T.C.
GENELKURMAY BAŞKANLIĞI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSI
ASKERİ TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI

MEME KANSERİNDE AKSİLLER LENF NODU BELİRLENMESİNDE BOYA VE LENFOSİNTİGRAFİK YÖNTEMİN ETKİNLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Özgür ALBUZ
Tbp. Yzb

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI
Tıpta Uzmanlık Tezi

ANKARA
2009

T. C.
GENELKURMAY BAŞKANLIĞI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
ASKERİ TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI

MEME KANSERİNDE AKSİLLER LENF NODU BELİRLENMESİNDE BOYA VE LENFOSİNTİGRAFİK YÖNTEMİN ETKİNLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Özgür ALBUZ
Tbp. Yzb.

Gülhane Askeri Tıp Akademisi
Askeri Tıp Fakültesi'nin
Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda
TIPTA UZMANLIK TEZİ
olarak hazırlanmıştır.

TEZ DANIŞMANLARI
S.Müjdat BALKAN
Prof.Dz. Tbp. Kd. Alb.
Erkan ÖZTÜRK
Yrd. Doç.Tbp. Yb.

ANKARA

2009

GATA Askeri Tıp Fakültesi Dekanlığına:

"Meme Kanserinde Aksiller Lenf Nodu Belirlenmesinde Boya ve Lenfosintigrafik Yöntemin Etkinliğinin Karşılaştırılması" konulu bu çalışma, jürimiz tarafından Genel Cerrahi Anabilim Dalı' nda Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

…….
Yrd. Doç.Tbp. Yb. Erkan ÖZTÜRK(Tez Danışmanı)

…….
Prof.Dz..Tbp.Kd.Alb.S.Müjdat BALKAN (Tez Danışmanı)

…….
Prof. Tbp. Tuğa. C.Turgut TUFAN, (GATA) (Başkan)

…….
Prof.Tbp. Tuğg. Mustafa BAŞBOZKURT (GATA)

…….
Prof.Tbp. Kd.Alb. Yusuf PEKER (GATA)

…….
Prof.Tbp. Kd. Alb. Mehmet YILDIZ (GATA)

…….
Prof.Dz.Tbp. Kd. Alb. Müjdat BALKAN (GATA)

ONAY:

Tbp. Yzb. Özgür ALBUZ ' un 09.11.2009 tarihinde savunduğu bu tez Akademi Kurulu'nca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve kabul edilmiştir.

M. Zeki BAYRAKTAR
Prof. Tbp . Tümgeneral
Askeri Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışması, Gülhane Askeri Tıp Akademisi Askeri Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda yapılmıştır.

Bu çalışmada, **"Meme Kanserinde Aksiller Lenf Nodu Belirlenmesinde Boya ve Lenfosintigrafik Yöntemin Etkinliğinin Karşılaştırılması**" amaçlanmıştır.

Mensubu olmaktan gurur duyduğum Gülhane Askeri Tıp Akademisi'nin Sayın Dekanı Prof.Tbp. Tümg. M. Zeki BAYRAKTAR' a, eğitim ve öğretimime büyük katkılar sağlayan Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı çok değerli hocam Sayın Prof. Tbp. Tuğa. C. Turgut TUFAN' a teşekkür eder, saygılarımı sunarım. Tez çalışmamda fikirleri, önerileri ve eleştirileriyle bana yol gösteren değerli tez hocam ve danışmanım Sayın Prof.Dz. Tbp. Kd. Alb. S.Müjdat BALKAN ve tez danışmanım Yrd. Doç.Tbp. Yb. Erkan ÖZTÜRK başta olmak üzere, cerrahi eğitimimde ve yetişmemde büyük emekleri geçen değerli hocalarım; Prof.Hv. Tbp. Tuğg. Saadettin Çetiner, Prof.Hv. Tbp. Kd. Alb. Orhan KOZAK'a, Prof.Tbp. Kd. Alb. Yusuf PEKER'e, Prof.Hv. Tbp. Kd. Alb. Ali İhsan UZAR'a, Doç. Doç.Tbp. Hv. Kd. Alb. Nazif ZEYBEK'e, Doç.Tbp. Alb. Gökhan YAĞCI'ya, Doç. Tbp. Alb. Semih GÖRGÜLÜ' ye Doç.Hv. Tbp. Kd. Alb. Abdurrahman ŞİMŞEK'e, Doç.Tbp. Alb. Sezai DEMİRBAŞ'a, Doç. Tbp. Alb. Taner YİĞİT'e ve Genel Cerrahi AD. 'nın tüm yardımcı doçent ve uzmanlarıyla, şu anda emekli olan tüm hocalarıma katkıları için teşekkür ediyor saygılarımı sunuyorum.

Tezin istatiksel analizlerinin yapılmasındaki katkılarından dolayı Halk Sağlığı A.D Öğretim Doç.Tbp. Yb. Selim Kılıç'a, tezin lenfosintigrafik işaretleme aşamasındaki destek ve deneyimleri ile bana yardımcı olan Nükleer Tıp A.D 'ında görevli Uzm. Dr.H. Aslı Ayan'a, cerrahinin tüm zorluklarını beraber paylaştığım uzmanlık öğrencisi arkadaşlarıma, Genel Cerrahi Kliniği'nin tüm hemşire ve personeline de teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca 5 yıllık asistanlık sürecimde her zaman yanımda olup bana güven veren, tüm sıkıntılarıma göğüs gererek bana olan desteğini asla esirgemeyen çok değerli eşime, sonsuz sevgilerimi sunarım.

ÖZET

Özgür ALBUZ, "Meme Kanserinde Aksiller Lenf Nodu(ALN) Belirlenmesinde Boya ve Lenfosintigrafik Yöntemin Etkinliğinin Karşılaştırılması"

GATA Genel Cerrahi AD. Uzmanlık Tezi, ANKARA, 2009.

Meme kanserli hastalarda, ALN' a metastaz olup olmadığı, adjuvan sistemik kemoterapinin planlanması ve hastalığın prognozunun belirlenmesinde son derece önemlidir. Sentinel lenf nodu(SLN), memedeki primer tümörün lenf akımının ilk olarak ulaştığı ve metastatik hücrelerin en fazla bulunması beklenen ilk bölgesel lenf nodülüdür. Bu araştırma, SLN biopsisinde(SLNB)'de, ALN'nın metastatik durumunu saptamak için kullanılan boya ve kolloid yöntemlerinin etkinliğini karşılaştırmak için yapılmıştır. Çalışmadaki izosülfan mavisi(ISB) grubunda 52 hastanın 49 'unda SLN tespit edildi.(%94,2). SLN tutulumu olan 49 hastanın 18'inde metastatik SLN saptandı. SLNB' i metastatik olan 18 hastanın 10'unda SLN dışında yapılan aksiller disseksiyonda ek aksiller metastaz saptandı. SLNB' inde metastaz saptanmayan 1 hastanın aksilla disseksiyonunda metastatik lenf nodları tespit edildi. Toplam 11 hastada ek aksiller metastaz saptandı. Sensitivite %90,9 spesifite %75,7, negatif prediktivite değeri(NPD) %96,1, pozitif prediktivite değeri(PPD) %55,5, yanlış negatiflik(YN) oranı %9,1'di. Kolloid grubunda sentinel nod 38 hastanın 38'inde saptandı(%100). 38 hastanın 15 'inde metastatik lenf nodu saptandı. SLNB'i metastatik olan 15 hastanın 15 'inde ek aksiller metastaz tespit edildi. SLNB'inde metastaz saptanmayan 2 hastanın aksilla disseksiyonunda metastatik lenf nodları tespit edildi. Sensitivite;%88,2, spesifite %100, PPD %100, NPD %91,3, YN ; %11,8'di. ISB ve koloidin birlikte uygulandığı grupta SLN 12 hastanın 12'sindede saptandı(%100). Metastatik SLN tutulumu 12 hastanın 2'sinde saptandı. SLNB'si metastatik olan 2 hastanın 2'sinde de ek aksiller metastaz saptandı. Sensitivite;%100, spesifite %100, PPD %100, NPD %100, YN % 0'dır.

Anahtar kelimeler: Kolloid, izosülfan mavisi, sentinel nod.

Danışmanlar: S.Müjdat BALKAN, GATA Gen.Cerr. AD., Erkan ÖZTÜRK,GATA Gen.Cerr.AD.

SUMMARY

Özgür Albuz, "Comparison of effectiveness in dye and lymphoscintigraphy to determine axillary lymph node (ALN) in breast cancer."

Thesis of Department General Surgery, GATA Ankara, 2009.

In patients with breast cancer, the precence or absence of ALN metastase is very important factor affecting prognosis and adjuvant systemic treatment. Sentinel lymph node(SLN) is the first regional lymph node that lymph flow of primary tumor in breast reaches first and metastatic cells are expected to seen most . In this study, we aimed to compare effinency of dye and colloid methods in determining metastatic conditions of ALN in SLN biopsy(SLNB). In isosülphanblue(ISB) group, SLN was identified in 49 of 52 patients (%94,2). Metastatic SLN was found in 18 of 49 SLN patients. Additional axillary node involvement was detected in 10 of 18 patients with metastatic SLN. Metastatic lymph nodes were detected at axillary dissection of 1 patient with no metastase at SLNB. Overall involvement of metastatic ALN was found 11 cases. The datas are as follows; Sensitivity 90,9%, specivity 75,7%, negative predictivity value (NPV) 96,1%, positive predictivity value (PPV) 55,5%, false negativity (FN) ratio 9,1%. Sentinel node was identified at 38 of 38 patients at colloid group (100%). Metastatic lymph node was found at 15 of 38 patients . Additional axillary metastase was detected in 15 of 15 patient with metastatic SLN. Metastatic lymph nodes were detected at axillary dissections of 2 patients with no metastase in their SLNB. The datas are as follows; Sensitivity 88,2%, specivity 100%, PPV 100%, NPV 91,3%, FN 11,8%. SLN was identified at 12 of 12 patients in the group that ISB and colloid were used together (100%). Metastatic SLN involvement were detected at 2 of 12 patients. Additional axillary metastase was detected at 2 of 2 patients with metastatic SLN. The datas are as follows; Sensitivity 100%, specivity 100%, PPV 100%, NPV 100%, FN 0%.

Keywords: Colloid, isosulphanblue, sentinel node

Counsellor: S.Müjdat BALKAN, Department of General Surgery, GATA , Erkan ÖZTÜRK,Department of General Surgery, GATA

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ONAY SAYFASI III
TEŞEKKÜR IV
ÖZET V
İNGİLİZCE ÖZET VI
İÇİNDEKİLER VII
SİMGELER VE KISALTMALAR IX
ŞEKİLLER..... X
TABLOLAR XI
I. GİRİŞ 1
II. GENEL BİLGİLER.....3
2.1. Anotomi.....3
2.1.1. Meme Anotomisi 3
2.1.2. Aksilla Anotomisi 6
2.2 Lenfatik Sistem ve Fizyolojisi 10
2.3. Aksiller Lenf Nodlarına Yaklaşımın Tarihçesi 12
2.4 Aksiller Disseksiyonun Amacı 14
2.5 Aksiller Disseksiyon Yöntemleri 15
2.5.1 Sampling 15
2.5.2 Alt Aksiller Disseksiyon 16
2.5.3 I. ve II. Seviye Aksiller Disseksiyon.....16
2.5.4 Komplet Aksiller Disseksiyon 16
2.5.5 Sentinel Lenf Nodu Biopsisi 16
2.6. Aksiller Disseksiyonun Komplikasyonlar 16
2.6.1 Lenfödem 17
2.6.2. Seroma 17
2.6.3 Yara Enfeksiyonu.....18
2.6.4 Kronik Ağrı/ Omuz Hareketlerinde Kısıtlılık 18
2.6.5 Ağrılı Lenfatik Okluzyon 18
2.6.6 Scapula alata 18
2.7.SLNB ve Tarihçesi 18

2.8. Enjeksiyon teknikleri.....22
III. GEREÇ ve YÖNTEM 24
3.1 Hastaların özellikleri ve seçimi 24
3.2 Preoperatif evreleme.....24
3.3 Cerrahi yöntem 25
3.4 SLN belirlemede kullanılan yöntemler.....27
3.5 Postoperatif Değerlendirme 30
3.6 İstatiksel Analiz 30
IV. BULGULAR 32
4.1. SLNB' si İzosülfan Mavisi Uygulanım Bulguları.....32
4.2.SLNB'si Radyokolloid Uygulanım Bulguları.....40
4.3.SLNB'si İzosülfan mavisi ve Kolloid Uygulanım Bulguları 48
V. TARTIŞMA 59
VI. SONUÇ VE ÖNERİLER 74
VII. KAYNAKLAR.....76

SİMGELER VE KISALTMALAR

AJCC .Amerikan Joint Commitee of Cancer

ALN:Aksiller lenf nodu/ Axillary lymph node

Au 198: Radyoaktif altın

BI-RADS: Breast Imaging Reporting And Data System

C: Servikal Vertebra

CEA Karsinoembriyojenik antijen

ER: Östrojen Reseptör

GATA: Gülhane Askeri Tıp Akademisi

H&E: Hematoksilen & Eosin

ISB: Isosulphanblue

IHC: İmmünohistokimyasal

İİAB: İnce İğne Aspirasyon Biopsisi

LAP: Lenfadenopati

Mavi Boya: Izosülfan mavisi

NIH: Naitonal Institute of Health

NPD: Negatif prediktif değer

NSABBP: Naitonal Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project

PET: Pozitron Emisyon Tomografi

PPD: Pozitif prediktif değer

PR: Progestron Reseptör

RT-PCR: Reverse Transkriptase Polymerase Chain Reaction

SLN: Sentinel Lenf Nodu

SLNB: Sentinel Lenf Nodu Biopsisi

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

Tc: Teknesyum

YP: Yalancı pozitiflik

YN: Yalancı negatiflik

.

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil Sayfa

2.1. Level I, II ve III lenf nodlarının şematik görünümü.....10

2.2. Level I, II ve III lenf nodlarının şematik görünümü.....10

3.1. Aksillada boyalı SLN' nun görünümü 26

3.2. Eksize edilmiş SLN ve lenfatik kanal.....26

3.3 . Peritümöral izosülfan mavisi enjeksiyonunun görünümü 27

3.4. Periareolar izosülfan mavisi enjeksiyonu görünümü 28

3.5. NükleerTıpA.D'daSLN'nunlenfosintigrafi ile SLN lokalizasyonu 28

3.6. Stewart kesi için işaretlenmiş(mavi çizgi) ve Nükleer Tıp AD'da periareolar kolloid enjeksiyon yerleri(Kımızı çizgiler) 29

3.7. Gama prob ile SLN'nun belirlenmesi ve SLN intensitesinin monitörle tespiti 30

4.1 İzosülfan mavisi grubu bulgularının şematize görünümü 56

4.2 Tc sülfür kolloid grubu bulgularının şematize görünümü.....57

4.3 İzosülfan mavisi-Tc 99m sülfür kolloid grubu bulgularının şematize görünümü.....58

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo Sayfa

İZOSÜLFAN MAVİSİ ÇALIŞMA GRUBU

4.1.1. SLNB sonuçları 34
4.1.2. Aksilla disseksiyonu sonuçları....34
4.1.3. SLN ve Aksiller lenf nodu metastazlı hasta sayıları 35
4.1.4. Ek aksilla tutulumu ve SLN tutulumu ile aksiller tutulumun karşılaştırılması....35
4.1.5 . Tümör boyutuna göre SLN tutulumu 36
4.1.6. Tümör boyutuna göre aksilla tutulumu 36
4.1.7. Hastaların tümör histolojik tiplerine göre dağılımları 37
4.1.8. Histolojik tiplere göre SLN metastaz durumunun dağılımı....38
4.1.9. Histolojik tiplere göre aksiller metastaz durumunun dağılımı 38
4.1.10.Tümör lokalizasyonu ile SLN tutulumunun karşılaştırılması 38
4.1.11.Tümör lokalizasyonu ile aksiller tutulumunun karşılaştırılması....39
4.1.12 50 yaş altı ve üstü hastaların aksiller tutulum durumları....39

Tc 99 m SÜLFÜR KOLLOİD ÇALIŞMA GRUBU

4.2.1. SLNB sonuçları 42
4.2.2. Aksilla disseksiyonu sonuçları....42
4.2.3. SLN ve Aksiller lenf nodu metastazlı hasta sayıları 43
4.2.4. Ek aksiller tutulum-SLN tutulumu ile ek aksiller tutulumun karşılaştırılması....43
4.2.5. SLN tutulum durumunun tümör boyutuna göre dağılımı 44
4.2.6. Tümör boyutuna göre aksilla tutulumu 44
4.2.7. Hastaların tümör histolojik tiplerine göre dağılımları 45
4.2.8. Histolojik tiplere göre SLN metastaz durumunun dağılımı....45
4.2.9. Histolojik tiplere göre aksiller tutulum durumunun dağılımı 46
4.2.10 Tümör lokalizasyonu ile SLN tutulumunun karşılaştırılması 46
4.2.11 Tümör lokalizasyonu ile aksilla tutulumunun karşılaştırılması 47
4.2.12 50 yaş altı ve üstü hastaların aksiller tutulum durumları....47

İZOSÜLFAN MAVİSİ ve Tc 99 m SÜLFÜR KOLLOİD GRUBU

4.3.1. SLNB sonuçları 50
4.3.2. Aksilla diseksiyonu sonuçları 50
4.3.3. SLN ve Aksiller lenf nodu metastazlı hasta sayıları 51
4.3.4. SLN tutulumu ile ek aksiller tutulumun karşılaştırılması 51
4.3.5 SLN tutulum durumunun tümör boyutuna göre dağılımı 52
4.3.6. Tümör boyutuna göre aksilla tutulumu 52
4.3.7. Hastaların tümör histolojik tiplerine göre dağılımları gösterilmiştir 53
4.3.8. Histolojik tiplere göre SLN metastaz durumunun dağılımı.....53
4.3.9. Histolojik tiplere göre aksiller tutulum durumunun dağılımı 53
4.3.10. Tümör lokalizasyonu ile SLN tutulumunun karşılaştırılması 54
4.3.11 Tümör lokalizasyonu ile aksilla tutulumunun karşılaştırılması 54
4.3.12. 50 yaş altı ve üstü hastaların aksiller tutulum durumları.....55

I-GİRİŞ

Kadınlarda en sık görülen malignansilerin başında meme kanseri gelmektedir (1). Kadınlarda en yaygın malign tümör olup kadınlarda görülen tüm kanserlerin %31'ini olusturmaktadır (2,3). Son yıllarda meme kanseri taramaları ve toplum bireylerinin bilinçlenmesiyle, meme kanserleri daha erken evrelerde yakalanmaya başlanmış, meme kanseriyle ilgili bilgi ve birikimlerin artması, adjuvan tedavilerin gelişmesiyle, hem primer tümörün hem de aksillanın cerrahisinde önemli değişiklikler olmuştur. Primer tümörün çıkartılmasında radikal ve konservatif cerrahi uygulamalar çokça tartışılmış, bugün uygun hastalarda meme koruyucu yöntemler yaygın ve rutin olarak kullanılır hale gelmiştir. Modifiye radikal mastektomi yerine meme koruyucu cerrahi uygulaması, evreleme ve yerel tümör kontrolü amacıyla uygulanan aksiller lenf nodlarının disseksiyonunun (ALND) yerine sentinel lenf nodu biopsisisi(SLNB) cerrahlar tarafından tercih edilmektedir. Bu tartışmaların gölgesinde koltuk altı lenf nodu disseksiyonunun amacı ve sınırları da sorgulanmıştır. Komplet aksiller disseksiyonla beraber mammaria interna ve mediastinal lenf nodlarının çıkarıldığı dönemlerden bugün SLNB uygulamalarına gelinmiştir.

Tanı, tarama yöntemlerindeki gelişmeler, hastaların bilinçlenmesi sayesinde meme kanserleri bugün daha erken evrelerde teşhis ve tedavi edilebilmektedir. Gelişmiş ülkelerde hastaların çoğu evre I ve evre II de teşhis edilmekte, bunlarında yaklaşık % 65'inde koltukaltı lenf nodu metastazı oluşmadan tedavi edilmektedir (4). Bu grup hastalarda aksiller diseksiyon sadece koltuk altında metastaz olup olmadığı, dolayısı ile hastalığın prognozu konusunda bilgi vermekte olup bunun dışında hastaya sağkalım süresi açısından bir katkısı olmamaktadır. Bununla birlikte kol ödemi, seroma, aksilladan geçen damar ve sinirlerin yaralanması, kol hareketlerinde kısıtlılık ve ağrı gibi komplikasyonları beraberinde getirmektedir (5, 6, 7). Bu komplikasyonlar meydana gelmese dahi, hasta en azından yaşamının geri kalanında kolunu her türlü travmadan korumak zorunda kalacak ve sınırlı kullanacaktır. Meme kanserinde koltuk altında metastatik lenf nodu varlığı ve bunların sayısı en önemli prognostik faktördür (4, 7, 8 -10).

Adjuvan tedavilerin planlanması için koltuk altındaki lenf nodlarına metastaz olup olmadığının bilinmesi zorunludur. Bu değerlendirmeyi yaparken bir taraftanda aksiller diseksiyonun morbiditesinden hastaları korumaya dönük arayışlar devam etmiştir. Henüz aksiller disseksiyondan elde edilecek bilgileri bire bir bize verebilecek non invazif bir teknik geliştirilememiştir. Aksillanın klinik olarak değerlendirilmesi hastaların yaklaşık üçte birinde yanıltıcı sonuçlar vermektedir. Yine çalışmalarda aksillanın sintigrafi ve pozitron emülsiyon tomografisiyle incelenmesinin de preoperatif olarak metastaz varlığını tespit etmede yeterli olmadığı bulunmuştur (7,11) .

1930'lu yıllarda primer tümörün lenfatik drenajının fokal bir odağa yöneldiği ve buradan diğer lenf nodlarına yayıldığı tespit edilmiştir. Lenf nodu metastazının bu ilk durağı sentinel(nöbetçi) lenf nodu (SLN) olarak isimlendirilmiştir (12,13) . Bu bilgi doğrultusunda araştırmalar hızla devam etmiş ve SLNB kavramına ulaşılmıştır. Meme kanseri üzerinde yapılan sistematik çalışmalar göstermiştir ki, kanser diğer aksiller lenf nodlarına yayılmadan önce bir veya birkaç SLN'na yayılır (14,15). Dolayısıyla eğer SLN'nda histopatolojik olarak metastatik hücre yoksa distalindeki lenf nodlarında da metastaz bulunma olasılığı çok düşüktür. Aynı şekilde eğer SLN pozitifse (metastaz varsa), daha yüksekteki nodlarda da pozitiflik riski mevcuttur (16). SLNB'nin aksiller lenf nodlarının metastaz yönünden değerlendirilmesinde etkin ve morbiditesi düşük bir yöntem olduğu pek çok yayında bildirilmiştir (8, 13, 17 - 25).

Bu tezin amacı meme kanserli hastalarda aksiller lenf nodlarının metastaz yönünden değerledirilmesi için yapılan SLNB'de Teknesyum 99m sülfur kolloid ve izosülfan mavisinin etkinliklerinin birbirleriyle ve ikisinin beraber kullanımıyla elde edilen sonuçların karşılaştırılması, SLNB'nin güvenilirliklerini sorgulamak, kendi kliniğimiz için uygulanabilirliğini gözlemektir. Bu bağlamda aksiller lenf nodu metastazı olmadığı halde gereksiz yere aksiller diseksiyon uygulanacak olan hastalarda SLNB uygulayarak komplikasyonları önlemek mümkün olabilecektir.

II- GENEL BİLGİLER

2.1. Anatomi

2.1.1. Meme Anatomisi

Derinin özelleşmiş aksesuar bezleri olan meme anterior toraks duvarının en belirgin yüzeyel bir yapısıdır. Ekdoderm kaynaklı olup gelişimsel açıdan apokrin bir bez özelliği taşırken fonksiyonel açıdan reprodüktif sistemin parçasıdır (28). Meme dokusu üç temel yapıdan oluşur: cilt, cilt altı yağ dokusu ve meme dokusu (parankim ve stroma). Kadınlarda meme gelişimi, puberte süresince (yaklaşık olarak 8-15 yaşları arasında) normal olarak hem glandüler doku özellikle de yağ dokusunda ve aynı zamanda areola ve meme başında olmaktadır.

Memenin yukarı aşağı çapı ortalama 10-12 cm ve santral bölgede maksimum kalınlığı 5-7 cm.dir. Laktasyonda olmayan bir memenin ağırlığı 150-200 gram, laktasyonda ise 400-500 gram kadardır (26) .

Erişkin kadın memesi üstte, ikinci kosta ya da üçüncü kostanın üst sınırından başlar. Altta, altıncı kosta hizasında biter. Medial sınırı sternumun kenarında, lateral sınırı orta veya ön aksiller hattadır. Meme üst dış ucunda, m. pectoralis major kasının alt kenarı boyunca koltuk altına doğru uzanır(*Spence*'in aksiller kuyruğu).Bu yapıya "Spence'nin aksiller kuyruğu" denilir. Bu yapı derin fasyayı Langer deliği olarak adlandırılan bir aralıktan geçerek aksillaya kadar uzanır. Bu uzantı özellikle menstürüel siklusun belli dönemlerinde bazen ele gelen, hatta gözle görülebilen bir kitle oluşturabilir.

Memenin üst-dış kadranı diğer kadranlara nazaran çok daha fazla glandüler elaman içerdiği için bu kadranda selim ve habis meme tümörleri daha sık görülür. Bu nedenle lezyonlar daha sık üst dış kadranda görülür. Derin planda, memenin yaklaşık dörtte üçü *m. pectoralis major* üzerinde bulunur. Dışta *m. serratus anteriorun*, altta kısmen *m. serratus anterior* ve eksternal oblik kasın, içte de rektus kılıfının üst kısmını örter. Pektoral fasyanın yüzeyel ve derin katları memeyi çevrelerler. Bu iki faysa arasında memeye, kendine özgü şeklini veren fibröz bantlar bulunur. Bu fibröz bantlar Cooper(suspensor ligamanlar) ligamanlarını oluşturur(27).

Memenin üst kısmında daha fazla gelişmiş olan Cooper ligamanı cilt ile yüzeysel fasyanın yüzeysel tabakası arasında uzanarak, meme parankimini saran, yönleri cilde dik olan, meme dokusunu septalara ayıran ve meme glandını destekleyen fibröz bantlardır. Bunların uzanımlarına ‘’*Duret Crestleri*’’ denir.

