subskapuler kasın dış kenarının karşısındaki aksiler arterin 3. kısmından doğar, hemen sirkumfleks skapuler arteri verir. Lateral göğüs duvarında aşağıya doğru ilerleyen arter de torakodorsal arter olarak isimlendirilir. Bu arter latissimus dorsi kasının kanlanmasını sağlar ve serratus magnus kasına birçok dal verir. Radikal mastektomi esnasında bu arteriyal dallarda ve onlara eşlik eden venlerde bir kanama olduğu zaman bunun kontrol edilmesi zordur. Bundan dolayı bu bölgeye "kanlı köşe" ismi verilmistir. Torakodorsal arter memenin kanlanmasında önemli bir rol oynamaz.

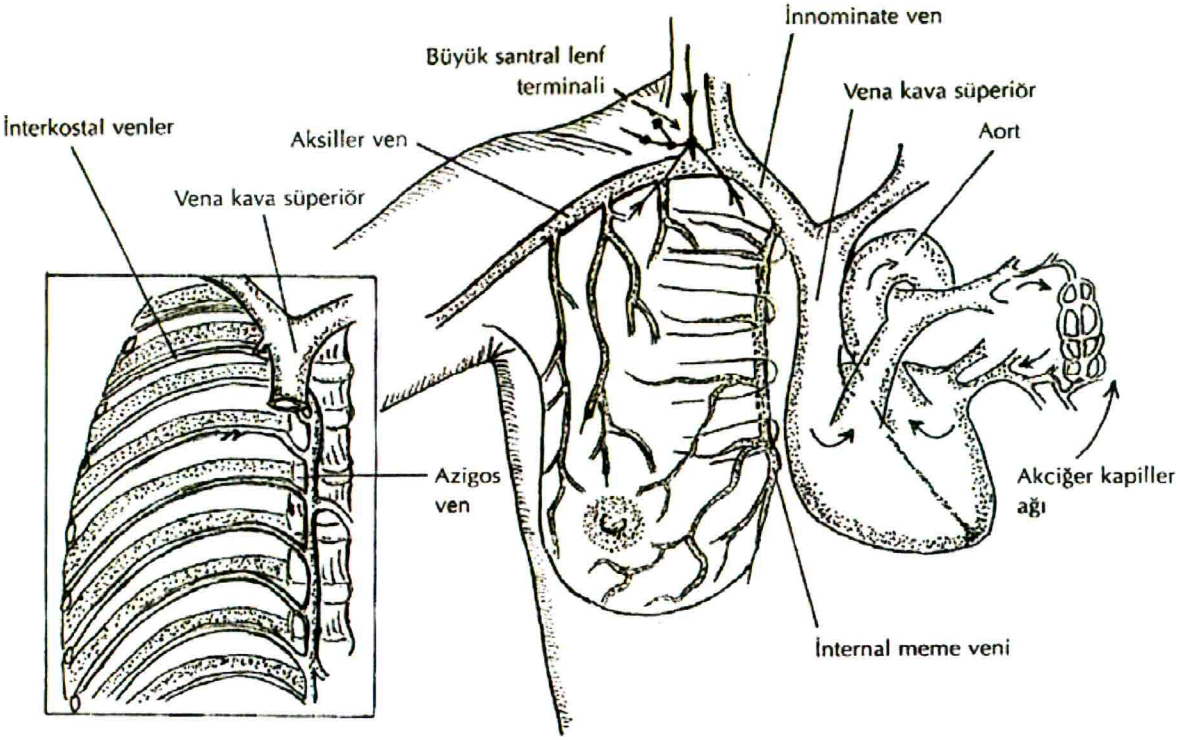
2.3.2. Memenin Venleri

Memenin venleri, arterlerine eşlik etmektedir. Meme üzerindeki yüzeyel subkutanöz venler yüzeyel fasyanın yüzeyel tabakasının hemen altındadır ve çok belirgindir (21). Memenin ve göğüs duvarının kanını taşıyan üç derin ven grubu mevcuttur (Şekil 5) (14,17);

1.İnternal meme veninin perforan dalları, memeden kanı taşıyan en büyük venlerdir. İnternal meme venleri aynı taraftaki innominat 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. Bu venöz yol da akciğerlere karsinom embolilerinin ulaşmasını sağlayabilir.

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 ulaşarak karsinom embolilerinin akciğer metastazlarına neden olduğu üçüncü yolu oluştururlar.



Şekil 5. Memenin venleri

Memenin venöz sistemi ile vertebraların venöz sistemi arasında ilişki bulunması, meme kanserinde ortaya çıkan vertebra metastazlarının olusmasını izah bakımından önemlidir (14). Batson teorisine göre memenin bir kısım venöz kanını drene eden interkostal venler ile vertebral venöz pleksuslar arasında ilişki mevcuttur (22). Bundan dolayı venöz kan ile memeden gelen metastaz elemanları öksürme ve karın içi basıncındaki küçük değişimler sırasında doğrudan vertebralara geçebilir. Batson kadavralarda yaptıgı injeksiyon deneyleriyle vertebral sistem venlerinin yalnız vertebraların değil, pelvis kemiklerinin, femurun üst kısmının, omuz kemiklerinin, humerusun üst kısmının ve kafatasının venöz kanını da drene ettigini göstermistir. Bu venöz sistemde valv mevcut degildir ve içindeki basınç düşüktür. Böylece meme kanserinde metastatik elemanlar belirtilen bu kemiklerde metastaza neden olabilirler.

2.4. Memenin innervasyonu

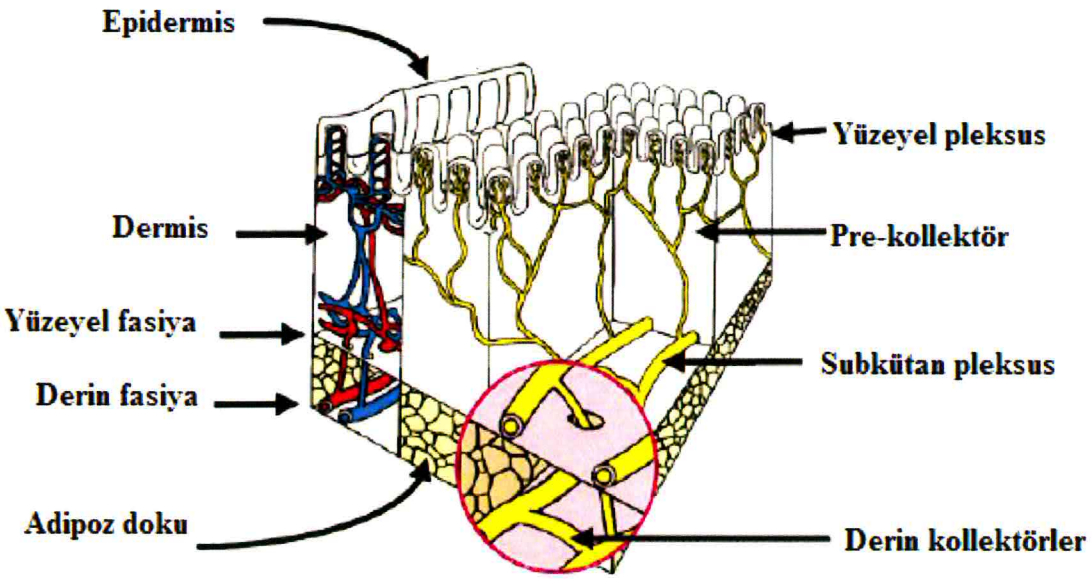
Memenin duyusal innervasyonu 2-6. interkostal sinirlerin lateral ve ön deri dallarıyla sağlanır (17,23). Torasik interkostal sinirlerin lateral deri dalları meme derisinin lateral kısmının ve bu sinirin ön deri dalları ise meme derisinin medial

kısmının innervasyonunu sağlar. İkinci ve 3. interkostal sinirler memenin üst yüzüne deri dalları verse de, meme sinirleri esas olarak 4. , 5. ve 6. interkostal sinirlerden çıkarlar. 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 üzerinde etkili olurlar. Ancak memenin salgı fonksiyonu esas olarak over ve hipofiz hormonlarının kontrolu altındadır. İnterkostal sinirlerin lateral dalları interkostal aralıktan, serratus anterior kaslarının arasından çıkar. Sinirler kastan çıktıktan sonra ön ve arka dallara ayrılırlar (14,17). İnterkostal sinirlerin ön dalları, sternumun yakınında perforan damarlar ile birlikte pektoralis major kasından çıkarlar ve memenin medial kısmının cildini innerve ederler. Torakodorsal sinir, brakial pleksusun arka kordonundan çıkar, aksiller damarların arkasından geçer ve torakodorsal damarların yanında, dışa ve aşağıya doğru seyreder ve latissimus dorsi kasına ulaşır. Seyri esnasında aksiller lenf nodlarının skapuler ve santral gruplarını geçer. Serratus anterior kasını innerve eden uzun torasik sinir (Bell siniri) brakial pleksusun 5. , 6. ve 7. köklerinin arka yüzünden çıkar ve daha sonra servikoaksiller kanal yoluyla aksillaya girer (14).

2.5. Lenfatik Sistem

Meme lenfatik sistemi üzerinde birkaç yüzyıldan beri çalışılmaktadır. Kronolojik olarak bakıldığında, ilk defa 18. yüzyılda Cruikshank ve Mascagni birbirinden bağımsız olarak, meme lenfatiklerinin, 'eksternal' ve 'internal' olmak üzere iki ana yolağının olduğunu, eksternal yolağın meme ucu, deri ve laktiferus tübüllerden başlayarak aksillaya ulaştığını, internal yolağın ise memenin dorsalinden başlayarak, pektoral kasları geçip, parasternal zincire ulaştığını tanımladılar. 1770'de Camper ilk kez internal mamariyan zinciri tanımladı. 1830'da Sapey civa enjeksiyonu ile yaptığı çalışmada, meme lenfatiklerinin sentripedal olarak subareolar pleksusta toplandıktan sonra aksillaya döküldüğünü bildirdi. 20. yy içinde gerek boya, gerekse de radyoizotopla yapılan çalışmalar sonucunda, meme lenfatikleri hakkında bilgilerimiz artmıştır (24). Bir deri eki olmasından dolayı memenin lenfatik akımı, yüzeyini örten derinin lenfatikleri ile büyük oranda paralellik gösterir. Meme lenfatik sistemi 'yüzeyel' ve 'derin' olmak üzere iki grupta incelenmektedir. Meme derisinin hemen altında bulunan yüzeyel lenfatikler, vücudun diğer bölgelerindeki yüzeyel lenfatik drenajına

benzer özellikler göstermektedir. Yüzeyel lenfatikler, 'papiller pleksus' ve 'subdermal pleksus' olarak adlandırılan iki grup lenf ağından oluşmaktadır. Papiller pleksus ince duvarlı, kapak içermeyen ve akımın her yöne doğru olduğu başlangıç lenfatiklerinden oluşur. Bu lenfatikler daha sonra, geniş damarlara sahip subdermal pleksus ile birleşir. Meme lobüllerinin çevresinde yoğun şekilde bulunan periduktal pleksus, areola altında toplanarak, subdermal lenfatik ağının bir parçası kabul edilen Sapey'in subareolar pleksusunu oluşturur. Memenin yüzeyel lenfatik pleksusları, birbirleri ile yakın ilişki içindedir. Subdermal alanda, lenfatik kanallar arasında mesafe 1 mm'ye kadar inerken; laktasyonun olmadığı durumlarda, lobüllerin çevresinde bu mesafe 8 mm'ye kadar çıkmaktadır. Memenin derin lenfatikleri, lobüllerin çevresindeki gevşek bağ dokusunda, periduktal alanda başlar ve derin fasiya boyunca derin lenfatik kolektörleri oluşturur. Yüzeyel ve derin fasiya arasında yer alan fibröz bantlar boyunca uzanan lenfatikler, memenin derin ve yüzeyel lenfatik pleksuslarını birbirine bağlamaktadır (Şekil 6)(25).



Şekil 6. Meme lenfatik sistemi.

Meme lenfatiklerinin akım yönü ve döküldüğü lenf nodları, bir çok çalışmaya konu olmuştur. E.Vendrell-Torne'nin, 200 sağlıklı denek üzerinde, memenin kadranlarına, intraparankimal ve subareolar yolla Au-198 enjeksiyonu uygulayarak yaptığı araştırma, bu konuda yapılan en kapsamlı çalışmalardan biridir. Memenin herhangi bir kadranına veya subareolar bölgeye yapılan enjeksiyonların çoğunlukla gideceği yer aksilla olarak bulundu. İkinci sıklıkla gideceği yer ise parasternal lenf

nodlarıdır. Parasternal lenf nodları, en çok alt iç kadrana yapılan enjeksiyonda; en az ise subareolar enjeksiyonda izlenmiştir. Lenfatik akımın üçüncü en sıklıkla yöneldiği alan, supraklavikular lenf nodlarıdır. Supraklavikular lenf nodları, en sık üst iç kadrana yapılan enjeksiyonda izlenirken, subareolar enjeksiyonda ise lenfatik akım izlenmemiştir (26). Radyoizotoplarla yapılan çalışmalarda, memenin herhangi bir noktasına yapılan enjeksiyonun, aksillaya yönelme oranının %70-99, parasternal zincire yönelme oranının ise %1-30 arasında olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte memenin lenfatik akımının, derin servikal, apikal aksiller, interpektoral, intramamariyan, posterior ve anterior interkostal lenf nodlarına olduğu nadiren gözlenmektedir. Karşı parasternal zincir, sporadik olarak izlenebilirken; karşı aksillanın ve karaciğerin ise lenfatik obstrüksiyon sonucu izlendiği bildirilmiştir (26,27).

Meme lenfatiklerinin döküldüğü alanlar bir çok çalışmada tanımlanmasına karşın akımın hangi yolu veya yolları izlediği konusunda tartışma devam etmektedir. Tartışmaların klinik önemi, SLN biyopsisinin gelişmesiyle daha da artmıştır. Lenf akımının izlediği yol, SLN çalışmalarında enjeksiyon tekniklerinin temelini oluşturmaktadır.

Lenf akımı hakkında en yaygın görüş, 'meme lenfatiklerinin, öncelikle sentripedal olarak Sapey'in subareolar pleksusunda birleştikten sonra aksillaya yöneldiği' şeklindedir. Ancak, Turner-Warwick, laktasyondaki memelerde ve çocuk kadavraları üzerinde yaptığı araştırmalar sonucunda, lenf akımının meme dokusundan doğrudan aksillaya yöneldiğini tespit ederek, Sentripedal akım hipotezi'nin abartılı bir görüş olduğunu ortaya koymuştur. Yazarlara göre 'lenf akımı, periduktal pleksustan başlayarak subdermal pleksusa ulaşmakta oradan da aksillaya gitmektedir' (27,28). Turner-Warwick'le, aynı görüşü paylaşan pek çok yazar olmasına karşın Sapey'in subareolar pleksusunun, memenin lenfatik akımında önemini vurgulayan çok sayıda yayın bulunmaktadır. Todd W. Bauer, subareolar mavi boya enjeksiyon ile intraparankimal enjeksiyon yöntemlerini karşılaştırarak her iki enjeksiyon yönteminin de aksillada aynı sentinel lenf nodunu işaret ettiğini göstermiştir (29).

Memenin derin ve yüzeyel lenfatik pleksusları arasında bağlantı bulunmaktadır. Normal fizyolojik koşullarda ve tek taraflı kapak sistemi sayesinde lenfatik akım derinden yüzeyel lenfatiklere doğru olmakla birlikte lenf akımının çok az kısmı, periduktal alandan doğrudan veya derin pleksus üzerinden pektoral kası geçerek,

parasternal lenf nodlarına ulaşmaktadır. Bu lenf nodlarının çoğunluğu, parasternal kenarın üst bölümüne yerleşleşmiştir. Lenfatik akım parasternal lenf nodlarını geçtikten sonra, internal jugular vene dökülür. Bu lenfatik yolun, tümörün özellikle toraksa yayılımında önemli olduğu bildirilmiştir (30,31).

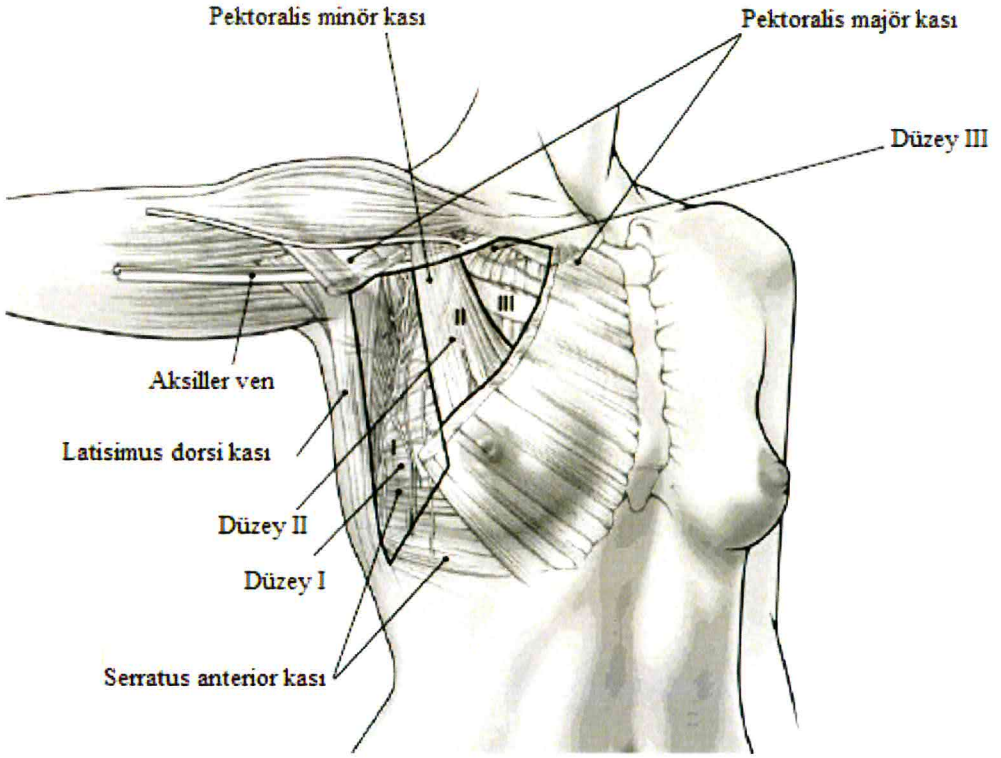
2.6. Aksiller Lenf Nodları:

Aksiller lenf nodu sistemi, çoğu mikroskopik 30-50 adet lenf nodundan oluşmaktadır (32,33). Bunlar anatomik olarak beş alt grupta toplanmıştır:

1. **Lateral (Brakial) Nod Grubu:** Aksiller venin posteromedialinde bulunan bu grup, birkaç lenf nodundan oluşmaktadır. Üst ekstremiteden gelen lenf akımınının, apikal lenf nodlarına dökülmesinde rol oynar.
2. **Anterior (Pektoral) Nod Grubu:** Pektoralis majör kasının inferior sınırında bulunan bu lenf grubu, memenin sentrilateral kısmının lenfini toplar.
3. **Posterior (Subskapular) Nod Grubu:** Aksillanın posterior duvarında bulunan bu grup, boynun inferoposterior bölgesinin lenfini toplar.
4. **Santral Nod Grubu:** Bu lenf grubu, aksiller yağ yatağında 3 ya da 4 adet büyük lenf nodu şeklinde bulunur. Bir önceki lenf gruplarından lenfi alarak, efferent lenfatikleri yoluyla apikal nodlara dökülür.
5. **Apikal (Terminal) Nod Grubu:** Aksillanın apeksinde bulunan bu lenf grubu, pektoralis majör kasının posterioru ve kısmen de kasın süperiorunda yerleşmiştir. Yukarıda bahsedilen lenf gruplarından gelen lenfatik akımı toplar.