Cooper ligamanlarının malign tümörlerle infiltre olması sonucu ya da herhangi bir nedenle gelişen fibrozis nedeniyle kısalması, deride karakteristik içeri çekilmeye neden olur (Portakal kabuğu görünümü, *Peau D’orange*). Kanserin sekonder işaretlerinden olan ciltte retraksiyonun nedeni budur. Kansere yanıt olarak gelişen bu desmoplastik reaksiyon komşu duktusların duvarlarını da kalınlaştırır(28). Bunların mammogramlarda belirginleşmesine, kısalmalarıyla da meme başı çekintisi oluşmasına neden olur. Mammografilerde Cooper ligamanları ve arterlere ait kalsifikasyonların meme kanserlerinde görülen spiküllerle karıştırılmamaları önemlidir. Meme dokusu normalde bilateral ve simetrik bir yapıdadır. Simetrinin bozulması meme kanserinin işareti olabilir. Mammografiler daima bilateral ve birbirinin ayna görüntüsünü verecek şekilde elde edilmelidir.

Meme duktal yapısı incelendiğinde matür bir memede asinüsler, duktuslar ve stromal elamanlardan oluştuğu görülür. Memenin salgı yapan en küçük birimi asinüsler olup asinüsler bir araya gelerek lobülüsleri, lobülüslerde lobları oluşturur. Epitelyal parankim ise her biri ayrı bir salgı kanalı ile meme başına açılan 15-20 lobdan oluşur(26, 29, 30, 31) . Her lobda 20-40 kadar lobül içerir. Yani her duktus bir meme lobunu ve 20-40 kadar lobülü drene eder. Her bir lobülde toplayıcı duktus çevresinde gruplaşmış sayıları 10 ile 100 arasında değişen asinüsler bulunur. Lobüller meme glandının esas yapısal birimini oluştururlar. Genç kadınlarda sayıları fazla ve büyük görünümdedirler. Menapozdan sonra ise lobüllerin sayısı azalır ve her biri yalnızca birkaç asini içeren küçük üniteler şekline dönüşürler. Memede süt kanalları sistemi asinüslerin 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 (32) . Birkaç lobülün terminal duktuslarının

birleşmesi ile laktifer duktus oluşur. Bu duktuslar birbirlerine yaklaşarak meme başına doğru ilerler ve meme başının altında laktifer sinüs olarak isimlendirilen genişlemeyi gösterirler. Bu laktifer sinüsler ampulla adı verilen çok katlı yassı epitel ile örtülü son kısım ile meme başından dışarı açılırlar. Aktif olmayan bir memede ampulla dökülmüş epitelyum hücrelerinin artıklarıyla doludur ve bunlar duktus ağızlarını bir tıkaç gibi kapatırlar. Her bir lobu drene eden laktifer duktusların çapı 2-4 mm. ve subareolar bölgedeki laktifer sinüslerin çapı da 5-8 mm.'dir (31).

Memenin arteryel kan dolaşımı üç kaynaktan oluşur.

1.İnternal torasik arterin iki, üç ve dördüncü anterior perforan dalları

2.Torasik aortadan çıkan iki, üç, dört ve beşinci posterior interkostal perforan arteryal yapıların ön dalları

3.Aksiller arter dalları

a) Lateral torasik arter

b)Süperior torasik arter

c) Torakoakromial arterin pektoral dalı

d)Subskapuler arter

Memenin yaklaşık olarak % 60'ını internal torasik arterin perforan dalları, %30'unu da lateral torasik arter besler. Ancak tüm arterler arasında yaygın anastomozlar vardır. Memenin venöz akımı genel olarak aksillaya doğrudur. Memebaşı çevresinde venler bir anastomoz çemberi ‘'*circulus venosus*'' oluştururlar. Memenin ve göğüs duvarının venöz kanını taşıyan başlıca üç grup ven vardır;

1. İnternal torasik venin perforan dalları

2. Aksiller vene dökülen dallar

3. Posterior interkostal venlerin perforan dalları (Bunlar arkada vertebral ven pleksusuna, santralde ise azygos venine açılırlar) (28) .

Arterial dağılıma uyan memenin venöz ağının dağılım bakımından esas özelliği, yaptıkları anastomozlar bakımından metastatik karsinom embolilerinin de yolculuğunu dolayısıyla da meme kanserinin en sık metastaz yaptığı uzak organları belirlemesidir (31,33) .

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

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

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

4.İnterkostal venler > Vertebral venöz pleksuslar > Vertebra metastazları (34)

Memenin innervasyonunda ise duyu sinirleri ikinci-altıncı interkostal sinirlerden köken alan anterior kutanöz dallarıdır. Sadece memenin süperior bölümünde sınırlı bir alanın duyusunu servikal pleksustan gelen dallar sağlar (35) .

Memenin lenfatik drenajı başlıca üç yoldan olur;

1. Aksiller lenf nodları, meme lenf akımının % 75-97'si aksiller lenf nodlarına olmaktadır.

2. Parasternal (mammaria interna) lenf nodları, memenin toplam lenfatik akımının % 3 -25 'ini alır.

3. Posterior interkostal lenf nodları

2.1.2. Aksilla Anatomisi:

Aksiller diseksiyon ve bu diseksiyon sırasında oluşabilecek komplikasyonların değerlendirilmesi açısından aksilla (koltuk altı) anatomisinin iyi bilinmesi gereklidir.

Aksiller çukur (*Fossa axillaris*) glenohumeral ligamanın alt kısmında yer alan bir üçgen piramit biçiminde olup ön duvarını *musculus pectoralis majör* ve *minör* ile *fascia clavipectoralis* yapar. Arka duvarı *musculus subscapularis*, *musculus teres majör* ve *musculus latissimus dorsi* oluşturur. Aksilla'nın iç duvarını *musculus serratus anterior* ve interkostal kaslar oluşturur. Apeksi *ligamentum costoclaviculare* ile sonlanır. Bu noktada *fascia clavipectoralisin* bir yaprağı birinci kaburga ile *clavicula* arasında uzanır ve *ligamentum costoclaviculare* (Halsted ligamenti) adını alır. Burası aynı zamanda *vena axillaris*'in toraksa girdiği ve *vena subclavia* olarak adlandırıldığı yerdir. Tabanı ise koltukaltı kıllı deri ve *fascia axillaris* tarafından kapatılmıştır. İçerisinde lenf nodüllerini barındıran gözeli yağ dokusu vardır.

Fossa axillaris çevresindeki kaslar şunlardır.

1) Musculus latissimus dorsi

2)Musculus pectoralis majör

3) Musculus pectoralis minör

4) Musculus serratus anterior

5)Musculus subclavius

Vena aksillaris aksilla diseksiyonunda en üst sınırdır ve burada arter, ven ve brakial pleksus'un uzantısı olan sinirler bir kılıf içindedir. Vena aksillaris Halsted ligamenti ile musculus latissimus dorsi tendonu arasında uzanır. Arter ve venin dalları yanyana bulunur. Aksillada *arteria axillaris'ten* çıkan dallar *arteria thoracica suprema, arteria thoracoacromialis, arteria thoracica lateralis (arteria mammaria eksterna), arteria subscapularis* ile *arteria circumflexa humeri anterior* ve *posterior'*dur.

Koltukaltında bulunan ve brakial pleksus'un dalları olan fasikulus medialis, lateralis ve posterior disseksiyon sınırının üzerinde kalırlar. Koltuk altı disseksiyonunda önemli sinirler ise şunlardır.

Nervus thoracicus longus(Bell siniri): C5, C6, C7 sinir köklerinden üç dal halinde başlar ve servikoaksillar kanal arasından geçer. Muskulus serratus anteriorun motor innervasyonunu sağlar(36). Aksiller damarların arkasından geçip bu kas üzerinde yukarıdan aşağıya doğru iner. Seyri esnasında M.Scaleneus mediusu deler. Sinirin diseksiyon sırasında kesilmesi halinde '*scapula alata*' denilen skapula'nın göğüs duvarından ayrılması ile karakterize deformite ortaya çıkar.

Nervus thoracodorsalis: C6, C7, C8 sinir köklerinden brakial pleksus'un posterior fasikulus'undan çıkar. Süperior ve inferior subskapuler sinirler arasında ilerleyerek posterior aksiller duvarın inferolaterali boyunca ilerleyerek M.Latissimus dorsinin apikal bölümüne ulaşır(36). Aksiller damarların arkasından geçer muskulus pektoralis minörün dış kenarı hizasında subskapular kas üzerinde A.Subscapularisle birlikte seyeredek aşağıya doğru iner. Aksilla'da skapular grup lenf nodlarının yakınından geçer. Muskulus latissimus dorsi'nin motor siniridir. Kesilmesi halinde önemli bir kozmetik ya da fonksiyonel defekt oluşturmamakla birlikte M.Latissumus

Dorside'ki motor kuvvetteki zayıflamadan dolayı kişi bir yere tırmanırken gövdesini yukarı çekemez ve hastalar koltuk değneği kullanamazlar. Bu sebeplerle diseksiyon sırasında korunmaya çalışılmalıdır.

Nervus pectoralis medialis: Brakial pleksusun medial kordundan çıkar. Aksiller arter ve venin arasından geçer. Muskulus pektoralis minör'ün arkasından aşağıya iner ve bu kası innerve eder. Sıklıkla bu kası delip pektoralis majör kasının lateral (sternokostal) bölümünün motor innervasyonunu sağlar(36).

Nervus pectoralis lateralis: Brakial pleksusun lateral kordundan çıkar. Muskulus Pektoralis Majör kasının medialinin motor innervasyonunu sağlar ve costocoracoid membranı delen sinirdir. A.V aksillarisin anteriorundan uzanan bir sinir dalıyla N.pectoralis medialisle birleşir(36).

Nervii intercostobrachiales(T2):Kolun medial yüzeyinin duyu sinirleri olup ikinci interkostal sinirin lateral kutenöz dalından orjin alırlar(36). Serratus anterior fasyasını delerek level 1 lenf nodları bölgesine oradan da kol iç kesimine geçerek dal verir. Koltuk altı lenf nodülleri değişik şekillerde sınıflandırılmıştır. Patolojik anatomiyi ve tümör yayılımını gösteren en detaylı sınıflama Pickren tarafından yapılmıştır.

Nodi lymphatici thoracici laterales: Gögüs yan duvarında arteria torasika lateralis çevresinde sıralanmış olarak bulunurlar. Muskulus pektoralis majör dış kenarı hizasındaki bu nodüller muskulus serratus anterior'u örten ince fasya tabakası üzerinde yerleşmiştir.

Nodi lymphatici subscapulares(posteriores): Aksiller venin alt kenarı altında *arteria subscapulares* ile arteria, vena ve nervus torakodorsalis etrafında yerleşmişlerdir. Efferentleri santral ve apikal lenf düğümlerine gider. Bu bölge yoğun yağ dokusuyla doludur. Bu yağ dokusu *nervi intercostobrachiales* tarafından çaprazlanır. Klasik radikal mastektomide bu sinir feda edilir.

Nodi lymphatici centrales: A.Aksillaris ile komşu olup, apikal lenf düğümlerine gider ve santral lenf nodları sabit bir anatomik oluşuma dayanmaz. Koltuk altını dolduran yağ dokusu içerisinde ortada bulunurlar. Bu

sebeple fizik muayenede rahat palpe edilirler ve metastazların en sık görüldüğü nodül grubudur.

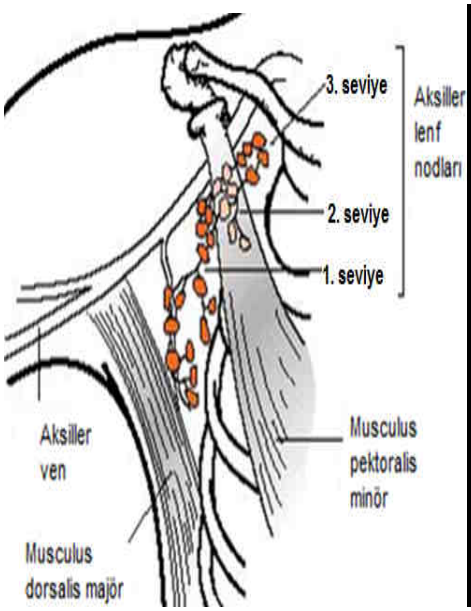
Nodi lymphatici interpectorales: Pektoralis majör ve minör kasları arasındadır. *Rotter grubu* olarakta adlandırılır.

Nodi lymphatici vena axillares: Aksiller ven önünde ve alt kısmında bulunurlar ve muskulus latissimus dorsi tendonuyla vena torakoakromialis arasında yer alırlar.

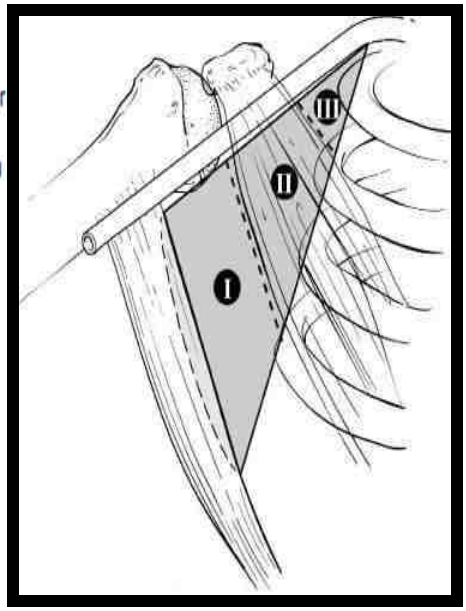
Nodi lymphatici deltopectorales(infraclaviculares):Vena aksillaris'in medial kesiminde, vena torakoakromialis ile muskulus subclavius arasında yer alırlar. Afferentleri kol, önkol ve elin lateral bölümünü drene eden yüzeyel lenf damarlarıdır. Efferentleri fascia clavipectoralisten geçerek apikal lenf düğümlerine açılır (28). Apeks'te lokalize oldukları için muskulus pektoralis minör kesilmeden çıkarılmaları zordur. Bu sınıflamada hem ameliyat sırasında hemde ameliyat piyeslerinde lenf nodlarının gruplandırılması oldukça zordur. Bu amaçla *Berg* tarafından klinik kullanıma daha uygun başka bir sınıflama yapılmıştır ve aksiller lenf nodları Level I, II ve III olmak üzere üçe ayrılmıştır. (Şekil 2.1 ve şekil2.2)

Level I lenf nodları; pektoralis minör kasının lateral kenarının lateralinde yerleşen *external mammarian, scapular, axiller ven ve central axiller* grup lenf nodlarıdır. Level II lenf nodları; pektoralis minör kasının arkasında yerleşen *central axiller* grup lenf nodlarıdır. Level III lenf nodları, pektoralis minör kasının medial kenarının medialinde yerleşen subklavikular lenf nodlarıdır.

Pektoralis majör ve minör kasları arasındaki lenf nodlarını Grossman ve Rotter tanımlamıştır. *Rotter ganglionu* ya da interpektoral grup lenf nodları olarak adlandırılırlar. İnternal mammarian lenf nodları parasternal bölgede interkostal aralıkta yerleşmiştir. İnternal mammarian damarlar boyunca ekstraplevral yağ dokusu içerisindeki lenf nodları interkostal aralıklara dağılmıştır. Mammaria interna lenf nodları ikinci interkostal aralıktan aşağı doğru transvers torasik kasla aynı planda plevradan ince bir fasya katıyla ayrılmıştır.



Şekil 2. 1



Şekil 2. 2

Level I, II ve III lenf nodlarının şematik görünümü.

2.2. Lenfatik Sistem Fizyolojisi

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

1. Lenf Damarları: Lenfatik damarlar endotel hücreleri ile çevrelenmiştir. Bu endotel hücrelerinin çok ince sitoplâzmaları vardır. Elektron mikroskopik çalışmalarla endotel hücreleri arasındaki açıklıkların değişebildiği izlenmiştir. Bu açıklık tam kapalı (<10 nm) ile tam açık (>500 nm) arasında değişebilir. Bu endotel hücrelerinin dış yüzlerinde flamanlar vardır. İnterstisyel sıvının basıncı arttığında bu flamanlar sayesinde endotel hücreleri arasındaki açıklık artar. Bu açılım sentinel lenf nodu tespitinde kullanılan değişik partikül boyutlarındaki maddelerin lenfatik sisteme girişleri ve ilerlemesi açısından önemlidir.(5,6, 37)

2. Lenf Nodları: Lenf nodunun çevresinde fibroblast ve kollajenden oluşan bir dış korteks mevcuttur. Bunun altında endotel hücreleri ve makrofajlarla kaplı subkapsüler sinüs mevcuttur. Subkapsüler sinüs radial

sinüzoidlerle devam eder; medüller sinüzoidler ve oradan da efferent duktusa drene olur.

Lenf nodlarının immün sistemdeki görevi karmaşıktır ve tam olarak aydınlatılamamıştır. Basit ifadeyle lenf sıvısını tekrar kana karışmadan önce filtre ederler. Kanser hücresi ya da başka antijenin girişiyle lenf nodunda hücre proliferasyonu, germinal merkezde proliferasyon, immünglobülin üretiminde artış ve lenfatik akımda artış başlar. Hücresel immün yanıt süresince parakortikal mesafe prolifere olan immünoblastlarla dolar (11,38) .

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

3. Memenin Lenfatik Drenajı: Memenin subepitelyal lenfatik pleksusu vücut yüzeyindeki subepitelyal lenfatik pleksusun devamıdır. Kapak içermeyen bu lenfatikler subdermal lenfatiklerle birleşir. Subdermal pleksus meme bası ve areolanın lenfatik sistemini olusturan subareolar (Sappey's) pleksus ile birlesir. Bu pleksus aynı zamanda, ciltten ve memenin orta kesiminden de lenf alır (35)

Subareolar pleksus meme başı ve areolanın lenfatiklerini alıp vertikal lenfatik damarlara katılır. Lenf sıvısı yüzeyel pleksustan derin pleksusa ve laktiferöz kanalların lenfatikleri yoluyla subareolar pleksustan perilobüler ve derin subkutanöz pleksusa tek yönlü akar. Periduktal lenfatikler kanal duvarının myoepitelyal tabakasının hemen dışında bulunurlar. Derin subkutanöz ve parankim içi lenfatikler merkezden dışa akımla aksiller ve mammaria interna lenf nodlarına doğru ilerlerler. Hultbarn ve arkadaşları meme içine radyoaktif altın (Au 198) injeksiyonundan sonra lenf nodüllerinde radyoaktivite oranını tayin etmişler memedeki lenfin yaklaşık % 97'sinin aksiller nodüllere ve % 3'nün internal meme zincirine aktığı kanaatine varmışlardır (39).

Halsell lenfanjiografi ile meme içindeki lenfatiklerin sentrifugal olarak areolar bölgeden aksilaya doğru seyrettiğini göstermiştir (40) . Ayrıca radyoaktif kolloid enjeksiyonları ile yapılan çalışmalarda da lenfatik akımın

fizyolojisi açıklanmış ve Sapey'in subareolar pleksusuna doğru sentripedal akım olduğu yolundaki eski hipotezin yanlış olduğu ortaya konmuştur. Memenin lenfatik akımının ancak % 3 kadarının internal mammarian lenf nodlarına doğru olmakta % 97'si ise aksiller lenf nodlarına gitmektedir; aynı zamanda memenin dört kadranına yapılan enjeksiyonla internal mammarian lenf nodlarına akım gözlenebilir (41).

Toraks duvarının yüzeyel dokularının lenf damarları anterior ve posterior aksiller lenf düğümlerine, derin dokularının lenf damarlarıysa parasternal, interkostal ve frenik lenf düğümlerine açılır(28).Nodal metastaz varlığında lenfatik akımın fizyolojik yolunda tıkanma olması halinde alternatif yollar önem kazanabilir. Bu alternatif yollar karşı taraf internal mammarian lenf nodlarına derin substernal ya da yüzeyel presternal geçiş, lateral interkostal ve mediastinal drenaj, rektus abdominus kası boyunca subdiyafragmatik pleksuslara geçiştir (*Gerota yolu*). Gerota yolu ile karaciğere ve retroperitoneal lenf nodlarına direkt yayılım olabilir.

2.3. Aksiller Lenf Nodlarına Yaklaşımın Tarihçesi

Meme kanseri cerrahisinde, *Cervinius* (1580) aksiller lenf düğümlerinin çıkarılmasının gerekliliğini savunanların ilklerindendir. Meme kanserinin erken dönemde lokal bir lezyon olduğunu ve lenfatikler yoluyla yayıldığını bu nedenle lenfatiklerin çıkarılmasının önemini ve gerekliliğini vurgulayan ise *Le Dran* (1685 -1770)'dir. *Jean Louis Petit* (1674 -1750) geniş eksizyon, aksiller lenf düğümlerinin dikkatli çıkarılmasını ve diseksiyonun fasılasız yapılmasını, ayrıca ameliyat esnasında pektoral kasın değerlendirilmesini önererek modern meme cerrahisinin ilklerinden olmuştur. *Sappey* (1885) meme lenfatiklerini net olarak tanımlamış, meme parankiminin ve lenfatiklerinin pektoral fasyayı aşarak pektoral kasa penetre olduklarını ileri sürmüştür, böylece radikal matektominin temelleri atılmaya başlanmıştır.

Charles H. Moore (1867) meme kanserinde cerrahinin radikal olması gerektiğini söyleyerek ameliyat esnasında tümörden uzak durulmasını, tüm meme glandının, tümöre yakın derinin, meme başının ve aksiller lenf düğümlerinin çıkarılmasının önemini vurgulamıştır. Ancak Moore bu teoriyi uygulamaya tam olarak yansıtamamış, daha çok teorik düzeyde kalmıştır.

Aksiller diseksiyonun meme kanseri tedavisindeki yeri ilk olarak 18. yüzyılda bir Alman cerrah olan *Lorenz Heister* tarafından sorgulanmıştır. 1875'te *Richard Volkmann* meme lenfatiklerinin aksilla ile pektoral fasya aracılığı ile de bağlantılı olduğunu göstermiştir. Charles Moore Londra'da meme kanserinin tedavi edilebilmesi için metastazlı lenf nodlarının çıkartılması gerektiğini bildirmiştir. *Banks,* Moore'un gözlemlerini desteklemiş ve aksiller lenf nodlarında klinik olarak tutulum saptanmasa bile çıkarılmalarını önermiştir. Gross ve Volkman pektoral fasyanın rutin çıkarılmasını önermişlerdir. *Lister* (1837 -1912) Moore'un öğretilerini kuvvele savunmuş ve pektoral kası keserek aksillanın daha iyi görülüp daha dikkatli bir diseksiyon yapılabileceğini göstermiştir. Radikal mastektomi kavramı 1739 yılında Petit ile başlayan Moore ile teorik temelleri oluşan, Alman cerrahi hocaları Volkman, Bilroth ve Heidenhain ile uygulamaya giren ve 1894 yılında Halsted ve Meyer ile sonuca ulaşılan uzun ve yorucu bir serüvendir. 1894'te *Halsted ve Mayer* eş zamanlı olarak radikal mastektomiyi tarif etmişler ve bu yöntemle daha iyi lokal kontrol ve sağkalım sağlandığını bildirmişleridir (5, 38, 42, 43). *William Halsted* (1852 -1923) meme kanserinin lokal bir hastalık olduğunu ve lenfatikler yoluyla aksilla'ya yayıldığı varsayımına dayanan 'HALSTEDİAN HİPOTEZİ'ni ortaya atmış ve bundan hareketle de 1882 yılında ilk radikal mastektomi ameliyatını yapmıştır (42) .

Radikal mastektomi çeşitli modifikasyonlara uğramıştır. 1930 yılında *Patey* pektoralis majör'ü, *Auchincloss ve Madden* ise pektoralis majör ve minör'ü korudukları modifiye radikal mastektomi prosedürünü tanımlamışlardır. Bu yöntem daha iyi kozmetik sonuç vermesine karşın çıkarılan lenf nodu sayısı standart radikal mastektomiye oranla daha azdır.1907'de Halsted aksiller lenf nodlarının belirgin olarak tutulduğu vakalarda bile bu lenf nodlarının çıkarılmasının sağkalımı etkilemediğini gözlemiştir. *Wangensteen* supraklavikular, internal mammarian ve mediastinal lenf nodlarını da çıkararak disseksiyonu genişletmiştir. Fakat bu girişimlerin de sağkalıma katkısı olmadığı görülmüştür. 1962'de *Kaae ve Johansen* internal mammarian lenf nodu rezeksiyonu yaptıkları ve yapmadıkları vakaları karşılaştırıp genişletilmiş rezeksiyonun sağkalıma

katkısı olmadığını göstermişlerdir. *Sir Geoffrey Keynes* radyoterapinin mastektomiye eşit oranda sağkalım sağladığını bildirmiş ve 1940'lardan itibaren radyoterapi meme kanseri tedavisinde yoğun olarak kullanılmıştır. *McWhirter* simple mastektomi ve aksillaya eksternal radyasyon uygulayarak radikal mastektomiyle karşılaştırılabilir sonuçlar elde etmiştir (5, 6,11, 38, 44).

Auchincloss, 1960'lı yıllarda Stewart'ın uzun yıllar önce önerdiği transvers kesiyi yaygın olarak uygulamaya sokmuş ve aksiller diseksiyon esnasında pektoralis minör kasını koruyarak, aksillanın alt 2/3'ünü çkarmaya başlamıştır. Böylece aksillanın tepesine kadar uzanan radikal aksiller diseksiyondan uzaklaşılmaya başlanmıştır.1992 yılında *Morton ve arkadaşları* melanoma da aksiller sentinel nod biyosisinin bu tarihe kadar rutin olarak uygulanan aksiller küraj yerine kullanılmasını önermişlerdir (45) .*Giuliano* 1994'de bu tekniğin meme kanserinde yaygın kullanımını sağlayan çalışmaları başlatan kişidir (46) .

2.4. Aksiller Disseksiyonun Amacı

Meme kanserinde aksiller cerrahide; evreleme, adjuvan tedavi, prognoz ve lökorejyonel kontrolü sağlama temel amaçları gözetilir(47, 48, 49).Survi belirlemede en önemli prognostik gösterge aksillanın patolojik evrelemesidir (8, 9,12) . Memorial Sloan - Kettering Cancer Center'da radikal mastektomi uygulanan hastaların 30 yıllık takiplerinde nod negatif hastalarda 30 yıllık survi % 75 iken alt aksiller nodlarda metastaz olan hastalarda bu oran % 40 olarak bulunmuştur (38). NSABP-B04 çalışmasında 10 yıllık takiple aksillanın tedavi edilmediği vakalarda lokal rekürrens oranı %17,8 modifiye radikal mastektomi ve postoperatif radyoterapi uygulanan vakalarda % 3,1 olarak bildirilmiştir (38). Aksilla'nın tutulumu büyük oranda hastalığın sistemik hale gelip gelmediğinin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Lenf nodu metastazı olmayan hastalarda diğer prognostik göstergelerde iyi prognoz düşündürüyorsa adjuvan tedaviye gerek kalmazken, dört ve daha fazla lenf nodunda metastaz tespit edildiğinde yüksek doz kemoterapi, on ve üzerinde ise kemik iliği transplantasyonu gibi tedaviler gündeme gelmektedir. Orr meta analizinde klinik nod (-) olgularda proflaktik aksiller disseksiyonuna bağlı sağ kalım avantajı %5,4 (%4 - 16) olarak bildirilmiştir. Bununla birlikte

tüm koltuk altı lenf nodlarının çıkarılmasının, surviye etkisi olduğu kanıtlanamamış olmakla beraber metastatik lenf nodu olan hastalarda lokal kontrol sağladığı kabul edilir (4, 11, 38). Aksiller diseksiyonda tespit edilen pozitif lenf nodu sayısına göre uygulanacak kemoterapi rejimi belirlenir (8,9,50) . Aksiller lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda alkilleyici ajanların toksik etkileri dikkate alınarak kemoterapi kullanımının sınırlandırılması önerilir. S-faz fonksiyonu, nükleer grade, primer tümör büyüklüğü, damarsal yapılara invazyon gibi diğer prognostik faktörler kötü prognoz düşündürüyorsa kemoterapi planlanır (4,38).

Genellikle aksiller lenf nodüllerinin sayısı 20 ila 40 arasında değişir(26).Tutulan lenf nodu sayısının primer tümörün boyutu ile birlikte arttığı ve bunun prognoz üzerinde metastatik lenf nodunun lokalizasyonundan daha etkili olduğu gösterilmiştir. *Barth* tutulan lenf nodu sayısının primer tümör büyüklüğü ile arttığını fakat her ikisinin birbirinden bağımsız prognostik faktörler olduğunu göstermiştir. Tutulan lenf nodu sayılarına göre ortalama 6,9 yıllık takiple survi kategorileri belirlenmiştir. Lenf nodu tutulumu olmayan vakalarda uzun yaşam % 94 iken 1 - 3 lenf nodu tutulumunda % 85, 4 ve daha fazla lenf nodu tutulumunda % 58 olarak belirlenmiştir. Bu seride hastalıksız survi oranları sırasıyla % 83, % 73 ve % 38 dir (51). Bu bulguları destekleyen *Smith ve arkadaşları* pozitif lenf nodu sayısı ile survi arasında belirgin bir korelasyon olduğunu; ayrıca beşten fazla lenf nodunun tutulduğu vakalarda lokal rekürrensin yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Ondan fazla lenf nodunun tutulduğu vakalarda 10 -15 yıllık survi oranı % 12 dir. 1 - 3 lenf nodunun pozitif olduğu vakalarda sistemik tedavilerin uygulanması ile mortalite % 30, 4 -10 arasında % 10 oranında düşerken, daha fazla lenf nodu tutulduğu hallerde anlamlı bir düşüş görülmez (52) .

2.5. Aksiller Disseksiyon Yöntemleri

2.5.1. Sampling: Alt aksiller bölgedeki lenf nodlarının, anatomik sınır dikkate alınmaksızın çıkarılmasıdır. Normalden büyük olduğu düşünülen ve genellikle Level I seviyesindeki lenf nodları çıkarılır. Bazı çalışmalarda

sampling elde edilen sonuçlar doğrultusunda bir alt aksiller diseksiyon olarak kabul edilir.

2.5.2. Alt Aksiller Disseksiyon: Üstte aksiller vene, lateralde latissimus dorsi'ye ve medialde pektoralis minör kasına kadar level I lenf nodlarının çıkarılmasıdır.

2.5.3. Level I ve Level II Disseksiyon: Aksilla, orta ve alt kısmının diseksiyonu olup pektoralis minör kasının medial kenarına kadar yine üstte aksiller ven, lateralde latissimus dorsi kası sınır olacak şekilde diseksiyon yapılır. Pektoralis minör kası kesilirse işlem rahat uygulanır. Arkasındaki lenf nodları temizlenmesi için kasın kesilmesi veya ekarte edilmesi gereklidir.

2.5.4 Komplet Aksiller Disseksiyon: Aksilladaki tüm lenfatik içeriğin çıkarılmasıdır. Lateralde latissimus dorsi kasından, medialde subklavius kasına (*Halsted ligamenti*) kadar aksiller ven boyunca diseksiyon uygulanır.

2.5.5 Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi (SLNB) : Primer tümörden ayrılıp lenfatik dolaşıma katılan hücrelerin ilk ulaştığı lenf nodu ya da lenf nodu grubuna sentinel lenf nodu (SLN) denir (12) . İşlem sadece bu lenf nodu grubunun çıkarılmasını içermektedir.

2.6. Aksiller Disseksiyonun Komplikasyonları

Meme kanseri için yapılan cerrahinin morbiditesinden esas olarak aksiller cerrahi sorumlu olup tarama programlarının yaygın olarak kullanımı ve radyolojik yöntemlerdeki gelişmeler sayesinde erken evre meme kanseri oranında artış olmaktadır. Genel olarak aksilla disseksiyonu komplikasyonları erken ve geç olarak incelenir.

Erken dönem komplikasyonları

- Seroma
- Yara enfeksiyonu

Geç dönem komplikasyonları

- Lenfödem

- Ağrı ve duyu değişiklikleri
- Kolda güç kaybı
- Omuz hareketlerinde kısıtlanma

2.6.1. Lenfödem: Aksiller disseksiyon esnasında o taraf üst ekstremitede geç dönemde ortaya çıkan kalıcı bir komplikasyondur. Yaşam kalitesini önemli ölçüde düşürür. Aksiller cerrahi sonrası % 2 ile % 32 arasında görüldüğü rapor edilmektedir. Rakamlardaki farklılık ölçüm metodu, takip süresi, uygulanan cerrahi teknik gibi faktörlere bağlıdır (53,54) .Lenfödem varlığının değerlendirilmesinde kol ve ön kol çevresi ölçümleri, el sırtında ödem varlığına bakılması her iki kolun hacimlerinin suya daldırılarak ölçümü gibi yöntemler kullanılır. Normal populasyonda iki kol arasında kullanıma bağlı kas hipertrofisinden kaynaklanabilen % 20'lik bir fark görülebilir. Fakat 2 – 2,5 cm'lik fark lenfödem olarak değerlendirilir (6) .Lenfödem iki yılı aşkın sürede ortaya çıkar. Lenfatik staz ve venöz dönüşün bozulmasına bağlıdır. Aksiller disseksiyon ve radyoterapinin birlikte uygulanması lenfödem görülme oranını arttırır. Lenfödem varlığı genellikle uygulanan cerrahinin genişliği ile orantılıdır. Aksillanın tedavi edilmediği vakalarda % 1, sampling uygulanıldığında % 2,7, Level I ve II'nin çıkarıldığı vakalarda % 9,4, komplet aksiller disseksiyonda ise %16 civarında rapor edilmiştir. Aksiller venin iskeletize edilmesi ve pektoralis minör kasının kesilmesi lenfödem insidansını artırır. Radyoterapi küçük lenfatik damarları tıkayarak ya da skar oluşturarak lenfödeme yol açar. Sadece aksillaya direkt radyasyon uygulandığında % 4 civarında lenfödeme yol açar(5, 6, 55,56). Aksiller disseksiyon uygulanan taraftaki koldan tansiyon ölçülmemeli, intravenöz ya da intramüsküler ilaç uygulanılmamalı, oluşabilecek küçük yaralar itina ile tedavi edilmelidir. Ayrıca hastaya bu kolunu kesilme ve yaralanmalardan özenle koruması, yemek yaparken ya da diğer riskli işlerde koruyucu eldiven kullanması öğütlenmelidir.

2.6.2.Seroma: Aksiller cerrahi sırasında lenfatik kanalların kesilmesi ve bu kanallardan oluşan sızıntılara bağlı gelişir. Ameliyat sonrası ilk iki hafta içinde oluşur ve 2 - 3 hafta kadar devam eder. Postoperatif dönemde hasta

konforunu bozduğu gibi yara iyileşmesinin gecikmesine neden olur ve infeksiyona predispozisyon yaratır. Ultrasonografik olarak hastaların % 90 kadarında minimal seroma tespit edilebilir. Klinik önemi olanlar ise % 2 civarında görülür (38,55) .

2.6.3. Yara Enfeksiyonu: Yara enfeksiyonunun kendisiyle ilgili genel predisposan faktörlerin yanı sıra seroma varlığı, konulan drenin uzun süre kalması fleplerin ince olması gibi sebeplerle ortaya çıkabilir (38,55).

2.6.4. Kronik Ağrı - Omuz Hareketlerinde Kısıtlılık: Aksiller cerrahi sonrası hastaların % 4- 22'sinde görülen devamlı ağrıdır. Aksiller disseksiyon sırasında interkostobrakiyal sinirlerin kesilmesine bağlı oluştuğu düşünülmektedir. Bu ağrıya bağlı kollarını hareket ettirmekten kaçınan hastalarda omuz hareketlerinde kısıtlılık (*frozen shoulder*) gelişebilir. Cerrahi sırasında sinirlerin korunmasına dikkat edilirse görülme oranı düşer (53,55) .

2.6.5. Ağrılı Lenfatik Okluzyon: Nadir görülür. Hasta cerrahiden 4 - 6 hafta sonra omuz ve el hareketlerinde şiddetli ağrı şikâyeti ile gelir. Fizik muayenede aksillada omuz hareketlerini sınırlayan bir band palpe edilir. Bu bandın lenfatik oklüzyona bağlı geliştiği ve genel anestezi altında kesilmesiyle şikâyetlerin ortadan kalktığı bildirilmiştir (53).

2.6.6. Scapula Alata: Aksiller disseksiyon sırasında genelde skapuler ve santral lenf nodlarından geçerek yol aldığı için korunması pek mümkün olmayan torakodorsal sinirin esasen kesilmesinin de pek fazla sakıncası yoktur. Özellikle dikkat edilecek sinir ise serratus anterior kasını inerve eden nervus torasikus longus'tur(Bell siniri). Aksiller disseksiyon esnasında bu sinir korunmalıdır yanlışlıkla kesilmesi serratus anterior'un felcine ve "skapula alata " durumunun ortaya çıkmasına neden olur (33).

2.7. SLNB ve Tarihçesi

1930'lu yıllarda, lenfatik yolla metastazın karakteristikleri üzerine yapılan çalışmalar esnasında primer tümörün yaygın bir lenf nodu tutulumu yapmadan önce fokal bir odakta tutulduğu saptanmıştır. Takip eden süreçte

1950 yılında gastrik malignitelerde vital boyalar denenmiştir. *Cabanas* ise 1977'de penil kanserlerde sentinel lenf nodu konseptini ilk olarak tanımlamıştır(57).

Fee ve Robinson'da melanomada lenfosintgrafiyi 1977'de kullanmıştır. *Morton,* 1992'de melanomada boya tekniğini kullanmıştır. 1993 yılında *Alex ve Krag* melanomada sentinel nod tespitinde radiofarmasötikleri kullanmışlar ve 1993'te *Krag* meme kanserli hastalarda sentinel lenf nodu tespiti için radiofarmasötikleri kullanmıştır (5, 6,37).

Ayrıca Krag ve arkadaşları meme kanserinin evrelendirilmesinde radyolokalizasyonu uygulamışlardır(58).1994 yılında, *Giuliano ve* arkadaşları 174 olgulu çalışmalarıyla meme kanserinde izosülfan mavisi ile lenfatik haritalama ve sentinel lenfadenektominin teknik detaylarını açıklamışlardır (46) . Bu yöntemi uyguladıkları hastaların % 65,5'inde sentinel nodül boyanmış ve tekniğin sensitivitesini %88, yanlış negatifliği ise %6,5 olarak bulmuşlardır. Bunların % 95,6'sında boyanan nodülün histolojik yapısı aksillanın patolojik kesin durumu hakkında bilgi vermiştir. Klinik çalışmalarda, Level I,II aksiller disseksiyon da yapılarak SLNB'nin güvenilirliği araştırılmıştır.

Daha sonraki yapılan nonrandomize çalışmalar invaziv meme kanserli hastalarda SLNB' den sonra yapılan aksiller lenf nodu disseksiyonuyla %90 ve üstü değerlerde bir ya da daha fazla SLN'nun belirlenebileceğini, yanlış negativite değerininde %10 ve daha az olabileceğini göstermiştir(58 - 60). Metastazın sadece aksilladaki SLN'nda görülmesi, meme kanserinde lenfatik yayılımın bir sıra oluşturduğunu göstermektedir. Meme kanseri için yapılan klinik çalışmalarda SLNB'nden sonra rutin aksiller disseksiyon yapıldığı için, negatif SLN'ndan sonra aksiller nüks oranı tam olarak bilinmemekle beraber bu oranın %25 - 31 arasında değiştiğini bildiren çalışmalar mevcuttur (61,62).

Melanom tanısı ile SLNB yapılan ve nagatif sonuç alındığı için lenf disseksiyonu yapılmayan olgularda % 2-8 lokal nüks saptanmış olup bu vakalara yönelik retrospektif çoklu kesitlerde, bunların önemli bir kısmında mikrometastaz saptanmıştır. Bu sonuçlar, SLNB'nin güvenilirliğini ve değerini

arttırmıştır. SLNB aynı zamanda memenin lenfatik anatomisi hakkında bilgi sahibi olmamızı sağlamıştır. SLNB yapan araştırmacıların çoğu intraparankimal ve peritümöral injeksiyon yaparken, bazı araştırmacılar subdermal, intradermal veya periareolar injeksiyon yapmaktadırlar (58,63, 64, 65) . Subareolar enjeksiyonda maddenin transmit zamanı peritümoral enjeksiyondan daha çabuktur(66). Bu çalışmaların sonuçları karşılaştırıldığında elde edilen sonuçlar, memenin ve üzerindeki derinin lenfatik drenajının primer lenfatik kanal boyunca aynı SLN'na olduğunu düşündürmektedir. SLNB'nin başlıca avantajı, ALND'na bağlı ağrı, lenfödem, hareket kısıtlılığı ve parestezi gibi postoperatif komplikasyonların çok daha az görülmesidir.

Sentinel lenf nodu (SLN) nun belirlenmesinde sadece mavi boya (İzosülfan mavisi, metilen mavisi, patent blue viole), sadece nükleer madde (Genellikle Tc-99) tek başına kullanılabileceği gibi iki yöntemin birleştirilmesinin başarıyı artırdığı genel kabul gören bir durumdur. Ancak bu yöntemin standart I. ve II. düzey ALND'nun yerine kullanılabilmesi için %90'nın üzerinde doğruluk ve %5'in altında yanlış negatiflik oranlarına ulaşılacak tecrübenin kazanılmış olması gerekmektedir(67). Literatürde sadece mavi boya kullanılarak SLN saptama oranı %65-93(68, 69)' dir.

Lenfosingrafi ve gamma el probu kullanarak SLN saptama oranı %94-98, yanlış negatiflik sadece mavi boya kullanımında %0-12' iken lenfosintigafi kullanılarak % 2,3 - 4,7 olduğu bildirilmektedir (58, 70) . 8059 hastayı içeren 69 çalışmanın irdelendiği bir metaanalizde SLN haritalama başarısı, incelenen çalışmaların %50'sinde %90'nın altında olmak üzere %41 ile %100 arasında yanlış negatiflik oranları ortalama % 7,3 olmak üzere %0 ile %29 arasında tespit edilmiştir. Bu meta-analizde lenf nodu tutulumu %17 ile %74, ortalama %42 olarak tespit edilmiştir(70).

SLNB'de başarı oranlarını etkilediği düşünülen en önemli faktör hastanın daha önce geçirdiği eksizyonel biopsidir. Tanis ve arkadaşları meme kanser cerrahisi öncesi preoperatif lenfosintigrafi kullanılarak yapılan işaretleyici enjeksiyonun etkinliğini % 100 olarak rapor etmişlerdir oysaki

meme cerrahisi yapıldıktan sonra lenfosintigrafinin etkinliği sadece %32 olarak gösterilmiştir (71).

Sonuç olarak eksizyon biyopsisinden kaçınmak için, İİAB, core biyopsi ile preoperatif patolojik tanı koyulması için her şey yapılmalıdır. Çok sayıda ve deneyimli cerrahların katıldığı geniş, randomize prospektif klinik çalışmaların sonuçları, SLNB'nin aksiller disseksiyonun yerini alıp alamayacağını gösterecektir.

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

Bu amaçla kullanılan iki temel yöntem vardır;

1. Vital Boyalar: Primer tümör çevresine veya areola etrafına enjekte edilen boyanın tümör hücreleri ile aynı lenfatik yolu kullanarak aynı lenf noduna ulaşması ve SLN'nu gözle görünebilecek şekilde boyaması esasına dayanır. Bu amaçla *Indigo carmine, Sky Blue, Berlin Blue, Carbon, Clorofil* ve son olarakta bu çalışmalarda rutin kullanıma giren *Isosulphan Blue ya da Patent Blue Violet* kullanılmıştır. Ticari isimleri farklı (*lymphazurin ve patent blue dye*) ancak kimyasal yapıları aynı olan (%1'lik izosülfan mavisi) mavi boya bu teknik için kullanılmaktadır (46) . Boya, injeksiyondan sonra seçici olarak lenf kanallarına geçer. Verilen boyanın %90'ı safra ile %10'u ise idrarla atılır. Hastalar idrarda ve dışkıdaki mavi renk değişikliği konusunda uyarılmalıdır. Mavi boyanın, hastaların %1,5'inde injeksiyon yerinde, boyunda ve el ayalarında alerjik döküntü yaptığı bildirilmektedir (63) . Toplam 1700 hastalık bir seride ise, üç olguda ilacın verilmesinden sonra ani hipotansiyon gelişmiştir.

Mavi boya ve sülfür koloidin lokal anestezik ve diğer ilaçlarla karıştırılmaması da gerekmektedir. Mavi boyanın tümör etrafına, eksizyonel biyopsi yapılanlarda ise kavite duvarına ve dört kadrana (üst, alt, iç ve dış) verilmesi tercih edilmektedir. Dış kadran tümörlerinde enjeksiyondan 5 - 7 dakika sonra, iç kadran tümörlerinde ise enjeksiyondan 10 dakika sonra SLN aranır. Aksilla kıl çizgisinin yaklaşık 1 cm altından transvers küçük bir kesi

yapılır (2 – 3 cm) ve klavipektoral fasyaya ulaşılır ve fasyanın altındaki açık mavi lenf kanalı bulunarak kanal distal ve proksimale doğru izlenir ve SLN'na ulaşılır. SLN, hastaların %94'ünde aksilla kıl çizgisinin hemen altında ve 5 cm çapında bir alanda bulunur. Bazen birden fazla olabilir, bu nedenle SLN bulunduktan sonra başka bir SLN olup olmadığı araştırılmalıdır.

2. Radiofarmasötikler: SLNB için radiofarmasötiklerin kullanımı da vital boyalara benzer. Primer tümör, areola çevresi ya da biyopsi kavitesi çevresine enjekte edilen radiofarmasötik lenfatik dolaşıma girip SLN nda tutulur. İntraoperatif Gamma prob yardımıyla radyoaktivitenin en yüksek tespit edildiği aksiller lenf nodu bölgesi SLN olarak kabul edilir ve çıkarılır.

2.8 Enjeksiyon Teknikleri

Subdermal enjeksiyon yöntemi;

Veronesi ve arkadaslarınca tanımlanmıstır. Bu grup düsük hacimli subdermal enjeksiyon ile sentinel lenf bezi saptama oranını %98 yanlış negatiflik oranını %4,7 olarak bulmustur(72). Meme dokusunun ektoderm kökeni nedeni ile memenin dermal ve parankimal lenfatikleri subareolar lenfatik pleksüste birleserek aksillaya drene olur. Buna dayanarak tümör üzerindeki subdermal bölgeye verilen radyofarmasötiğin tümörün bulunduğu bölgenin lenfatikleriyle aynı lenf bezine drene olacağı düsünülmüstür. Borgstein ve arkadasları bunu ispatlamak için invaziv meme kanserli 33 hastada peritümoral intraparankimal radyofarmasötik enjeksiyonu, ayrıca hepsine subdermal olarak mavi boya enjeksiyonu yapmışlardır. Yanlış negatiflik olmaksızın, 33 hastanın 30' unda her iki maddenin de aynı lenf bezine drene oldukları görülmüştür. Subdermal alan meme parankimine göre daha zengin bir lenfatik ağa sahip olduğu için bu yötemle sentinel lenf bezinin saptanmasındaki basarı oranı daha yüksektir. Tümör yüzeyel ve palbable ise bu yöntem önerilebilir. Ancak subdermal drenajın %100 parankimal drenajı yansıttığından emin olunamaz (73).

Peritümöral enjeksiyon; Radyofarmasötik tümör çevresine 0,5 cm uzaklıkta olacak sekilde 4 kadrandan tümörün derinliğine göre intraparakimal olarak enjekte edilir. Meme parankimin lenfatik akımı cilde göre daha yavaş olduğu için sentinel lenf bezi subdermal yönteme göre daha geç görünür hale

gelir(yaklaşık 2.'inci saatte). Yapılan çalısmalarda peritümöral enjeksiyon yönteminde intramammarial ve infraklaviküler gibi ekstra aksiller lenf bezleri daha fazla oranda saptanmıştır .

III- GEREÇ VE YÖNTEM

"Meme Kanserinde Aksiller Lenf Nodunun Belirlenmesinde Boya ve Lenfosintigrafik Yöntemin Etkinliğinin Karşılaştırılması '' konulu çalışma GATA Etik kurulu'nun 17 Nisan 2009 günü yapılan 130. oturumunda değerlendirilip, etik ilkelere uygun olduğu, 1491-895-09/1539 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

3.1 Hastaların Özellikleri ve Seçimi

Çalışma Gülhane Askeri Tıp Akademisi Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı Meme Endokrin Cerrahisi Bölümünde Nisan 2005 – Temmuz 2009 tarihleri arasında yapıldı. Meme kanseri tanısı konulan ve cerrahi tedavi planlanan hastalar çalışmaya dâhil edildi. Hastalarla ilgili bir yaş sınırlaması uygulanmadı. Görüntüleme yöntemleri sonuçlarında uzak metastaz varlığı, meme cildi invazyonu, satellit nodüllerin olması, inflamatuvar kanser saptanan olgular çalışmaya alınmadı.

3.2 Preoperatif Evreleme

Tüm hastaların anamnezleri alınarak, fizik muayeneleri yapıldı. Tüm hastalar preoperatif ultrasonografiyle değerlendirildi. 40 yaş altındaki gerek görülen hastalarla, 40 yaş üstü tüm hastalar mamografi ile değerlendirildi. İleri radyolojik evaulasyon için meme-endokrin konseyince uygun görülen olgular MR ile değerlendirildi. Fizik muayene ve radyolojik yöntemlerle meme kanseri ön tanısı konan hastalara uzak metastaz açısından preoperatif tüm abdominal USG, tüm vücut kemik tarama sintigrafisi uygulandı. Uzak metastaz açısından şüpheli olgular pozitron emülsiyon tomografi (PET) ve tüm abdominal kompütürize tomografi(CT) ile değerlendirildi. Meme kanseri öntanısı alan hastalara ince iğne aspirasyon biopsisi (İİAB) veya trucut biopsi uygulandı. Trucut veya İİAB uygulanamayan hastalara eksizyonel biopsi+ frosen incelemeyle tanı konularak aynı seansta cerrahi tedavi tamamlandı.

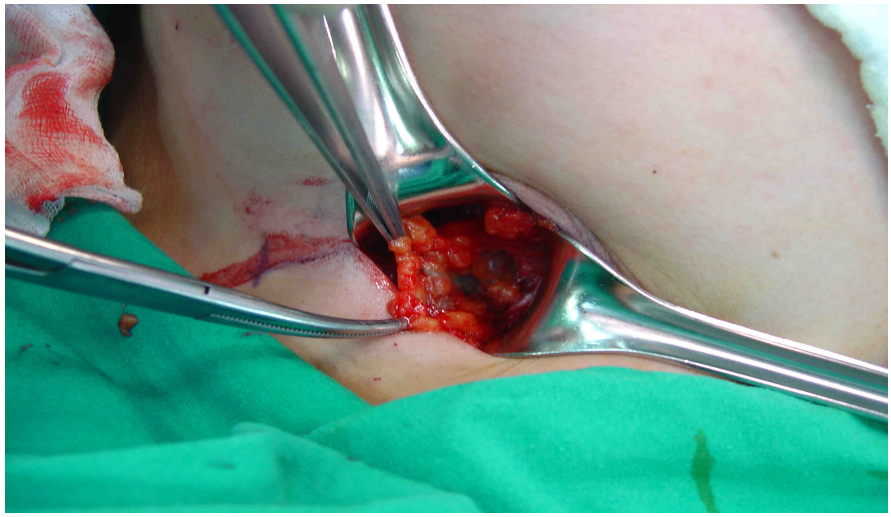
3.3 Cerrahi Yöntem

Preoperatif evreleme sonrası klinik evresi I, II A, II B 'ye uyan erken evre meme kanserelerinde operatif stratejide lumpektomi+SLNB, quadranektomi+SLNB, mastektomi+SLNB ve SLNB'si metastatik gelen olgulara level I-II aksiller disseksiyon uygulandı. E IIIA, IIIB tümörlere mastektomi+SLNB, SLNB'si metastatik gelen olgulara level I-II aksiller disseksiyon uygulandı. Ayrıca uygulama öncesi tüm hastalara operatif strateji açısından bilgi verilerek hastaların karar vermede aktif rol almaları sağlandı.

Hastalara genel anestezi altında entübasyon veya larengeal mask anestezi uygulandıktan sonra operasyona göre kesi yerleri çizildi. Kesi yerlerinin belirlenip *skinmarker* ile çizilmesini takiben povidon iyotla cilt hazırlığı yapılıp steril yeşil örtüler yerleştirildi. Modifiye radikal mastektomi uygulanılacak vakalarda areolayı içine alan elipsoid kesiler (*Stewart incision*) kullanıldı. Meme koruyucu cerrahi uygulanılacak vakalarda memede ayrı kesi, SLNB ve aksiller disseksiyon içinde ayrı kesi kullanıldı. Aksiller disseksiyon için vertikal planda S şeklindeki ve ortası aksilla kıl çizgisinden geçen kesiler tercih edildi.