Meme kanseri, aksiller lenf grupları arasında çoğunlukla belirli bir sıra takip etmektedir. Bu nedenle, aksiller lenf nodları, cerrahi uygulamalara kolaylık sağlamak amacıyla, pektoralis minör kasın neresinde bulunduğuna göre sınıflandırılmaktadır (Şekil 7)(34):

1. **Düzey I lenf nodları:** Pektoralis minör kasının lateral kenarında bulunan lenf nodları.
2. **Düzey II lenf nodları:** Pektoralis minör kasının arkasında bulunan lenf nodları.
3. **Düzey III lenf nodları:** Pektoralis minör kasının medial bulunan lenf nodları.



Şekil 7. Aksiller lenf nodu disseksiyonunda kullanılan lenf nodu gruplaması.

2.7. Meme Kanseri Tanısı:

Hastaların yaklaşık %33'ü memelerinde tespit ettikleri bir kitle ile hastaneye başvurmaktadır. Hastaların yarısında ise memelerinde herhangi bir fiziksel yakınma mevcut değildir. Hasta öyküsü, fiziki muayene, mamografi, US ve biyopsi hastalığın tanısında kullanılan yöntem ve araçlardır. Özellikle genç hastalarda, fiziki muayenede ve mamografide meme tümörünün tesbiti güç olabilmektedir (35).

2.8. Meme Kanseri Histopatolojisi:

Kanser, bazal membranı aşıp aşmama durumuna göre 'in situ' veya 'invaziv' olarak değerlendirilir. Broder'ın tanımladığı şekliyle in situ karsinom; kanser hücrelerinin çevre dokulara invazyon yapmaması ve kendi doğal duktusunda veya alveolünde sınırlı kalmasıdır. İn situ karsinom, lobüler veya duktal orijinli olabilmektedir. Multisentrik (diğer kadranlarda), multifokal (aynı kadranda) veya her iki memede görülebilir (1, 3).

İnvaziv karsinom, tümör hücrelerinin bazal membranı aşarak çevre dokulara yayılmasıdır. Duktal veya lobüler orijinli olabilir. İnvaziv duktal karsinom, en sık görülmesine karşın en kötü prognoza sahip olan histopatolojik tiptir (Tablo 1) (1). Fibröz üretimi nedeniyle katı yapıdadır. Genellikle 50-60 yaş arasında, perimenapozal dönemde, sınırları net ayırt edilemeyen soliter kitle olarak izlenir (1,3).

Tablo 1. İnvaziv meme tümörlerinin histopatolojik sınıflaması

İnvaziv meme tümörleri
1-Duktal karsinom
-Adeno
-Medüller
-Musinöz
-Papiller
2-Tubüler
3-Lobüler karsinom
4-Meme başı Paget karsinomu
5-Nadir tipler
-Adenoid kistik, yassı hücreli, apokrin

2.9. Meme Kanserinde Tanı Yöntemleri

Kansere bağlı ölümler arasında en sık ikinci neden ve giderek artan sıklıkta meme kanserine yakalanma insidansı olması nedeniyle, meme görüntülemesi her zaman radyolojinin en önemli dallarından biri olmuştur. Özellikle 1960 yılından bu yana mammografinin bir tarama yöntemi olarak kullanılmaya başlanması ve bunun tüm merkezler tarafından benimsenmiş olması bu önemi daha da artırmıştır. US teknolojisinde ise yüksek frekanslı yüzeysel doku transdüserlerinin geliştirilmesi, ultrasonografiyi mammografiye yardımcı önemli bir yöntem yapmıştır. Tarama mammografisi sayesinde nonpalpabl meme lezyonları ile daha çok karsılaşılmaya başlanmış ve bunun sonucu olarak gelişen girişimsel yöntemler meme görüntülemesine ayrı bir boyut kazandırmıştır. Son on yılda MRG, meme görüntülemesinde hızla gelişerek önemli bir yer tutmuştur. Artık MRG'nin meme görüntülemesinde belirli

endikasyonları olup rutin olarak kullanılmaktadır. Ayrıca son yıllarda dijital mamografi konvansiyonel mamografinin yerini alabilecek yeni gelişen yöntemlerde büyük ilerlemeler saglanmıştır. PET, meme kanserinin tanı, evreleme ve tedavi sonrası takibinde önemli rol oynayabilecek yeni yöntemlerden biridir. Meme kanserlerinde günümüzde kullanılan tanı yöntemleri ana başlıklar halinde şunlardır:

Non invaziv yöntemler:

1. Klinik muayene
2. Mamografi
3. Meme ultrasonografisi ve doppler ultrasonografi
4. Digital mamografi
5. MRG
6. BT
7. Sintimamografi (Talyum–201, Tc-99m tetrafosmin, Tc-99m sestamibi)
8. Pozitron emisyon tomografi

İnvaziv Yöntemler:

1. İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB)
2. Kesici iğne biyopsisi

2.10. Meme Kanserinde Evrelemesi

Meme kanseri evrelemesinde TNM sınıflaması kullanılmaktadır (Tablo 2,3,4).

Tablo 2. Meme kanserinde TNM evrelemesi (36)

TX Primer tümör saptanamamaktadır
T0 Primer tümör yok
Tis Karsinoma in situ
Tis(DKIS) Duktal karsinoma in situ
Tis(LCIS) Lobuler karsinoma in situ
Tis (Paget) Meme başının kitlesiz Paget hastalığı.
T1 Tümörün en büyük boyutu 2 cm veya daha az
T1mic En büyük boyutu 0.1 cm veya daha az olan mikroinvazyon
T1a En büyük boyutu 0.1 cm.den büyük olan ancak 0.5 cm.yi geçmeyen tümör
T1b En büyük boyutu 0.5 cm.den büyük olan ancak 1 cm.yi geçmeyen tümör
T1c En büyük boyutu 1 cm.den büyük olan ancak 2 cm.yi geçmeyen tümör
T2 En büyük boyutu 2 cm'den büyük olan ancak 5 cm.yi geçmeyen tümör
T3 En büyük boyutu 5 cm'den büyük olan tümör
T4 Herhangi bir boyutta ancak (a) göğüs duvarına veya (b) cilde direkt yayılım
T4a Pektoral kasa ulaşmamış göğüs duvarı yayılımı
T4b Meme cildinde ödem, ülserasyon, veya aynı memede satellit deri nodülleri
T4c T4a ve T4b birlikte
T4d Enflamatuar karsinom

Bölgesel Lenf Nodları (N)

Klinik Sınıflama

NX Bölgesel lenf nodları saptanamamaktadır
N0 Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1 İpsilateral lenf nod(lar)ında metastaz (fikse değil)
N2 Fikse veya gruplaşmış ipsilateral aksiller lenf nodlarında metastaz veya klinik olarak belirgin aksiller lenf nodu metastazı olmadığı durumlarda klinik olarak belirgin ipsilateral internal mammaryal nodlarında metastaz
N2a Fikse ipsilateral aksiller lenf nodlarında metastaz
N2b Sadece klinik olarak aksiller lenf nodu metastazı olmadığında klinik olarak belirgin ipsilateral internal mammaryal nodlarda metastaz olduğunda
N3 Aksiller lenf nodu tutulumu olsun ya da olmasın ipsilateral infraklavikular lenf nod(ları) metastazı veya klinik olarak belirgin ipsilateral internal mammaryal lenf nod(ları) metastazı ile birlikte klinik olarak belirgin aksiller lenf nodu metastazı; veya aksiller ya da internal mammaryal lenf nodu metastazı olsun ya da olmasın ipsilateral supraklavikular lenf nod(ları) metastazı
N3a İpsilateral infraklavikular lenf nod(lar)ında metastaz
N3b İpsilateral internal mammaryal lenf nod(lar)›nda veya aksiller lenf nod(ları)nda metastaz
N3c İpsilateral supraklaviküler lenf nod(ları)nda metastaz

Uzak Metastaz (M)

MX Uzak metastaz bulunamıyor
M0 Uzak metastaz yok
M1 Uzak metastaz var (Tümörün olduğu tarafta supraklaviküler lenf nodları ve karşı memenin bölgesel lenf nodlarına metastazlar dahil)

Tablo 3. Meme kanserinde histopatolojik derecelendirme (36)
Gx: Değerlendirilemiyor
G1: İyi diferansiye
G2: Orta derecede diferansiye
G3: Kötü Diferansiye
G4: İndiferansiye

Tablo 4. Meme kanseri evrelerinin gruplandırılması **(36)**

Evre 0	Tis N0 M0
Evre 1	T1* N0 M0
Evre IIA	T0 N1 M0
	T1* N1 M0
	T2 N0 M0
Evre IIB	T2 N1 M0
	T3 N0 M0
Evre IIIA	T0 N2 M0
	T1* N2 M0
	T2 N2 M0
	T2 N2 M0
	T3 N1 M0
	T3 N2 M0
Evre IIIB	T4 N0 M0
	T4 N1 M0
	T4 N2 M0
Evre IIIC	Herhangi T N3 M0
Evre IV	Herhangi T Herhangi N M1
*T1, T1mic'i de içerir.	

2.11. Meme Kanseri Tedavisi:

William S. Halsted'in 1890'da tanımladığı radikal mastektomi raporundan bu yana geçen sürede, meme kanserinin tedavisinde, koruyucu cerrahi yaklaşımlar daha fazla önem kazanmıştır. Bu yaklaşımın temelinde Fisher'in ileri sürdüğü 'meme kanserinin sistemik bir hastalık' olduğu tezi yatmaktadır (1, 3).

Meme kanserinde tedavi, histopatolojik değerlendirmeye, nodal statüye, hastalık evresine ve reseptör durumu gibi prognostik faktörlere bağlıdır. Duktal ve lobüler in situ karsinomlar, uzun süreli izlemde kalabilirler. Lumpektomi (geniş eksizyon) veya basit mastektomi yeterli olmaktadır. Aksiller diseksiyon genellikle gerekli değildir. Ancak 2,5 mm'den büyük DKIS'da aksiller disseksiyon yapılabilir (1, 3).

National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSAB B-06) verilerine göre, erken evre invaziv meme kanserinde (evre I, IIa, IIb), izole lumpektomi ile total mastektominin karşılaştırılmasında, yaşam süreleri açısından fark izlenmemiştir. Ancak lumpektomide, memede rekürens oranı artmıştır. İzole lumpektomi+radyoterapi (RT) rekürens oranını azaltmaktadır. Bu nedenle, günümüzde erken evre meme kanserinde koruyucu cerrahi ile ALND tercih edilmektedir. Yine günümüzde bir çok cerrah, aksillanın değerlendirilmesi için ALND yerine SLNB uygulamaktadır. SLNB'nin uygulama kriterleri arasında; klinik olarak metastatik aksiller lenf nodu olmaması, T1 ile T2 evresinde olmak ve neoadjuvan kemoterapi (KT) almamış olmak sayılabilir. SLNB uygulanamayan veya sonucu pozitif olan hastalarda, ALND standart olarak yapılmaktadır. Aksillası pozitif, tümör çapı 1 cm'den büyük olan, premenapoz ve 60 yaşın altında sağlıklı postmenapozal dönemdeki bütün hastalara, neoadjuvan KT verilmektedir. 60 yaşın üzerindeki aksillası pozitif hastalarda ise hormon tedavisi yeterli olarak görülmektedir. Aksillası negatif ve tümör çapı 0,5 cm'nin üzerinde olan hastalarda ise, damar ve lenfatik invazyon, yüksek nükleer derece, reseptör negatif olma durumuna göre neoadjuvan KT verilmektedir. Reseptör pozitif ve tümör çapı 1 cm'den büyük olgularda ise neoadjuvan KT'ye ek olarak antiöstrojen tedavisi verilmektedir. Antiöstrojen tedavisi olarak hastalara günlük 10 mg tamoksifen verilmektedir (1, 3, 34, 35,37).

İleri lokal bölgesel meme kanserinde (evre IIIa ve IIIb), yani tümör boyutunun 5 cm' den büyük olduğu (T3), aksillası pozitif (N2) ve inflamatuar olgularda, ilk düzey tedavisi olarak neoadjuvan KT verilmektedir. Daha sonra hastalar yeniden evrelenmekte

ve sonuca göre radyoterapi, cerrahi veya kombine tedavi uygulanmaktadır. Parasternal lenf nodlarında, metastaz okült olabileceği gibi, BT ve direk grafide, ağrısız parasternal kitle şeklinde de görülebilmektedir. Büyük hacimli kitlelere KT ve RT uygulanmaktadır. Lokal bölgesel rekürens için, cerrahi+KT+endokrin tedavi verilmektedir. İlk tanı anında veya tedaviye rağmen gelişen uzak metastatik (evre IV) meme kanserinde ilk tedavi KT veya hormon tedavisidir. Bu hasta grubunda, kür şansı olmadığından semptomlara yönelik palyasyon tedavisi verilmektedir. Kemik metastazları için RT uygulanmaktadır (1, 3, 34,35,37).

2.12. Aksiller Lenf Nodu Disseksiyonu:

Meme kanserinin doğru olarak evrelendirilmesinde ve cerrahiden sonra adjuvan kemoterapinin gerekli olup olmadığının kararlaştırılmasında, aksiller lenf nodlarında metastaz varlığının ve yaygınlığının gösterilmesi gerekmektedir.

Aksiller lenf nodu disseksiyonu, 100 yıldan fazladır meme cerrahisinin ayrılmaz bir parçası olarak günümüze değin gelmiştir. Son 50 yıldır, meme cerrahisinde uygulanan radikal mastektomiden giderek daha koruyucu cerrahiye geçilmesine karşın aksiller disseksiyon yerini korumuştur. Bunun nedenlerinden biri aksiller metastaz varlığının, meme kanserinde yüksek prognostik değeri, bir diğer nedeni ise aksillanın değerlendirilmesinde, invaziv olmayan yöntemlerin ALND'ye alternatif olamamasıdır. Bu yöntemler arasında klinik değerlendirme, mamografi, aksiller örnekleme, US, immünosintigrafi, PET ve matematik modelleme sayılabilir (38,39). Klinik değerlendirme sonucu aksiller metastaz düşünülen hastaların %27'sinde aksillanın negatif olduğu, aksiller metastaz düşünülmeyen hastaların ise %39'unda aksiller metastazın pozitif olduğu bildirilmiştir (40).

Aksiller lenf nodlarına metastaz, öncelikle düzey I'e, daha sonra düzey II ve III'e yayılmaktadır. Düzey I de olmaksızın, düzey II ve III de metastazın görülmesi 'Skip metastaz' olarak adlandırılmaktadır. Sadece düzey III'de lenf nodu metastazı görülme oranı %2 düzeyindedir. Bu nedenle ALND, metastatik lenf nodlarının çoğunlukla bulunduğu düzey I ve II ile sınırlı yapılmaktadır. Ayrıca düzey III' deki lenf nodlarının çıkarılması için pektoralis minor kasının kesilmesini gerektiğinden, morbiditenin artmasına neden olmaktadır. 2000 yılında yapılan konsensus toplantısında, ALND'nin meme kanseri tedavisi içinde yer aldığı ve düzey I ve II'deki lenf nodlarının

çıkarılmasının yeterli olduğu bildirilmiştir. Ancak aksillanın durumunu doğru tanımlayabilmek amacı ile çıkarılması gereken lenf nodu sayısı, tartışmalı olmakla birlikte, minimum 10 adet olarak önerilmektedir (1, 3, 34).

Aksiller lenf nodu disseksiyonu, kısa ve uzun dönemde komplikasyonlara neden olmaktadır. Preoperatif antibiyotik kullanımı enfeksiyon riskini düşürmekle birlikte enfeksiyon oranları %5-14 arasında izlenmektedir. Postoperatif dönemde, daha çok hareketle artan kol ve omuz ağrısı, hemen hemen her hastada görülmekle birlikte zamanla geçmektedir. Fakat bu süre her hastada farklılık göstermektedir. İnterkostobrakial sinir yaralanması (%80 oranında) nedeniyle kolun üst iç kesiminde uyuşukluk ve hissizlik gibi şikayetlere neden olmaktadır. Hastaların ortalama %17'sinde omuz hareketlerinde kısıtlılık bildirilmiştir. Hastalarda ciddi bir sorun olan lenfödem, operasyonun genişliğine bağlı olmakla birlikte sıklığı %11-27 arasında değişmektedir. Seroma, aksiller disseksiyonun genişliğine bağlı olarak hemen her hastada gözlenmektedir. Aksiller bölgede sıvı toplanması olan seroma, uzun dönemde enfeksiyon gelişmesine zemin hazırlamaktadır (41,42)(Tablo 5)(40).

Tablo 5. Aksiller disseksiyon komplikasyonları(37).

Komplikasyonlar	**Sıklık %**
Seroma	Çoğunlukla
Uyuşukluk ve hissizlik	80
Omuz ve kol bölgesinde ağrı	30-40
Kolda lenfödem	11-27
Omuz ve kol hareketlerinde kısıtlılık	17
Yara enfeksiyonu	5-14
İntraoperatif komplikasyonlar,	5'in altında
Cilt nekrozu	Nadir
Lenfanjiosarkom	Nadir
Pnömotoraks	Nadir

Aksillanın değerlendirilmesi amacıyla ALND yapılmasına karşın, aksiller metastazın düşük olduğu erken evre meme kanserinde, gerekli olup olmadığı tartışma konusu olmuştur. Aksiller metastaz oranının düşük olduğu DIKS ve T1a evreleri için

ALND'nin rutin olarak yapılmasının zorunlu olmadığı bildirilmiştir (43,44). Jackson S. H ve arkadaşları, ALND'nin erken evre meme kanserinde gerekliliği üzerine yaptıkları çalışmada, T1a evresi için ALND uygulanmayan hastalarda aksiller metastaz çıkma oranının %1'den daha düşük olduğunu, lenfatik invazyon, tümör grade'i, tümör boyutunun 0,5 cm'den büyük olması gibi risk faktörlerin ise aksiller metastaz olasılığını %50 oranında arttırdığını bildirmişlerdir (45,46).

Hastalığın lokal kontrolünde, ALND'nin yeri olduğu ifade edilmekle birlikte yaşam süresi üzerine etkisi kanıtlanamamıştır. Klinik olarak aksiller metastazı olmayan hastalarda proflaktik amaçlı yapılan ALND ile aksiller metastazı olan hastalarda yapılan ALND'nin karşılaştırılmasında, rekürens oranları arasında fark izlenmediği belirtilmiştir (47). Yani, klinik olarak N0 hastalarında ALND, yüksek komplikasyonları dikkate alındığında aşırı bir yaklaşım olmaktadır. Erken evre meme kanserinde aksillanın değerlendirilmesi amacıyla yapılan ALND, yüksek morbiditesi nedeni ile 1990'ların sonlarından itibaren yerini, daha az invaziv ve pratik bir yöntem olan SLNB'ye bırakmıştır.