Üst dış kadranda tümörü olan hastalarda SLN belirlemek için ayrı bir kesi kullanılmadan aynı kesi aksillaya uzatılarak SLN arandı. Aynı kesiden SLN'nun belirlenmesi mümkün olmayan olgularda ayrı bir aksiller insizyon yapıldı. Memenin aksillaya uzanan kuyruğu ortaya kondu. Bu yağlı doku içerisinde disektör ve koter kullanılarak yapılan künt ve keskin diseksiyon ile boyanmış lenf nodu/nodları ya da lenfatik kanal kanama denetimi eşliğinde arandı. Mavi boyanın uygulandığı olgularda aksiller insizyondan sonra yapılan disseksiyonla aksiller yağlı doku içinde boyanmış lenfatik kanal bulundu. Proksimal ve distali disseke edilerek mavi boyalı lenfatik kanal bulundu. Birleştiği boyalı lenf nodu ya da lenf nodları tespit edildi.İlk diseksiyonda doğrudan boyalı lenf nodu tespit edilen olgulardaysa direkt tespit edilen lenf noduna gelen lenfatik kanal ortaya kondu ve başka boyalı lenf nodu olup olmadığı araştırıldı.Uygulanan uzun süreli ve detaylı diseksiyona rağmen sentinel lenf nodu tespit edilemeyen üç olgu oldu ve bu olgular çalışma dışı bırakıldı. Bulunan boyalı lenf nodları çıkartılıp SLN olarak

ayrıldı ve frozen inceleme için patoloji laboratuarına gönderildi.(Şekil 3. 1 ve 3. 2) Meme koruyucu cerrahi ve SLN disseksiyonunu takiben cerrahın tercih ettiği şekilde modifiye radikal mastektomi, Level I ve II lenf nodları çıkarılacak şekilde aksiller disseksiyon ya da eş zamanlı protez uygulaması operasyonu ile işlem tamamlandı. Aynı seansta protezle rekonstriksüyon uygulanan hastalarda ise plastik ve rekonstrüktif cerrahi operatörü ile beraber kesi şekline karar verildi.



Şekil3. 1 Aksillada boyalı sentinel lenf nodunun görünümü.

Şekil 3. 2. Eksize edilmiş sentinel lenf nodu ve lenfatik kanal.

3.4 SLN Belirlemede Kullanılan Yöntemler;

a) İzosülfan Mavisi Yöntemi

Literatürlerde kullanılan çözelti halindeki izosülfan mavisi %1 ya da %2,5 'luk solüsyonlardır. Türkiye'de solüsyon halinde hazırlanmış preparat yoktur. Bizim çalışmamızda daha önce temin edilmiş olan olarak Sigma firması tarafından üretilen toz partikül halindeki 5 ve 10 gramlık izosülfan mavisi etken maddesi kullanıldı. (Patent Blue Violet- proposed USAN Isosulphan blue Sigma Chemical CO. Po Box 14508 St Louis – USA) GATA Eczacılık Bilimleri Merkezi laboratuarlarında bu etken maddenin distile su içerisinde % 2,5'luk steril solüsyonları hazırlandı ve kullanıldı.

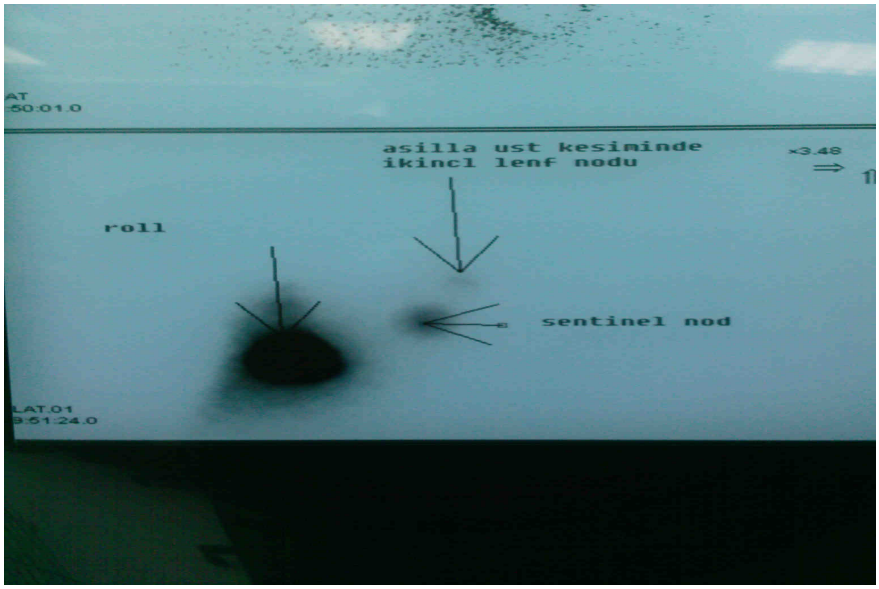
İzosülfan mavisi grubunda; Dış merkezde eksizyonel veya insizyonel biopsi yöntemiyle tanı konulmuş olgularda biyopsi kavitesi duvarlarında, daha önce biopsi uygulanmayan olgulardaysa kitle çevresinde dört nokta belirlendi. Bu noktaların kitle ya da biyopsi kavitesini eşit aralıklarla çevrelemesi, kitle ya da biyopsi kavitesine mümkün olduğunca yakın, sağlam parankim içerisine injeksiyon yapmaya olanak verecek şekilde olmasına özen gösterildi(şekil 3. 3 ve 3. 4). Her dört noktaya yaklaşık 1 cc olacak şekilde toplam 4 cc %1'lik *izosülfan mavisi* kullanıldı. 5 cc. lik enjektöre çekili steril *izosülfan mavisi* 22 G iğne ile parankime enjekte edildi. Boyanın lenfatik dolaşıma geçmesi için dış kadrana lokalize olan tümörlerde yaklaşık 5 - 7 dakika, iç kadrana lokalize tümörler için ise yaklaşık 10 dakika masaj uygulanarak beklendi.

Şekil 3. 3 Peritümöral izosülfan mavisi enjeksiyonunun görünümü.

Şekil 3. 4 Periareolar izosülfan mavisi enjeksiyonu görünümü.

b)Tc 99m Sülfür Kolloid Yöntemi

Tüm hastalara uygulanılacak işlem hakkında operasyon öncesinde bilgi verildi. Operasyondan 2 saat önce tüm hastalara GATA Nükleer Tıp AD.'da, periareolar kolloid uygulanımını takiben meme sintigrafisi çekilerek(şekil3.5) şüpheli lenf nodları belirlendi ve şüpheli lenf nodlarına en yakın koltuk altı bölgesi skinmarker ile işaretlendi. Ameliyathanede gama prob ile en yüksek intensiteye göre kesi yeri belirlenerek(şekil 3.6) işleme başlandı.(En yüksek 16000-en düşük 750- ortalama 1650).



Şekil 3.5 Nükleer Tıp A.D'da lenfosintigrafi ile SLN lokalizasyonu.

Şekil 3.6 Stewart kesi için işaretlenmiş (mavi çizgi) ve periareolar kolloid enjeksiyon yerleri(Kırmızı çizgiler).

c) İzosülfan Mavisi ve Tc 99m Sülfür Koloidin Birlikte Kullanıldığı Kombine Yöntem;

Bu gruptaki tüm hastalarada operasyondan 2 saat önce GATA Nükleer Tıp AD.'da, kolloid uygulanımını takiben meme sintigrafisi çekilerek şüpheli lenf nodları belirlendi. Şüpheli lenf nodlarına en yakın koltuk altı bölgesi skinmarker ile işaretlendi. 3.gruba uygulanan izosülfan mavisi enjeksiyonu, ilk gruptaki prensipler göz önüne alınarak yapıldı ve nükleer Tıp AD.'da daha öncesinden periareolar Tc 99m sülfür kolloid enjeksiyonu yapılmış olan hastanın ameliyathanede gama probla en yüksek intensiteye sahip bölgesi koltukaltında belirlenerek işleme başlandı(şekil 3. 7) .

Şekil 3.7. Gama prob ile SLN'nun belirlenmesi ve SLN intensitesinin monitörle tespiti.

3.5 Postoperatif Değerlendirme

Bu değerlendirmenin yapılabilmesi için izosülfan mavisi ve/veya Tc 99m sülfür kolloidle saptanıp eksize edilen SLN'ları frosen için patolojiye gönderilmiştir.

3.6 İstatiksel Analiz

İstatiksel çalışmada sentinel lenf nodunun bulunmasını takiben rutin aksiller diseksiyon yapılan hastalarda SLN bulma oranı ve yanlış negatiflik oranlarının hesaplanmasında aşağıdaki formüller kullanıldı.

SLN bulma oranı: SLN bulunan hastalar / Tüm hastalar

Yanlış negatiflik oranı: SLN (-) ve aksillası (+) hastalar / aksillası pozitif tüm hastalar

Sensitivite : SLN ve ek aksiller tutulumu olan hastalar/ Ek aksiller tutulumlu olan tüm hastalar

Spesifite: SLN ve ek aksiller tutulumu olmayan hastalar/ Ek aksiller tutulumu olmayan tüm hastalar

PPD: SLN ve ek aksiller tutulumunun birlikte olduğu hastalar/ SLN tutulumu olan tüm hastalar
NPD: SLN ve ek aksiller tutulumu olmayan hastalar/SLN tutulumu olmayan tüm hastalar

Yaş, menapoz durumu, ilk doğum yaşı, aile hikâyesi, sigara kullanımı, menarş yaşı, tanı koymada kullanılan yöntem, tümör çapı, tümörün histopatolojik tipi, lokalizasyon, östrojen ve progesteron reseptör pozitifliği gibi kliniko-patolojik özellikler ile SLN ve non sentinel (aksilla) lenf nodu metastazı arasındaki ilişkiler tek değişkenli analizler (Fisher's exact testi) kullanılarak belirlendi. İstatistiksel olarak $p<0,05$ değerii anlamlı kabul edildi. Veriler SPSS for Windows 10,0 (SPSS Inc, Chicago, IL) istatistik paket programı kullanılarak bilgisayara girilmiş ve analiz edilmiştir.

IV- BULGULAR

Bu tez çalışmasında toplam 100 hasta değerlendirilmiş olup, hastaların yaş ortalaması 54,04 'dir. 38 hasta premenopozal, 62 hasta postmenopozaldir.5 olguya dış merkezde tanı konulmuştur. İİAB'si ve tucut biopsisisiyle tanı konulan olgu sayısı 67 'dir. 52 hastaya izosülfan mavisi, 38 hastaya Tc 99m sülfür kolloid ve 12 hastaya da hem izosülfan mavisi hemde Tc 99m sülfür kolloid uygulanmıştır.

4.1. SLNB' si İzosülfan Mavisi Uygulanım Bulguları;

Bu grupda meme kanserli 52 hastaya preoperatif uygulanan izosülfan mavisi enjeksiyonu sonrasında 49 hastada SLN tespit edilmiştir.SLN tespit oranı % 94,2 olarak saptanmıştır. Bu hastaların yaş aralığı 30 – 83, ortalaması 52.11 olarak belirlendi.

Hastaların menapoz durumu incelendiğinde; 22 hasta premenapozal, 27 hasta postmenapozal olarak saptandı. Hastaların menapoz durumlarıyla SLN, aksilla tutulumu karşılaştırıldı ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (sırasıyla p=0,253 ve p=0,155).

Hastaların aile hikâyeleri incelendiğinde; 10 hastada aile hikâyesinin olduğu, 39'unda olmadığı saptandı. Aile hikâyesi olan 10 hastanın 3'ünde aksilla tutulumu tespit edilirken, aile hikâyesi olmayan 39 hastanın 8'inde aksilla tutulumu tespit edildi. Aile hikâyesi ile aksilla tutulumu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,521). Aile hikâyesi olan 10 hastanın 5'inde, aile hikâyesi olmayan 39 hastanın ise 13'sinde SLN tutulumu tespit edildi. Aile hikâyesi ile SLN tutulumu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,329).

Hastaların menarş yaş aralığı 12–16, ortalaması 13,97 olarak belirlendi. Doğum yapmış olan 44 hastanın ilk doğum yaş aralığı 17–30, ortalaması 21,8 olup bu hastaların ortalama doğum sayısı 2,6 olarak bulundu. 5 hastanın doğum yapmadığı ve bu hastaların 3'ünde SLN tutulumu olduğu tespit edildi. Sigara kullanım hikâyesi olan 8 hasta ile olmayan 41

hastanın SLN ve aksiller tutulumları arasındaki ilişki istatiksel olarak anlamlı bulunmadı. (P=0,451 ve P=0,85)

Çalışma grubundaki 49 hastanın 39'unda preoperatif mammografi, 49 hastaya meme ultrasonografisi, aksiller ultrasonografi tetkiki yapılmıştır. Hastaların ultrasonografik ve mammografik değerlendirilmeleri rutin teşhis programı çerçevesinde farklı radyologlar tarafından yapılmıştır. Mammografi uygulanan 39 hastanın sonuçları BI-RADS(Breast Imaging Reporting And Data System)'e göre değerlendirildiğinde; 19 hastada BI-RADS 5, 18 hastada BI-RADS 4, 1 hastada BI-RADS 3 ve 1 hastada da BI-RADS 0 olduğu görülmüştür. Meme ultrasonografisi uygulanan 49 hastanın sonuçları değerlendirildiğinde; 28 hastada BI-RADS 5, 16 hastada BI-RADS 4 olduğu görülmüştür.

Çalışma grubundaki 32 hastada patolojik tanı için ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB), 5 hastada eksizyonel biyopsi, 49 hastada ise intraoperatif frozen inceleme yöntemi uygulanmıştır. Operatörün tercihi doğrultusunda 18 hastada modifiye radikal mastektomi %36,7, bunlardan 6 hastaya mastektomi ve aksiller diseksiyonu takiben eş zamanlı protez implantı ile rekonstrüksiyon ameliyatı, 26 hastaya önce SLN müteakiben aksiler disseksiyon yapılmıştır(%53) ,5 hastada meme koruyucu cerrahi uygulanmıştır (%10,2).

İzosülfan mavisi injeksiyonundan itibaren SLN'nun çıkarılmasına kadar geçen süre en az 10 en çok 28 dakika olmak üzere ortalama 19,5 dakikadır. Bu süreye 5 - 7 dakikalık bekleme süresi dahildir.

52 hastaya uygulanan izosülfan mavisi injeksiyonundan sonra 49 hastada SLN tespit edildi (%94,23) , 3 hastada ise SLN tespit edilemedi(% 5,77) . 49 hastaya uygulanan SLNB sonrası 19 hastada 1 adet, 17 hastada 2 adet, 13 hastada ise 3 adet olmak üzere toplam 92, hasta başına da ortalama 1,87 adet SLN tespit edildi. SLN'nda metastaz tespit edilen toplam 18 hastanın 11'inde 1 adet, 4'ünde 2 adet ve 3'ünde 3 adet olmak üzere toplam 28, hasta başına da ortalama 1.55 adet metastatik SLN tespit edildi.
SLNB sonrası SLN metastazı saptanmayan 5 hastada operatörün bağımsız kararı ile tamamlayıcı aksiller disseksiyon yapılmadan işlem sonlandırıldı. Bu

5 hastanın; 3'ü duktal karsinom, biri tübüler karsinom, biride lobüler karsinom tanısı almıştır.

44 hastada SLNB sonrası metastaz sonucuna bakılmaksızın, yine operatörün bağımsız kararı ile tamamlayıcı aksiller diseksiyon uygulanmıştır. 44 hastanın aksiller diseksiyonunda metastatik ve nonmetastatik ayrımı yapılmaksızın en az 7, en çok 23 olmak üzere toplam 628 lenf nodu, hasta başına da ortalama 14,2 lenf nodu tespit edildi. Aynı zamanda 44 hastanın aksilla diseksiyonunda ek metastatik lenf nodu 11 hastada saptanmış olup, metastatik lenf nodu sayısı en az 1, en çok 8 olmak üzere toplam 31 adet olarak tespit edildi. Ek aksiller metastaz saptanan hastalarda, hasta başına düşen ortalama aksiller metastatik lenf nodu sayısı 2,81 olarak bulundu. Aksiller diseksiyon uygulanan 44 hastada metastaz saptanmayan lenf nodu sayısı en az 3, en çok 23 olmak üzere toplam 597adet, hasta başına da ortalama 13,56 olarak tespit edildi. Çıkarılan sentinel lenf nodlarının ve sentinel olmayan (aksiller) lenf nodlarının metastaz durumlarının dağılımları Tablo- 4.1.1. ve 4.1.2 'de gösterilmektedir. Tablo- 4.1.3.' de ise SLN metastazı ve aksiller lenf nodu metastazı durumları gösterilmektedir.

Tablo-4.1.1. SLNB sonuçları.

Çıkarılan len nodu	En az	En çok	Hasta başına ortalama	Toplam
Metastatik	1	3	1,55	28
Nonmetastatik	1	3	1,30	64
Metastatik+Nonmetastatik	1	3	1,87	92

Tablo- 4.1.2. Aksilla diseksiyonu sonuçları.

Çıkarılan lenf nodu	En az	En çok	Hasta başına ortalama	Toplam
Metastatik	1	8	2,81	31
Nonmetastatik	7	23	13,56	597

Tablo- 4.1.3. SLN ve Aksiller lenf nodu metastazlı hasta sayıları.

	Sentinel lenf nodu	Aksiller lenf nodu
Metastaz var	18	11
Metastaz yok	31	33
Toplam	49	44

SLN pozitif olan 18 hastanın 10 tanesinde ek aksiler metastaz saptandı, SLN negatif olan 1 hastada ek aksiller metastaz saptandı. SLN metastazı saptanan 18 hastanın 8 tanesinde ek aksiller metastaz tespit edilmedi %44,4. 10 olguda SLN ile birlikte en az bir non SLN (aksilla) metastatik iken 8 olguda sadece SLN metastatik olarak bulundu. Sadece 1 olguda SLN' de metastaz yok iken nonsentinel 1 lenf nodunda metastaz saptandı. Yanlış negatiflik oranı 26 olguda 1, yani % 3,86 olarak saptandı. SLN metastazı ile aksiller (non SLN) metastaz arasındaki ilişki Ki-Kare testiyle değerlendirilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. (*P=0,0001)* SLN metastazı saptanmayan 26 hastanın 25'sinde aksiller tutulumda saptanmamıştır. SLNB %96.15(NPD) doğruluk oranı ile aksiller tutulum olmayan hastaları göstermiştir. SLN metastazı ile aksiller (non SLN) metastazın karşılaştırılması Tablo- 4.1.4.'dedir.

4.1.4. Tablo- 4.1.4. SLN tutulumu ile Aksiller tutulumun karşılaştırılması

	Ek aksilla tutulumu var	Ek aksilla tutulumu yok	Toplam
SLN tutulumu var	10	8	18
SLN tutulumu yok	1	25	26
Toplam	11	33	44

SENSİTİVİTE(DUYARLILIK): (10/11)x100=%90,90

SPESİFİTE(SEÇİCİLİK): (25/33)x100=%75,75

PPD:(10/18)x100=%55,55

NPD:(25/26)x100=%96,15

Çalışmaya alınan hastaların patoloji sonuçlarına göre tümör boyutları 0,4 cm ile 5,5 cm arasında olup ortalama 1,86 cm olarak bulunmuştur. Hastalar TNM sınıflandırmasına (AJCC- 2002, American Joint Commitee on Cancer) göre sınıflandırıldığında; 3 hastanın primer tümör büyüklüğü T1a, 11 hastanın T1b, 21 hastanın T1c, 13 hastanın T2, 1 hastanın T3 olarak tespit edildi (% 71'i T1). Hastaların SLN tutulumu olan ve olmayan grupların tümör boyutlarına göre dağılımları Tablo- 4.1.5.'de gösterilmiştir. SLN tutulumu ile tümör boyutu arasındaki ilişki Ki-Kare testi ile değerlendirildi ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. (P=0,35)

Tablo- 4.1.5. SLN tutulum durumunun tümör boyutuna göre dağılımı.

	T1a	T1b	T1c	T2	T3
SLN tutulumu var	0	3	8	6	1
SLN tutulumu yok	3	8	13	7	0

Yine aynı şekilde hastalarda non SLN (aksilla) tutulumu olan ve olmayan grupların tümör boyutlarına göre dağılımı Tablo– 4.1.6.'da gösterilmiştir. Aksilla metastazıyla tümör boyutu arasındaki ilişki Ki-Kare testi ile değerlendirildi ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. (P=0,36)

Tablo- 4.1.6. Tümör boyutuna göre aksilla tutulumu.

	T1a	T1b	T1c	T2	T3
Aksilla tutulumu var	0	2	5	3	1
Aksilla tutulumu yok	3	8	13	10	0

Patolojik değerlendirmede 25 hasta Evre 1(%51,02), 21 hasta Evre 2A (%42,8), 2 hasta Evre 2B(%4,08), 1 hasta Evre 3A (%2,04) olduğu saptandı.

49 hastanın 15 'inde infiltratif duktal karsinom (idk), 2'sinde intraduktal karsinom, 1'inde infiltratif lobüler karsinom (ilk), 9'unda infiltratif duktal karsinom+duktal karsinoma in situ (dcis), 1'inde infiltratif lobüler karsinom+

mikropapiller karsinom+ tubuler karsinom, 2'sinde müsinöz adenokarsinom, 2'sinde tubuler karsinom, 1'inde tubuler karsinom+ infiltratif lobüler karsinom, 1'inde mikst karsinom, 4'ünde mikst karsinom+ infiltratif lobüler karsinom+ infiltratif duktal karsinom, 10'unda infiltratif duktal karsinom+ intraduktal karsinom, 1'inde infiltratif lobuler+duktal karsinom saptandı. Hastaların histolojik tiplerine göre dağılımları Tablo-4.1.7.'de gösterilmiştir.

Tablo- 4.1.7. Hastaların tümör histolojik tiplerine göre dağılımları.

Histolojik tip	Hasta sayısı	(%)
İnfiltratif duktal karsinom (idk)	15	30,61
İntraduktal karsinom	2	4,08
İnfiltratif lobüler karsinom (ilk)	1	2,04
İnfiltratif duktal karsinom+ dcis	9	18,36
İnfiltratif lobüler karsinom+ mikropapiller karsinom+ tubuler karsinom	1	2,04
Müsinöz adenokarsinom	2	4,08
Tubuler karsinom	2	4,08
Tubuler karsinom+ infiltratif lobüler karsinom	1	2,04
Mikst karsinom	1	2,04
Mikst karsinom+ ilk+ idk	4	8,16
İdk+ intraduktal karsinom	10	20,40
IDK+ILK	1	2,04
Toplam	49	100

Hastaları histolojik olarak duktal karsinom, lobüler karsinom ve diğerleri olmak üzere 3 gruba ayırdıktan sonra sentinel lenf nodu metastazı ve aksilla metastazı durumunun histolojik tiplere göre dağılımı Tablo- 4.1.8. ve 4.1.9.' da verilmiştir. Tümörün histolojik tipi ile sentinel lenf nodu tutulumu ve aksilla tutulumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi. (P= 0,521 ve P=0,736)

Tablo- 4.1.8. Histolojik tiplere göre SLN metastaz durumunun dağılımı.

SLN metastazı	Duktal karsinom	Lobüler karsinom	Diğer	Toplam
Var	15	2	1	18
Yok	22	4	5	31
Toplam	37	6	6	49

Tablo- 4.1.9. Histolojik tiplere göre aksiller tutulum durumunun dağılımı.

Aksilla tutulumu	Duktal karsinom	Lobüler karsinom	Diğer	Toplam
Var	9	1	1	11
Yok	23	5	5	33
Toplam	32	6	6	44

Çalışmaya alınan vakalardan 25 tanesinde tümör sağ memede, 24 tanesinde tümör sol memede saptanmış olup; 28'inde primer tümör üst dış kadranda yerleşmiştir %57 , 6'sında alt dış kadran %12, 10'unda üst iç kadran %20 ve 5'inde ise areola %10 yerleşimli tümör saptanmıştır.

Tümör lokalizasyonu ile SLN metastazı ve aksilla metastazı arasındaki ilişki Ki-Kare testi ile değerlendirilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.(P=0,558 ve P=0,959) Tümör lokalizasyonu ile SLN tutulumunun ve aksilla tutulumunun karşılaştırılması Tablo- 4.1.10 ve 4.1.11 'de gösterilmiştir.

Tablo- 4.1.10. Tümör lokalizasyonu ile SLN tutulumunun karşılaştırılması.

Tümör yeri	SLN tutulumu yok	SLN tutulumu var	Toplam
Üst dış kadran	19	9	28
Alt dış kadran	3	3	6
Üst iç kadran	5	5	10
Areola	4	1	5

Tablo- 4.1.11 Tümör lokalizasyonu ile aksilla tutulumunun karşılaştırılması.

Tümör yeri	Aksilla tutulumu var	Aksilla tutulumu yok	Toplam
Üst dış kadran	6	19	25
Alt dış kadran	2	4	6
Üst iç kadran	2	6	8
Areola	1	4	5

Çalışmaya alınan hastaların yaşları 50 yaş altı ve üstü olarak gruplandırıldığında; 26 hasta 50 yaş altı, 23 hasta 50 yaş üstü olarak tespit edilmiştir. Bu iki grup SLN tutulumu açısından istatistiksel olarak karşılaştırılmış ve sonuç anlamlı bulunmamıştır. (P= 0,789) Fakat bu iki grup aksiller diseksiyon sonrasında non SLN (aksilla) tutulumu açısından karşılaştırıldığında 50 yaş altı 22 hastadan 2'sinde metastaz tespit edilirken, 50 yaş üstü 23 hastadan 9'unda metastaz tespit edilmiştir. (Tablo-4.1.12.)Bu sonuçlar Ki-Kare testi ile karşılaştırıldığında sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (P=0,01).

Tablo- 4.1.12 50 yaş altı ve üstü hastaların aksiller tutulum durumları.

	Ek aksiller tutulum yok	Ek aksiller tutulum var	Toplam
50 yaş ve altı	20	2	22
50 yaş üzeri	13	9	22
Toplam	33	11	44

Hastaların 9' unda östrojen reseptörü (ER) ekspresyonu tespit edilmemiş, 40'ında ER ekspresyonu tespit edilmiştir. 7 hastada progesteron reseptörü (PR) ekspresyonu tespit edilmemiş, 42 hastada ise PR ekspresyonu tespit edilmiştir. ER ve PR ekspresyonu varlığı ile SLN tutulumu arasındaki ilişki Ki-Kare testi ile değerlendirilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.(sırasıyla P= 0,595 ve P= 0,226) Yine aynı şekilde ER ve PR

ekspresyonu varlığı ile aksilla tutulumu arasındaki ilişki karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (sırasıyla P=0,533 ve P=0,674) .
Hastaların postoperatif dönemde gerekli tedavilerinin tamamlanması amacı ile alınan tıbbi onkoloji ve radyasyon onkolojisi konsültasyonları sonucunda; 16 hastaya sadece adjuvan kemoterapi planlanırken,18 hastaya kemoterapi+hormonoterapi,10 hastaya kemoterapi + radyoterapi+hormonoterapi, 2 hastaya hormonoterapi + radyoterapi ve 3 hastaya sadece hormonoterapi planlandı. Toplam 44 hastaya adjuvan kemoterapi, 33 hastaya hormonoterapi, 10 hastaya radyoterapi planlandı.

4.2. SLNB'si Radyokolloid Uygulanım Bulguları;

38 hastaya SLN belirlemek için kolloid uygulandı. 38 hastanın hepsinde SLN tepit edildi. SLN tespit oranı % 100 olarak saptandı. Bu hastaların yaş aralığı 31 – 79 ortalaması 52.22 olarak belirlendi. Hastaların 13'ü premenapozal, 25'i postmenapozal dönemdeydi. Hastaların menapoz durumları ile SLN ve aksilla tutulumu karşılaştırıldı ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (sırasıyla p=0,543 ve p=0,415)

Hastaların 9'unda aile hikâyesinin olduğu, 29' unda ise olmadığı tespit edildi. Aile hikâyesi olan 9 hastanın 4'ünde ek aksilla tutulumu tespit edilirken, aile hikâyesi olmayan 29 hastanın 13' ünde ek aksilla tutulumu tespit edildi. Aile hikâyesi ile aksilla tutulumu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,984). Aile hikayesi olan 9 hastanın 3'ünde, aile hikâyesi olmayan 29 hastanın ise 12'sinde SLN tutulumu tespit edildi. Aile hikâyesi ile SLN tutulumu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,666)

Menarş yaşı aralığı 11 – 16, ortalaması 13,11 olarak belirlendi. Doğum yapmış olan 36 hastanın ilk doğum yaşı aralığı 18 – 28 ortalaması 22,3 olup bu hastaların ortalama doğum sayısı 2,5 olarak bulundu.2 hastanın doğum yapmadığı ve bu hastaların 1'inde SLN tutulumu olduğu tespit edildi.
Sigara kullanım hikâyesi olan 4 hasta ile olmayan 34 hastanın SLN ve aksiller tutulumları arasındaki ilişki istatiksel olarak anlamlı bulunmadı. (P=0,648 ve P=0,822)

Çalışma grubundaki 38 hastanın 38'ine preoperatif mamografi ve meme ultrasonografisi tetkiki yapılmıştır. Hastaların ultrasonografik ve mammografik değerlendirilmeleri rutin teshis programı çerçevesinde farklı radyologlar tarafından yapılmıştır. Mammografi uygulanan 38 hastanın sonuçları BI-RADS'a göre değerlendirildiğinde; 16 hastada BI-RADS 5, 14 hastada BI-RADS 4, 4 hastada BI-RADS 3 ve 4 hastada da BI-RADS 0 olduğu görülmüştür. Meme ultrasonografisi uygulanan 38 hastanın sonuçları değerlendirildiğinde; 19 hastada BI-RADS 5, 12 hastada BI-RADS 4 olduğu görülmüş ve 19 hastada lenfadenopati (LAP) saptanmaz iken, 19 hastada şüpheli malign veya reaktif görünümlü LAP saptandı.

Çalışma grubundaki 38 hastanın patolojik tanı için 22 tanesine ince İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB), 6 hastaya trucut, 2 hastaya eksizyonel biopsi, 38 hastaya intraoperatif frozen inceleme yöntemi uygulanmıştır.
Operatörün tercihi doğrultusunda SLN (-) 21 hastaya meme koruyucu cerrahi+SLN(%55,26), 2'sine(%5,26) LI-II düzeyinde aksiler disseksiyon % ve SLN(+) gelen 15 (%39,47) hastaya önce SLN takiben LI-II düzeyinde aksiller disseksiyon yapılmıştır.

38 hastaya uygulanan kolloid injeksiyonundan sonra 38 hastada SLN tespit edildi(%100).38 hastaya uygulanan SLNB sonrası; 1 hastada 8 adet, 10 hastada 2 adet, 27 hastada ise 3 adet olmak üzere toplam 109, hasta başına da ortalama 2,86 adet SLN tespit edildi. SLN'nda metastaz tespit edilen toplam 15 hastanın 2'sinde 1 adet, 2'sinde 2 adet ve 11'inde 3 adet olmak üzere toplam 39 ve hasta başına da ortalama 2,6 adet metastatik SLN tespit edildi.

SLNB sonrası SLN metastazı saptanmayan 21 hastada operatörün bağımsız kararı ile tamamlayıcı aksiller disseksiyon yapılmadan işlem sonlandırıldı. Bu 21 hastanın; 13'ü infiltratif duktal karsinom (bir tanesi bazal hücreli varyant, diğeri ise medüller özellikler gösteren olguydu), 3 tanesi infiltratif duktal karsinom+ duktal karsinoma in situ, 2' si intraduktal karsinom, biri lobüler karsinom, biri müsinöz karsinom, 1 tanesi hem lobüler hemde duktal karsinom tanısı almıştır. 2 hastada SLNB sonrası metastaz sonucuna bakılmaksızın, preoperatif dönemdeki USG'de malignite olasılığı yüksek LAP

saptanan bir hastayla, preoperatif dönemdeki anamnezde yüksek LAP olsılığı düşünülen bir hastaya(daha önce meme ca sebebi ile bir memeye MRM yapılmış port kateterli) bir hastaya daha operatörün bağımsız kararı ile tamamlayıcı aksiller diseksiyona gidilmiştir.

17 hastanın aksiller diseksiyonunda metastatik ve nonmetastatik ayrımı yapılmaksızın en az 7, en çok 21 olmak üzere toplam 247 lenf nodu, hasta başına da ortalama 12,94 lenf nodu tespit edildi. Aynı zamanda 17 hastanın aksilla diseksiyonunda ek metastatik lenf nodu 17 hastada saptanmış olup, metastatik lenf nodu sayısı en az 1, en çok 6 olmak üzere toplam 50 olarak tespit edildi. Ek aksiller metastaz saptanan hastalarda, hasta başına düşen ortalama aksiller metastatik lenf nodu sayısı 2,94 olarak bulundu. Aksiller diseksiyon uygulanan 17 hastada metastaz saptanmayan lenf nodu sayısı en az 2 en çok 21 olmak üzere toplam 197, hasta başına da ortalama 11,58 adet olarak tespit edildi. Çıkarılan sentinel lenf nodlarının ve sentinel olmayan (aksiller) lenf nodlarının metastaz durumlarının dağılımları Tablo- 4.2.1 ve 4.2.2. ‘de gösterilmektedir. Tablo- 4.2.3.’de ise SLN metastazı ve aksiller lenf nodu metastazı durumları gösterilmektedir.

Tablo- 4.2.1. SLNB sonuçları.

Çıkarılan lenf nodu	Enaz	En çok	Hasta başına ortalama	Toplam
Metastatik	1	3	2,60	39
Nonmetastatik	1	6	1,73	66
Metastatik+ Nonmetastatik	2	8	2,86	109

Tablo- 4.2.2. Aksilla diseksiyonu sonuçları.

Çıkarılan lenf nodu	En az	En çok	Hasta başına ortalama	Toplam
Metastatik	1	6	2,94	50
Nonmetastatik	2	21	11,58	197

4.2.3. SLN ve Aksiller metastazlı hasta sayıları.

	Sentinel lenf nodu	Aksiller lenf nodu
Metastaz var	15	17
Metastaz yok	23	21
Toplam	38	38

SLN pozitif olan 15 hastanın 15 tanesinde ek aksiler metastaz saptandı, SLN negatif olan 2 hastada ek aksiller metastaz saptandı.15 olguda SLN ile birlikte en az bir non SLN (aksilla) metastatik iken hiçbir olguda sadece SLN metastatik olarak bulunmadı. Sadece 2 olguda SLN da metastaz yok iken nonsentinel 1 lenf nodunda metastaz saptandı. Yanlış negatiflik oranı 23 olguda 2, yani %8,7 olarak saptandı. SLN metastazı ile aksiller (non SLN) metastaz arasındaki ilişki Ki-Kare testi ile değerlendirilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. (P=0,0001) SLN metastazı saptanmayan 23 hastanın 21'inde aksiller tutulumda saptanmamıştır. Yani SLNB %91,3(NPD) doğruluk oranı ile aksiller tutulum olmayan hastaları göstermiştir. SLN metastazı ile aksiller (non SLN) metastazın karşılaştırılması Tablo- 4.2.4.'dedir.

Tablo4.2.4. SLN tutulumu ile Aksiller tutulumun karşılaştırılması.

	Ek aksilla tutulumu var	Ek aksilla tutulumu yok	Toplam
SLN tutulumu var	15	0	15
SLN tutulumu yok	2	21	23
Toplam	17	21	38

SENSİTİVİTE(DUYARLILIK) :15/17X100:%88,2

SPESİFİTE(SEÇİCİLİK):21/21X100:%100

PPD:15/15X100:%100

NPD:21/23X100 :%91,3

Çalışmaya alınan hastaların patoloji sonuçlarına göre tümör boyutları 0,3 cm ile 5,3 cm arasında olup ortalama 1,95 cm olarak bulunmuştur. Hastalar TNM sınıflandırmasına (AJCC- 2002, American Joint Commitee on Cancer) göre sınıflandırıldığında; 1 hastanın primer tümör büyüklüğü T1a, 15 hastanın T1b, 11 hastanın T1c, 10 hastanın T2, 1 hastanın T3 olarak tespit edildi (% 71,05 T1, %28,9 T2 ve üstü). Hastaların SLN tutulumu olan ve olmayan grupların tümör boyutlarına göre dağılımları Tablo- 4.2.5.'de gösterilmiştir. SLN tutulumu ile tümör boyutu arasındaki ilişki Ki-Kare testi ile değerlendirildi ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. *(P=0,371)*

Tablo- 4.2.5 SLN tutulum durumunun tümör boyutuna göre dağılımı.

	T1a	T1b	T1c	T2	T3
SLN tutulumu var	0	4	6	4	1
SLN tutulumu yok	1	11	5	6	0

Yine aynı şekilde hastalarda non SLN (aksilla) tutulumu olan ve olmayan grupların tümör boyutlarına göre dağılımı Tablo– 4.2.6.'da gösterilmiştir. Aksilla metastazı ile tümör boyutu arasındaki ilişki Ki-Kare testi ile değerlendirildi ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. *(P=0,248)*

Tablo- 4.2.6 Tümör boyutuna göre aksilla tutulumu.

	T1a	T1b	T1c	T2	T3
Aksilla tutulumu var	0	4	6	6	1
Aksilla tutulumu yok	1	11	5	4	0

Patolojik değerlendirmede;12 hasta Evre 1 (% 31,5), 18 hasta Evre 2A (%47), 7 hasta Evre 2B (% 18,4) , 1 hasta(%2,6) Evre 3A olarak saptandı. Çalışmadaki 38 hastanın 20 tanesinde infiltratif duktal karsinom (idk)(2 si medüller özellikte, 1'i bazal hücreli varyant, 1'i papiller komponent içeren), 5'inde intraduktal karsinom, 2'inde infiltratif lobüler karsinom, 5'inde infiltratif

duktal karsinom+ duktal karsinoma in situ (dcis), 1'inde infiltratif lobüler karsinom+ infiltratif duktal karsinom, 1'inde müsinöz karsinom, 4'inde infiltratif duktal karsinom+ intraduktal karsinom, tespit edildi. Hastaların tümör histolojik tiplerinin dağılımları Tablo- 4.2.7.'de gösterilmiştir.

Tablo- 4.2.7. Tümör histolojik tiplerinin dağılımları

Histolojik tip	Hasta sayısı	(%)
İnfiltratif duktal karsinom (idk)	20	%52,63
İntraduktal karsinom	5	%13,17
İnfiltratif lobüler karsinom (ilk)	2	%5,26
İnfiltratif duktal karsinom+ dcis	5	%13,15
İnfiltratif lobüler karsinom+ İnfiltratif duktal karsinom	1	%2,63
Müsinöz karsinom	1	%2,63
İnfiltratif duktal+İntraduktal karsinom	4	%10,52
TOPLAM	38	%100

Hastaları histolojik olarak duktal karsinom, lobüler karsinom ve diğerleri olmak üzere 3 gruba ayırdıktan sonra sentinel lenf nodu metastazı ve aksilla metastazı durumunun histolojik tiplere göre dağılımı Tablo 4.2.8. ve 4.2.9.' da verilmiştir. Tümörün histolojik tipi ile sentinel lenf nodu tutulumu ve aksilla tutulumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi. (P= 0,487 ve P=0,129)

Tablo- 4.2.8. Histolojik tiplere göre SLN metastaz durumunun dağılımı.

SLN metastazı	Duktal karsinom	Lobüler karsinom	Diğer	Toplam
Var	14	0	1	15
Yok	20	2	1	23
Toplam	34	2	2	38

Tablo- 4.2.9. Histolojik tiplere göre aksiller tutulum durumunun dağılımı.

Aksilla tutulumu	Duktal karsinom	Lobüler karsinom	Diğer	Toplam
Var	15	0	2	17
Yok	19	2	0	21
Toplam	34	2	2	38

Çalışmaya alınan olgulardan 16 tanesinde tümör sağ memede, 22 tanesinde tümör sol memede saptanmış olup, 18'inde primer tümör üst dış kadranda yerleşmiştir %47,36, 5'inde alt dış kadran % 13,15, 2 olguda alt iç kadranda %5,26, 8'inde üst iç kadran % 21,05 ve 5'inde ise areola % 13,17 yerleşimli tümör saptanmıştır.Tümör lokalizasyonu ile SLN metastazı ve aksilla metastazı arasındaki ilişki Ki-Kare testi ile değerlendirilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.(P=0,528 ve P=0,360) Tümör lokalizasyonu ile SLN tutulumunun ve aksilla tutulumunun karşılaştırılması Tablo 4.2.10. ve 4.2.11.'de gösterilmiştir.

Tablo- 4.2.10 Tümör lokalizasyonu ile SLN tutulumunun karşılaştırılması.

Tümör yeri	SLN tutulumu yok	SLN tutulumu var	Toplam
Üst dış kadran	10	8	18
Alt dış kadran	2	3	5
Üst iç kadran	5	3	8
Alt iç	2	0	2
Areola	4	1	5

Tablo- 4.2.11. Tümör lokalizasyonu ile aksilla tutulumunun karşılaştırılması

Tümör yeri	Aksilla tutulumu var	Aksilla tutulumu yok	Toplam
Üst dış kadran	10	8	18
Alt dış kadran	3	2	5
Üst iç kadran	3	5	8
Alt iç kadran	0	2	2
Areola	1	4	5

Hastalar, 50 yaş altı ve üstü olarak gruplandırıldığında; 13 hasta 50 yaş altı, 25 hasta 50 yaş üstü olarak tespit edilmiştir. 50 yaş altı hastaların 5 inde SLN(+) 'idi ve 50 yaş üstü hastaların 10 tanesinde SLN(+)'idi. Bu iki grup SLN tutulumu açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında sonuç anlamlı bulunmamıştır (P= 0,926). Bu iki grup aksiller diseksiyon sonrasında ek aksiler tutulum açısından karşılaştırıldığında 50 yaş altı 13 hastadan 6'sında ek aksiler metastaz tespit edilirken, 50 yaş üstü 25 hastadanda 11'inde ek metastaz tespit edilmiştir. Tablo4.2.12.Sonuçlar, Ki-Kare testi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. (P=0,899).

Tablo- 4.2.12. 50 yaş altı ve üstü hastaların aksiller tutulum durumları.

	Ek aksiller tutulum yok	Ek aksiller tutulum var	Toplam
50 yaş ve altı	7	6	13
50 yaş üzeri	14	11	25
Toplam	21	17	38

Hastaların 15' inde östrojen reseptörü (ER) ekspresyonu tespit edilmemiş, 23'ünde ER ekspresyonu tespit edilmiştir. 25 hastada progestron(PR) ekspresyonu tespit edilirken, 13 hastada progesteron reseptörü (PR) ekspresyonu tespit edilmemiştir. ER ve PR ekspresyonu ile SLN tutulumu arası ilişki anlamlı bulunmamıştır. (sırasıyla P= 0,158 ve P=

0,191).ER ve PR ekspresyonu varlığı ile aksilla tutulumu arasındaki ilişki karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır(sırasıyla P=0,389 ve P=0,133).

Hastaların postoperatif dönemde gerekli tedavilerinin tamamlanması amacı ile alınan tıbbi onkoloji ve radyasyon onkolojisi konsültasyonları sonucunda; 14 hastaya kemoterapi+hormonoterapi+radyoterapi, 9 hastaya sadece adjuvan kemoterapi planlanırken, 9 hastaya kemoterapi + radyoterapi, 2 hastaya hormonoterapi + kemoterapi, 2 hastaya hormonoterapi+ radyoterapi ve 2 hastaya sadece hormonoterapi planlandı. Toplam 34 hastaya adjuvan kemoterapi, 20 hastaya hormonoterapi, 25 hastaya radyoterapi planlandı.

4.3.SLNB'si İzosülfan Mavisi ve Kolloid Grubunun Uygulanım Bulguları;

12 hastaya SLN belirlemek için hem izosülfan mavisi hem de radyokolloid enjeksiyonu yapıldı. SLN tespit edilen 12 hastada yapıldı.[(SLN tespit oranı % 100. Bu hastaların yaş aralığı 37 – 76 ortalaması 57,8 olarak belirlendi. Hastaların 3'ü premenapozal, 9'u postmenapozal dönemde idi.

Hastaların menapoz durumları ile SLN ve aksilla tutulumu karşılaştırıldı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (sırasıyla p=0,007 ve p=0,007)

Hastaların 1'inde aile hikayesinin olduğu, 11' inde ise olmadığı tespit edildi. Aile hikâyesi olan 1 hastada ek aksilla tutulumu tespit edilmedi, aile hikâyesi olmayan 11 hastanın 2' sinde ek aksilla tutulumu tespit edildi. Aile hikâyesi ile aksilla tutulumu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,64). Aile hikayesi olan 1 hastada SLN tutulumu yokken, aile hikâyesi olmayan 11 hastanın ise 2'sinde SLN tutulumu tespit edildi. Aile hikayesi ile SLN tutulumu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,64) .

Menarş yaş aralığı 11 – 15, ortalaması 12,72 olarak belirlendi. Doğum yapmış olan 12 hastanın ilk doğum yaş aralığı 19 – 29 ortalaması 23,4 olup bu hastaların ortalama doğum sayısı 1,63 olarak bulundu.

Sigara kullanım hikayesi olan 2 hasta ile olmayan 10 hastanın SLN ve aksiller tutulumları arasındaki ilişki istatiksel olarak anlamlı bulunmadı. (P=0,488)

Çalışma grubundaki 12 hastanın 12'ine preoperatif mammografi ve meme ultrasonografisi yapılmıştır. Hastaların ultrasonografik ve mammografik değerlendirilmeleri rutin teshis programı çerçevesinde farklı radyologlar tarafından yapılmıştır. Mammografi uygulanan 12 hastanın sonuçları BI-RADS'a göre değerlendirildiğinde; 2 hastada BI-RADS 5; 7 hastada BI-RADS 4, 1 hastada BI-RADS 3 ve 1 hastada da BI-RADS 0 olduğu görülmüştür. Meme ultrasonografisi uygulanan 12 hastanın sonuçları değerlendirildiğinde; 1 hastada BI-RADS 5, 8 hastada BI-RADS 4 olduğu görülmüş olup, 10 hastada Lenfadenopati (LAP) saptanmaz iken, 2 hastada şüpheli malign veya reaktif görünümlü LAP saptandı.

Çalışma grubundaki 12 hastanın patolojik tanı için 6 tanesine ince İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB), 1 hastaya trucut ve 12 hastaya intraoperatif frozen inceleme yöntemi uygulanmıştır.

Operatörün tercihi doğrultusunda SLN (-) 10 hastaya meme koruyucu cerrahi+SLN(%83,4) ve SLN(+) gelen 2 (%16,6) hastaya önce SLN müteakiben LI-II düzeyinde aksiler disseksiyon yapılmıştır.

12 hastaya uygulanan kolloid: izosülfan mavisi injeksiyonundan sonra 12 hastada SLN tespit edildi(%100).12 hastaya uygulanan SLNB sonrası; 2 hastada 4 adet, 4 hastada 3 adet, 4 hastada ise 2 adet, 2 hastada 1 adetolmak üzere toplam 30, hasta başına da ortalama 2,5 adet SLN tespit edildi. SLN'nda metastaz tespit edilen toplam 2 hastanın 2'sinde 1 adet, metastatik SLN tespit edildi. SLNB sonrası SLN ' da metastaz saptanan 2 olgu infiltratif duktal karsinom+intraduktal karsinom odakları içeriyorlardı. SLNB sonrası SLN metastazı saptanmayan 10 hastada operatörün bağımsız kararı ile tamamlayıcı aksiller disseksiyon yapılmadan işlem sonlandırıldı. Bu 10 hastanın; 5'i infiltratif duktal karsinom,1 tanesi infiltratif lobüler karsinom, 1'i infiltratif duktal karsinom+ müsinöz karsinom, 1 tanesi infiltratif duktal karsinom+lobüler karsinom, 1 tanesi infiltratif duktal karsinom+intraduktal karsinom, 1'i intraduktal karsinom tanısı almıştır.

2 hastanın aksiller disseksiyonunda metastatik ve nonmetastatik ayrımı yapılmaksızın en az 7 en çok 11 olmak üzere toplam 18 lenf nodu, hasta başına da ortalama 9 lenf nodu tespit edildi. Aynı zamanda 2 hastanın aksilla diseksiyonunda ek metastatik lenf nodu 2 hastada saptanmış olup, ek metastatik lenf nodu sayısı bir hastada 2 diğeri hastada 1 ‘er adet olarak tespit edildi. Ek aksiller metastaz saptanan hastalarda, hasta başına düşen ortalama aksiller metastatik lenf nodu sayısı 1,5 olarak bulundu. Aksiller disseksiyon uygulanan 2 hastada metastaz saptanmayan lenf nodu sayısı en az 5 en çok 10 olmak üzere toplam 15, hasta başına da ortalama 7,5 olarak tespit edildi. Çıkarılan sentinel lenf nodlarının ve sentinel olmayan (aksiller) lenf nodlarının metastaz durumlarının dağılımları Tablo 4.3.1. ve 4.3.2. ‘de gösterilmektedir. Tablo 4.3.3.’de ise SLN ve aksiller lenf nodu metastazlı hasta sayıları, Tablo 6,4 ‘de ise SLN ve aksiller tutulum arası karşılaştırma tablosu gösterilmektedir.

Tablo- 4.3.1. SLNB sonuçları.

Çıkarılan lenf nodu	Enaz	En çok	Ortalama	Toplam
Metastatik	1	2	1,5	3
Nonmetastatik	1	4	2,33	28
Metastatik+Nonmetastatik	1	4	2,5	30

Tablo- 4. 3. 2 Aksilla diseksiyonu sonuçları

	EK AKS. TUTULUMU(+)	EK AKS. TUTULUMU(-)	TOPLAM
SLN (+)	2	0	2
SLN(-)	0	10	10
	2	10	12

SLN pozitif olan 2 hastanın 2 tanesinde ek aksiler metastaz saptandı, SLN negatif olan 10 hastada ek aksiller metastaz saptanmadı. SLN metastazı ile aksiller (non SLN) metastaz arasındaki ilişki Ki-Kare testi ile değerlendirilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. (P=0,0005) SLN metastazı saptanmayan 10 hastanın 10 ’unda aksiller tutulumda

saptanmamıştır. Yani SLNB %100(NPD) doğruluk oranı ile aksiller tutulum olmayan hastaları göstermiştir. Diğer bir açıdan SLN pozitif olan 2 hastanın 2 tanesinde ek aksiller metastaz saptandı, SLN negatif olan 10 hastada ek aksiller metastaz saptanmadı. SLN metastazı saptanan hastaların hiçbirinde ek aksiller metastazı olmayan hasta yoktu(%0). 2 olguda SLN ile birlikte en az bir non SLN (aksilla) metastatik olarak bulundu. Hiçbir olguda SLN da metastaz yok iken nonsentinel lenf nodunda metastaz saptanmadı. Yanlış negatiflik oranı 10 olguda 0, yani % 0 olarak bulundu.

TABLO 4.3.3. SLN ve Aksiller lenf nodu metastazlı hasta sayıları

	Sentinel lenf nodu	Aksiller lenf nodu
Metastaz var	2	2
Metastaz yok	10	10
Toplam	12	12

Tablo- 4.3.4. SLN tutulumu ile Aksiller tutulumun karşılaştırılması

	Ek aksilla tutulumu var	Ek aksilla tutulumu yok	Toplam
SLN tutulumu var	2	0	2
SLN tutulumu yok	0	10	10
Toplam	2	10	12

SENSİTİVİTE(DUYARLILIK):2/2X100=%100

SPESİFİTE(SEÇİCİLİK):10/10X100=%100

PPD:2/2X100=%100

NPD:10/10X100=%100

Çalışmaya alınan hastaların patoloji sonuçlarına göre tümör boyutları 0,4 cm ile 2,8 cm arasında olup ortalama 1,03 cm olarak bulunmuştur. Hastalar TNM sınıflandırmasına (AJCC- 2002, American Joint Commitee on Cancer) göre sınıflandırıldığında; 4 hastanın primer tümör büyüklüğü T1a(%33,3), 5 hastanın T1b(%41), 1 hastanın T1c(%8,3), 2 hastanın T2

olarak tespit edildi (% 16,6). Toplamda %73,4 olgu T1, %16,6 T2). T 3 olarak tespit edilen olgu yoktu. Hastaların SLN tutulumu olan ve olmayan grupların tümör boyutlarına göre dağılımları Tablo 4.3.5.'de gösterilmiştir. SLN tutulumu ile tümör boyutu arasındaki ilişki Ki-Kare testi ile değerlendirildi ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. *(P=0,45)*

Tablo- 4.3.5 SLN tutulum durumunun tümör boyutuna göre dağılımı.

	T1a	T1b	T1c	T2	T3
SLN tutulumu var	0	1	0	1	0
SLN tutulumu yok	4	4	1	1	0

Hastaların non SLN (aksilla) tutulumu olan ve olmayan grupların tümör boyutlarına göre dağılımı Tablo 4.3.6'da gösterilmiştir. Aksilla metastazı ile tümör boyutu arasındaki ilişki Ki-Kare testi ile değerlendirildi ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. *(P=0,45)*

Tablo- 4.3.6 Tümör boyutuna göre aksilla tutulumu.

	T1a	T1b	T1c	T2	T3
Aksilla tutulumu var	0	1	0	1	0
Aksilla tutulumu yok	4	4	1	1	0

Patolojik değerlendirme sonucu 9 hastanın Evre I % 75, 2 hastanın Evre 2A %16,6, 1 hastanın Evre 2B % 8,3 olduğu saptandı.