2.13.Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi :

Kronolojik olarak bakıldığında, 1930'larda Gray, odaksal lenf nodlarını, metastazın olasılıkla ilk ve en sık gideceği yer olarak tanımlamıştır. Ancak, SLN, kavramsal olarak ilk kez 1977'de Cabanas tarafından, penil kanserli hastalar üzerinde yapılan araştırmada ortaya koymuştur (48). Cabanas'a göre, SLN, öncelikle tanımlanması gereken sabit bir anatomik lokalizasyon göstermektedir. Ancak daha sonra yapılan çalışmalarda, metastazın uğrayacağı lenf nodlarının değişken olabileceği ve bu nedenle intraoperatif lenfatik haritalamanın daha önemli olduğu saptanmıştır. Bu hipoteze uygun olarak Morton, ilk kez 1992'de malign melanomlu hastalarda mavi boya kullanarak sentinel lenf nodlarını tespit etmiştir (49).

SLNB'nin temel amacı, minimal invaziv bir yöntemle bölgesel lenf nodlarının durumu hakkında doğru bilgi edinmektir. Tanısal araçların hızla gelişmesi, birçok tümörün erken dönemde yakalamasına olanak vermekle birlikte, tümörlerin lenfatik metastazları hakkında sağladığı bilgiler oldukça sınırlıdır. Bu nedenle, lenf nodlarının histolojik olarak incelenmesi zorunludur. Ancak, lenf nodlarının cerrahi olarak çıkarılması, yan etkileri ciddi oranda artırmaktadır. SLNB, çıkarılması gereken lenf

nodlarını işaretleyerek, cerrahi girişimin etkinliğini arttırırken, operasyonun sınırını daraltarak yan etkilerini de en aza indirmektedir. Ayrıca, SLNB birkaç lenf nodunun çıkarılmasını sağlayarak patoloğa lenf nodları üzerinde immünohistokimyasal çalışma olanağı sunmaktadır. SLNB günümüzde malign melanomda, meme kanserinde, baş-boyun tümörlerinde, kolorektal kanserlerde, gastoözefageal kanserlerde, akciğer kanserinde, jinekolojik kanserlerde ve prostat kanserinde klinik uygulama ve standartların oluşturulma sürecinde yer almaktadır (50, 51).

Krag 1993'de radyokolloid ve Guliano ise 1994'de mavi boya enjeksiyonu yaparak, invaziv meme kanserinde, ilk defa SLN çalışmasını gerçekleştirmiştir (52,53).

İmmünohistokimyasal çalışmalar meme kanserinin, aksillanın tümüne yayılmadan önce SLN olarak adlandırabileceğimiz bir ya da birkaç lenf nodunda hücreler şeklinde depolandığını göstermektedir. Bu lenf nodları gerek radyokolloid gerekse de mavi boya yardımı ile tespit edilebilmektedir. Bu işlem, nükleer tıp hekimi, cerrah ve patolog tarafından yürütülen multidisipliner bir süreçtir (54).

National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP-32) geniş serilerde, SLND'nin güvenilirliğini ve doğruluğunu incelemiştir. Bu serilerde, SLN tespit oranı, ortalama %95 düzeyindedir. Yalancı negatiflik oranı ise % 8-10 arasında değişmektedir. Ancak, başarılı bir SLNB için, SLN tespit oranının %95'in üstünde, yalancı negatiflik oranının ise %5'in altında olması gerektiği kabul edilmektedir. American Society of Clinical Oncology'nin (ASCO), 2005 Erken Evre Meme Kanserinde SLNB Uygulama Kılavuzu'na göre, tümör boyutu küçük (T1 ve T2) ve palpabl aksiller lenf nodu ile uzak metastazı olmayan hastalarda, SLNB uygulaması gerekmektedir. Bununla birlikte, multisentrik tümörlerde, mastektomi yapılacak DKIS'larda, yaşlı veya obez hastalarda, daha önce eksizyonel biyopsi yapılanlarda, erkek hastalarda veya parasternal zincirin değerlendirilmesi amacıyla SLNB'nin uygulanabileceğini ancak verilerin henüz yetersiz olduğu bildirilmiştir. Bu kılavuzda, boyutu büyük (T3 ve T4) tümörlerde, inflamatuvar kanserlerde, hamilelikte, daha önce aksiller cerrahi girişim geçirmiş olanlarda, adjuvan KT ile RT almış olanlarda, onkolojik nedenler dışında meme operasyonu yapılmış olanlarda ve koruyucu cerrahi yapılacak DKIS'larda SLNB tavsiye edilmemekle birlikte literatür desteğinin yetersiz olduğunu vurgulanmaktadır (55).

İnflamatuvar tümörlerde, subdermal lenfatiklerin tümör ile obstrüksiyonu ve tümör embolileri ile dolu olması yalancı negatiflik oranını arttırmaktadır (56). Tümör boyutunun 5 cm'den büyük, deri ve göğüs duvarı invazyonunun saptandığı olgularda, SLNB başarı oranı düşmekte ve yalancı negatiflik oranı artmaktadır (56).

Multisentrik tümörlerde, tümör odağı birden fazla ve farklı noktada olduğu için, tümör yayılımının SLNB ile tesbiti, yakın zamana kadar önerilen bir yöntem değildi. Ancak son yıllarda bu hastalarda, intradermal veya subareolar enjeksiyon tekniği ile SLNB'de başarılı sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir (57).

Duktal karsinoma in situda aksiller metastaz olasılığının düşük olması nedeniyle, SLNB çoğunlukla gerekli görülmemektedir. Bununla beraber, özellikle tümör boyutunun büyük olduğu ve mastektomi düşünülen hastalarda SLNB yapılmalıdır (55).

Adjuvan KT, aksiller cerrahi ve aksillaya yönelik RT uygulanan hastalarda, SLN tesbitinde başarısızlık bildirilmiştir (58).

Minimal invaziv bir yöntem olmasına karşın SLNB'nin, çeşitli komplikasyonlara neden olduğu bildirilmiştir. Ancak, ALND ile yapılan karşılaştırmalarda komplikasyon oranlarının çok düşük olduğu görülmüştür. Schijven M. P. ve arkadaşları, 113 ALND ve 180 SLNB vakasını, uygulamanın yan etkileri yönünden karşılaştırmışlardır. Yazarlara göre SLNB, ALND'ye oranla daha az yakınma ve yan etkilere yol açmıştır. Omuz ve kolda ağrı, lenfödem, uyuşukluk, karıncalanma, kolda gerginlik ve hareketlerde kısıtlılık gibi yakınmalar, ortalama 5 kat daha az görülmüştür(59). Yakınmaların süresi bakımından SLNB ile ALND karşılaştırıldığında SLNB'de yakınmaların daha kısa sürdüğü gösterildi (59,60).

Sentinel lenf nodu biyopsisinin giderek aksiller disseksiyonunun yerini alması nedeniyle sentinel lenf nodu biyopsisi yapılan hastalarda, uzun dönem rekürens oranları ve yaşam süreleri çalışma odağı olmuştur. Literatürde, 30-60 aya kadar varan takiplerde, lokal rekürens oranları %0-3,6 arasında bildirilmektedir (61,62).

Sentinel lenf nodu biyopsisinin başarısını etkileyen faktörlerin başında 'deneyim' gelmektedir. Bir çok çalışma, deneyimin sentinel lenf nodunu saptamada başarıyı arttırdığını ve yalancı negatiflik oranını düşürdüğünü göstermektedir (63).

Yöntemin hızla gelişmesi, birçok değişik tekniğin ve prosedürün gelişmesine de yol açmıştır. Sentinel işaretleme için radyokolloid, mavi boya, enjeksiyon yerleri,

enjeksiyon zamanı, preoperatif lenfosintigrafi uygulaması gibi farklı yaklaşımlar tartışılmaktadır.

2.14.Mavi Boya

Mavi boya enjeksiyonu, operasyon esnasında cerrah tarafından, tümör alanındaki meme dokusuna, tercihen subkütan yoldan yapılmaktadır. Uygulaması basit bir yöntem olmakla birlikte cerrahın deneyimine bağlı olarak başarı oranı yükselmektedir. Mavi boyanın sentinel lenf nodunu tespit oranı radyokolloide oranla daha düşüktür. Mavi boya uygulamasının SLNB'deki başarı oranı ortalama %70-80 arasında bildirilmektedir (64,65). Bunun nedenleri arasında, çevre dokulara dağılımın fazla olması, ortam hemorajisi ve lenfatik sistemden hızla geçmesi sayılabilmektedir. İsosülfan mavisi, sentinel lenf nodunu göstermede metilen mavisine göre üstün olmakla birlikte, metilen mavisi düşük maliyeti ve alerjik reaksiyonların daha az görülmesi nedeni ile tercih edilmektedir. Bununla birlikte, mavi boyanın ciddi yan etkileri de bildirilmiştir. İsosülfan mavinin özellikle alerji yapma riski mevcuttur. Urtiker, döküntü, kaşıntı ve cilt nekrozu gibi yan etkiler %1 ile %3 arasında değişmektedir. Hipotansiyon ve nadir olarak da anaflaksi görülebilir. Mavi boya, kalıcı bir dövme etkisi bıraktığı için intradermal enjeksiyondan kaçınılmalıdır (66,67).

2.15. Radyokolloidler:

Lenf kanallarının ve nodlarının izlenmesi amacıyla yapılan lenfosintigrafilerde, çoğunluğu kolloidal yapıda olmak üzere pek çok radyofarmasötik kullanılmıştır (Tablo 6)(68).

Tablo 6. Lenfosintigrafide kullanılan radyofarmasötikler.

Radyokolloidler	**Partikül boyutu**
^{198}Au-	9-15 nm
^{99m}Tc-HSA Nanokolloid(nanoagrege)	10-80 nm
^{99m}Tc-HSA	2-3 nm
^{99m}Tc-sülfür kolloid	100-300 nm
^{99m}Tc- sülfür minikolloid	10 nm
^{99m}Tc- antimon sülfid kolloid	3-30 nm
^{99m}Tc- renyum kolloid	3-15 nm
^{99m}Tc- HSA mikrokolloid(mikroagrege)	200-1000 nm
^{99m}Tc- kalay fitat	in vivo kolloid formasyon

HSA: Human serum albumin

Radyokolloidlerin ortak özellikleri; partiküler yapıda olmaları ve boyutlarının belli aralıkta olmasıdır. Çok küçük ajanlar, enjeksiyon alanından sistemik dolaşıma hızla geçerken çok büyük ajanlar ise enjeksiyon alanında kalmaktadır. Lenfosintigrafi için ideal radyokolloid boyutlarının 1-100 nm (optimum <24 nm) aralığında olması gereklidir. Hızlı bir görüntüleme için genellikle küçük partiküller kullanılır. Bu küçük ajanlarla yapılan çalışmalarda, birden fazla 'aktif' non sentinel lenf nodu izlenmektedir. Büyük boyuttaki partiküllerle yapılan çalışmalarda ise lenf geçişi ve lenf düğümleri daha geç izlenirken, 'aktif' non sentinel lenf nodu daha az sayıda görülmektedir. Ayrıca, işaretlenen kolloid miktarı, aktif nodül sayısını etkilemektedir. Makrofajların fagositoz kapasitesinin üstüne çıkılmasıyla artan kolloid, diğer lenf nodları tarafından tutulabilmektedir (68). Lenfosintigrafi için ideal radyokolloid; homojen, uniform, küresel yapıda, partikülleri negatif yüklü ve in vivo ve in vitro ortamlarda topaklaşmayan özellikte olmalıdır. Partiküllerin negatif yüklü olması, doku aralığından hızla lenfatik sisteme geçişi sağlamaktadır (69).

Radyokolloidler, lenf nodlarında sinüsler boyunca uzanan makrofajlar tarafından fagosite edilmektedir. Bu durum, lenf nodlarının görüntülenmesine ve cerrahi olarak çıkarılmasına olanak sağlamaktadır. Ancak, tümör tarafından istila edilmiş lenf nodlarında, fagositoz yapacak normal doku kalmadığı için lenf nodları görüntülenememektedir (70).

Radyokolloidler makrofajlar tarafından, gerek negatif elektrik yükleri gerekse de opsonizasyon mekanizması üzerinden fagosite edilmektedir. Opsonizasyon, lenf sıvısı veya plazma içinde, radyokolloidlerin yüzeyinin, C3, C4b, C5, α ve β globülinlerle kaplanması sonucu geçekleşmektedir. Opsonize olan radyokolloidler, membran bağımlı reseptörlere tutunarak, makrofajlar tarafından hücre içine alınmaktadır. Bununla birlikte, elektriksel yük, antijenik özellik, partikül boyutu ve sayısı gibi faktörler fagositozu etkilemektedir (71,72).

Altın-198 (^{198} Au) lenfosintigrafide kullanılan ilk ajandır. Kolloidal yapıda olan bu ajanın boyutu 9-15 nm arasındadır. Uzun yarı ömrü (2,7 gün) ve beta emisyonu nedeniyle klinik kullanımdan kalkmıştır (73).

Lenfosintigrafide sık kullanılan radyokolloidler arasında, ^{99m} Tc -nanokolloid, ^{99m}Tc- sülfür kolloid ve ^{99m}Tc- antimoni sülfid kolloid sayılabilir.

Kimyasal ismi albümin nanoagregat olan ^{99m}Tc -nanokolloid, Avrupa'da yaygın olarak kullanılmaktadır. Albümin nanoagregat, %1'lik human serum albüminin (HSA) alkali (Ph:10.0) ortamda ısıtılması ile elde edilir. Oda sıcaklığında indirgenmiş Tc ile kolaylıkla işaretlenebilmektedir. Bağlanma etkinliği %95'in üzerinde olup, hazırlandıktan sonra ilk 6 saat içinde kullanılabilmektedir. Partikül boyutu 10-80 nm arasında değişmektedir. İntravenöz (IV) verildiğinde, hızla (yarı zaman 2,6 dakika) retiküloendotelyel sistem tarafından dolaşım sisteminden alınarak fagosite edilir. Kemik iliği uptake oranı %10-15 aralığında değişen nanokolloid diğer radyokolloidlere oranla kemik iliğinde daha fazla tutulmaktadır. Nanokolloid, subkütan veya intradermal verildiğinde ise hızla lenfatik sistem tarfından alınmaktadır. 24 saatlik lenfatik uptake, enjeksiyon dozunun %1-35'i arasında değişmektedir. Bununla birlikte, ortalama enjeksiyon miktarının %2,1'nin sentinel lenf nodunda tutulduğu bildirilmiştir. Sentinel lenf nodlarında aktivite miktarı, zaman içinde artarak en yüksek seviyeye 18. saatte ulaşmaktadır. Nanokolloidin lenf nodlarından atılımı yavaş olup, hareketle beraber artmaktadır. Akut toksisite izlenmemekle birlikte, hipersensitif kişilerde alerjik reaksiyonlara neden olabilmektedir. Birlikte kullanıldıkları elektrolitlerden, ilaçlardan ve kimyasallardan etkilenebilmektedir. Lokal anestetikler, lenfanjiografi için kullanılan iyotlu kontrastlar ve hyaluronidaz, nanokolloidin lenfatikler tarafından alınımını olumsuz etkilemektedir. SLN görüntülemesi için kullanılacak ^{99m}Tc-nanokolloid miktarı, 0,1-0,5 ml hacminde ve 0,8-2 mili Curie (mCi) aktivitede olmalıdır. Çocuk

dozu ise yetişkin dozunun yaklaşık %10'u kadar olmalıdır. Enjeksiyon sırasında, ağrıya neden olabileceğinden yavaş enjeksiyon yapılması uygundur. 10 mCi ^{99m} Tc nanokolloidin, IV verilmesi ile alınan yetişkin tüm vücut radyasyon dozu 5,2 miliSievert (mSv), kemik iliği dozu 5,5 miliGray (mGy)'dir. Karaciğer ve dalağın, 5 mCi kullanıldığında alacağı doz sırasıyla 13,7 ve 14,2 mGy'dir. 1 mCi subkütan verildiğinde enjeksiyon yeri 400-700 mGy, lenf nodları ise 22-27 mGy radyasyon almaktadır (Tablo 7) (74).

Tablo 7: ^{99m} Tc- nanokolloidin subkütan enjeksiyonu sonrası alınan radyasyon dozları.

	Absorbe edilen doz((µGy/MBq)
Enjeksiyon yeri	12000
Lenf nodu	590
Karaciğer	16
Mesane duvarı	9,7
Dalak	4,1
Kırmızı kemik iliği	5,7
Over	5,9
Testis	3,5
Tüm vücut	4,6

µGy; mikro Gray, MBq; Mega Becquerel

^{99m}Tc sülfür kolloid, Amerika Birleşik Devletlerin'de yaygın olarak kullanılmaktadır. Sülfür kolloid, jelatin, polijel veya manitol gibi bir stabilizörün içindeki tiosülfatın üzerine asidik perteknetatın eklenmesi ile elde edilir. Partiküllerin oluşması için 100 ^{0}C'de 5-10 dakika kaynatılması gerekmektedir. Hazırlama koşulları, partikül büyüklüğü üzerinde etkili olmakla birlikte, sülfür kolloidin filtre edilmediği durumda, ortalama partikül boyutu 100-1000 nm arasında değişmektedir. 0,1 µm çaplı filtreleme sonrası, partiküllerin % 90'ının 50 nm den daha küçük olduğu görülmüştür. Sülfür kolloid, doku aralığına enjeksiyonu sonrası, lenfatikler ve lenf nodları tarafından hızla alınır. Enjeksiyon alanında 13,9 saatlik bir yarı ömürde temizlenir. Filtre

edilmemiş sülfür kolloidin, sentinel lenf nodundaki uptake oranı enjeksiyon dozunun yaklaşık %0,5'idir (75).

^{99m}Tc antimoni sülfid kolloid, Avustralya'da yaygın olarak kullanılmaktadır. Antimoni sülfid, sıcak satüre sıvı hidrojen sülfid üzerine, potasyum antimoniltartratın yavaşça eklenmesi ile elde edilir. Perteknatatın kolloide bağlanma etkinliğini arttırmak amacı ile hiroklorik asit eklenerek 100 ^{0}C'de kaynatılması gereklidir. Doku aralıklarına verildiğinde lenfatik sistem tarafından hızla alınarak, 2-4 saate kadar sentinel lenf nodunda tutulabilmektedir (75).

Sentinel lenf nodunun, gama prob tarafından tesbitinde en önemli faktörlerden biri de lenf nodundaki aktivite miktarıdır. Tavşan deneyleri, partikül boyutunun küçülmesi ile SLN uptake'in arttığını göstermektedir (76).

Sülfür kolloid, nanokolloid ve HSA'nin karşılaştırılmasında, HSA'nın lenfatik geçişi en hızlı olmakla birlikte sentinal lenf nodu uptake'nin daha az olduğu gözlenmektedir. Sentinel lenf nodu/zemin oranı, sülfür kolloid ve nanokolloide oranla daha düşüktür. Ancak, radyokolloidler tarafından tespit edilen sentinel lenf nodu sayısının ise birbirine yakın olduğu bildirilmiştir (77).

Mavi boyaya oranla radyokolloidlerin alerjik reaksiyon yapma potansiyeli oldukça düşüktür. Fakat nadiren de olsa alerjik yakınmalara neden olabilirler. Özellikle organik kökenli olan radyokolloidlerin, ürtiker ve kaşıntıya neden olduğu bildirilmiştir (78).