Çalışmaya alınan 12 hastanın 5 tanesinde infiltratif duktal karsinom (idk),1'inde intraduktal karsinom, 1'inde infiltratif lobüler karsinom, 3'ünde infiltratif duktal karsinom+ intra duktal karsinoma, 1'inde infiltratif lobüler karsinom+ infiltratif duktal karsinom, 1'inde infiltratif duktal karsinom+ müsinöz karsinom tespit edildi. Tablo 4.3.7.'de bu dağılım gösterilmiştir.

Tablo- 4.3.7. Hastaların tümör histolojik tiplerine göre dağılımları.

HİSTOLOJİK TİP	HASTA SAYISI	%
İnfiltratif duktal karsinoma	5	41,2
İnfiltratif duktal+İntraduktal karsinom	3	24,9
İnfiltratif duktal karsinom+ Müsinöz karsinom	1	8,3
İnfiltratif lobüler karsinom	1	8,3
İnfiltratif duktal karsinom+Lobüler karsinom	1	8,3
İntraduktal karsinom	1	8,3
TOPLAM	12	%100

Hastaları histolojik olarak duktal karsinom, lobüler karsinom ve diğerleri olmak üzere 3 gruba ayırdıktan sonra sentinel lenf nodu metastazı ve aksilla metastazı durumunun histolojik tiplere göre dağılımı Tablo 4.3.8 ve 4.3.9 da verilmiştir. Tümörün histolojik tipi ile sentinel lenf nodu tutulumu ve aksilla tutulumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilemedi (P= 0,670).

Tablo- 4.3.8. Histolojik tiplere göre SLN metastaz durumunun dağılımı

SLN metastazı	Duktal karsinom	Lobüler karsinom	Diğer	Toplam
Var	2	0	0	2
Yok	7	1	2	10
Toplam	9	1	2	12

Tablo- 4.3.9. Histolojik tiplere göre aksiller tutulum durumunun dağılımı

Aksilla tutulumu	Duktal karsinom	Lobüler karsinom	Diğer	Toplam
Var	2	0	0	2
Yok	7	1	2	10
Toplam	9	1	2	12

Çalışmaya alınan olgulardan 7 tanesinde tümör sağ memede, 5 tanesinde tümör sol memede saptanmış olup; 6'sında primer tümör üst dış kadranda yerleşmiştir % 50, 1'inde alt dış kadran % 8,3, 2 olguda alt iç kadranda %16,6, 2'sinde üst iç kadran %16,66 ve 1 'inde ise areola %8,33 yerleşimli tümör saptanmıştır. Tümör lokalizasyonu ile SLN metastazı ve aksilla metastazı arasındaki ilişki Ki-Kare testi ile değerlendirilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.(P=0,662) Tümör lokalizasyonu ile SLN tutulumunun ve aksilla tutulumunun karşılaştırılması Tablo 4.3.10 ve 4.3.11' de gösterilmiştir.

Tablo 4.3.10. Tümör lokalizasyonu ile SLN tutulumunun karşılaştırılması

Tümör yeri	SLN tutulumu yok	SLN tutulumu var	Toplam
Üst dış kadran	4	2	6
Alt dış kadran	1	0	1
Üst iç kadran	2	0	2
Alt iç	2	0	2
Areola	1	0	1

Tablo 4.3.11. Tümör lokalizasyonu ile aksilla tutulumunun karşılaştırılması

Tümör yeri	Aksilla tutulumu var	Aksilla tutulumu yok	Toplam
Üst dış kadran	2	4	6
Alt dış kadran	1	0	1
Üst iç kadran	2	0	2
Alt iç kadran	2	0	2
Areola	1	0	1

Çalışmaya alınan hastaların yaşları 50 yaş altı ve üstü olarak gruplandırıldığında; 4 hasta 50 yaş altı, 8 hasta 50 yaş üstü olarak tespit edilmiştir. 50 yaş altı hastaların 2' sinde SLN(+) 'idi ve 50 yaş üstü hastalarda SLN(+) olgu yoktu. Bu iki grup SLN tutulumu açısından istatistiksel olarak karşılaştırılmış ve sonuç anlamlı bulunmuştur. (P= 0,028). Bu iki grup aksiller

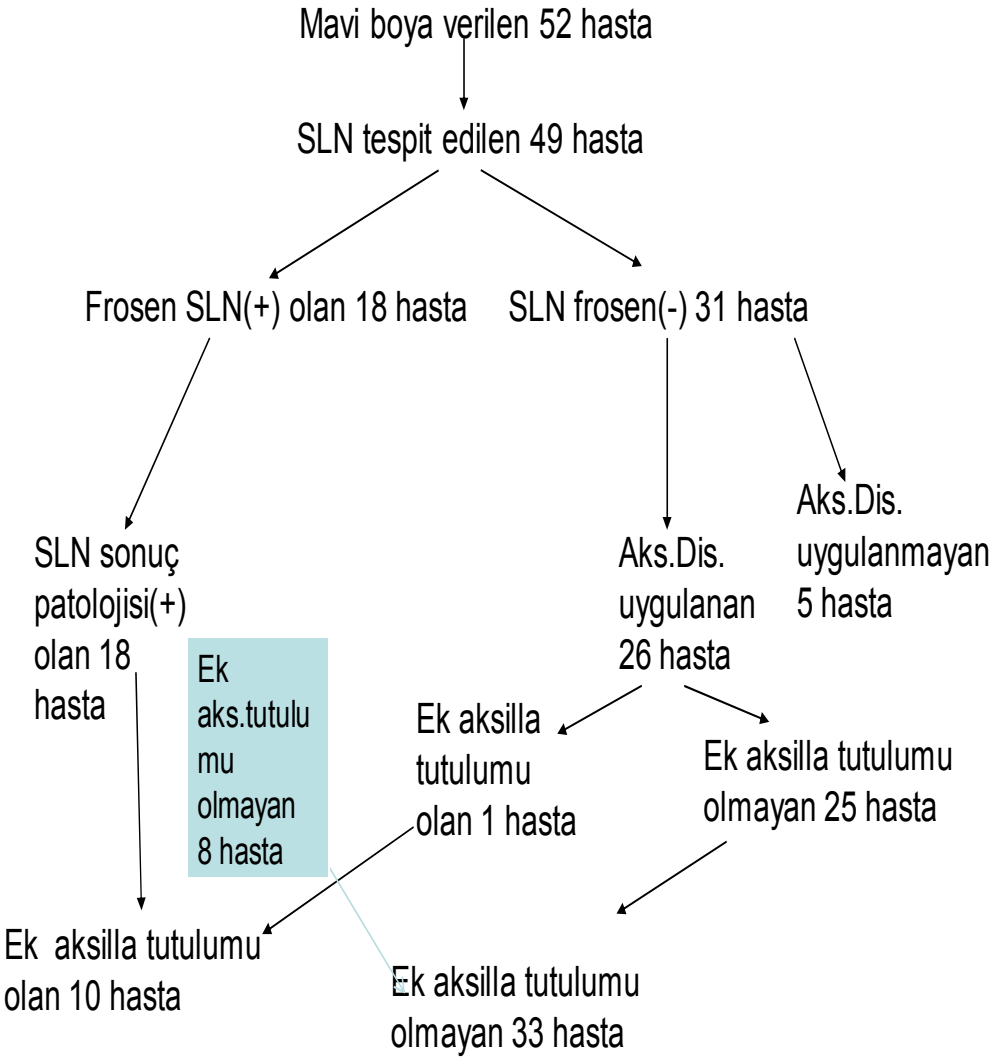
diseksiyon sonrasında ek aksiler tutulum açısından karşılaştırıldığında 50 yaş altı 4 hastadan 2'sinde ek aksiler metastaz tespit edilirken, 50 yaş üstü 8 hastada ek metastaz tespit edilmemiştir. Tablo 4.3.12 Bu sonuçlar Ki-Kare testiyle değerlendirildiğinde sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. (P= 0,028).

Tablo- 4.3.12. 50 yaş altı ve üstü hastaların aksiller tutulum durumları.

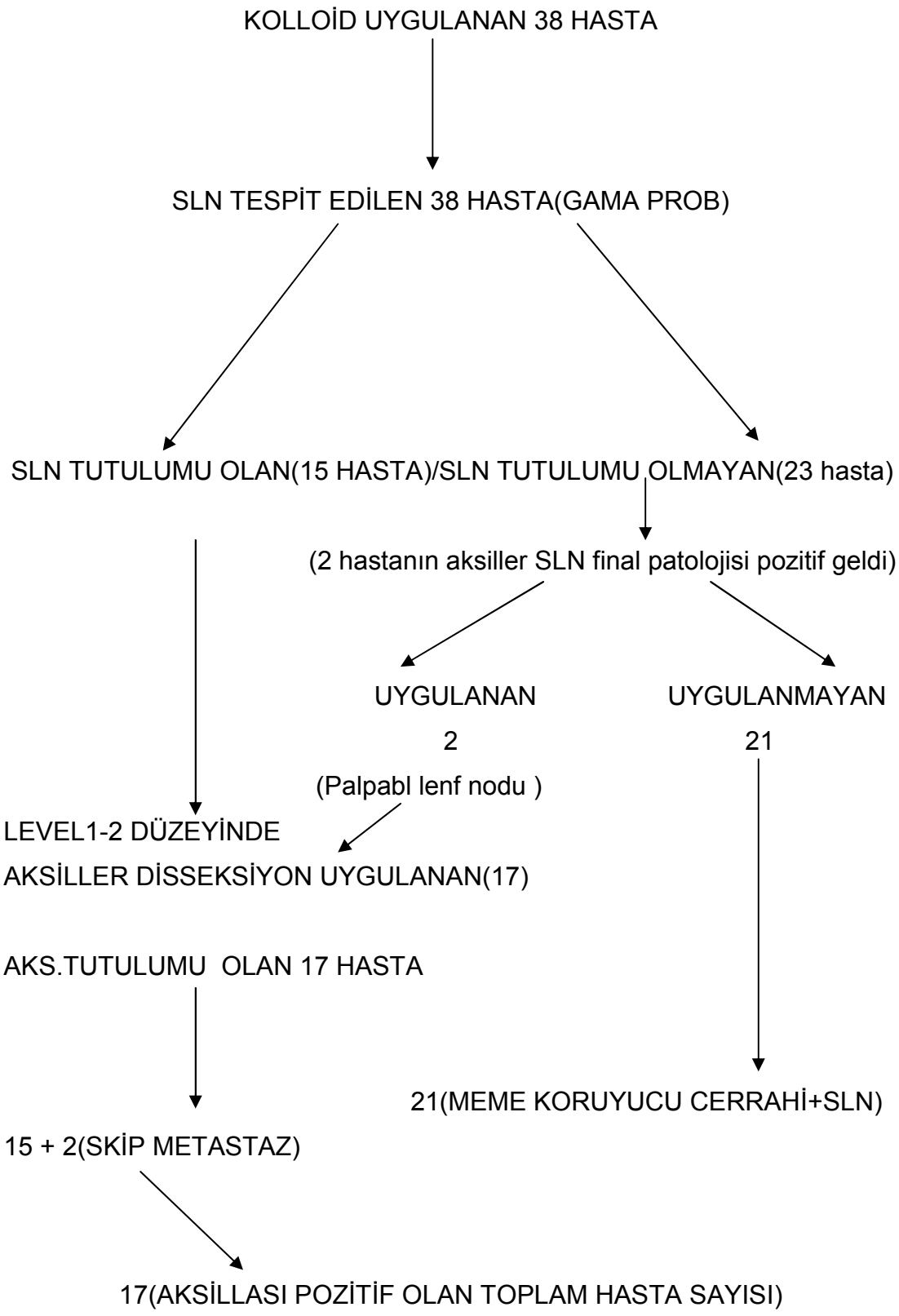
	Ek aksiller tutulum yok	Ek aksiller tutulum var	Toplam
50 yaş ve altı	2	2	4
50 yaş üzeri	8	0	8
Toplam	10	2	12

Hastaların 6' sında östrojen reseptörü (ER) ekspresyonu tespit edilmemiş, 6'sında ER ekspresyonu tespit edilmiştir. ER pozitif olan 6 hastanın 2'sinde SLN pozitif gelmiş olup yine 6 hastada progesteron reseptörü (PR) ekspresyonu tespit edilmemiş, 6'sında ise tespit edilmiştir, PR tespit edilen 6 hastanın 2'sinde SLN tutulumu mevcut olup istatistikî olarak anlamlı bulunmamıştır (P= 0,121).ER pozitif olan 6 hastanın 2'sinde ek aksiller tutulum mevcuttu, PR pozitif olan 6 hastanın 2'sinde ek aksiler tutulum mevcuttu, istatistiki olarak anlamlı bulunmadı (P=0,121).

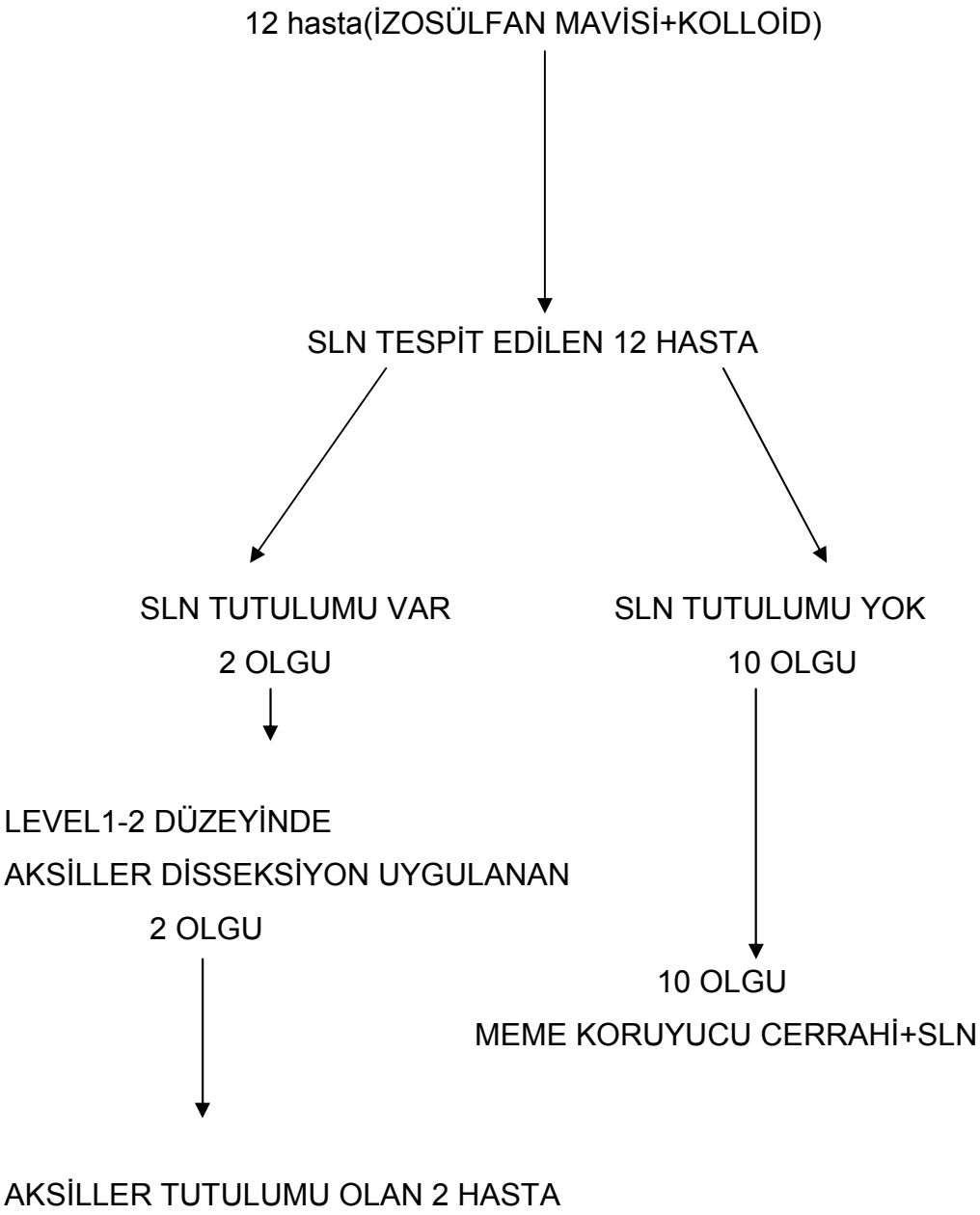
Hastaların postoperatif dönemde gerekli tedavilerinin tamamlanması amacı ile alınan tıbbi onkoloji ve radyasyon onkolojisi konsültasyonları sonucunda; 3 hastaya kemoterapi+hormonoterapi+radyoterapi, 6 hastaya sadece adjuvan kemoterapi planlanırken, 1 hastaya kemoterapi + radyoterapi, 1 hastaya hormonoterapi + kemoterapi ve 1 hastaya sadece hormonoterapi planlandı. Toplam 11 hastaya adjuvan kemoterapi, 5 hastaya hormonoterapi, 4 hastaya radyoterapi planlandı.



Şekil 4.1. SLNB' si İzosülfan Mavisi Uygulanım Bulguları



Şekil 4. 2. SLNB'si Radyokolloid Uygulanım Bulguları



Şekil 4.3. SLNB'si İzosülfan mavisi ve Kolloid Grubunun Uygulanım Bulguları

V- TARTIŞMA

Aksiller lenf nodlarının doğru olarak saptanması, prognozun ve adjuvan tedavi modalitelerinin belirlenmesi açısından mutlak gereklidir. Günümüzde en güvenilir yöntem, tüm aksiller lenf nodlarının çıkarılarak (komplet aksiller disseksiyon) herbirinin patologlarca incelenmesidir. Bununla birlikte aksiller disseksiyon morbiditesi yüksek ve invaziv bir yöntemdir. 1991 yılındaki National Institutite of Health 'in (NIH) Consensus Konferansında, tedavide rutin Level I ve II diseksiyon önerilmiştir (74). Aksiller disseksiyonda, radyoterapinin ilavesiyle ek olarak morbidite artmaktadır.

Aksiller disseksiyonda çıkarılan lenf nodu sayısı başta diseksiyon genişliği olmak üzere bir takım faktörlere bağlıdır. NSABBP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) - B04 çalışmasında çıkarılan lenf nodu sayısı ortalamaları değişik merkezlerde 7 ile 30 arasında saptanmıştır. Rakamlar arasındaki bu büyük farkın uygulanan cerrahi teknik, cerrahın tecrübesi ve eğilimleri ile patologun disseksiyon materyalini değerlendirme alışkanlıklarına bağlı olduğu belirtilmiştir(18, 19, 38, 75). Bizim çalışmamızda izosülfan mavisi uygulanarak aksiller disseksiyon yapılan 44 hastada çıkarılan lenf nodu sayısı; en az 7, en çok 23 (ortalama sayı 14,2) olarak bulundu. Kolloid uygulanan gruptaki hastalardan en az 7, en çok 21 olmak üzere toplam 247 lenf nodu, hasta başına da ortalama 12,9 lenf nodu tespit edildi. Boya ve kolloidin uygulandığı üçüncü grubumuzda ise 2 hastanın aksiller disseksiyonunda metastatik ve nonmetastatik ayrımı yapılmaksızın en az 7, en çok 11 olmak üzere toplam 18 lenf nodu, hasta başına da ortalama 9 adet lenf nodu tespit edildi. Bu açıdan çıkarılan lenf nodu sayısı literatür ortalaması ile uyumludur.

Komplet aksiller disseksiyon tüm lenf nodlarının çıkarılmasına ve incelenmesine olanak tanır. Bazı metastatik lenf nodlarının çıkarılmaması ve hastalık evresinin gerçeğinden düşük belirlenmesi söz konusu değildir. Ayrıca aksillada metastatik lenf nodu saptanırsa ilave bir tedavi gerekmez. Hastaya radyoterapi uygulanmayacağı için morbidite oranlarının level I ve level II disseksiyonla karşılaştırabilecek düzeyde olduğunu savunan yayınlar vardır (56) . Komplet aksiller disseksiyon lokal rekürrens riskinide en aza

indirger. NSABBP-B04 çalışmasında aksiller rekürrens riskinin çıkarılan lenf nodu sayısı ile ters orantılı olduğu ve nodal metastaz varlığında riskin arttığı bildirilmiştir (38) .

Level I ve level II lenf nodları çıkarıldığında evreleme hatası oranı % 2,6 olarak bildirilmiştir. Komplet aksiller diseksiyon uygulanan 278 vakalık bir seride 29 hastada (%10,4) Rotter ganglionlarında ve apikal lenf nodlarında metastaz saptanmıştır (56,76). Geride bırakılan bu lenf nodları dikkate alındığında level I ve level II lenf nodlarının çıkarıldığı vakalarda radyoterapi uygulama gerekliliği ortaya çıkar. Buda morbiditeyi artırır. 259 hastalık bir seride level I ve level II disseksiyonu takiben 2 hastada iki yıl içide lokal rekürrens izlenmiştir (52) .Bizim çalışmamızda izosülfan mavisi uygulanarak tespit edilen SLNB' i takiben 44 hastaya level I ve Level II disseksiyon uygulanırken, kolloid grubundan 17 hastaya, boya ve koloidin kombine uygulandığı üçüncü grupta ise 2 hastaya level I ve Level II disseksiyon uygulanmıştır. Amerika Birleşik Devletleri ulusal kanser enstitüsü konsensus konferansında da 1990 yılında kür sağlanabilceği düşünülen meme kanserlerinde level I ve level ll lenf nodlarının disseksiyonu önerilmiştir (4) .

Gerçekte anatomik olarak tarif edilen level I, ll ve lll'ü gerek operasyon esnasında gerekse patoloji piyeslerinde kesin sınırlarla ayırdetmek mümkün değildir. Operasyonda hastanın pozisyonu, aksiller kuyruğun meme ile birlikte çekilmesi, pektoralis minör kasının ekartörle çekilmesi gibi nedenlerle bazı lenf nodları farklı cerrahlarca farklı lokalizasyonlarda değerlendirilebilir.

Son 15 yılda primer meme kanserinin aksiller lenfatik drenajını ve lenf nodlarındaki tümöral invazyonu değerlendirmeye dönük sentinel lenf nodunun tespiti esasına dayalı minimal invazif teknikler geliştirilmiştir. SLNB klasik Level I ve Level ll ya da komplet aksiller disseksiyonun yerini alabilecek teknik olarak gündeme gelmiş, konuyla ilgili pek çok araştırma yapılmış ve halende yapılmaya devam edilmektedir. Ayrıca bugüne kadar yapılan çalışmalarda kolloid ve isosulphan blue yönteminin birlikte uygulandığında daha yüksek başarı oranına ulaşıldığı görülmüştür (17, 82, 83).

İzosülfan mavisi uygulanan grupda çalışmaya alınan 49 hastanın 32'sinde İİAB, 12 olguda eksizyonel biopsi, 5 hastaya trucut ile tanı

konmuştur. 49 olguya izosülfan mavisi kullanılarak SLNB uygulandı ve hemen arkasından 49 hastada intraoperatif frozen inceleme ile tanı konuldu. (cerrahın kararı ile disseksiyona devam edilmeyen 5 hasta hariç) level I ve level II lenf nodları çıkarılarak aksiller disseksiyon tamamlandı. Bu hastaların 32'inde preoperatif tanıda İİAB yapılmıştır. Bir çalışmada ise geniş eksizyonel biyopsi uygulanan vakalarda SLN'nun gamma prob ile lokalize edilemediği ve bu vakalarda yanlış negatiflik ya da başarısız SLNB oranının yüksek olduğu bildirilmiştir (77) .Preoperatif eksizyonel biyopsi uygulanan 12 hastanın 1'inde SLN tespit edilememiştir.

Kolloid uygulanan çalışma grubundaki 38 hastanın patolojik tanı için 22 tanesine ince İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB), 6 hastaya trucut ve 2 olguya eksizyonel biopsi ile tanı konulmuş olup, ayrıca 38 hastaya intraoperatif frozen inceleme yöntemi uygulanmıştır. SLNB'den sonra specimen frosen'a gönderilerek gama probla bulunan, eksize edilen lenf nodlarının pozitifliği intraoperatif olarak değerlendirilmiş ve operasyon stratejisi frosen sonucuna göre belirlenmiştir. Preoperatif eksizyonel biopsi olgularından 1 'inde SLN tespit edilememiştir. Hem boya hemde kolloid uygulanan üçüncü grubumuzun ise 6 tanesine ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB), 1 hastaya trucut ve 12 hastaya intraoperatif frozen inceleme yöntemi uygulanmıştır. Özellikle aksillaya yakın yerleşimli tümörlerde geniş eksizyonel biyopsi uygulandığında bu bölgedeki lenfatik kanalların tahrip olduğunu ve işaretlemede kullanılan ajanın aksiller bölgeye gitmediği düşünülmektedir. Tanis ve arkadaşları meme kanser cerrahisi öncesi preoperatif lenfosintigrafi kullanılarak yapılan işaretleyici enjeksiyonun etkinliğini % 100 olarak rapor etmişlerdir. Oysaki meme cerrahisi yapıldıktan sonra lenfosintigrafinin etkinliği sadece %32 olarak gösterilmiştir (71).Bizim çalışmamızdaki kolloid grubunda var olan yanlış negatiflik oranının literatürlerle uyumlu olsada boya yöntemine göre biraz daha yüksek çıkma sebeplerinden biri olarak bu faktörün etkili olduğunu düşünmekteyiz.

SLNB uygulamalarında injeksiyon yeri ile ilgili çeşitli görüşler olmakla birlikte en çok uygulanan ve standart uygulama haline gelen yöntem peritümöral veya biyopsi kavitesi çevresine intraparankimal injeksiyondur

(46,78). Bizim çalışmamızda da aynı yöntem uygulanmıştır. Subareolar lenfatik pleksus içine injeksiyon özellikle multifokal tümörlerde SLN'nun tespiti için önerilmiştir (78 - 81). Tümör içine injeksiyonla SLNB mümkün olmakla birlikte eksizyonel biyopsi ile tanıya gidilen vakalarda bu uygulama mümkün olmaz. Biyopsi kavitesine yapılacak injeksiyonlarda ise lenfatik dolaşıma geçiş sınırlı olacaktır (18,78) .Vital boyalar injeksiyonu takiben hızla interstisyel aralıktan lenfatik kanallara geçip SLN'na ulaşırlar. İnjeksiyonu yaptıktan hemen sonra kesi yapılırsa boyanın geçeceği lenfatik kanalı da kesmek mümkün olabilir. Bu amaçla 5 -10 dakika bekleme süresi önerilir. Öte yandan injeksiyon ile kesi arasındaki süre 20 dakikayı geçerse boya SLN nu geçip diğer nodları (non SLN) boyayabilir. Bizim çalışmamızda bu bekleme süresi dış kadran tümörlerde 5 - 7 dakika, iç kadran tümörlerinde ise 10 dakika olarak uygulandı. İnjeksiyonun yapılmasından itibaren SLN'nun çıkarılmasına kadar geçen süre ise en az 10 en çok 29 dakika olmak üzere ortalama 19,5 dakika olarak saptanmıştır. Bu sürenin uzadığı durumlarda SLN'ndaki boyanmanın koyu mavi renginin bir miktar açıldığını gözledik. Verilen boyanın % 90'ı safra ile % 10'u ise idrarla atıldığından hastaların idrar ve dışkı renginde değişmeye neden olur. Çalışmaya dâhil edilen hastalar bu konuda preoperatif bilgilendirildi ve uyarıldı.

İzosülfan mavisi uygulanımlarında hastaların % 1,5'unda injeksiyon yerinde, boyunda ve el ayalarında allerjik döküntü yaptığı bildirilmektedir(63). Bu tip reaksiyonlarda hastaya damar yolu ile *diphenhydramine* verilmeli ve izlenmelidir. Toplam 1700 hastalık bir seride ise 3 olguda boyanın verilmesinden sonra ani hipotansiyon geliştiği bildirilmiştir (65).Bu olgularda, küçük doz epinefrin, intravenöz sıvı replasmanı, *diphenhydramine* ve steroid tedavisi gerekmiştir. Bizim çalışmamızda boya verilmesi esnasında ve sonrasında herhangi bir komplikasyon ile karşılaşılmadı.

Cerrahlar genellikle mastektomi sırasında memeyi pektoralis majör kası üzerinden ayırdıktan sonra disseksiyonu aksiller kuyruğa doğru ilerletip memeyle beraber aksiller içeriği de tek parça halinde çıkarmayı tercih etmektedirler. Modifiye radikal mastektomi uygulanan 18 hastada SLNB'nin aynı kesiden yapılması teknik olarak güçlük yaratmamış ekartörler yardımıyla

zorlanmadan SLN'na ulaşılabilinmiştir. Çalışmaya katılan bazı cerrahlar alışkanlıkları dışında önce aksillaya müdahale edip daha sonra mastektomi uygulamaktan rahatsız olmuştur. Bu rahatsızlık SLN'nun bulunamadığı ya da bulmak için fazlaca disseksiyon gerektiği vakalarda aksiller anatominin bozulmasından kaynaklanmaktadır. İlerleyen süreçte SLNB preoperatif farklı seansta uygulanırsa bu sakınca ortadan kalkacaktır. SLNB yöntemlerinin birlikte kullanımı ve cerrahın tecrübesi arttıkça SLN daha az disseksiyonla ve daha kısa sürede ortaya konabilecektir. Aksiller disseksiyon ve SLNB'nin ayrı kesilerden yapıldığı hastalada aksilla kıl çizgisini ortalayan S şeklinde vertikal insizyonlar tercih edilmiştir. Aksiller diseksiyon için planlanan kesinin daha küçüğüyle SLNB yapmak mümkün olmaktadır.

Isosulphan blue grubunda SLN tespiti için aksiller insizyon açıldığında 17 hastada önce boyalı lenfatik kanal görülüp bu kanal takip edilerek SLN'na ulaşıldı. 24 hastada ise önce boyanmış lenf nodu görüldü. 8 olguda ise ilk etapta SLN bulunamayıp aksilla diseksiyonu level I ve II düzeyine tamamlanırken bulunup çıkarıldı. Kombine yöntemin uygulandığı üçüncü grupta ise 12 olguda önce boyanmış lenf nodu saptandı. Üçüncü grupta lenfatik kanallardan önce direkt olarak hedef olan sentinel nodun saptanmasında gama prob ile direkt olarak disseksiyonun şekillenmesinin rol aldığını düşünüyoruz. Özellikle metastaz olan vakalarda SLN normalden büyük olmakta ve ilk etapta boyalı lenf nodu tespit edilmektedir. Fakat izosülfan mavisi ile birlikte radyofarmasötikler ve intraoperatif gamma prob kullanılırsa hem kesi tam SLN üzerinden yapılacak hem de disseksiyonda doğrudan SLN'na yönelinecektir (37) .

Yalnızca mavi boya kullanılması halinde SLN saptama başarısı (%74–87) yalnızca radyoizotop yöntemi kullanıldığında elde edilen başarıdan (%87–100) daha düşük olup, iki teknik birlikte kullanıldığında başarı oranı (%94–100) daha da artmaktadır(17, 82, 83). İzosülfan mavisi uygulanan grupta 49 hastada SLN tespit edildi %94,23, 3 hastada SLN'na ulaşılamadı %5,77.Kolloid uygulanan grupta 38 hastada SLN tespit edildi %100. İki yöntemin birlikte uygulandığı üçüncü grubumuzda ise 12 olguda(%100) SLN tespit edilmiştir. 425 vakalık bir çalışmada sadece mavi boya kullanılarak

yapılan yöntemin SLN tespit oranı % 95, kombine yöntem kullanılarak ise % 97 hesaplanmış (20). Diğer çalışmalarda da sadece mavi boya kullanılarak sentinel lenf nodu tespit oranı % 65 - 93, yanlış negatiflik oranı ise % 0 -12 arasında bildirilmektedir(46, 47, 70, 84 - 87). Bu açıdan bizim çalışmamızdaki SLN tespit oranı literatürlerle uyumludur.

SLNB tekniğinin başarı oranlarını etkileyen önemli faktörlerden biri de deneyimdir. Kabul edilebilir sınırlardaki başarı oranlarına ulaşabilmede cerrah, nükleer tıp uzmanı ve sitopatologdan oluşan ekibin belli bir öğrenim/deneyim sürecini (learning curve) geçirmeleri gereklidir(70,88). Bu süreç içerisinde yanlış negatiflik oranları yüksektir(88).

Her ne kadar SLNB işleminde vital boyaların kullanımı cerrah için oldukça kolay olsa bile operasyon esnasında boyanın lenfatik kanlar boyunca yayılımı için beklenen süre açısından bir iş gücü ya da zaman kaybı getirir.

Aynı zamanda yapılan işlem gözleme dayalı niteliksel bir işlemdir. Halbuki preoperatif lenfosintigrafi ve intraoperatif gamma prob kullanımında işlem bir monitorizasyon sistemiyle bağlantılı, niceliksel bir işlemdir. Kolloid yöntemi izosülfan mavisi yöntemine göre preoperatif iyi bir hazırlığı ve operatör ile nükleer tıpta Tc-99m sülfür kolloidi uygulayacak doktor arasında sağlıklı bir koordinasyonu gerektirir. Radiofarmasötiklerin SLN tespitinde kullanımı için taşınabilir gama prob dediğimiz radyoizotop dedektör sistemine ihtiyaç vardır. Preoperatif lenfosintigrafi için hastanın operasyondan bir gün önce nükleer tıp kliniğinde tetkiklerinin yapılması gereklidir. Yine intraoperatif gamma probla SLN'nun tespiti için operasyondan iki saat kadar önce hazırlanmış Tc-99m sülfür kolloidin peritümöral injeksiyonu yapılmalıdır. Tc-99m'in sülfür kolloidle bağlanması ve filtre edilip hazırlanması işlemi yaklaşık bir saatlik süre gerektirmektedir. Hazırlanan bu maddenin yarılanma ömrü 6 saat olduğu için bir gün öncesinden hazırlanması ya da toplu olarak hazırlanması gerekmektedir. Nükleer tıp laboratuarındaki hazırlıklar, ameliyat listelerinin ve zamanlamanın yapılması tam bir koordinasyon gerektirir. Buna ilave olarak operasyona alınacak vaka da, öncesindeki varolan bir operasyonun uzaması durumunda 2 saat sonrasına göre planlanarak yapılan injeksiyon ile operasyon arasında daha uzun bir süre oluşacak, buda işaretli

maddenin aksilla'daki dağılımını değiştirecektir. Bu sorunların çözülebilmesi için ilgili kliniklerden temsilcilerin görev alacağı bir SLNB ekibi oluşturulmalıdır. Ayrıca hasta ve cerrahın aldığı radyoaktivite miktarı cerrahları tedirgin etmekle birlikte bu miktar oldukça küçüktür. İntraoperatif gamma prop ile yapılan ölçümler esnasında cerrahın aldığı radyoaktivite her insanın doğadan ve kozmik ışınlardan aldığı yıllık dozun % 2'si kadardır(89) .

İzosülfan mavisi uygulanan grupta en az 1, en çok 3 SLN olmak üzere ortalama SLN sayısı 1,87 olarak tespit edildi. Kolloid uygulanan grupta en az 2, en çok 8 olmak üzere ortalama 2,86 lenf nodu tespit edildi. Kombine yöntemin uygulandığı üçüncü grubumuzda en az 1 en çok 4 olmak üzere ortalama olarak 2,5 adet SLN tespit edilmiştir. Cserni sadece vital boyalar kullanarak yaptığı çalışmasında ortalama 1,3 SLN bulmuştur(90) . Bass her iki yöntemin beraber kullanıldığı çalışmasında ortalama 2,02, Cox ise 1,92 SLN bulmuştur(91, 92, 93). Bizim ortalamamız literatür oranlarından daha yüksek gözükmekle birlikte çalışma gruplarında olgu sayısı arttıkça literatür rakamlarına ulaşılacağını düşünmekteyiz.

İzosülfan mavisi uygulanan grupta yanlış negatiflik oranı (SLN tutulumu yok iken non SLN tutulumu olan hastaların, non SLN tutulumu olan tüm hastalara oranı) 26 olguda 1 olgu yani % 3,86, kolloid grubunda 23 olguda 2, yani %8,69, kombine yöntemin uygulandığı grupta ise %0 olarak saptandı. Bu oran çeşitli serilerde % 0,8 ile % 11 arasında bildirilmektedir (75,84, 85, 90, 91, 93, 94) . Cerrahın tecrübesinin arttıkça yanlış negatiflik oranının düştüğü bildirilmiştir. SLN belirlemede %90 başarı ve %5 'den az yanlış negatiflik oranları için ortalama öğrenme eğrisi 40 (30-45) olgudur (60). Sadece vital boyaların kullanıldığı 174 vakalık bir seride yanlış negatiflik oranı % 4,3 olarak hesaplanmış, bütün yanlış negatif sonuçların çalışmanın ilk yarısında alındığı bildirilmiştir (46). Yanlış negatiflik oranının gerçeği yansıtabilmesi için çalışma gruplarındaki olgu sayılarının yüksek olması önerilmektedir (84,85) .Yanlış negatiflik oranını etkileyen diğer bir faktörde patolojik incelemedir. SLNB yapılan hastalarda, SLN'nun multiple seri kesitlerle ve *Hematoksilen&Eosin* (H&E) dışında özel yöntemlerle boyanması, daha önce negatif olarak yorumlanmış olan lenf nodüllerinde

mikrometastazların(< 2 mm) saptanmasını sağlamıştır. Sitokeratinlere karşı hazırlanan antikorlarla lenf nodunun immünohistokimyasal boyanması veya *reverse transkriptase polymerase chain reaction* (RT-PCR), ultrastaging olarak isimlendirilir ve bu yöntemlerle daha küçük mikroskopik tümör odakları ortaya konulabilir. Multiple kesitlerle H&E boyanması ve ultrastaging ile lenf nodu pozitifliği % 3,5 ile % 22 arasında artarken, immünohistokimyasal (IHC) yöntemlerle nodül pozitifliği saptama oranı % 6 ile % 29 arasında artmıştır.(79,84,85,95,96).Mikrometastazların klinik bir öneme sahip olup olmadıkları henüz net olarak bilinmemekle birlikte tümör çapının 1 cm'den küçük olduğu ve SLN'da mikrometastaz (0,2 – 2 mm) saptanan hastalarda nonSLN metastaz oranlarının düşük olması nedeniyle aksiller disseksiyondan kaçınılabileceği düşünülmüştür. Devam eden çalışmaların uzun dönem sonuçları, aksiller disseksiyondan kaçınılabilecek SLN pozitif hastaların belirlenmesinde daha kesin sonuçlar sağlayacaktır(97,98,99) .International (Ludwig) Breast Cancer Study Group tarafından yapılan bir retrospektif çalışmada, meme kanseri tanısı ile ameliyat edilen ve aksillası rutin patolojik inceleme sonucunda negatif olan 921 hastada aksilla yeniden değerlendirilmiştir (100). Aksilladaki bütün lenf nodüllerine 3 mm'lik 6 kesit yapılmış, bunlardan iki tanesi H&E ile diğerleri immünohistokimyasal yöntemle incelenmiştir. 83 hastada (% 9) mikrometastaz saptanmıştır. Hastaların 6 yıllık takibinde, aksillasında mikrometastaz olanlarda hastalıksız yaşam oranı % 53 iken, aksillası negatif olanlarda bu oran % 71 olarak bulunmuştur. Ortalama yaşam süresinde de farklılık saptanmıştır. Aksillası negatiflerde % 86 olan 6 yıllık yaşam süresi, aksillasında mikrometastazı olanlarda % 70'e düşmüştür(P= 0,009).Bütün mikrometastazların klinik olarak önemli olduğunu kabul etmek güçtür. T1a ve T1b meme kanseri olan hastalarda mikrometastaz oranının % 20 kadar yüksek olduğu bildirilmektedir (101). Bazı hastalarda, aksiller lenf nodüllerinde görülen izole tümör hücreleri (Amerikan Kanser Komitesinin yeni meme kanseri evreleme sistemine göre 0,2 mm'den küçük metastazlar izole tümör hücreleri (isolated tumor cells - ITC) olarak adlandırıldı ve bu hastalar pN0 olarak kabul edildi) olarak ve tümör hücresi kümelerinin gerçek mikrometastazlardan ayırt edilmesi

gerektiği vurgulanmaktadır (102) .425 hasta ile yapılan bir çalışmada SLN'dan farklı düzeylerde seri kesitler yapılarak, H&E ve IHC yöntemle incelenmiş ve metastaz saptanan 161 hastanın 22'sinde (%14) mikrometastaz saptanmıştır(99) . Aksiller lenf nodu negatif olarak değerlendirilen hastalara uygulanan seri kesit ve IHC incelemeler ile hastaların % 25- 31'inde metastaz olduğu saptanmıştır(61, 62). Ancak IHC ve seri kesit incelemelerinin 15 - 20 lenf noduna uygulanması ciddi zaman ve maliyet giderlerine yol açacağından pratikte uygulanması mümkün olmamaktadır(99) .

Hasta seçiminin iyi yapılması, SLN'nun patolojik incelemesinin titizlikle (multiple kesit, H&E boyama, IHC inceleme, ultrastaging v.s.) yapılması, radyofarmasötik ajanlarla vital boyaların birlikte kullanılması ve cerrahın deneyimi artana kadar SLNB ile beraber rutin aksiller disseksiyonun yapılması yanlış negatiflik oranını düşürmek için görüş birliğine varılan önerilerdir.

Çalışmamızda izosülfan mavisi uygulanan grupta 44 hastanın aksiller disseksiyonunda metastatik ve nonmetastatik ayrımı yapılmaksızın en az 7, en çok 23 olmak üzere toplam 628 lenf nodu, hasta başına da ortalama 14,27 lenf nodu tespit edilmiştir. Aynı zamanda 44 hastanın aksilla disseksiyonunda metastatik lenf nodu 11 hastada saptanmış olup, metastatik lenf nodu sayısı en az 1, en çok 8 olmak üzere toplam 31 olarak tespit edilmiştir. Aksiller metastaz saptanan hastalarda, hasta başına düşen ortalama aksiller metastatik lenf nodu sayısı 2,81 olarak bulundu. Aksiller disseksiyon uygulanan 44 hastada metastaz saptanmayan lenf nodu sayısı en az 3 en çok 23 olmak üzere toplam 597, hasta başına da ortalama 13,56 olarak tespit edildi. Birden çok SLN çıkarılan vakalarda SLN'larından biri reaktif nitelikte iken non sentinel başka lenf nodunda metastaz saptanması mümkündür. Kolloid uygulanan gruptaki 38 hastadan 17'sine yapılan aksiller disseksiyondan metastatik ve nonmetastatik ayrımı yapılmaksızın en az 7, en çok 21 olmak üzere toplam 247 lenf nodu, hasta başına da ortalama 12,94 lenf nodu tespit edildi. Aynı zamanda 17 hastanın aksilla disseksiyonunda ek metastatik lenf nodu 17 hastada saptanmış olup, metastatik lenf nodu sayısı

en az 1, en çok 6 olmak üzere toplam 50 olarak tespit edildi. Ek aksiller metastaz saptanan hastalarda, hasta başına düşen ortalama aksiller metastatik lenf nodu sayısı 2,94 olarak bulundu. Aksiller disseksiyon uygulanan 17 hastada metastaz saptanmayan lenf nodu sayısı en az 2 en çok 21 olmak üzere toplam 197, hasta başına da ortalama 11,58 adet olarak tespit edildi. Kombine yöntemin uygulandığı üçüncü grubumuzdaki 12 hastadan 2 'sine yapılan aksiller disseksiyonda ise metastatik ve nonmetastatik ayrımı yapılmaksızın en az 7, en çok 11 olmak üzere toplam 18 lenf nodu, hasta başına da ortalama 9 adet lenf nodu tespit edildi. Aynı zamanda 2 hastanın aksilla disseksiyonunda ek metastatik lenf nodu 2 hastada saptanmış olup, ek metastatik lenf nodu sayısı bir hastada 2 diğeri hastada 1 'er adet olarak tespit edildi. Ek aksiller metastaz saptanan hastalarda, hasta başına düşen ortalama aksiller metastatik lenf nodu sayısı 1,5 olarak bulundu. Aksiller disseksiyon uygulanan 2 hastada metastaz saptanmayan lenf nodu sayısı en az 5, en çok 10 olmak üzere toplam 15, hasta başına da ortalama 7,5 olarak tespit edildi.

Çalışmamızdaki kolloid grubunda saptanan metastatik lenf nodu ortalaması, izosülfan grubuna göre daha başarılı bulunmuştur. Bunu izosülfan mavisi ile yapılan SLNB'de çıkarılan gereksiz volümle açıklamak mümkündür. Özellikle gamma prob ile tespit yapıldığında direkt olarak radyoaktivitenin artmış olduğu bölge içindeki lenf nodları çıkarılacağını ve böylelikle gereksiz volum eksizyonundan kaçınılacağını düşünüyoruz. Hâlbuki izosülfan mavisi uygulamasında operasyon esnasında boyanın lenfatikler boyunca yayılımı için beklenen süre operatöre göre farklılıklar gösterdiğinden ve aynı zamanda izosülfan mavisi grubunda daha önce eksizyonel biopsi geçiren hastaların varlığından dolayı metastatik olmayan SLN'da boyanmış olarak izlenecektir. Dolayısıyla SLN olarak patolojiye gönderilen parça içerisinde aynı zamanda gerçekte SLN olmayan reaktif lenf nodları olacaktır. Kombine yöntemdeki saptanan metastatik lenf nodu ortalamasının diğer iki gruba göre daha düşük olmasını ise olgu sayısının diğer iki gruba oranla çok daha düşük olmasına bağlıyoruz.

Tümör lokalizasyonu ile SLNB'nin başarısı arasında anlamlı ilişki olmadığı bildirilmiştir (103). Fakat iç kadranlarda yerleşen tümörlerin SLNB'nin başarısını olumsuz yöne etkilediğini bildiren yayınlar da vardır(19). Bizim çalışmamızda primer tümör yerleşim yeri ile SLNB'nin başarısı arasında istatiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.(Grup sırasıyla P=0,558-0,528-0,662). Mammaria interna lenf nodlarına iç kadranlardaki tümörlerin daha fazla drene olacağı kanıtlanamamıştır. Memenin her bölgesinden hem aksillaya hem de mammaria interna lenf nodlarına drenaj olmaktadır. Fakat iç kadranlarda yerleşen tümör çevresine verilen işaretleyici ajanın aksillaya ulaşana kadar alması gereken yol daha fazladır. Bu yolun tümör trombüsleri ya da başka şeylerle tıkalı olması şansı da daha fazladır. Mammaria interna lenf nodlarına drenaj tüm meme lenfatik akımının % 3-5'lik bir kısmını oluşturur. Bu lenf nodlarında metastaz varlığı tümör boyutunun küçük olduğu vakalarda surviyi olumsuz yönde etkilerken büyük olduğu vakalarda etkilemez(10,41). Preoperatif lenfosintigrafi ya da intraoperatif gamma prob kullanımıyla mammaria interna lenf nodları içerisinde yerleşen bir SLN olduğunu tespit etmek mümkündür. Fakat vital boyaların tek başına kullanıldığı vakalarda bu bölgede disseksiyon yapılmayacağı için bu lenf nodu tespit edilemez. Bizim çalışmamızda sadece vital boya kullanılarak 52 hastadan 49'inde %94,23 SLN tespit edildi. Kolloid grubunda ise 38 hastanın 38'inde(%100) , kombine yöntemde 12 olgunun 12'sinde (%100) SLN tespit edildi. İzosülfan grubundaki SLN tespit edilemeyen 3 olguda %5,77 SLN'nun mammaria interna lenf nodları içerisinde yerleşmiş olması ihtimali söz konusudur. İnternal mammarian lokalizasyonlu bir SLN yanında aksiller lokalizasyonlu ikinci bir SLN bulunma ihtimali de yüksektir. Dolayısıyla internal mammaria lenf nodlarına drenaj SLNB uygulamalarında önemli bir sorun değildir(10,41) .Lenf nodu negatif olarak bulunan hastaların % 30 kadarında 10 yıl içerisinde rekürrens izlenmektedir. Daha öncesinde bahsedildiği gibi; lenf nodlarının seri kesitlerle yeniden incelenmesi sonucunda bulunan metastazların %9 ile %30'unun rutin patolojik inelemede tespit edilemediği belirlenmiştir (10, 50, 106, 107). Bu yetersizlik lenf nodundan alınan kesit aralıklarının azaltılması ve

sitokeratin IHC inceleme ile yani spesifik monoklonal antikor ile boyama yapılması sayesinde ortadan kaldırılabilir (22,50,105,108) .Bu tarz incelemenin diseke edilen tüm lenf nodlarına uygulanmasının pratik olmadığı belirtilmişti. Fakat sadece SLN'dan seri kesitler alınıp sitokeratin IHC inceleme yapmak mümkün olabilir. Buda SLNB'nin bir başka avantajı olarak karşımıza çıkmaktadır (109,110) . SLN'nun frozen section ya da touch imprint sitoloji ile değerlendirilmesi konusunda halen tartışmalar vardır. Bazı yayınlarda intraoperatif değerlendirme yeterli ve güvenilir bulunmamış, % 15 - 30 oranında yanlış negatiflik bildirilmiştir. Yani rutin frozen inceleme ya da imprint sitoloji ile metastaz olmadığı bildirilen vakaların % 15 - 30 kadarında normal patolojik incelemeler sonunda metastaz saptanmıştır (96, 105, 111, 112). Bazı yayınlarda ise bunun aksi bulgular rapor edilmiştir(113). 74 vakalık bir seride intraoperatif frozen incelemenin sensitivitesi % 87 ve spesivitesi % 100 bulunmuştur. İmprint sitoloji içinde sensitivite % 62 ve spesivite % 100 bulunmuştur(114). SLN'nun intraoperatif frozen incelemesinde metastaz saptanmadığında aksiller disseksiyondan vazgeçebilmek için rutin takip sonrası gelecek sonuca göre ikinci bir operasyonla aksiller disseksiyon yapma olasılığını göz önünde bulundurmak gereklidir. Bizim çalışmamızda izosülfan mavisi grubunda intraoperatif frozen inceleme sonucu sentinel lenf nodunda metastaz saptanmayan 31 vakadan 5 tanesinde cerrahın kendi isteği doğrultusunda aksiller disseksiyona gidilmedi. Bu 5 vakanın rutin patolojik takip sonuçlarında da metastaz saptanmamıştır. Kolloid grubundan da intraoperatif frosen inceleme sonucu sentinel lenf nodunda metastaz saptanmayan 23 olgunun 21'ine aksiller disseksiyon yapılmazken, frosen sonucu negatif gelen 2 hastanın preoperatif radyolojik bulguları ve anamneze istinaden skip metastaz düşünülerek aksiller disseksiyon uygulanmış ve pozitif gelmiştir.

Konuyla ilgili pek çok yayında belirtilen bir öğrenme zamanı (*learning curve*) vardır (19,90). Her iki yöntemi birlikte uygulayan deneyimli bir cerrahın SLN'nu tespit oranı % 94 iken işlemi yeni uygulayan cerrahlar için bu oran % 86 olarak hesaplanmıştır (115). Sadece vital boyalar kullanıldığında ilk 50 vakada % 58,6 oranında SLN tespit edilirken daha sonraki vakalarda bu oran

% 72,4 olarak bulunmuştur(46). Bir cerrahın % 90 başarıya ulaşması için 53 vakada işlemi uygulaması gerektiği bildirilmiştir(91). Bizim çalışmamızda sadece vital boyalar kullanılmış olmasına rağmen SLN'nun %94,23 oranında tespit edilmesinde; operasyonu uygulayan cerrahların SLNB hakkında deneyim sahibi olmalarının yanısıra işlemin genel anestezi altında yapılmış olması ve takiben aksiller diseksiyonun tamamlanacağının biliniyor olması nedeni ile aksilla'nın daha rahat eksplore edilmesi de etkili olmuştur. Bu rakam deneyimli cerrahların opere ettiği hastalarla yapılan çalışma sonuçları ile paralellik göstermektedir.

Sentinel lenf nodülünde metastaz olan hastalarında bir kısmında aksiller disseksiyon yapmama yönünde çalışmalar vardır. SLNB uygulanan hastaların bir kısmında sadece SLN metastatik iken diğer lenf nodlarında (non sentinel) metastaz saptanmamaktadır. Bizim çalışmamızda izosülfan grubunda SLN tespit edilen 18 hastanın 10'unda aksiller (non SLN) ek metastaz mevcutken bunların 8'inde sadece SLN metastatik olarak bulundu.(PPD;%55) Yani 8 hastaya level I-II aksiller disseksiyon fazladan yapılmış oldu, halbuki kolloid grubunda SLN tespit edilen 15 hastanın 15'inde ek aksiller metastaz saptadık(PPD;%100).Kombine yöntemin uygulandığı üçüncü grubumuzda da SLN tespit edilen 2 olguda ek aksiller metastaz saptadık(PPD; %100) Kolloid grubundaki kombine yöntemin uygulandığı üçüncü grubumuzda SLN pozitif olan hastalara yapılan level I-II aksiller disseksiyonun amacına ulaştığını düşünüyoruz.