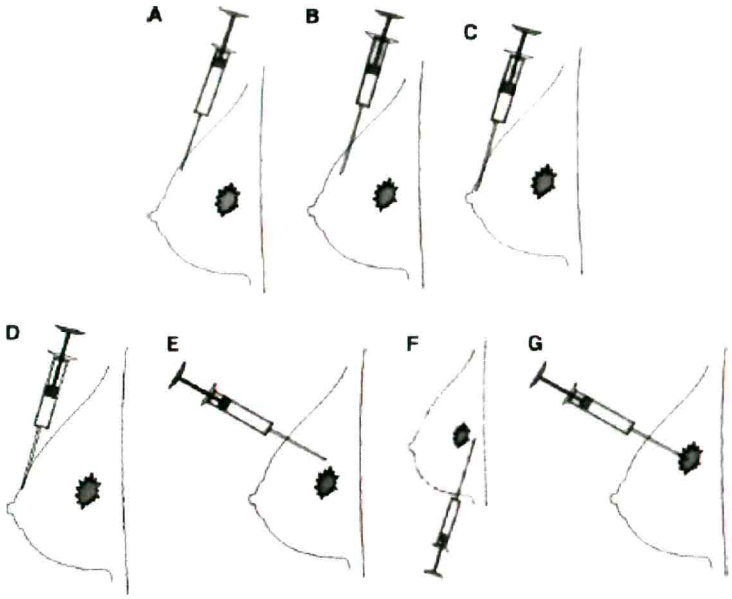
2.15.1. Radyokolloidin Enjeksiyon Teknikleri:

Sentinel lenf nodu tespiti amacıyla uygulanan radyokolloidin başarılı olması için, üç önemli etken bulunmaktadır; enjeksiyon tekniği, enjeksiyon hacmi ve aktivite miktarı.

Meme kanserinde SLN uygulaması üzerine en çok tartışılan konu, enjeksiyon tekniği olmuştur. Bunun nedeni, tümörün yayıldığı bölgesel lenf nodlarının bilinmesine karşın, hangi lenfatik yol üzerinden yayıldığının tam olarak anlaşılamamasıdır. Bugüne kadar, meme kanserinde birçok enjeksiyon tekniği uygulanmıştır (Şekil 8)(79).

Genel olarak, meme dokusuna uygulanan enjeksiyonlar, 'derin' ve 'yüzeyel' enjeksiyonlar şeklinde iki grup altında incenebilir;

Derin enjeksiyonlar intratümöral, peritümöral ve subtümöral olarak uygulanmaktadır. İlk uygulanan tekniklerden biri olan intratümöral teknik, tümörün kendi ortamındaki lenfatik akımın kullanılması esasına dayanmaktadır. Enjeksiyon, doğrudan tümör içine yapılmaktadır. Optimal görüntüleme elde etmek için derin enjeksiyonda, yüksek radyokolloid hacminin (1-5ml) ve aktivitesinin (1-10mCi) olması gereklidir. Bunun nedenleri arasında, tümörün kendi lenfatik sisteminin olmaması ve çevre dokulardaki lenfatik sistemi değiştirmesi sayılabilir. Bununla birlikte, yüksek hacim ve aktivite teknik problemlere yol açmaktadır. Yüksek aktivite radyoaktif saçılmaya neden olarak, gama probun etkinliğini düşürmektedir. Yüksek hacim nedeniyle doku aralığında oluşan basınç artışı, radyokolloidin farklı lenfatik yollara girmesine ve sonuçta non-sentinel lenf nodlarının sayısının artmasına neden olmaktadır. Ayrıca sentinel lenf nodları, oldukça uzun sürede ortaya çıkmaktadır.



Şekil 8. Meme dokusuna SLN tespiti amacıyla yapılan enjeksiyon teknikleri. *A:*intradermal, *B:*subdermal, *C:*subareolar, *D:*periareolar, *E:*peritümöral, *F:*subtümöral, *G:*intratümöral

Tümör boyutunun küçük olduğu durumlarda, intratümöral enjeksiyonun uygulanması oldukça güçtür. Tümör içine enjeksiyon, diğer alanlara tümör ekim riskini ortaya çıkarmaktadır. Fakat tümör dokusu ve çevresi operasyon sırasında alındığı için, bu durum pratikte önemli bir sorun oluşturmamaktadır. İntratümöral enjeksiyon

tekniğinde, SLN tespit oranlarının düşük olduğu görülmüştür. Ancak Omgo ve arkadaşları, intratümöral enjeksiyon sonrası SLN tespitinde başarı oranını % 97 olarak bildirmişlerdir. Bu başarıyı, tümör içinde lenfatiklerin olmamasına karşın, radyokolloidin yüksek hacmi sayesinde doku aralığında oluşan basıncın, partiküllerin lenfatik sisteme geçişini kolaylaştırdığı şeklinde açıklamışlardır (79,80).

Peritümöral enjeksiyonun gerekçesini, tümörün, normal çevre dokudaki lenfatikler aracılığıyla yayıldığı hipotezi oluşturmaktadır. Doku aralığına dökülen tümör hücreleri normal lenfatikler tarafından alınmakta ve bölgesel lenf nodlarına götürülmektedir. Peritümöral enjeksiyon, tümör çevresinde 4 kadrana ve tümörün 0,5 cm uzağındaki normal doku içine yapılmaktadır. Bu nedenle, yüksek aktivite ve hacim gerekmemektedir. Ortalama 0,5-1 ml hacminde, 0,2-0,5 mCi radyokolloid yeterli olmaktadır. Peritümöral enjeksiyonda sentinel lenf nodları, intratümöral enjeksiyona oranla daha kısa sürede ortaya çıkmaktadır. Aktivite miktarı, intratümöral enjeksiyona oranla daha az olmakla birlikte, enjeksiyon parankim içine yapıldığından dolayı radyoaktif saçılma gama prob kullanımında, dezavantaj yaratmaktadır. Peritümöral enjeksiyonun, sentinel lenf nodu tespit oranı %70-95 aralığında değişmektedir. Roumen, 83 hasta üzerinde, Krag ise 443 hasta üzerinde peritümöral sülfür kolloid enjeksiyonu yaparak, sentinel lenf nodu tespit oranını sırasıyla %68 ve %93 olarak bildirmişlerdir. Peritümöral enjeksiyon başarı oranının, yaşlı, şişman ve tümör boyutunun küçük olduğu hastalarda daha düşük olduğu bildirilmiştir.Yaşla birlikte, meme dokusunda lenfatik akım yavaşlamaktadır. Tümör boyutunun küçük olduğu hastalarda, tümör çevresini belirlemek oldukça zor olduğundan, enjeksiyon optimal olarak yapılamamaktadır. Ayrıca peritümöral enjeksiyon uygulamalarının yaklaşık olarak %20-30'unda, çoğunluğu parasternal lenf nodları olmak üzere aksilla dışında lenf nodlarının izlendiği bildirilmiştir (81, 82).

Yüzeyel enjeksiyonlar, intradermal, subdermal, periareolar ve subareolar olarak uygulanmaktadır.

İntradermal enjeksiyon, 'memenin, üzerindeki deri ile birlikte biyolojik bir bütün olduğu ve ortak lenfatik yol kullandığı' görüşü temelinde şekillenmiştir. Meme dokusunun herhangi bir noktasında başlayan lenfatik sistemin, mutlaka subdermal plaksusa uğrayacağı varsayımı, tekniğin gerekçesini oluşturmaktadır. Yapılan araştırmalar, meme derisinin lenfatik ağ bakımından parankime oranla daha zengin

olduğunu ortaya koymuştur. İntradermal enjeksiyon, 0,1-0,3 ml hacmindeki 0,2-0,5 mCi radyokolloidin deri içine verilmesi ile gerçekleştirilir. Radyokolloid, lenfatik kanallar tarafından hızla alınmakta ve yaklaşık 20-30 dk içinde lenf nodları görüntülenmektedir. Tekniğin, sentinel lenf nodlarını saptamada, yüksek başarı gösterdiği bir çok çalışma bildirilmiştir. Lin K. ve arkadaşları, 180 hasta üzerinde intradermal ve peritümöral enjeksiyon tekniğini karşılaştırmıştır. Sentinel lenf nodu tespit oranı, peritümöral ve intradermal enjeksiyon için sırasıyla %78 ve %97 olarak bulunmuştur. McMasters K. ve arkadaşları ise 2206 hastayı kapsayan çok merkezli bir çalışmada, peritümöral ve intradermal enjeksiyon tekniğini karşılaştırmış ve başarı oranlarını sırasıyla %89 ve %98 olarak bulmuştur. İntradermal enjeksiyonun bu derece başarılı olmasının nedenleri arasında, derinin lenfatik ağ açısından zengin oluşu, uygulamanın çok kolay ve hızlı olması, fazla deneyim gerektirmemesi, radyoaktif saçılmanın diğer enjeksiyonlara oranla daha az olması ve yüzeyel lenfatiklerin görüntülenerek gerçek sentinel lenf noduna ulaşılabilmesi sayılabilir. Bu teknikte, parasternal lenf nodları nadiren izlenebilmektedir. Tekniğin dezavantajları arasında, aktif lenf nodu sayısının fazla olması nedeniyle, gerçek sentinel lenf nodunun tespit edilememesi sayılabilir (83,84).

Subkütan enjeksiyon, intradermal enjeksiyon ile benzer bir uygulama olup sonuçları açısından da benzerdir. Mirzaei ve arkadaşları, subkütan enjeksiyon yaparak SLN tespit oranını, radyokolloid için %95 ve mavi boya için %82 olarak bildirmişlerdir. Subdermal enjeksiyon, 0,1-0,3 ml hacmindeki 0,2-0,5 mCi radyokolloidin, deri altına verilmesi ile gerçekleştirilir (85).

Subareolar veya periareolar enjeksiyon, 'meme lenfatikleri sentripedal olarak Sapey'in subareolar pleksusunda toplanmaktadır' hipotezine uygun olarak geliştirilen bir tekniktir. Daha çok mavi boya enjeksiyonu ile yapılan çalışmalar mevcuttur. Reitsamer ve arkadaşları, periareolar ve periareolar+subdermal enjeksiyon tekniğini karşılaştırdılar. SLN tespit oranlarını, sırasıyla %98,3 ve %90,5 olarak bildirdiler (86,87).

Sentinel lenf nodunu tespitte, tek başına hiçbir enjeksiyon tekniği yüzde yüz başarılı olamadığından, başarı oranını arttırmak ve parasternal zinciri görüntülemek amacıyla kombine enjeksiyon teknikleri uygulanmaktadır. Kombine enjeksiyon teknikleri arasında peritümöral+intradermal, intraparankimal+subdermal, periareolar+subdermal sayılabilir. En sık uygulanan kombine enjeksiyon yöntemi,

peritümöral+intradermal enjeksiyondur. Cox ve arkadaşları, kombine enjeksiyon yaparak, sentinel lenf nodu tespit oranını %96-98 arasında bildirmişlerdir (88).

2.16. Gama prob

İntraoperatif kullanılan gama problar radyofarmasötikler ile işaretlenmiş dokulardan yayılan gama ışınlarını ölçen, bunları sayısal veri ve sesli sinyallere dönüştüren görüntüsüz radyasyon dedektörleridir. Gama prob, dedektör ve kontrol ünitesinden oluşur. Dedektör sintilasyon dedektörü olup Talyumla aktive edilmiş sodyum iodid (NaI) kristali içerir. Kristal tarafından saptanan gama fotonları foton çoğaltıcı tüplerden geçtikten sonra, kontrol ünitesi tarafından sayısal görüntü ve sesli sinyallere dönüştürülür. Deteksiyonun duyarlılığı, dedektör alanı ve radyasyon alanının uzaklığıyla ilgilidir. İkisi arasındaki uzaklık arttıkça, uzaklığın karesi ile orantılı olarak detekte edilen sayım miktarı azalır (89). Gama probun ilk kullanımı 1960 yılında Willam G. Myers ile başlamıştır. Sonrasında kullanılan radyofarmosötiğin tipine göre farklı prob uçları üretilmesiyle beraber kolon kanseri, malign melanom ve meme kanserinde SLN cerrahisinde, paratiroid adenomu, feokromositoma, paraganglioma ve osteoid osteoma nidusunu saptamada kullanılmaya başlanmıştır (90).

2.17. Aksiller Evrelemede Kullanılan Diğer Nükleer Tıp Yöntemleri

2.17.1. Radyoaktif madde ile lezyon lokalizasyonu

Son yıllarda tarama mamografilerinin yaygın bir şekilde kullanılmaya başlanması ve kadınların periyodik muayeneler yaptırması konusunda bilinçlenmesi, nonpalpabl meme lezyonlarının sayısında artışla sonuçlanmıştır. Bu lezyonların preoperatif lokalizasyonunda şimdiye kadar tel ile işaretleme, karbon lokalizasyonu, cilt izdüşümünü işaretleme, intraoperatif ultrason gibi teknikler tanımlanmıştır (91). Günümüzde nonpalpabl lezyonların lokalizasyonunda kullanılan standart teknik tel ile işaretleme tekniğidir. Tel ile işaretleme etkili olmasına rağmen bazı dezavantajları vardır. Bunlardan biri tel giriş yerinin cerrah için ideal insizyon yerine uzak bir yerden olmasıdır. Bunun sonucu olarak cerrahın geniş bir alanda diseksiyon yapması gerekebilir. Diğer dezavantajları arasında; dens memelerde tel yerleştirmenin zor olması, telin kayması, hasta için verdiği rahatsızlık, pnömotoraks sayılabilir. Bununla

beraber tel lokalizasyonunda en önemli dezavantaj olarak bazı çalışmalarda biyopsi kavitesinde rezidüel tümörün kalması sayılabilir (92).

"Radioguided occult lesion localisation (ROLL)" nonpalpabl meme lezyonlarının lokalizasyon ve eksizyonunda tanımlanan yeni bir metoddur. İlk olarak İtalya□da European Institute of Oncology□de Paganelli ve arkadaşları tarafından 1997'de tanımlanmıştır (92). Bu yöntem, cerrahiden bir gün önce, lezyon mamografide görülüyorsa sterotaksik olarak, ultrasonda gözüküyorsa ultrason rehberliğinde iğne ile lezyon içine 0,3-0,5 ml serum fizyolojik içindeki 1-1,5 mCi ^{99m}Tc ile bağlanmış dekstran ya da human albumin verilerek uygulanır. Uygulama, eşzamanlı SLN biyopsisi ile birlikte yapıldığında SNOLL olarak adlandırılmaktadır.

2.17.2 SPECT/BT

Single Photon Emission Computed Tomography /BT fonksiyonel ve anatomik hasta bilgilerini tek bir görüntüde yakalayabilen hibrit görüntüleme tekniğidir. Günümüz modern nükleer tıp teknolojisinin son ürünlerinden biri olup SPECT ve BT birleştirilmiştir. Öndeki *gantry* SPECT, arkadaki *gantry* BT' dir. Hasta masası her iki sistemde ortak olup tamamen bilgisayar kontrollüdür. Çekimlerde hastanın üzerindeki aktivite BT görüntülerini etkilemez. Bu nedenle önce SPECT veya BT çekimi alınabilir. Çekimler ayrı ayrı bilgisayar hafızasına kaydedilir. Sonra BT görüntülerinden elde edilen atenuasyon düzeltme katsayıları SPECT görüntülerine uygulanır. Daha sonra düzeltilmiş SPECT görüntüleri ile BT görüntüleri üst üste çakıştırılır. Bu çakıştırma işlemine füzyon denir. SPECT görüntülerinde sintigrafik ayrımı yapılamayan organın füzyon görüntülerinde ayırımı daha kolay ve daha doğru yapılmaktadır.

Single Photon Emission Computed Tomography /BT, 1989'da Amerika Birleşik Devletleri'nde kullanılmaya başlanmış, Avrupa'da kullanımı 2001 yılında olmuştur. Bu yıllarda Amerika ve Avrupa' da PET/BT kullanımı çok yaygınlaşmıştı. Fakat PET/BT tetkikinin hem pahalı oluşu, hem de hastaya bir uygulamada 20-25 mSV gibi nisbeten yüksek radyasyon dozu verilmesi nedeniyle SPECT/BT' nin bu yöndeki avantajları tartışılmaya başlandı. Uygulamaya geçildikten sonra SPECT/BT'de düşük enerjili radyonüklidler kullanıldığı için radyasyon korunmasının daha kolay, görüntülerde proses olanaklarının daha fazla olduğu görüldü (93).

2.17.3. PET/BT

^{18}F-Fluorodeoksiglukoz (FDG) PET kanser hücrelerinin glikoz metabolizmasını gösteren bir görüntüleme yöntemidir. ^{18}F -FDG hücreye glikoz gibi girer ve hekzokinaz enzimi ile fluorodeoksiglikoz-6-fosfata dönüşür ve bu basamaktan sonra metabolize olmadan hücrede tutulur. Kanser hücresinde normal dokuya göre glikoz metabolizması artmış olup glikoz transporter (GLUT) overekspresyonu ve hekzokinaz aktivasyonu olur. Meme kanserinde ^{18}F-FDG tutulumu tümör boyutu ve histolojik grade ile yakından ilişkilidir. ^{18}F-FDG-PET son yılllarda BT ile birleştirilerek daha ayrıntılı anatomik lokalizasyon hedeflenmiştir (94). ^{18}F -FDG PET/BT'nin erken evre meme kanserinde aksiller evrelemede değeri SLN biyopsisine göre oldukça düşük olup lokal ileri evre hastalarda aksiller evreleme, tedaviye yanıt, nüks ve metastatik yayılımı belirlemek amacıyla kullanılmaktadır (95). Çapı 1 cm'den küçük tümörlerde duyarlılık %57 iken 1 cm'den büyüklerde %90'ı geçer. Düşük grade ve tubuler karsinom gibi iyi differansiye tümörlerde FDG tutulumu azalır (94).

2.18. SLN Biyopsisinde Başarıyı Etkileyen Faktörler

Son yıllarda yapılan çok hasta gruplu çalışmalarda meme kanserinde sentinel lenf nodunu saptamadaki başarı oranı %66-99 arasında değişmektedir (96,97). Mavi boya, lenfosintigrafi ve cerrahi gama prob yöntemleri bir arada kullanıldığında, yöntemlerin tek başına uygulanmasına göre daha başarılı sonuçlar alınmıştır (97). SLN biopsisinin başarısını etkileyen faktörler teknik ve hasta ile ilgili faktörler olmak üzere ikiye ayrılabilirler. Lenfatik haritamada: kullanılan ajan, radyofarmasötiğin çapı, enjeksiyon yeri, enjeksiyon ve görüntülenme arası zamanın, tanısal biyopsi ile lenfatik haritalama arasındaki zaman, biyopsi tipi, çıkarılan lenf nodu sayısı ve görüntüleme protokolu başarıyı etkileyen teknik faktörler arasındadır (98).

Pritsivelis ve arkadaşları biyopsi ve lenfatik haritalama arasındaki sürenin kısa olduğu hastalarda; biyopsi sonrası oluşan inflamatuvar yanıt, ödem ve hematomun lenfatik drenajı olumsuz yönde etkilediğini göstermişlerdir (99). Pelosi ve arkadaşları, tümörün üst dış kadran yerleşimli olduğu hastalarda, peritümoral enjeksiyon sonrası "shine through" etkisi nedeniyle sentinel lenf nodunu saptamanın zorluğuna işaret etmiştir (100). Peritümoral enjeksiyon tekniğinde tümör aksillaya yaklaştıkça, enjeksiyon alanının yüksek radyoaktivitesi nedeniyle, aksiller lenf nodu deteksiyonu

saçılım nedeniyle güçleşeceğinden, bu hastalarda periaerolar enjeksiyon tekniği tercih edilmelidir (99). Mc Master ve arkadaşları meme cildinin zengin lenfatik ağı nedeniyle peritümoral enjeksiyon tekniği ile karşılatırıldığında, intradermal enjeksiyon tekniği ile saptanan lenf nodlarında daha fazla radyoaktivite saptamışlardır(101) Pelosi ve arkadaşları ise (100) memenin tüm lenfatiğinin periareolar pleksusa drene olması nedeniyle periareolar enjeksiyon tekniğinin haritalama başarısını artırdığını savunmuşlardır. Literatürde mavi boya kullanılarak lenf nodu saptama oranı %65-93, lenfosintigrafi ve gama prob kullanılarak % 94-98, yanlış negatiflik saptama oranı olarak da mavi boya kullanımında %0-12, lenfosintigrafi kullanımında %2,3-4,7 olarak bildirilmektedir (102).

Günümüzde ideal yöntemlerle bile sonuçlar her zaman %100 olmamaktadır. SLN'nin metastazla işgal edilip lenfosintigrafide görülmemesi bir örnektir, hatta tümör pozitif lenf nodlarının sayısının bile haritalama başarısını etkilediği ortaya çıkmıştır (103). Bir başka sorun da sentinel lenf nodunun aksillada değil parasternal gibi aksilla dışında bir yatakta oluşudur. Metastaz ya da herhangi bir nedenle normal lenf yolları tıkanmışsa alternatif lenf akımı ortaya çıktığında böyle bir sonuç oluşabilir. Günümüzde parasternal lenf nodu örneklemesi yapılmasa da örnekleme yapılan merkezlerde parasternal lenf noduna metastaz sıklığı %1,3 olarak bildirilmiştir (103,104). Aksilladaki sentinel lenf nodunun saptanma başarısını etkileyen diğer etkenler ise hasta yaşı ve vücut kitle indeksidir. 1356 hasta üzerinde yapılan çalışmada vücut kitle indeksinde her bir ünite ve her bir yıl yaş artışının SLN haritalama başarısını %0,05 oranında düşürdüğü belirtilmiştir (105). Cox ve arkadaşları genç kadınlarla karşılaştırıldığında, ileri yaş (50y>) kadınlarda saptanan lenf nodunun düşük oranda radyoaktivite içerdiğini bildirmişlerdir. İleri yaşta doku turgorundaki azalmanın lenfatik basıncı düşürdüğü ve bu nedenle de lenf noduna gelen haritalama ajanlarının miktarının azaldığı dikkati çekmiştir. (88,105,106) Aynı araştırmacılar vücut kitle indeksi (VKİ) >30 obez kadınlarda lenf noduna haritalama ajanı rahatlıkla gelse bile lenf nodunun azalmış sinuzoidal alan nedeniyle, haritalama ajanınını yeterince konsantre etmediğini saptamışlardır. Obez kadınlarda lenf nodlarında gelişen yağlı dejenerasyonun, haritalama ajanını konsantre etme kapasitesinde düşmeye neden olduğu saptanmıştır (105). İleri yaş ve VKİ'ndeki artışın ikisinin birlikteliği lenf nodu haritalama başarısını %12 oranında düşürmektedir (105). Özetle radyokolloid ve mavi boyayı birlikte

kullanmak, yüzeyel ve derin enjeksiyon tekniklerini birlikte kullanmak, birden fazla lenf nodunu çıkarmak, enjeksiyon lokalizasyonunu tümörün yerine göre belirlemek haritalama başarısını artıran ve aynı zamanda da yalnış negatiflik oranını düşüren faktörlerdir.

2.19. Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi Kontraendikasyonları

Sentinel lenf nodu biyopsisinin yapılıp yapılamayacağı, her hasta için ayrı düşünülmesi gereken bir konu ise de son karar, hastanın bu uygulamadan göreceği fayda- zarar ilişkisine göre verilir. Lokal ileri evre, T3 ve T4 tümör (>5cm), aksillada palpable lenf nodu, inflamatuvar meme kanseri, geçirilmiş non-onkolojik meme ya da aksilla cerrahisi, hamilelik, konservatif meme cerrahisi yapılacak DKIS varlığında hastaların SLN biyopsisinden fayda görmeyeceği düşünülmektedir (107).

2.20. Sentinel Lenf Nodu Biyopsisinde Radyasyon Güvenliği

Sentinel lenf nodu uygulamalarında ilişkili sağlık personelinin (cerrah, nükleer tıp uzmanı, patolog, anestezist, hemsire) radyasyona maruz kalma dozunun güvenlik sınırını aşmadığını bildiren çalısmalar vardır (108). Verilen dozun çok düsük olması (0,1–1,0 mCi) ve kullanılan radyonüklidin yarılanma ömrünün kısa olması (^{99m}Tc için 6 saat) göz önüne alındığında, radyasyon açısından maruz kalınan doz ortalama 10,2 miliremdir. Operasyon odasındaki diğer personelin (anastezist, hemsire) ve patoloğun maruz kaldığı doz ise yaklaşık bu dozun %5"i kadardır (108). Özetle bir cerrahın yıllık müsaade edilen radyasyon güvenlik limitini geçmesi için yılda 5000' den daha fazla SLN biyopsisi yapması gerekmektedir (10). Bir başka hesaplama ile primer cerrah yılda 2.190 saat, hemşire 33.333 saat ve patolog 14.705 saat SLN biyopsisinde çalışabilir (108).

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıbbi Araştırma Etik Komisyonunun11-06-2010 tarih ve 70 sayılı onayını takiben Ondokuz Mayıs Üniversitesi Nükleer Tıp Ana Bilim Dalında 41 erken evre meme kanserli kadın hastaya preoperatif sentinel lenf nodu ve lenfatik haritalama çalışması yapıldı. Eksizyonel ya da insizyonel biyopsi ile invazif T1 / T2 ve klinik N0 meme kanseri ya da DKIS tanısını almış hastalar çalışmaya dahil edildi. Klinik olarak aksillası pozitif olanlar ya da uzak metastaz saptanan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Tüm olguların yaşı, tümör tipi ve yerleşimi, lenfosintigrafik haritalama ile saptanan aksiller ya da aksilla dışı lenf nodları, enjeksiyon yeri ve enjeksiyon şekli kaydedildi.

Partikül boyutu 100 nm'den küçük, renyum kolloid partikülleri içeren liyofilize kite (Nanocis, İBA Molecular) 2 ml hacminde 740 MBq (20 mCi) ^{99m}Tc perteknetat içeren serum fizyolojik eklendi. Kaynamakta olan su içerisinde 20 dakika bekletildikten ve uygulama için uygun ısıya düştükten sonra tümörün bulunduğu kadrana periareoler olarak 0,2-0,5 ml hacminde (18,5 MBq), intradermal olarak insülin enjektörü ile uygulandı.

Radyokolloidin enjeksiyonunu takiben düşük enerji yüksek rezolüsyon kolimatör takılı çift detektörlü Siemens Symbia True Point SPECT/BT cihazı ile supin pozisyonda dinamik (140±%10 keV, 128x128 matriks üzerine her biri 10 sn olmak üzere 10 dk süreyle toplam 60 görüntü), anterior ve sağ/sol lateral statik (140±%10 keV, 256x256 matriks üzerine 2'şer dk) alındı. Takiben her iki aksillayı ve bilateral meme dokusunu içerecek şekilde, kollar yukarda olarak SPECT/BT (140±%10 keV, 128x128 matriks, 360°, her biri 30 sn olamak üzere toplam 64 projeksiyon; 17 mas, 130 kV, 5 mm kesit kalınlığı) çekildi. Rekonstriksiyon iteratif (flash 3D) yöntemle (4 subset, 8 iterasyon) yapıldı. Atenuasyon ve *scatter* düzeltmesi uygulandı.

Dinamik ve statik görüntüler ile transaksiyel, koronal ve sagittal kesitlerde SPECT/BT görüntüleri görsel olarak değerlendirildi. Dinamik görüntülerde aksillada izlenen ilk lenf nodu ile statik ve SPECT/BT görüntülerinde saptanan diğer lenf nodları kaydedildi. Dinamik, statik ve SPECT/BT çalışmalarında lenf nodları aksiller ve ekstraaksiller olarak kaydedildi. SPECT/BT çalışmasında aksiller lenf nodları seviye

1(pektoralis minor kası laterali), seviye 2 (pektoralis minor kası posterioru) ve seviye 3 (pektoralis minor kası mediali) olarak ayrıca kaydedildi.

Elde edilen planar ve tomografik kesitler ile preoperatif olarak gösterilen lenf nodları intraoperatif olarak gama prob ve mavi boya enjeksiyon yöntemi ile saptanarak histopatolojik değerlendirme için çıkarıldı.

İstatistiksel değerlendirme: Anterior, lateral ve SPECT/BT'de saptanan lenf nodları Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı ve değerler ortanca (minimum-maksimum) olarak gösterildi. $P<0,05$ anlamlı olarak kabul edildi. Hasta yaşları grup değeri ortalama±standart sapma olarak gösterildi.

4. BULGULAR

Erken evre meme kanserli (T1, T2), 27-80 yaşları arasındaki (51,7±13,2) 41 kadın hastaya lenfatik haritalama ve SLN amacıyla preoperatif olarak lenfosintigrafi yapıldı. Hastaların 18'inde sağ memede (16'sı üst dış kadran, 1'i üst iç kadran, 1'i retroareolar), 23'ünde sol memede (14'ü üst dış kadran, 3'ü alt dış kadran, 4'ü üst iç kadran, 2'si alt iç kadran) lokalize tümör vardı. Hastaların 39'unda invazif duktal karsinom, 1'inde duktal karsinoma in situ ve 1'inde lobüler karsinom histopatolojik olarak saptandı (Tablo 8).

Çalışmamızda 41 hastanın 40'ında lenfosintigrafide lenf nodları saptandı (%97,5). Planar görüntülerde 37/41 hastada (%90,2) lenf nodu izlendi. Dinamik anterior görüntülerde meme bölgesini drene eden ilk lenf nodu olarak 30/41 hastada 38 lenf nodu saptandı. Dinamik anterior görüntülerde 7 hastada (%18) (birinde 3, diğerleri 2'şer adet) birden fazla sentinel lenf nodu vardı. Planar anterior görüntülerde 30 hastada 68 lenf nodu (ortanca:2, minumun 0-maksimum 5), lateral görüntülerde 34 hastada 71 lenf nodu (ortanca:2, minumun 0-maksimum 5) ve SPECT/BT'de 40 hastada 113 lenf nodu (ortanca:3, minumun 0-maksimum 6) izlendi (Tablo 9). Ant ve lateral görüntülerde saptanan lenf nodları arasında anlamlı farklılık ($p>0,05$) saptanmazken, anterior ile SPECT/BT ve lateral ile SPECT/BT'de saptanan lenf nodları arasında yapılan karşılaştırmalarda anlamlı fark ($p<0,05$) vardı.

Hastaların 11'inde enjeksiyon alanındaki saçılma (n=6) ya da enjeksiyon alanı ile superpozisyon (n=5) nedeniyle anterior planar görüntülerde izlenmeyen 16 lenf nodu lateral planar görüntülerde tespit edildi. Bu hastaların 6'sında anterior görüntülerde lenf nodu izlenmezken lateral görüntülerde 5/6'inde 1'er adet, 1/6'inde üç adet lenf nodu görüntülendi (Resim 1).

Hastaların 7/41'inde anterior görüntülerde izlenen 13 lenf nodu lateral görüntülerde saptanmadı(Resim 2). Bunların 4'ünde lenf nodları superpozisyon nedeniyle izlenmezken, üçünde anteriorda izlenen lenf nodlarının SPECT/BT'de lenfatik kanal olduğu görüldü

Single Photon Emission Computed Tomography /BT incelemede 40/41 (%97,5) hastada toplam 113 lenf nodu görüntülendi. Bunlardan 83'ü (%74) seviye 1'de, 20'si (%18) seviye 2'de, 8'i (%7) seviye 3'deydi. Aksilla dışında ise 1'er adet parasternal (%0,5) ve intramamaryan (%0,5) lenf nodu saptandı (Resim 3,4). Anterior ve lateral

görüntülerde bir hastada sıcak alan şeklinde izlenen 2 odağın cilt kontaminasyonundan kaynaklanan yanlış pozitif tutulum alanı olduğu SPECT/BT görüntüleriyle ayırt edilebildi (Resim 5). Planarda hiç lenf nodu görüntülenemeyen 4 hastanın 3'ünde (%75) SPECT/BT'de birden fazla lenf nodu tesbit edildi (Resim 6) (Tablo 10). Bu 3 hastanın 2'sinde histopatolojik incelemede metastaz saptandı. Hastaların 19/41'inde (%46) planarda saptanmayan 34 lenf nodu görüntülendi (Tablo 11). Üç hastada SPECT/BT, planar görüntülerde izlenen bazı lenf nodlarının lenfatik kanal olduğunu gösterdi (Resim 7). Yalnız bir hastada (%2,4) planar ve SPECT/BT görüntülemede hiç lenf nodu izlenmedi. Aksilla dışı drenaj yalnız iki hastada (%4,8) izlendi. Bunlardan biri planar anterior görüntülerde de izlenen parasternal, diğeri lateral görüntüde de saptanan intramamaryan lenf noduydu.

Tablo 8. Hasta özellikleri

Hasta özellikleri	**Hasta sayısı (n=41)**	**%**
Yaş(yıl)		
<50	20	%46
>50	21	%54
Tümör tarafı		
Sağ	18	%43
Sol	23	%57
Tümör yeri		
Retroareolar	1	%3
Üst dış kadran	30	%73
Alt dış kadran	3	%7
Üst iç kadran	5	%12
Alt İç kadran	2	%5
Tümör tipi		
Duktal	39	%95,1
DKIS	1	%2,4
Lobuler	1	%2,4

Tablo 9. Lenfatik haritalama çalışmalarında lenf nodlarının tümör lokalizasyonuna göre dağılımı.

Tümör	Anterior		Lateral		SPECT/BT			
lokalizasyonu	Aksiller	AD	Aksiller	AD	Seviye 1	Seviye 2	Seviye 3	AD
ÜDK	44	1	51	1	62	14	7	1
ADK	4	0	4	0	3	1	0	0
ÜİK	11	1	9	0	12	3	0	1
AİK	5	0	4	0	5	1	0	0
RA	2	0	2	0	1	1	1	0
Toplam	66	2	70	1	83	20	8	2
	68		**71**			**113**		

ÜDK; Üst dış kadran, ADK; Alt dış kadran, ÜİK; Üst iç kadran, AİK; Alt iç kadran, RA; Retroareolar, AD; Aksilla dışı

Tablo 10. Planar görüntülerde lenf nodu saptanmayan olgularda intraoperatif ve histopatolojik bulgular.

Hasta	SPECT	Mavi boya	Gama prob aktivitesi	Cerrahi girişim	Patoloji (malignite)
NE	+	+	+	SLND	negatif
YD	+	-	+	ALND	pozitif
SM	+	-	+	ALND	pozitif
LÖ	-	-	+	SLND	negatif

Tablo 11. Planar ve SPECT çalışmalarında saptanan lenf nodlarının tümör lokalizasyonuna ve izlendiği çalışmaya göre dağılımı.

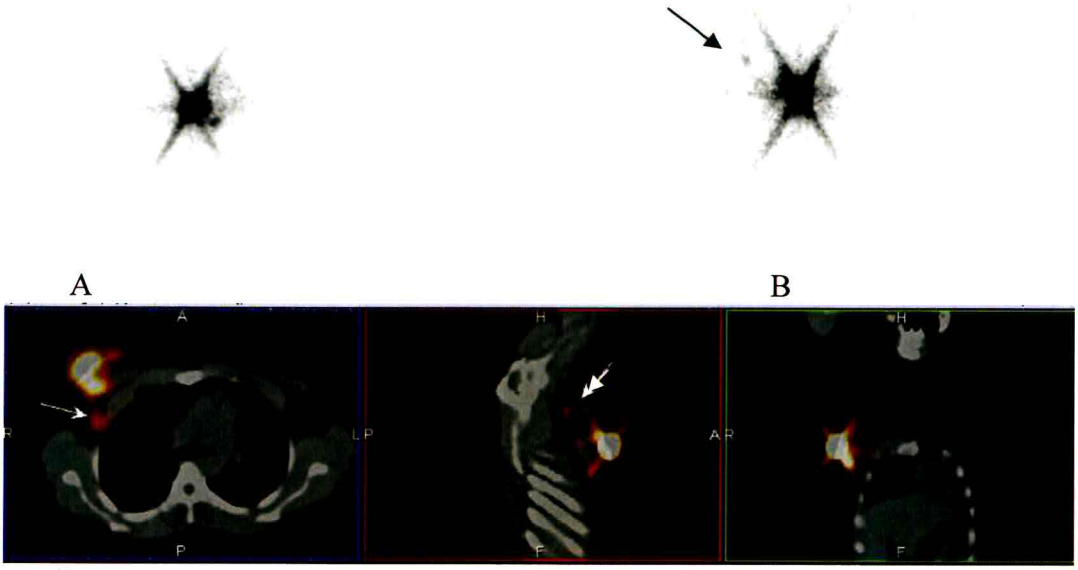
	ÜDK	ADK	ÜİK	AİK	RA	Toplam
PLANAR	57	2	13	5	2	**79**
Ant	45	4	12	5	2	**68**
Lat	52	4	9	4	2	**71**
Ant ve Lat[1]	37	4	8	4	2	**55**
Yalnız ANT[2]	8	0	4	1	0	**13**
Yalnız Lat[3]	15	0	1	0	0	**16**
SPECT/BT	84	4	16	6	3	**113**
Yalnız SPECT[2]	27	2	3	1	1	**34**
SPECT ve Planar[1]	57	2	13	5	2	**79**

ÜDK; Üst dış kadran, ADK; Alt dış kadran, ÜİK; Üst iç kadran, AİK; Alt iç kadran, RA; Retroareolar

[1]Ant ve lateral/SPECT-BT ve planar görüntülerde saptanan ortak lenf nodları.

[2]Yalnız anteriorda saptanan ve lateral görüntülerde izlenmeyen/SPECT-BT'de saptanıp planarda izlenmeyen lenf nodları.

[3]Yalnız lateral görüntülerde saptanan, anterior görüntülerde izlenmeyen lenf nodları.



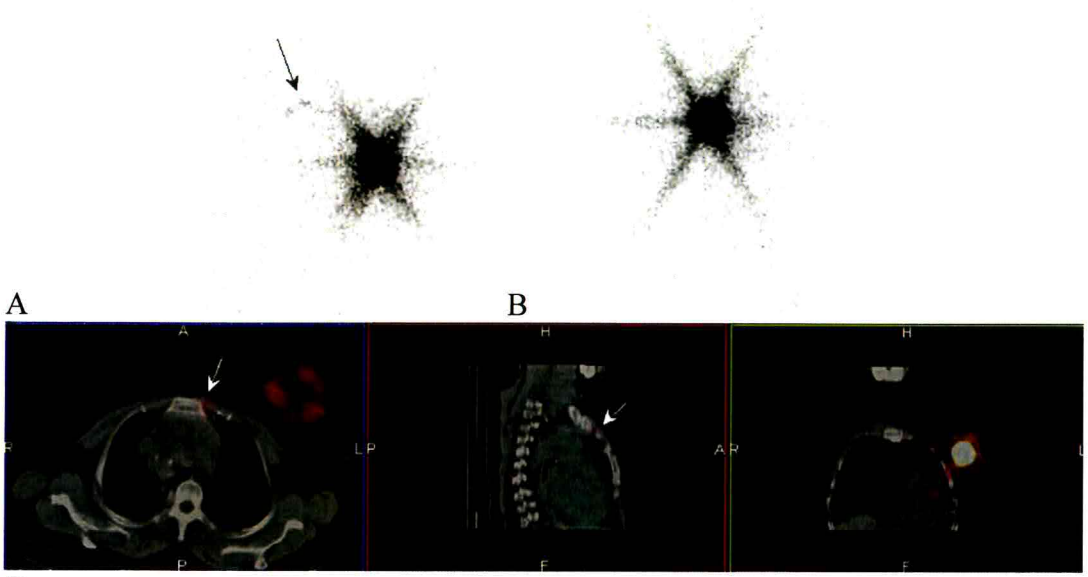
A B C

Resim 1 . Enjeksiyon yerindeki aktivitenin saçılması nedeniyle izlenmeyen lenf nodu. Anterior görüntüde izlenmeyen (A) lenf nodu, sağ lateral görüntüde (B, siyah ok) saptandı. SPECT/BT çalışması bunun seviye 1'de (beyaz ok)olduğunu gösterirken planarda izlenmeyen diğer lenf nodu saptandı (beyaz kalın ok) (C).



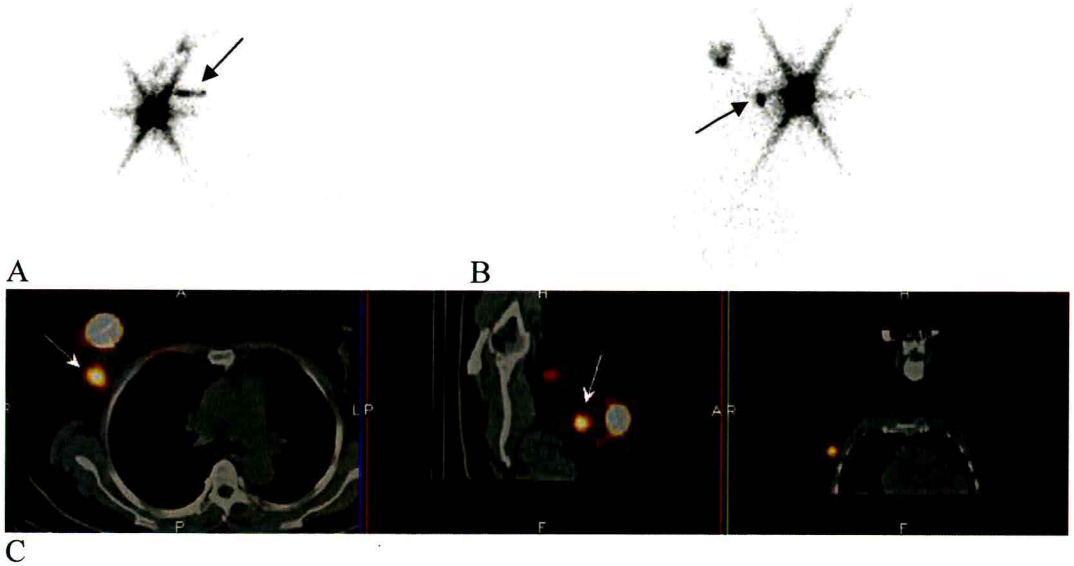
A B

Resim 2. Planar görüntülerde farklı sayıda lenf nodları. Anteriorda (A) izlenen lenf nodları (ok) muhtemelen enjeksiyon yeri saçılması ve doku atenuasyonuna bağlı olarak sağ lateral görüntüde (B) saptanmadı.



A B C

Resim 3. Parasternal lenf nodu. 2.interkostal aralıktaki parasternal lenf nodu anterior (siyah ok)(A) ve SPECT/BT görüntülerinde (beyaz ok)(C) izlenirken sol lateral imajda (B) görünmüyor.

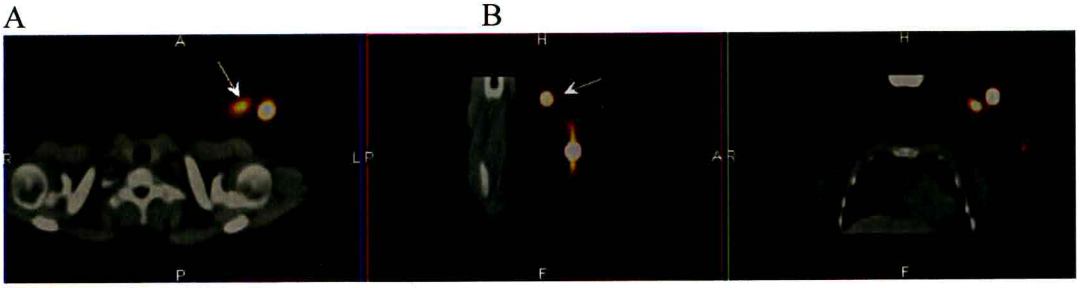


A B C

Resim 4. İntramamarian lenf nodu. Anterior görüntüde (A) lenfatik kanaldan net ayırt edilemeyen lenf nodu lateral (B) ve SPECT/BT (C) görüntülerinde saptandı.



A B

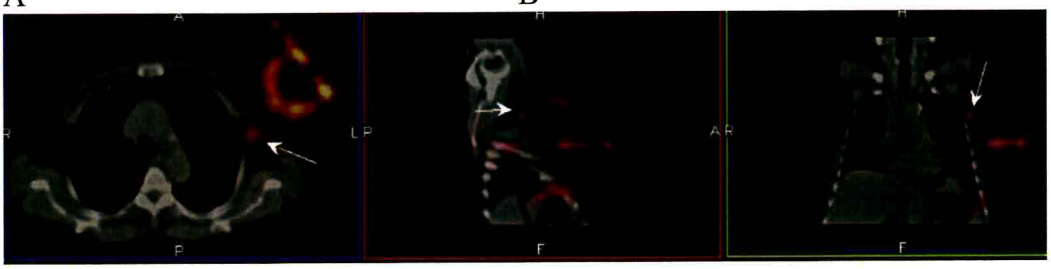


C

Resim 5. Cilt kontaminasyonları. Aktiviteler planar görüntülerde (A; anterior, B; sol lateral) lenf nodundan ayırt edilemezken, SPECT/BT görüntülerinde (C) cilt üzerinde görülmektedir.

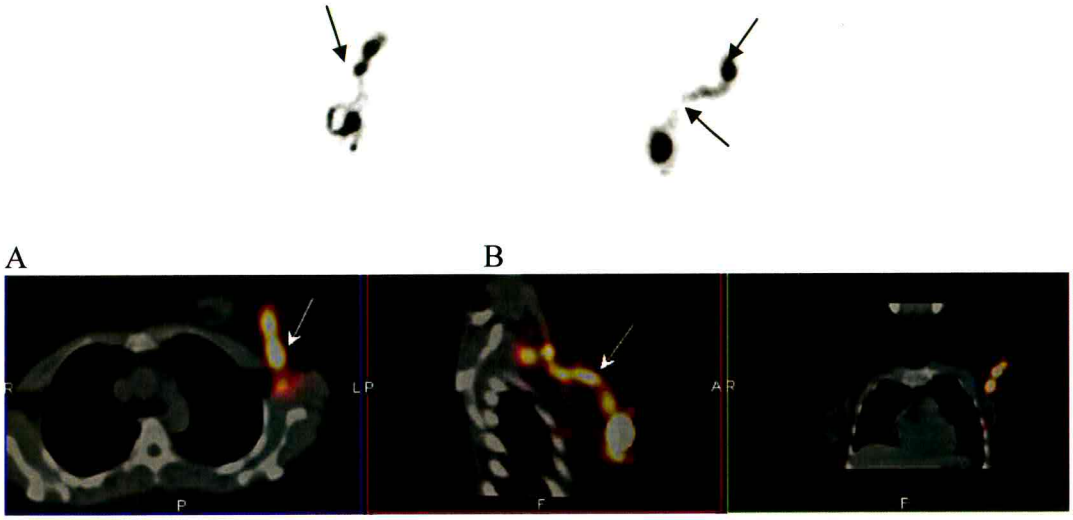


A B



C

Resim 6. Planar negatif, SPECT/BT pozitif lenf nodları. Belirgin enjeksiyon yeri aktivitesi ve saçılma nedeniyle planar görüntülerde izlenmeyen aksiller lenf nodları (A; anterior, B; sol lateral) SPECT/BT kesitlerinde (C) düşük düzeyde aktivite gösteren lenf nodları olarak izlenmektedir.



A B

C

Resim 7. Sintigrafik çalışmalarda farklı değerlendirmeler. Anterior görüntüde (A) lenf nodu görünümündeki aktivite lateral(B) ve SPECT/BT'de (C) lenfatik kanal olarak görülmektedir.

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Meme kanseri, kadınlarda görülen tüm kanserlerin %32'sini oluşturur (109). Bu hastaların büyük kısmında meme koruyucu cerrahi veya mastektomi uygulanmaktadır. Meme kanserli hastalarda aksiller lenf nodu tutulumu tek başına en önemli prognostik faktördür ve aksiller metastaz varlığı hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım oranlarında azalmaya neden olur (110). Evrelemede aksiller lenf nodu değerlendirilmesi için sıklıkla ALND ile seviye 1-2 lenf nodları çıkartılmakta ve histopatolojik olarak incelenmektedir. ALND, hastalığın evrelendirilmesi, prognoz tayini, lokal tümör kontrolünün sağlanması ve adjuvan kemoterapiye yön vermek amaçlarıyla yapılmaktadır (111).

İlk olarak 18. yy'da Lorenz Heistert invazif meme kanserinin tedavisinin bir parçası olarak ALND' nunu önermiştir (112). Daha sonraki yıllarda klinik olarak aksillası negatif olsa bile tüm meme kanserli hastalarda ALND hiç sorgulanmadan rutin olarak uygulanmıştır. Ancak mamografinin tarama yöntemi amacıyla kullanılmaya başlanmasıyla birlikte meme kanserinin daha erken evrede (T1/T2 tümörler) tanınması mümkün olmakta ve bu hastaların %70'inde aksillada tümör negatiftir (111). Hastaların yaklaşık %50'sinde evre 0 veya evre I aşamasında tanı konabilmektedir ve tanı anında aksiller lenf nodu tutulumu %30-35'dir (111,113). Aksiller lenf nodu tutulumu insidansı DKİS için %0-1, evre I-a tümörlerde %3-5, evre I-b tümörlerde %10-17, T2 tümörlerde ise %23-48 dir (114).

Aksiller lenf nodu disseksiyonuna bağlı olarak hastaların %50-70'inde gelişen lenfödem, kolda hareket kısıtlılığı, ağrı, parestezi ve güçsüzlük gibi hayat kalitesini bozan komplikasyonların da varlığı düşünüldüğünde, bu hastalarda invazif bir uygulama olan ALND yerine, aksillaya yönelik daha az invazif cerrahi girişim tekniklerinin yeniden gözden geçirilmesi zorunluluğu doğmuş ve sentinel lenf nodu konsepti devreye girmiştir. Sentinel lenf nodu, tümör hücrelerinin drene olduğu ilk lenf nodu ya da lenf nodlarıdır. Sentinel lenf nodu biyopsisi, çıkartılan lenf nodunun çok daha ayrıntılı histopatolojik incelemesinin yapıldığı minimal invazif bir cerrahi prosedürdür. Sentinel lenf nodu biyopsisi, ALND' na ait morbititeleri önlemekte ve lenf nodunun daha yüksek doğrulukta histopatolojik değerlendirilmesine dolayısıylada evrelemeye imkan sağlamaktadır (115,116). Yöntemin amacı, bölgesel lenfatik yayılımı doğru belirlemek, lenf düğümü metastazı olmayan meme kanserli olgularda gereksiz

ALND'nunu önlemek; bir anlamda"negatif aksilla"yı belirlemektir. SLN biyopsisi, göz ardı edilebilecek kadar düşük yalancı negatiflik oranı (<% 5) ile bir çok meme kanseri merkezinde standart bir yöntem haline gelmiştir (115,116).

Sentinel lenf nodu tespiti için mavi boya ve gama prob ile lenf nodlarının intraoperatif olarak saptandığı lenfosintigrafi yöntemleri kullanılmaktadır. SLN saptanması başarı oranı bu yöntemlerin hepsi bir arada kullanıldığında en yüksektir (117). Ancak SLN tespitinde henüz standart yöntem ve uygulama tekniği üzerinde tam bir uzlaşı yoktur (118). Konvansiyonel lenfosintigrafi her zaman SLN' nun kesin anatomik lokalizasyonunu göstermemektedir. İntraoperatif mavi boya ve gama prob kullanımı halen hastaların büyük bir bölümünde SLN tanımlamada yardımcıdır(119).

Sentinel lenf nodu mavi boya, lenfosintigrafi veya ikisinin kombinasyonu kullanılarak tanımlanmaktadır. Cox ve ark. 1147 hastalık bir seride mavi boya ile hastaların % 50'sinde, radyoizotop ile %89'unda SLN'yi göstermişlerdir. İki tekniğin kombinasyonuyla başarı oranı %96'ya çıkmıştır (88). Cody ve ark. mavi boya ile %81, radyoizotopla %87 ve kombine teknikle hastaların % 96'sında SLN tanımlamıştır (117). Japon Meme Kanser Derneğinin çok merkezli çalışmasında kombine teknikle %94 hastada SLN tesbit edilirken mavi boya ile sadece %74 hastada tanımlanmıştır (120). Ancak literatürde farklı sonuçlar da vardır. Mavi boya ve kombine tekniğin karşılaştırdıkları randomize bir çalışmada iki teknik arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir (sırasıyla %88, %86)(121). Bu oranlar literatürdeki diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında rölatif düşük olmakla birlikte çoğu araştırmacı mavi boya ve radyoizotop tekniklerinin birbirinin tamamlayıcısı olduğuna ve birlikte kullanımın SLN tanımlama oranını arttırdığına inanmaktadır (88,117,120,122, ,123, 124,125).

Peritümöral enjeksiyon ile subdermal, intradermal veya subareoler enjeksiyon birbirini tamamlayıcı olarak kullanılırsa başarı oranı artabilir. Eğer parasternal, interpektoral veya intramamariyan lenf nodlarının biopsisi hedeflenmemişse mavi boyanın peritümöral enjeksiyonu ve radyoizotopun subdermal veya subareoler enjeksiyonu ile aksiler lenf nodları en iyi görüntülenebilir (126). Parasternal, interpektoral veya intramammaryan lenf nodları biopsi alanı içindeyse radyoizotopun peritümöral enjeksiyonu ile mavi boyanın intradermal periareoler enjeksiyonunun kombinasyonu en iyi seçim olabilir (127).

Lenfosintigrafi ile lenf nodları, lenfatik kanallar ve öngörülemeyen nodal drenaj alanları saptanabilir. Melanomada lenfosintigrafi kullanımı, anormal lenfatik drenaj alanlarının haritalanması ile cerrahi yaklaşım üzerine direkt etkisi nedeniyle daha iyi yerleşmiştir. Ancak meme kanserinde preoperatif lenfosintigrafinin etkinliği tartışmalıdır.En önemli avantajı preoperatif doğru anatomik lokalizasyon sağlayarak diseksiyon genişliğini azaltmasıdır (127,128). Lenfosintigrafiyle meme kanserinde %75-98 oranda SLN tanımlanmıştır(127,128,129). Noguchi ve ark lenfosintigrafide 'sıcak odak' olarak görülen tüm SLN'larını gama prob kullanarak bulmuşlardır(130). Kollias ve ark. pozitif lenfosintigrafi bulguları olan 116 hastanın 113'ünde (%96) gama prob ile SLN tanımlarken, negatif bulguları olan 53 hastanın sadece 29'unda (%55) SLN tanımlayabilmiştir(131). Böylelikle negatif lenfosintigram cerrahi sırasındaki radyolokalizasyon başarısını etkilemezken, pozitif lenfosintigram intraoperatif haritalama başarısıyla bağlantılı en önemli faktör olarak gözükmektedir. Mc Masters ve ark. ile Burak ve ark ise preoperatif lenfosintigrafi yapılmasının intraoperatif SLN lokalizasyonu ve yalancı negatiflik açısından avantaj sağlamadığını gösterdiler. Ancak bu çalışmada hiçbir tümör lenfosintigrafide ekstraaksiller drenaj göstermemiştir (132,133). Lenfosintigrafinin en kullanışlı olduğu alan parasternal lenf nodu drenajını tanımlaması ve uygun klinik kararın verilebilmesini sağlamasıdır. Noguchi ve ark' nın çalışmasında gama probla parasternal lenf nodları saptanamazken lenfosintigrafiyle tanımlanabilmiştir ve lenfosintigrafi yapılmazsa bu nodların gözden kaçabileceğine dikkat çekilmiştir(130). Günümüzde SLN lokalizasyonunda mavi boya ve gama probla kombine edilmiş preoperatif lenfosintigrafiyi içeren üçlü teknik daha çok tercih edilmektedir (134).

Sentinel lenf nodu en yaygın olarak aksillada lokalizedir ancak parasternal zincir veya başka bir alanda da lokalize olabilir (135). Parasternal sentinel lenf nodunun klinik önemi halen tartışma konusudur. Ancak internal mammariyan diseksiyon günümüzde büyük ölçüde terk edildiği için bu nodları görüntülemenin klinik önemi olmadığı da düşünülmektedir (136,137). Bir grup araştırmacı ise aksiler lenf nodu metastazı ile aynı prognostik önemi taşıdığına inanmaktadır (138,139). Marjut ve arkadaşlarının 984 klinik T1/2N0 hasta grubunun lenfosintigrafi ile değerlendirilmesinde 844 (%86) hastada aksiler bölgede, 138 hastada (%14) parasternal alanda lenf nodu görüntülendi. Görüntülenen 138 parasternal lenf nodunun 121'i (%88) biopsiyle çıkarıldı. Bunların

18'inde metastaz tesbit edildi. Sonuçta biopsiye giden tüm meme kanseri hastalarının yaklaşık %2'sinde parastenal lenf nodu biopsisi evreyi değiştirdi (140). Literarürde, SLNB'ne yapılan tüm hasta popülasyonunda parasternal lenf nodu metastazı %2-3 oranında görülmektedir. Aksillası negatif hasta grubunda bu oran yaklaşık %1'dir (141). Parasternal rutin SLN biopsisi prosedürü klinik olarak anlamlı gözükmese de bazı hastalarda adjuvan tedavi rejimi üzerine etkili olmaktadır (141).

Robinson ve ark. 1970'lerin sonlarında gövdede melanomu olan bir hastada ilk olarak kolloidal altın kullanarak bölgesel lenfatik drenajı lenfosintigrafiyle göstermiştir(142). Melanomda SLN tanımlayabilme oranı %100'e yakınken yanlış negatif oranı %10-20 arasındadır (143). Konvansiyonel lenfosintigrafi meme kanserinde de SLN biopsisinde iyi deteksiyon oranı ve düşük yalancı negatiflik oranıyla kullanılmaktadır(144). Lenfosintigrafide drenaj paternleri aynı alanda lokalize olan tümörlerde bile farklılık gösterebilmektedir. Cerrahi öncesi lenfosintigrafi her tümörün kendine has drenaj alanlarını göstermeyi amaçlar. SLN'nin tümör içeriği diğer alanlarda lokalize olan sentinel lenf nodlarının tümör durumunu yansıtmaz. Bu nedenle tam bir nodal evreleme için tüm sentinel lenf nodları tanımlanmalı ve biopsiyle değerlendirilmelidir (145). Doğru lenfatik haritalama, doğru nodal evrelemenin önkoşuludur. Sintigrafik deteksiyonun başarı oranı radyokolloidin partikül boyutuna, enjeksiyon alanına, çekim protokolüne ve kullanılan vücut kontür belirleme tekniklerine bağlı olarak değişmektedir (146). Planar görüntülerde saptanan sıcak alanların kesin anatomik lokalizasyonları her zaman mümkün olmamaktadır. Bu nedenle preoperatif SLN lokalizasyon ve deteksiyon oranını artıracak ve kesin anatomik lokalizasyon sağlayabilecek non invazif bir tekniğe ihtiyaç vardır.

Single Photon Emission Computerise Tomography ve BT entegre sistemler fizyolojik ve anatomik bilgi sağlar. SPECT konvansiyonel sintigrafinin tomografik versiyonu olup daha iyi kontrast ve rezolüsyona sahiptir. Anatomik detay sağlayan BT ile kombinasyonu cerrah için bir yol haritası teşkil etmektedir. SPECT/BT konvansiyonel metodlara göre daha fazla ve daha net sentinel lenf nodu görüntüleyebilmekte ve nodal evrelemeyi iyileştirebilmektedir (147).

Lerman ve ark'nın SPECT/BT ile yapılmış ilk geniş kapsamlı ve 157 olgu içeren çalışmasında görüntülenen 360 lenf nodunun 46'sı (%13) yalnız SPECT/BT'de saptandı. Bu lenf nodların 21'i planar görüntülerde enjeksiyon alanındaki saçılma

nedeniyle görülememiş, 9'u planarda tek lenf nodu gibi görülen bitişik nodlar ve 16'sı planarda görülemeyen lenf nodlarıydı. Planar görüntülemesi negatif olan 13 hastada SPECT/BT pozitifti. Planarda görülen 329 lenf nodundan 14'ünün (%4) yanlış pozitif olduğu ve planar ile saptanmayan lenf nodları (23 aksiler, 5 internal mamariyan, 3 interpektoral) SPECT/BT ile gösterildi. Hastaların birinde planarda lenf nodu tesbit edilmiş ancak SPECT/BT'de karşılığı izlenmemiştir (148).

Obesite ALND sonrası ciddi lenf ödem gelişmesi açısından major risk faktörüdür (149). Bu hastalarda intraoperatif mavi boya tekniğinin daha az başarılı olduğu rapor edildi (150). Nos ve ark. vücut kitle indeksi ve meme boyutunun intraoperatif SLN saptama başarısını etkileyen en önemli faktörlerden biri olduğunu gösterdi. Obez olmayanlarda veya küçük-orta boyutlu memelerde, büyük meme boyutlu veya obes hastalara göre daha iyi lenf nodu gösterim oranı saptanmıştır. Bu durumun obes hastalarda normal nodal dokuyla yağ dokusunun yer değiştirmesine bağlı olabileceği ileri sürüldü (151). Vücut kitle indeksi > 25 olan 122 hastanın planar çalışmasında 49'unda (%22) SLN saptanmazken 29/49'unda (%59) SPECT/BT'de SLN görüntülendi. Sonuç olarak 122 hastanın planar görüntülemede başarısızlık oranı % 28 iken, SPECT/ BT'de bu oran %11 olarak bulundu. Ayrıca SPECT/BT ile intraoperatif mavi boyanın başarısız olduğu hastaların %75'inde SLN doğru bir şekilde tanımlandı (152).

Husarik ve Steinert 41 hastalık çalışmalarında SPECT/BT'nin hastaların %82'sinde daha doğru anatomik lokalizasyon sağladığı, %70 oranında da kesin lokalizasyon gösterdiğini belirtmiştir. Hastaların %14'ünde enjeksiyon alanının saçılma alanında kalan ve planarda görülmeyen lenf nodları SPECT/BT'de görüntülendi. Planarda görülmeyen %17 hasta sadece SPECT/ BT de görüntülenmiştir. (153).

Van der Ploag ve ark.'nın 105 hastalık çalışmasında planarda lenf nodu görüntülenemeyen 15 hasta ve sadece aksilla dışı drenajı olan 13 hastadan elde edilen SPECT/BT görüntülerinde lenf nodu izlenmeyen 15 hastanın 6'sında (%53) lenf nodu görüntülenirken (6 aksiller, 1 parasternal, 1aksiller+parasternal) SPECT/BT' de saptanan bu ek SLN'larının 3'ünün malign olduğu görüldü. Planarda aksilla dışı drenajı olan 13 hastanın 2'sinde (%15) SPECT/BT'de ek aksiler lenf nodları tesbit edildi. Tanımlanan tüm lenf nodlarında aksiller SPECT/BT kesin anatomik lokalizasyon sağladı (154).

Van der Ploag ve ark. 40 hastalık başka bir çalışmada hastaların 7'sinde (%17) yalnız SPECT/BT'de izlenen sentinel lenf nodu tanımladılar ve bu lenf nodlarının 2 hastada (%5) tümör pozitif olması hastanın evresi ve tedavi yaklaşımını değiştirdi (155).

Çalışmamızdaki hasta grubununun çoğunluğunu (%95) literatüre benzer şekilde histopatolojik olarak duktal karsinom tanısı alanlar oluşturdu. Tümör lokalizasyonu olarak da en sık (%73) üst dış kadran saptandı.

Çalışmamızda hastaların 11/41'inde anterior görüntüde izlenmeyen lenf nodlarılateralde, 7/41'sinde ise lateral görüntüde izlenmeyen lenf nodları anteriorda izlendi. Her iki çalışma birlikte değerlendirildiğinde planar görüntülerde lenf nodu izlenmeyen olgu sayısı 4 idi. Planar görüntüleme ile hastaların %90'ında lenf nodları saptandı. Bu bulgu literatürde bildirilen %75-98 arasındaki lenf nodu saptama yüzdesi ile uyumluydu. Saptanan lenf nodu sayısı bakımından değerlendirildiğinde anterior ve lateral görüntülerde sırasıyla 68 ve 71 lenf nodu saptanmakla birlikte bunların farklı lenf nodları da içerdiği görülmektedir. Her iki çalışmada saptanan ortak lenf nodu sayısı 55 olup yalnız anteriorda 13 ve yalnız lateral görüntülerde 16 lenf nodu izlendi. Bu bulgu anterior ve lateral görüntülerin birbirini tamamlayıcı nitelikte olduğunu gösterdi. İki çalışma arasındaki farklılığın nedenlerinden biri inceleme bölgesi uzağına yapılan bir enjeksiyon tekniğini (periareolar) tercih etmemize rağmen enjeksiyon yeri aktivitesi ve buradan olan saçılma nedeniyle bazı lenf nodlarının izlenmemesine bağlıydı. Diğer neden ise düşük aktivite gösteren bazı lenf nodlarının anterior veya lateral görüntüde kameraya uzaklığına bağlı olarak görüntülenmemesiydi.

Single Photon Emission Computerise Tomography /BT ile planar çalışmalarda lenf nodu saptanan tüm hastalara ek olarak 3 olguda daha lenf nodu gösterildi. Single Photon Emission Computerise Tomography /BT ile planar görüntülerde de izlenmeyen 1/41 hastada lenf nodu gösterilemedi. Bu olguda intraoperatif olarak gama prob ile saptanan aksiller lenf nodu histopatolojik olarak benign idi. Planar görüntülerde izlenmeyen ancak SPECT/BT ile saptanan lenf nodları olan 2/3 hastada lenf nodu metastazı vardı. Single Photon Emission Computerise Tomography /BT, saptanan lenf nodu sayısı bakımından da planar görüntülere üstün bulundu. Planar görüntülerde izlenen 79 lenf noduna karşılık SPECT/BT ile 113 lenf nodu gösterildi. SPECT/BT ile planar görüntülerdeki bazı odakların lenfatik kanal olduğu izlendi. Single Photon

Emission Computerise Tomography /BT enjeksiyon yeri aktivitesi ile superpoze olduğu için planar görüntülerde seçilemeyen lenf nodlarını da gösterdi.

Single Photon Emission Computerise Tomography /BT cihazının BT komponenti ile elde edilen bilgiler lenf nodlarının doğru anatomik lokalizasyonunun yapılmasını sağladı. Cerrahi lenf nodu diseksiyonunda kullanılan aksiller seviyelere göre lenf nodlarının tanımlanması ve aksiller anatomik yapılara göre de lenf nodlarının lokalize edilebilmesi intraoperatif olarak gama probe ile bu aktif odakların bulunmasını kolaylaştırıcı rol oynayabilir. BT yardımı ile doğru anatomik lokalizasyonun bir diğer sonucu kontaminasyonların kolaylıkla ekarte edilebilmesidir. Olgularımızdan birisindeki deri üzerindeki kontaminasyon planar görüntülerde ayırt edilemezken SPECT/BT ile kolaylıkla tanınabildi.

Çalışmamızda aksilla dışı 2 adet lenf nodu vardı. Bunlardan birisi anterior imaj ve SPECT/BT ile saptanan parasternal lenf nodu, diğeri ise lateral imaj ve SPECT/BT ile saptanan intramamarian lenf nodu idi. Çalışmamızda aksilla dışı lenf nodu gösterimi literatürdeki diğer çalışmalara göre daha düşüktü. Bunun en önemli nedeni kullanılan periareolar enjeksiyon yöntemidir. Aksilla dışı lenf nodlarına özellikle derin meme parankimi lenf ağının drene olması nedeniyle bu bölge lenf nodları peritümoral veya intratümöral enjeksiyon ile yapılan çalışmalarda daha sık görülmektedir.

Çalışmamız sırasında hastaların VKİ verilerini almadığımız için lenf nodu gösterimi ile VKİ ilişkisini değerlendiremedik. Ayrıca ameliyathane koşullarının uygun olmaması nedeniyle hastalara geç görüntüleme yapamamamız da kısıtlamalarımızdan birini oluşturmaktadır.

Sonuç olarak; SPECT/BT ile anterior ve lateral görüntülerde saptanan lenf nodlarına ek olarak enjeksiyon yeri ile superpoze olması ya da aktivitenin saçılmasına bağlı veya düşük aktivite gibi nedenlerle izlenmeyen lenf nodları gösterildi. SPECT/BT, daha fazla lenf nodu gösterimi yanısıra doğru anatomik lokalizasyon, artefaktların ayırt edilebilmesi ve lenfatik kanalların lenf nodundan ayırt edilebilmesini sağlayan, SLN ve lenfatik haritalamada kullanılabilir, planar görüntülemeye üstün bir yöntem olarak gözükmektedir.

6. KAYNAKLAR

1. Schwartz's Manual of SURGERY 8. edition 2006;351-352.

2. Prof. Dr. Ayfer Haydaroğlu I. Ulusal Meme Kanseri Konsensusu İZMİR 2007;29-30.

3. Prof. Dr. İ. Sayek Temel Cerrahi 3. baskı, 895-896.

4. Gann PH, et al. Factors associated with axillary lymph node metastasis from breast carcinoma : descriptive and predictive analayses. Cancer 1999;(86);1511-9.

5. American Society of Clinical Oncology Guideline Recommendations for Sentinel Lymph Node Biopsy in Early-Stage Breast Cancer. Journal of Clinical Oncology, 2005;(vol 23)

6. Alexander H, et al. Axillary web syndrome after axillary dissection The American Journal of Surgery 2001;(181);434–439.

7. Wong SL, et al. Optimal use of sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection in patients with breast carcinoma: a decision analysis. Cancer. 2002 Aug 1;95(3):478-87.

8. Krag DN, et al. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. Surgical Oncology 1993;2:335-339.

9. Neumayer L, et al. Canadian Association of General Surgeons and American College of Surgeons Evidence Based Reviews in Surgery. 23. ASCO recommended guidelines for sentinal lymph node biopsy for early-stage breast cancer Can J Surg, 2007(Vol. 50)

10. Erika A, et al. Lymphatic Mapping Techniques and Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer. Surgical Clinics of North America 2007;(87);353-364.

11. Osborne MP. Breast development and anatomy. In: Haris JR, Lippman ME, Morrow M, Hellman S, Eds. Diseases of the breast. New York: Lippincott-Raven, 1996:1-14.

12. Spratt JS, Tobin GR. Gross anatomy of the breast. In: Donegan WL, Spratt JS, Eds. Cancer of the breast. 4th Ed., London: Saunders Co, 1995: 22-42.

13. Ross MH, Romrell LJ. Histology. A text and atlas. Baltimore: Williams and Wilkins,1989

14. Haagensen CD. Anatomy of the mammary glands. In: Haagensen CD, Ed. Diseases of the breast. 3th Ed., London: Saunders Co, 1986:1-46

15. Osborne MP. Breast development and anatomy. In: Harris JR, Hellman S, Henderson IC, Kinne DW, Eds. Breast diseases. 2nd. Philadelphia: Lippincott JB, 1991:1-13.

16. Kuhns JG, Ackermann DM. Microscopic anatomy of the breast. In: Donegan WL, Spratt JS, Eds.Cancer of the breast. 4th Ed. London: Saunders Co, 1995:16-21.

17. Romrell LI, Bland KI. Anatomy of the breast, axilla, chest wall and related metastatic sites. In: Bland KI, Copeland EM, Eds. The breast-Comprehensive management of benign and malignant diseases. 2nd Ed. London: Saunders Co, 1998:19-37.

18. Sykes PA. The nerve supply of the human nipple. J Anat 1969;105:201.

19. Cooper Sir AP. The anatomy and diseases of the breast. Philadelphia: Lea and Blanchard, 1845

20. Cunningham L. The anatomy of the arteries and veins of the breast. J Surg Oncol 1977;9:71-85.

21. Massopust LC, Gardner WD. Infared photographic studies of the superficial thoracic veins in the female. Surg Gynec Obst 1950;91:717.

22. Batson OV. The role of the vertebral veins in metastatic processes. Ann Int Med 1942:16-323.

23.Miller MR, Kasahara M. Cutaneous innervation of the human breasts. Anat Rec 1959;135:15

24. Pieter J Tanis, et al. Anatomy and Physiology of Lymphatic Drainage of the Breast from the Perspective of Sentinel Node Biopsy 200;Vol. 192, No. 3.

25. Giuliano Mariani, et al. Radioguided Sentinel Lymph Node Biopsyin Breast Cancer Surgery J Nucl Med 2001;(42):1198–1215.

26. E Vendrell-Torne and et al. Study of normal lymphaticdrainage using radioactive isotopes. J Nucl Med 1972;(13):801–805.

27. Turner –Warwick RT, The lymphatics of the breast. Br J surg 1959;46:574-82.

28. Halsel JT and et al. Lymphatic drainage of the breast demonstrated by vital dye staining and radiography. Ann Surg 1965;162:221.

29. Todd W. Bauer, Subareolar and Peritumoral Injection Identify Similar Sentinel Nodes for Breast Cancer, Annals of Surgical Oncology, 2002;(9):169–176.

30. Hultborn KA. and et al. The lymph drainage from the breast to the axillary and parasternal nodes, studied with the aid of colloid Au^{198} Acta radiol 1955;43:52-64.

31. Thomas JM. and et al. The spreads of breast cancer: the importance of the intrathoracic lymphatic route and its relevance to treatment. Br J Cancer1979;40:540-7

32. Henry Gray. Gray's Anatomy of the human body, 20ed; 2000. NEW YORK: bartbely.com

33. Harold Ellis. Clinical Anatomy 11 th edition BlackWell Publishing 2006; 159-162.

34. Ismail J. and et al. Atlas of Breast Surgery Springer 2006;83-84.

35. ACS Surgrey Principles and Practice, 6 th edition 2007.

36- NCCN practical guidelines in oncology v.1.2010 brest cancer

37. Gerard M. Curent Esentials of Surgery. Lange medical boks/McGraw-Hill 2005

38. Greenall MJ, et al. Why I favor axillary node sampling in themanagement of breast cancer. Eur JSurg Oncol 1995;21:2–7.

39- Kiricuta CI, et al. A mathematical model of axillarylymph node involvement based on 1446 complete axillary dissections in patients with breast carcinoma. Cancer 1992;69:2496–501

40- Bulak H. Aksiller disseksiyon. T Klin J Med Sci 2000, 20:20-26

41. Lin PP, et al. Impact of axillary lymph node dissection on the therapy of breast cancer patients. J Clin Oncol 1993;11:1536-44.

42- Yeoh EK, et al. Primary breast cancer.Complications of axillary surgery. Acta Radiol Oncol 1986;25:105-8.

43. Silverstein MJ, et al. Axillary lymph node dissection for T1a breast carcinoma: is it indicated? Cancer1994;73:664–667

44 -Mincey BA et al. Role of axillary node dissection in patients with T1a and T1b breast cancer: Mayo Clinic experience. Arch Surg 2001 Jul;136(7):779-82

45. Jackson et al. A Decision Analysis of the Effect of Avoiding AxillaryLymph Node Dissection in Low Risk Women with Invasive Breast Carcinoma CANCER April 15, 2000 / Volume 88 / Number 8.

46 Cady B, et al. The need to reexamine axillary lymph node dissection in invasive breast cancer. Cancer 1994;73:505–8.

47. Orr RK, et al. The impact of prophylactic axillary node dissection on breast cancer survival: a Bayesian meta-analysis [abstract]. In: Proc 51st SSO Annual Cancer Symposium & 1st World Congress of Surgical Oncology; San Diego, CA: Society of Surgical Oncology; 1998:7.

48. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. Cancer 1977;39(2):456-466.

49. Morton DL, Duan-Ren W, Wong JH, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. Archives of Surgery 1992;127(4):392-399.

50. Omgo E. Nieweg. Lymphatic Mapping and Probe Applications in Oncology; 2000 by Mercel Deker AG.

51. Steven T. Rosen, Selective sentinel lemphadenectomy for human solid cancers 2005 Springer.

52. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbanks JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. Surgical Oncology 1993;2:335-339.

53. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. Annals of Surgery 1994;220(3):391-401

54. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al: A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. N Engl J Med 2003;349:546-553.

55. American Society of Clinical Oncology Guideline Recommendations for Sentinel Lymph Nod Biopsy in Early-Stage Breast Cancer. Journal of Clinical Oncology, 2005;Vol 23, No 30 (October 20).

56. Stearns V, et al:Sentinel lymphadenectomy after neoadjuvantchemotherapy for breast cancer may reliably represent the axilla except for inflammatory breast cancer. Ann Surg Oncol 2002;9:235-242.

57. Kumar R, Jana S, Heiba SI, et al: Retrospective analysis of sentinel node localization inmultifocal, multicentric, palpable, or nonpalpablebreast cancer. J Nucl Med 2003;44:7-10.

58. Port ER, et al: Reoperative sentinel lymph node biopsy: A new option for patients with primary or locally recurrent breast carcinoma. J Am Coll Surg 2002;195:167-172

59- Schijven M. P. Comparison of morbidity between axillary lymph node dissection and sentinel node biopsy EJSO 2003; 29: 341-350.

60- Karen K.Comparison of Side Effects Between Sentinel Lymph Node and Axillary Lymph Node Dissection for Breast Cancer Ann Surg Oncol, 2002;Vol. 9, No.8.

61- Bergkvist L.,Axillary Recurrence Rate After Negative Sentinel Node Biopsy in Breast CancerAnn Surg 2008;247: 150–156.

62. Palesty JA, et al. Axillary recurrence in women with a negative sentinel lymph node and no axillary dissection in breast cancer. J Surg Oncol. 2006;93:129 –132.

63- Cox et al. Learning Curves for Breast Cancer Sentinel Lymph Node Mapping Based on Surgical Volume Analysis J Am Coll Surg 2001;Vol. 193, No:6 :593-600

64. Rufino AC, et al. Identificationof the sentinel lymph node stained with blue dye in breastcancer patients. Eur J Gynaecol Oncol 2003;24(5):387–90.

65. Cserni G, et al.Comparison of vital dye-guided lymphatic mapping and dyeplus gamma probe-guided sentinel node biopsy in breastcancer. World J Surg 2002;26(5):592–7.

66. Simmons R. Et al. Metilen blue dye as an alternative to isosulfan blue dye for sentinel lymph node localization. Breast J 2001;7(3):181-3.

67. Montgomery LL, et al: Isosulfan blue dye reactions during sentinel lymph node mapping for breast cancer. Anesth Analg 2002;95:385-388.

68. Robert E. Henkin, Nuclear Medicine 1996; p1505.

69. Giuliano Mariani et al. Radioguided Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer Surgery J Nucl Med 2001; 42:1198–1215.

70. Bartolomei M, et al. Sentinel node localization in cutaneous melanoma: lymphoscintigraphy with colloids and antibody fragments versus blue dye mapping. Eur J Nucl Med. 1998;25:1489 –1494.

71. Moghimi SM, et al. Differential properties of organ-specific serum opsoninsfor liver and spleen macrophages. Biochim Biophys Acta. 1989;984:379–383.

72. Atkins HL, Hauser W, Richards P. Factors affecting distribution of technetiumsulfurcolloid. J Reticuloendothel Soc. 1970;8:176 –184.

73. Sherman A, et al. Lymph node concentration of radioactive colloidal gold following interstial injection. Cancer 1953;6:1238-1240,

74. Ilse Zole. Tehcnetium 99m pharmaceuticals Springer Berlin Heidelberg 2007.

75- Abraham J. Wilhelm. Radiopharmaceuticals in sentinel lymph-node detection –an overview. Eur J Nucl Med, 1999;26 (Suppl): S36–S42.

76. Strand SE, Persson BRR. Quantitative lymphoscintigraphy: basic concepts foroptimal uptake of radiocolloids in the parasternal lymph nodes of rabbits. J NuclMed. 1979;20:1038 –1046.

77. P Sharkey, et al. Comparison of radiopharmaceuticals utilizedin lymphoscintigraphy (abstr). Melanoma 1997;Res 7(Suppl 1):S87

78. Dennis W Chicken. Allergy to technetium-labelled nanocolloidal albumin for sentinel node identification Ann R Coll Surg Engl 2007; 89.

79. Omgo E. Et al. Rationale for Superficial Injection Techniques in Lymphatic Mapping in Breast Cancer Patients Journal of Surgical Oncology 2004;87:153–156.

80. Giuliano AE. Lymphoscintigraphic and intraoperative detection of the sentinel lymph node in breast cancer patients: the nuclear medicine perspective. J Surg Oncol. 2004 Mar;85(3):112.

81. Roumen RMH, Valkenburg JGM, Geuskens LM. Lymphoscintigraphyand feasibility of sentinel node biopsy in 83 patients with primary breast cancer. Eur J Surg Oncol 1997; 23:495–502.

82.Alazraki NP, et al. Sentinel node staging of early breast cancer using lymphoscintigraphy and the intraoperative gamma-detecting probe. Semin Nucl Med. 2000;30:56–64.

83. Kevin M Lin et al, Intradermal Radioisotope Is Superior to Peritumoral Blue Dye or Radioisotope in Identifying Breast Cancer Sentinel Nodes J AmColl Surg 2004;199: 561–566.

84. McMasters M et al. Dermal Injection of Radioactive Colloid Is Superior to Peritumoral Injection for Breast Cancer Sentinel Lymph Node Biopsy: Results ofa Multiinstitutional Study Annals of Surgery, 2001;Vol. 233, No. 5, 676–687

85. Mirzaei S et al. Sentinel lymph node detection with large human serum albumin colloid particles in breast cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2003 Jun;30(6):874-8. Epub 2003 Apr 04.

86. Reitsamer R ve ark. World J Surg. 2003 Dec;27(12):1291-4. Epub 2003 Oct

87. Krynyckyi BR ve ark. Areolar-cutaneous "junction" injections to augment sentinel node count activity. Clin Nucl Med. 2003 Feb;28(2):97-107

88. Cox CE et al: The role of selective sentinel lymph node dissection in breast cancer. Surg Clin of North America 2000;80: 1759-1776.

89-Mariani G, Moresco L, Viale G, Villa G, Bagnasco M, Canavese G, Buscombe J, Strauss HW, Paganelli G. Radioguided sentinel lymph node biopsy in breast cancer surgery. J Nucl Med 2001;42: 1198-1215, PMID: 11483681

90-Rubello D, Casara D, Shapiro B. Recent advances in preoperative and intraoperative nuclear medicine procedures in patients with primary hyperparathyroidism.anminerva Med. 2002;44:99-105. PMID: 12032427

91-Fraile M, Rull M, Fuste F, Barnadas A et al: Sentinel node biopsy as a practical alternative to axillary lymph node dissection in breast cancer patients; An approch to its validity; Ann Oncol 2000, 11,701-705

92-De Cicco C, Pizzamiglio M, Trifi rò G, Luini A, Ferrari M, Prisco G, Galimberti V,Cassano E, Viale G, Intra M, Veronesi P, Paganelli G. Radioguided occult lesion localisation (ROLL) and surgical biopsy in breast cancer. Technical aspects. Q J Nucl Med. 2002;46:145-51. PMID: 12114878

93-Nükleer Tıp fiziği ve klinik uygulamaları. Prof Dr. Mustafa Demir. 2008: Syf 91-94

94- Isidoro A , Casado E, Redondo A, Acebo P, Espinosa E, Alonso A M, Cejas P, Hardisson D, Vara J A F, Belda-Iniesta C, González-Barón M, Cuezva J M. Breast carcinomas fulfill the Warburg hypothesis and provide metabolic markers of cancer prognosis. Carcinogenesis 2005; 26(12):2095-2104.

95-Sayman Haluk Burçak Meme kanseri tanısında Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) Meme Sağlığı Dergisi 2009 Cilt: 5 Sayı: 2 sayfa:69-72

96-Fleming F.J,Hill A.D.K,Kavanagh D.,Quinn C.,Collins C.D.,et al: Intradermal radioisotope injection optimises sentinel lymph node identification in breast cancer.EJSO 2003 :29:835-838.

97-Harlow SP, Krag DN, Julian TB, et al. Prerandomization Surgical Training for the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-32 trial: a randomized phase III clinical trial to compare sentinel node resection to conventional axillary dissection in clinically node-negative breast cancer. Ann Surg 2005;241:48–54.

98-Alazraki NP, Aarsvold JN. Update on detection of sentinel lymph nodes in patients with breast cancer.Semin Nucl Med 2005;35:116–128.

99-Pritsivelis C, Garcia Mendonc¸ a CA, Pinheiro Pessoa MC, Coelho-Oliveira A,Gutfilen B, Barbosa DA, et al. Failure predictors of the sentinel lymph node in patients with breast cancer using Tc-99m sulfur colloid and periareolar injection. Q J Nucl Med Mol Imaging 2007; 51:189–193.

100-Pelosi E, Bello M, Giors M, et al. Sentinel lymph node detection in patients with early stage breast cancer: comparison of periareolar and subdermal/peritumoral injection techniques. J Nucl Med. 2004;45:220–225.

101- McMasters KM, Wong SL, Martin RC 2nd, Chao C, Tuttle TM, Noyes RD, et al. Dermal injection of radiactive colloid is superior to peritumoral injection for breast cancer sentinel lymph node biopsy: results of a multiinstitutional study. Ann Surg 2001; 233:676–687

102-Kim T, Giuliano AE, Lyman GH. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma: a metaanalysis.Cancer 2006; 106:4–16.

103-Soran A, Falk J, Bonaventura M, Keenan D, Ahrendt G, Johnson R. Does failure to visualize a sentinel node on preoperative lymphoscintigraphy predict a greater likelihood of axillary lymph node positivity? J Am Coll Surg 2007; 205:66–71

104-Madsen E, Gobardhan P, Bongers V, et al. The impact on post surgical treatment of sentinel lymph node biopsy of internal mammary lymph nodes in patients with breast cancer. Ann Surg Oncol. 2007;14:1486–1492.

105-Cox CE, Dupont E, Whitehead GF, et al:Age and body mass index may increase the chance of failure in sentinel lymph node biopsy for women with breast cancer. Breast J 8:88-91,2002

106.Pritsivelis C, Garcia Mendonc¸ a CA, Pinheiro Pessoa MC, Coelho-Oliveira A,Gutfilen B, Barbosa DA, et al. Failure predictors of the sentinel lymph node in patients with breast cancer using Tc-99m sulfur colloid and periareolar injection. Q J Nucl Med Mol Imaging 2007; 51:189–193.

107-Lyman GH, Giuilano AE, et all: American Society of Clinical Oncology guideline recommendations fob sentinel lymph node biopsy in early stage breast cancer. J Clin Oncol.2005 Oct 20;23(30):7703–20.Epub 2005 Sep12.)

108-de Kanter AY, Arends PPAM, Eggermont AMM, Wiggers T. Radiation protection for the sentinel node procedure in breast cancer. Eur J Surg Oncol 2003;29: 396-399 PMID: 12711297

109.Jemal A, Tiwari RC, Murray T, Ghafoor A, Samuels A, Ward E, Feuer EJ, Thun MJ; American Cancer Society. Cancer statistics, 2004 CA Cancer J Clin 2004; 54:8–29.

110-Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status and survival in 24,740 breast cancer cases. Cancer 1989; 63: 181-187.

111-Gervasoni JE, Taneja C. Axillary dissection in the context of the biology of lymph node metastases. Am J Surg 2000; 180:278-283

112-Meyer KK, Beck WC. Mastectomy performed by Lorenz Heister in the eighteenth century. Surg Gynecol Obstet 1984; 159:391–394.

113-Bland KI, Menck HR, Scott-Conner CE, Morrow M, Winchester DJ, inchester DP. The National Cancer Data Base 10-year survey of breast cancer treatment at hospitals in the United States. Cancer 1998; 83:1262–1273

114-Wong JS, Recht A, 13Beard CJ, Busse PM, Cady B, Chaffey JT, et al. treatment outcome after tangential radiation therapy without axillary dissection in patients with early stage breast cancer and clinically negative axillary nodes. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 9:119-132.

115-Kelley MC, Hansen N, McMasters KM. Lymphatic mapping and lymphadenectomy for breast cancer. Am J Surg, 2004;188:49-61

116-Tangoku A, Seike J, Nakano K, Nagao T, Honda J, Yoshida T, Yamai H,Matsuoka H, Uyama K, Goto M, Miyoshi T, Morimoto T. Current status of sentinel lymph node navigation surgery in breast and gastrointestinal tract. J Med Invest 2007;54:1-18

117-Cody III HS, Fey J, Akhurst T, Fazzari M, Mazumdar M, Yeung H, Yeh SDJ,Borgen PI. Complementarity of blue dye and isotope in sentinel node localization for breast cancer: Univariate and multivariate analysis of 966 procedures. Ann Surg Oncol 2001;8(1):13-19

118-Motomura K, Egawa C, Komoike Y, Kataoka T, Nagumo S, Koyama H, Inaji H. Sentinel node biopsy for breast cancer: Technical aspects and contoversies. Breast Cancer 2007;14(1):25-30.

119-Iris M. C. van der Ploeg , Renato A. Valde´s Olmos Æ Bin B. R. Kroon Æ Omgo E. Nieweg, The Hybrid SPECT/CT as an Additional Lymphatic Mapping Tool in Patients with Breast Cancer. World J Surg (2008) 32:1930–1934 DOI 10.1007/s00268-008-9618-5

120-Noguchi M, Motomura K, Imoto S, Miyauchi M, Sato K, Iwata H et al.A multicenter validation study of sentinel lymph node biopsy by Japanese Breast Cancer Society.Breast Cancer Res Treat 2000;63: 31-40

121-Morrow M, Rademaker AW,Bethke KP, Talamomti MS, Dawes LG, Clausen Jet al. Learning sentinel node biopsy :results of aprospective randomized trial of two tecniques. Surgery 1999;126:714-22.

122-Albertini JJ,Lyman GH, Cox C, Yeatman T, Balducci L, Ku N et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patients with breast cancer. JAMA 1996; 276: 1818-22.

123- Cody HSIII, Sentinel lymph node mapping in breast cancer .Breast cancer 1999;6: 13-22.

124- Cody HSIII, Hill ADK, Tran KN, Brennan MF, Borgen PI, Credentialing for breast lymphatic mapping:how many cases are enough? Ann Surg 1999;134: 195-9.

125-Cox CE, Pendas S, Cox JM, Joseph E, Shons AR, Yeatman T et al.Guidelines for sentinel ly

Mph node biopsy and lymphatic mapping of patiens with breast cancer.Ann Surg 1998;227:645-53.

126-Linehan DC, Hill AD,Akhurst D, Yeung H, Yeh SD, Tran KD et al. Intradermal radicolloid and intraparenchimal blue dye injection optimize sentinel node identification in breast cancer patients. Ann Surg oncol 1999: 6:450-4.

127-Roumen RMH, Geuskens LM, Valkenburg JGH.In search of the true sentinel node by diferent injection techniques in breast cancer patients.Eur J Surg Oncol 1999; 25: 347-51.

128-Borgstein PJ, Pijpers R, Comans FF, van Diest PJ, Boom RP, Meijer S. Sentinel lymph node biopsy in Breast cancer: guidelines and pitfalls of lymphoscintigraphy and gama prob detection.J Am Coll Surg 1998;186: 275-83.

129-O'Hea BJ,Hill ADK, EL-Shirbiny AM, Yeh SD,Rosen PP, Coit DG et al. Sentinel lymph node biopsy in Breast cancer:initial expirience at Memorial Sloan-Ketterig Cancer Center. J Am Coll Surg 1998; 186: 423-7.

130- Noguchi M, Bando E, Tsugava K, Miwa K, Yokoyama K, Nakajima KI, Michigishi T et al. Sentinel lymph node biopsy in Breast cancer using blue dye with or without isotope localization.Breast cancer 1998;7: 187-96.

131-Kollias J, Gill PG, Coventry PJ, Malycha P, Chatterton P, Farchid G. Clinical and histological factors associated with sentinel node idetification in breast cancer.Aust N Z J Surg 2000;70:485-9.

132-Burak WE,Walker MJ, Yee LD, Kim JA, Saha S, Hinkle G et al.Routine pre op lymphoscintigraphy is not necesarry prior to sentinel node biopsy for breast cancer.Am J Surg 1999: 177:445-9.

133-Mc Masters KM,Wong SL, Tutle TM, Carlson DJ, Brown CM, Dirk-Noyes R et al. Pre op lymphoscintigraphy in breast cancer does not improve the ability to identify axiller sentinel lymph nodes.Ann Surg 2000; 231: 724-31.

134- M Noguchi Sentinel lymph node biopsy. Brıtish Journal of Surgery 2002;89:21-34.

135-Krag D, Weaver DL, Ashikaga T, Moffat F, Klimberg VS, Shriver C et al.The sentinel node in breast cancer. A multicentre validation study.N Engl J Med 1998; 339: 941-6.

136-Veronesi U, Valagussa P.İnefficacy of internal mammary nodes dissection in breast cancer surgery.Cancer 1981;47: 170-5.

137- Veronesi U, Marubini E, Mariani L, Valagussa P, Zucali R.The dissection of internal mammary nodes doesnt improve the survival of breast cancer patients, 30 years result of a randomise trial. Eur J Cancer 1999; 35: 1320-5.

138-Veronesi U, Cascinelli N, Greco M, Bufalino M, Morabito A, Galluzzo D et al. Prognosis of breast cancer patients after mastectomy and dissection of internal mammary nodes.Ann surg 1985; 202:702-7.

139- Noguchi M, Ohta N, Koyasaki N, Taniya T, Miyasaki I, Misukami Y,et al.Reaprraisal of internal mammary node metastas as aprognostic factor in patients with breast cancer. Cancer 1997; 68: 1918-25.

140- Marjut Hannele Kristiina Leidenius, MD, PhD,1 Leena Anneli Krogerus, MD, PhD,2 Terttu Sinikka Toivonen, MD,2 Esa Antero Leppa¨ nen, MD, PhD,3 and Karl Albert Johan von Smitten, MD, PhD. The Clinical Value of Parasternal Sentinel Node Biopsy in Breast Cancer. Annals of Surgical Oncology, 13(3): 321)326 DOI: 10.1245/ASO.2006.02.022.

141- Estourgie SH, Tanis PJ, Nieweg OE, Valdes Olmos RA, Rutgers EJT, Kroon BBR. Should the hunt for internal mammary chain sentinel nodes begin? An evaluation of 150 breast cancer patients. Ann Surg Oncol 2004; 10:935–41.

142-Robinson DS, Sample WF, Fee HJ, et al.: Regional lymphatic drainage in primary malignant elanoma of the trunk determined by colloidal gold scanning. Surg Forum 1977;28:147–148.

143-Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, et al.: Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. Lancet 1997;349:1864-–1867.

144- Van der Ploeg IM, Nieweg OE, Van Rijk MC, et al.: Axillary recurrence after a tumour-negative sentinel node biopsy in breast cancer patients: A systematic review and meta-analysis of the literature. Eur J Surg Oncol 2008;34:1277–1284

145-Euhus DM, Peters GN, Leitch AM, Saboorian H, Mathews D,Erdman W, et al. Validating the performance of the mammary sentinel lymph node team. J Surg Oncol 2002;83:209–15

146-Lerch H, Jigalin A, Gasthaus K, Kunze K, Mainusch O,Lehmann P, et al. Three-dimensional localization of sentinel lymph nodes using combined emissiom and transmission SPECT. Clin Nucl Med 2003;28:1–4.

147- Schillaci O. Hybrid SPECT/CT: a new era for SPECT imaging? Eur J Nucl Med Mol Imaging 2005;32:521–4.

148- Lerman H, Metser U, Lievshitz G, et al.: Lymphoscintigraphic sentinel node identification in patients with breast cancer: The role of SPECT-CT. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2006;33:329–337.

149- Petrek JA, Senie RT, Peters M, Rosen PP. Lymphedema in a cohort of breast carcinoma survivors 20 years after diagnosis. Cancer. 2001;92:1368–1377.

150- Chakera AH, Friis E, Hesse U, Al-Suliman N, Zerahn B, Hesse B. Factors of importance for scintigraphic non-visualization of sentinel nodes in breast cancer.Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2005;32:286–29

151- Nos C, Freneaux P, Guilbert S, Falcou MC, Salmon RJ, Clough KB. Sentinel lymph node detection for breast cancer: which patients are best suited for the patent blue dye only method of identification? Ann Surg Oncol. 2001;8:438–443.

152- Lerman H, Lievshitz G, Zak O, et al. Improved sentinel node identification by SPECT/CT in overweight patients with breast cancer. J Nucl Med 2007;48:201

153- Husarik DB, Steinert HC. Single-photon emission computed tomography/computed tomographyfor sentinel node mapping in breast cancer. Semin Nucl Med 2007;37:29–33.

154- Van der Ploeg IM, Valde´s Olmos RA, Kroon BBR, et al.: The hidden sentinel node and SPECT/CT in breast cancer patients. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2009;36:6–11.

155- Van der Ploeg IM, Valdes Olmos RA, Nieweg OE et al (2007) The additional value of SPECT/CT in lymphatic mapping in breast cancer and melanoma. J Nucl Med 48(11):1756–1760