Meme kanserli olgularda aksiller disseksiyonun SLNB ile sınırlı bırakılabilmesi için primer tümör karakteristiklerinin aksiller metastaz ile ilişkisi çok iyi bilinmelidir. Aksiller metastaz varlığı ile ilgili en önemli faktör tümörün büyüklüğüdür (116) .T1 tümörlerde bu oran % 21 - 35 arasında bildirilmiştir. Primer tümör boyutu 0,5 cm den küçük T1a tümörlerde bu oran % 3 - 20'ye düşer. Tümör boyutu büyüdükçe bu oran % 50'lere doğru tırmanır. Primer tümörü 1 cm. den küçük ve aksiller metastazı olan vakaların % 71'inde sadece 1 ya da 2 metastatik lenf nodu saptanmıştır. Tümörün invazif histolojiye sahip olması aksiller metastaz varlığında tümör boyutundan daha az etkilidir. Tümörün iyi diferansiye olduğu vakalarda aksiller metastaz

% 14 civarında iken az diferansiye tümörlerde bu oran % 32 olarak bulunmuştur (116) .T1 tümörlerde lenfatik invazyon varlığında aksiller metastaz oranı % 51 iken lenfatik invazyon olmayan vakalarda bu oran % 19 olarak bildirilmiştir. 40 yaşın altındaki hastalarda aksiller metastaz oranı % 37 iken 40 yaşın üzerinde bu oran %25 olarak bildirilmiştir (117) .Bu vakalarda non sentinel lenf nodlarının tutulumu ilgili en önemli faktörler tümör boyutu, SLN metastazının boyutu, yaş, menapoz öncesi dönem ve östrojen reseptör negatifliği olarak değerlendirilmiştir (116,118) .Tümör boyutu 2 cm 'nin altında olan ve SLN da mikrometastaz saptanan hastalarda aksiller disseksiyon uygulanmasına gerek olmadığı doğrultusunda yayınlar mevcuttur(119,120) .Bizim çalışmamızda hastaları 50 yaş altı ve üzeri olarak gruplandırdığımızda kolloid grubunda literatür bulgularıyla paralel olarak 50 yaş üzeri grupla, 50 yaş altı gruparasında aksiller tutulum oranında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir(P=0,899). Oysaki hem kombine yöntemin uygulandığı grupta hemde isosulphan grubundaki hastalarda literatür bilgilerinin aksine istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit etmiştik.(sırasıyla P=0,0284 ve P=0,01) Fakat literatürlerde belirtildiği şekilde bizim çalışmamızda tümör boyu ile aksiller metastaz arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (sırasıyla P=0,24, P=0,45, P=0,36).Bu durumu literatürlerdeki olgu sayısına göre bizim çalışma grubumuzdaki olgu sayısının azlığı ile açıklayabiliriz.

SLNB tekniklerinin birarada kullanımı ile erken evre (I ve II) meme kanserli hastaların %70 - 80 kadarını oluşturan ve tanı sırasında aksiller metastazı olmayan hasta grubunu komplet diseksiyonun morbiditesinden korumak mümkün olur(12, 20, 46) . Bizim çalışmamızda izosülfan grubunda SLN tespit edilen ve sonrasında tamamlayıcı aksiller diseksiyon uygulanan 44 hastanın 26 tanesinde SLNB'de metastaz saptanmamış olup; bu 26 hastanın da 25'inde aksiller tutulum saptanmamıştır. Yani SLNB'nin sonucu %96,15 doğruluk oranı ile aksillada metastaz olmadığını göstermiştir. Esasen bu 26 hasta SLNB tekniğinin başlıca hedef kitlesidir. SLN'nun patolojik incelemesine göre karar vermiş olsak, yanlış negatif bulduğumuz bir vaka ile birlikte toplam 26 olguda aksiller disseksiyon yerine sadece SLNB yapmakla

yetinmiş olacaktık. Izosülfan mavisi ile boyalı olan SLN sahip 44 hastanın SLN frosen sonucu negatif gelen 26 hastasına %59,09 aksiller diseksiyon yapılmamış olsaydı, disseksiyonun potansiyel morbiditesinden korunmuş olunacak, fakat bir hasta %2,27 daha düşük evrede değerlendirilip gerektiği şekilde tedavisi planlanmayacaktı. SLN tespit edilemeyen hastalarda rutin aksiller diseksiyon uygulanmayacağı için hastalar işlemden olumsuz yönde etkilenmeyeceklerdir. Kolloid grubunda SLN gamma prob ile tespit edilen 38 hastanın (%100), SLN frosen sonucu negatif gelen 23 olgunun 2' aksiller disseksiyon yapılmış(radyolojik bulgular ve anamneze istinaden skip metastaz olabileceği düşünülerek), 21 (%55) hastaya disskesiyon yapılmayarak ek bir morbidite yüklenmemiştir. Kombine yöntemin uygulandığı grubumuzda da SLN frosen sonucu negatif gelen 10 olguya fazladan bir aksiller disseksiyon uygulanmayarak hastalara ek bir morbidite yüklenmemiştir.

SLN tespitine dönük çalışmaların başarısı için kullanılan vital boyaların, radiofarmasötik ajanların kinetiği ile bunları ölçmek için kullanılan cihazların çalışma prensiplerinin çok iyi anlaşılması gerekir. Bütün merkezler kendileri için multidisipliner bir yaklaşımla SLNB'nin etkinliğini güvenilirliğini tespit etmelidirler. Hatta SLNB ile ilgili cerrah, nükleer tıp uzmanı, patolog ve radyoloğun birlikte çalıştığı ekipler kurulmalıdır(12, 91, 121, 122) . SLNB sonuçlarının istatistiki yorumları doğrultusunda % 90 ve üzerinde bir sensitiviteye ulaşılana kadar SLNB'ne ilave rutin aksiller diseksiyon uygulanmalıdır (123).

VI- SONUÇ VE ÖNERİLER

Level I ve level II lenf nodlarının çıkarıldıktan sonra yapılan patolojik inceleme sonuçlarında, tutulum olmayan vakaları aksiller disseksiyonun öncesinde yapılan SLNB sonuçları, yüksek bir doğruluk oranı ile saptayabilme potansiyeline sahiptir. SLNB uygulamaları sonucunda oluşan morbidite oranı rutin aksiller diseksiyon ile kıyaslandığında ihmal edilebilir düzeydedir. Bunun yanında level I ve level II lenf nodlarının çıkarılıp incelenmesi aksiller disseksiyondan beklentilerimize cevap vermekle birlikte, beraberinde radyoterapi uygulandığındaki morbiditesi komplet aksiller disseksiyona yakındır.

SLNB sonucunda tutulum saptanan bir kısım hastalarda da aksiller disseksiyon uygulamama yönünde eğilimler vardır. Ancak günümüzde hangi grup hasta ve tümörlerde SLN tutulumu olduğu halde, aksiller tutulumun olmayacağı netlik kazanmış değildir. Bu konuda uzun dönem çalışmaların sonuçlarını beklemek gerekmektedir. Bu nedenle SLNB sonucunda tutulum saptanan hastalarda ilave level I ve level II disseksiyon yapılması gerektiğini düşünmekteyiz. Bu çalışmanın sonucunda izosülfan mavisiyle saptanan SLN biopsisinde frozen negatif sonuçların önemsenmesi ve aksiller disseksiyonun yapılmaması, kolloid ile saptanan SLN ‘rının negatif sonuçlarında da özellikle preoperatif klinik ve radyolojik bulgular dikkate alınarak yüksek olasılıkla skip metastaz düşünülen olgularda aksiller disseksiyona gidilebileceği düşünülmektedir.Pozitif sonuçların özellikle kolloid grubunda çok anlamlı olduğunu gördük.Bu nedenle kolloid verilen ve gamma prob ile saptanıp çıkartılan lenf nodlarının frosen sonuçları pozitif ise kesinlikle aksiller disseksiyon yapılmasını öneriyoruz.Kombine yöntemin uygulandığı grubumuzda da her ne kadar olgu sayımız çok kısıtlı olsa dahi, pozitif ve negatif prediktif değerlerinin diğer iki yöntemin uygulandığı gruplarımıza göre net bir biçimde yüksek olduğunu gördük.Halbuki isosulphan grubunda saptanıp çıkartılan lenf nodlarının frosen’daki pozitif sonuçlarına rağmen yarısına yakın bir bölümünde ek aksiller metastaz saptanamamış olup, bu gibi durumlarda aksiller disseksiyon için karar vermede preoperatif klinik ve radyolojik bulguların dikkate alınmasının uygun olduğu görüşündeyiz.

SLNB uygulayan merkezler SLN tespiti ve patolojik değerlendirmesi konusunda öncelikle kendi güvenilirliklerini saptamalı ve kabul edilebilir başarı oranlarına ulaşana kadar SLNB yanında rutin aksiller disseksiyonu uygulamalıdır.

Sonuç olarak; Heterojen hasta gruplarında ve kombine yöntemlerle uygulanan SLNB çalışmalarının umut verici sonuçları bu yöntemin uygun meme kanserli vakalarda nodal metastazların değerlendirilmesi için kullanılabilecek minimal invazif ve etkili bir yöntem olduğunu göstermektedir.
.

VII- KAYNAKLAR

1) Jemal A, Tiwari RC, Murray T, et al. Cancer statistics, A Cancer Journal for Clinicians, 54: 8-29; 2004 .

2) Rosai and Ackerman's Surgical Pathology, Ninth Edtion. Breast, Chapter 20,s.1763–1840 Edinburgh: Mosby; 2004 .

3) Darryl Carter, Interpretation of breast biopsies, Lippincott Williams Wilkins, s.17, Fourth edition 2004.

4) Brenin, D.R. , Morrow, M. Moughan, J. , Oven, J.B. : Manegement Of Axillary Lymph Node In Breast Cancer, Annals. Of Surgery, 230(5):686-691, 1999.

5) Arthur, Z. , Krasnow, H. , Robert, S.H. : Lymphocintigraphy Revisted. Nuclear Medicine Annual, 17-96; 1999.

6) Krag, D.N. Minimal Access Surgery for Staging Regional Lymph Nodes: The Sentinel Node Concept. Current Problems İn Surgery, 35(11):951-1018, 1998.

7) Dees, E.C. , Lawrence, N. , Souba, W.W. , Smith, B. : Does Information From Axillary Dissection Change Treatment In Clinically Node-Negative Patients With Breast Cancer. Annals of Surgery, 226(3): 279-287, 1999.

8) Anderson, B.O. , Austin-Seymour, M.M. , Gralow, J.R. , Moe, R.E. , Byrd, D.R. : A Multidisciplinary Approach to Locoregional Management of the Axilla for Primary Operable Breast Cancer. Cancer Control, 4(6):491-499, 1997.

9) Sandrucci, S. Caselegno, P.S. Percivale, P. Mistrangelo, M. Bombardieri, E. Bertoglio, S. : Sentinel Lymph Node Mapping And Biopsy For Breast Cancer: A Review Of The Literature Relative To 4791 Procedures. Tumori, 85(6):425-434, 1999.

10) Weaver, D.L. Krag, D.N. , Ashikaga, T. , Harlow, S.P. , O'Connell, M. Pathologic Analysis Of Sentinel And Nonsentinel Lymph Nodes In Breast Carcinoma: A Multicenter Study. Cancer, 1;88(5): 1099-1107, 2000.

11) Haris, J. , Morrow, M. Norton, L. Axillary Treatement. (Chapter 36, Section 2: Malignant Tumors of the Breast) Cancer: Priciples & Practice of Oncology, Fifth Edition; Eds. Vincent, T. DeVita, Jr. , Samuel, H. , Steven, A. Lippincott-Raven Publishers, Philedelphia 1541-1616,1997.

12) Haigh, P.I. , Giuilano, A.E. : Role Of Sentinel Lymph Node Dissection In Breast Cancer. Annals of Medicine, 32(1):51-56, 2000.

13) Nieweg, O.E. , Jamsen, L. Valdes Olmos, R.A. , Rutgers, E.J. ,Peterse, J.L.Hoefnagel, K.A. , Kron, B.B. : Lymphatic Mapping And Sentinel Lymph Node Biopsy İn Breast Cancer. Europan Journal of Nuclear Medicine 26(4 suppl): 11-16, 1999.

14) Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. New England Journal of Medicine,349:546–53,2003.

15) Morton DL, Thompson JF, Essner R, et al. Validation of the accuracy of intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for early-stage melanoma: A multicenter trial-Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial Group. Annals of Surgery, 230:453–65,1999.

16) Jakub JW, Pendas S, Reintgen DS. Current Status of Sentinel Lymph Node Mapping and Biopsy: Facts and Controversies. The Oncologist, 8:59–68,2003 .

17) Cox, C.E. , Bass, S.S. , McCann, C.R. , Ku, N.N. , Berman, C. , Durand, K. , Bolano, M. Wang, J. , Peltz, E. , Cox, S. , Salud, C. , Reintgen, D.S. , Lyman, G.H. : Lymphatic Mapping And Sentinel Lymph Node Biopsy In Patients With Breast Cancer. Annual Review of Medicine, 51:525-542, 2000.

18) Doting, M.H. , Jansen, L. Nieweg, O.E. , Piers, D.A. , Tiebosch, A.T. , Koops, H.S. , Rutgers, E.J. , Kron, B.B. , Peterse, J.L. Olmos, R.A. , de Vries, J. : Lymphatic mapping with intralesional tracer administration in breast carcinoma patiens. Cancer, 88(11): 2546-2552, 2000.

19) Guenther, J.M. Axillary Dissection After Unsuccessful Sentinel Lymphadenectomy For Breast Cancer. The American Surgeon 65,(10):991-994, 1999.

20) Reintgen, D. , Joseph, E. , Lyman, G.H. , Yeatman, T. , Balducci, L. , Ku, N.N. , Berman, C. , Shons, A. , Wells, K. , Horton, J. , Greenberg, H., Nicosia, S. , Clark, R. , Shivers, S. , Li, W. , Wang, X. , Cantor, A. , Cox, C. : The role of selective lymphadenectomy in breast cancer. Cancer Control, 4(3):211-219, 1997.

21) Schlag, P.M. Bembenek, A. : Specification Of Potential Indications And Contraindications Of Sentinel Lymph Node Biopsy In Breast Cancer. : Recent Results Cancer Research, 157:228-236, 2000.

22) Kollias, J. , Gill, P.G. Chatterton, B.e. , Hall, V.E. , Bochner, M.A. , Coventry, B.J. , Farshid, G. Reliability of sentinel node status in predicting axillary lymph node involvement in breast cancer. Medical Journal of Australia, 1;171(9):461-465, 1999.

23) Paganelli, G. De Cicco, C. , Chinol, M. Sentinel Node Localization By Lymphoscintigraphy: A Reliable Technique With Widespread Applications. Recent Results Cancer Research, 157:121-129, 2000.

24) Robert E. Mansel, Lasley Fallowfield, Mark Kisin, et al. Randomized Multicenter Trial Of Sentinel Node Biopsy Versus Standard Axillary Treatment In Operable Braest Cancer: The ALMANAC Trial, Journal of National Cancer Institute, 98: 599-609, 2006 .

25) Albertini, J.J. , Lyman, G.H. , Cox, C. , Yeatman, T. , Balducci, L. Lymphatic Mapping And Sentinel Node Biopsy In The Patient With Breast cancer: The Journal of the American Medical Association, 276(22):1818-1822, 1996.

26) Spratt JS, Tabin GR. Gross anatomy of the breast. In: Donegan WL, Spratt JS, eds. Cancer of the breast. 4th edition. Philedelphia. London: W.B.Saunders 22-42: 1995.

27) İskender Sayek, Temel Cerrahi 896, Güneş Kitabevi 3. Baskı, 2004 .

28) Ozan ANATOMİ 242, 482-483 2. Baskı Klinisyen Tıp Kitabevleri 2005 .

29) Kalaycı G, Acarlı K, Demirkol K, Ertekin C. Meme anatomisi ve gelişmesi. Genel cerrahi cilt 1. Türkiye, İstanbul. Nobel: 537-542; 2002.

30) Osborne MP. Breast development and anatomy. In: Harris JR, Helleman S, Henderson IC, Kinve DW, eds. Breast disease. 2nd edition. Philedelphia: J.B Lippicott: 1-13; 1991 .

31) Romrell LJ, Blend KI. Anatomy of the breast, axilla, chest wall and related metastatic sites. In: Blend KI, Copeland EM, eds. The breast comprehensive management of benign and malignant disease. 2nd edition. Philedelphia, London. W.B.Saunders: 16-21:1995.

32) Kuhns JG, Ackermann DM. Microscopic anatomy of the breast. In: Donegan WL, Spratt JS, eds. Cancerof the breast. 4th edition. Philedelphia, London. W.B.Saunders: 16-21: 1995.

33) Haagensen CD. Physicians role in detection and diagnosis of breast disease. In: Haagensen CD, ed. Disease of the breast. 3rd edition. Philedelphia, London. W.B.Saunders: 516-576; 1986.

34) Batson OV. The role of the vertebral veins in metastatic process of the breast cancer. Annals of Internal Medicine; 16-38: 1942.

35) Erkan Topuz, Adnan Aydıner, Maktav Dinçer. Meme Kanseri. Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul.2003.

36) Moore, Keith L. Dalley, Arthur F. Clinically Oriented Anatomy, 5th Edition, Lippincott Williams & Wilkins 2006.

37) Gulec, S.A. , Moffat, F.L. Carrol, R.G. Krag, D.N. : Gamma Probe Guided Sentinel Node Biopsy In Breast Cancer Quart Journal of Nuclear Medicine , 41:251-261:1997.

38) Taneja, C. , Gardner, B. : Therapeutic Value Of Axillary Lymph Node Dissection For Breast Cancer. The Breast (Second Edition) , (Eds) Bland, K.I. , Copeland, E.M. W.B. Saunders Company. Volume 2, 943-961:1998

39) Hultborn KA, Lorsen KG, Raghnult I. The lymph drainage from the breast to axillary and parasternal lymph nodes studied with the aid of colloidal Au 198. Acta Radiologica (Stockholm), 43; 52: 1955.

40) Halsell JT, et al. Lymphatic drainage of the breast demonstrated by vital dye staining and radiography. Annals of Surgery. ,162: 221; 1965.

41) Sugg, S.L. , Ferguson, D.J. , Posner, M.C. , Heimann, R. : Should internal mammary nodes be sampled in the sentinel lymph node era? . Annals Surgical of Oncology, 7(3):188-192, 2000.

42) Halsted, W.S. : A clinical and histological study o certain adenocarcinomata of the breast. Annals of Surgery, 28: 557, 1998

43) Lewinson E.F. : Breast cancer surgery from Halsted to 1972. Proceeding, National Cancer Conference, 7.275-279, 1972.

44) Cabanes, P.A. , Salmon, R.J. , Vilcoq, J.R. , Durand, J.C. , Fourquet, A. Value Of Axillary Dissection In Addition To Lumpectomy And Radioterapy In Early Breast Cancer. The Lancet, 339: 1245-1248, 1992.

45) Morton, D.L. Wen, D.R. , Wong, J.H. , Economu, J.S. , Cagle, L.A. : Technical Detailes Of Intraoperative lymphatic Mapping For Early Stage Melanoma. Archives of Surgery, 127:392-400, 1992.

46) Giuliano, A.E. , Kirgan, D.M. Guenter, J.M. Morton, D.L. Lymphatic Mapping and Sentinel Lymphadenectomy For Breast Cancer. Annals of Surgery, 220(3):391-401, 1994.

47) Giuliano, A.E. , Jones, R.C. , Brennan, M. Statman, R. : Sentinel Lymphadenectomy In Breast Cancer. Journal of Clinical Oncology, 15,2345-2350, 1997.

48) Maclntosh SA, Purushotam AD. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in breast cancer. British Journal of Surgery 85: 1347-56,1998.

49) Hseueh EC, Turner RR, Glass EC, et al Sentinel node biopsy in breast cancer. Journal of American College of Surgeons 71.37-39,1999.

50) Pendas, S. , Dauway, E. , Cox, C.E. , Giuliano, R. , Ku, N.N. , Schreiber, R.H. , Reintgen, D.S. : Sentinel Node Biopsy And Cytokeratin Staining For The Accurate Staging of 478 Breast Cancer Patients. , The American Surgeon 65(6):500-506, 1999.

51) Barth, R.J. , Danforth, D.N. , Venzon, D.J. , Straus, K.L. d'Angelo, T. , Merino, M.J. , Gerber, L. Level of Axillary Involvement by Lymph Node Metastases From Breast Cancer is not An Independent Predictor of Survival. Archives of Surgery , 126(5):574-577, 1991.

52) Smith, J.A. , Gamez-Araujo, J.J. , Gallager, H.S. , White, E.C. , McBride, C.M. Carcinoma of the breast: Analysis of total lymph node involvement versus level of metastasis. Cancer, 39(2):527-532,1997.

53) Schrenk, P. , Rieger, R. , Shamiyeh, A. , Wayand, W. : Morbidity Following Sentinel Lymph Node Biopsy Versus Axillary Lymph Node Dissection For Patients With Breast Carcinoma. Cancer, 1;88(3):608-614, 2000.

54) Velanovich, V. , Szymanski, W. : Quality of life breast cancer patients with lymphedema. American Journal of Surgery, 177(3):184-188, 1999.

55) Roses, D.F. , Brooks, A.D. , Haris, M.N. , Shapiro, R.L. Mitnick, J. : Complications Of Level 1 And 2 Axillary Dissection ın The Treatment Of Carcinoma Of The Breast. Annals Of Surgery, 230(2): 194-201, 1999.

56) Senofsky, G.M. , Moffat, F.L. Jr, Davis, K. , Masri, M.M. , Clark, K.C. , Robinson, D.S. , Sabates, B. , Ketcham, A.S. : Total axillary lymphadenectomy in the management of breast cancer. Arcives of Surgery, 126(11):1336-1342, 1991.

57) Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 39: 456–466,1977.

58) Krag D, Weaver D, Ashikaga T, Moffad F, Klimberg V.S, Shriver C, Feldman S, Kunsminsky R, Gadd M, Khun J, Harlow S, Beitsch P. The Sentinel Node in Breast cancer a multicenter validation study. The New England Journal of Medicine, 339; 941-946,1998.

59) Goyal A, Newcombe RG, Chhabra A, Mansel RE. Factors affecting failedlocalisation and false-negative rates of sentinel node biopsy in breast cancer -results of the ALMANAC validation phase. *Breast Cancer Research and Treatment* 99: 203–208, 2006.

60) McMasters KM *et al*. Defining the optimal surgeon experience for breast cancer sentinel lymph node biopsy: a model for implementation of new surgical techniques. *Annals of Surgery*, 234: 292–299,2001.

61) Ozmen, V. , Muslumanoglu, M. Cabioglu, N. Et al: Increased false negative rates in sentinel lymh node biopsies in patients with multifocal breast cancer. Breast Cancer Research and Treatment , 76: 237-244, 2002.

62) Chu, K.U. , Turner, R.R. , Hansen, N.M. Brennan, M.B. , Giuiliano, A.E. : Sentinel node metastasis in patients with breast carcinoma accurately predicts immunohistochemically detectable nonsentinel nod metastasis. Annals of Surgical Oncology, 6: 756-761, 1999.

63) Chung, M.A. , Cady, B. : New lessons from the sentinel node. Surgical Oncology Clinics of North America, 10.461-473, 2001.

64) Hill, A.D.K. , Tran, K.N. , Akhurts, T. , et al: Lessons learned from 500 cases lymphatic mapping for breast cancer. Annals of Surgery, 229:528-536, 1999.

65) Cox, C.E. , Salud, C.J. , Harrinton, M.A. : The role of Selective sentinel lymph node dissection in breast cancer. Surgical Clininics of North America, 80,1759-1776, 2000.

66) Kern KA. Lymphoscintigraphic anatomy of sentinel lymphatic channels after subareolar injection of Technetium 99m sulfur colloid. *Journal of* The American College of Surgeons*,* 193: 601–608, 2001.

67) McMasters KM, Wong SL, Chao C et al. University of Louisville Breast Cancer Study Group: Defining the optimal surgeon experience for breasr cancer sentinel lymph node biopsy: a model for implementation of new surgical techniques. Annals of Surgery. , 234:292-300,2001.

68) Ozmen V, Muslumanoglu M, Cabioglu N et al. Sentinel lymph node biopsy in patient with invasive breast cancer. İs multifocality a contrindication to sentinel lmph node biopsy. Breast Cancer Research and Treatment, 65,1-8,2002.

69) Özmen V.Sentinel Lenf Nodülü Biopsisi (SLNB). Türkiye Klinikleri Cerrahi Dergisi 2.78-90,2002.

70) Kim T, Giuliano AE, Lyman GH. Lymphatic Mapping and Sentinel Lymph Node Biopsy in Early-Stage Breast Carcinoma- A Metaanalysis. Cancer, 106:4–16,2006.

71) Tanis PJ, Vald´es Olmos RA, Muller SH, Nieweg OE. Lymphatic mapping in patients with breast carcinoma:reproducibility of lymphoscintigraphic results. *Radiology,* 228: 546–551,2003.

72) Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, et al. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph nodes. Lancet, 1997;349(9069):1864–7.

73) Borgstein PJ, Meijer S, Pijpers R. Intradermal blue dye to identify sentinel lymph node in breast cancer. Lancet 1997;349(9066):1668–9.

74) NIH consensus conference on the treatment of early breast cancer. The Journal of the American Medical Association, 265:391-395, 1991.

75) Veronesi, U. , Paganelli, G. Viale, G. Galimberti, V. , Luini, A. , Zurrida, S. , Robertson, C. , Sacchini, V. , Veronesi, P. , Orvieto, E. , De Cicco, C. , Intra, M. Tosi, G. Scarpa, D. : Sentinel Lymph Node Biopsy And Axillary Dissection In Breast Cancer: Results In A Large Series. Journal of National Cancer Institute, 17;91(4):368-373, 1999.

76) Siegel, B.M. Mayzel, K.A. , Love, S.M. Level 1 and 2 axillary dissection in the treatment of early stage breast cancer. Arcives of Surgery . , 125:1144-1146, 1990.

77) Feldman, S.M. Krag, D.N. , McNally, R.K. , Moor, B.B. , Weaver, D.L. Klein, P. : Limitation in gamma probe localization of the sentinel node in breast cancer patiens with large excisional biopsy. *Journal of The American College of Surgeons* , 188(3):248-254, 1999.

78) Pelosi, E. , Bello, M. Giors, M. Ala, A. , Giani, R. , Bussone, R. , Bisi, G. Sentinel lymph node detection in patients with early-stage Breast cancer: Comparison of periareolar and subdermal/peritumoral injection techniques. Journal of Nuclear Medicine, 45.220 - 225, 2004.

79) Kern, K.A. : Sentinel Lymph Node Mapping In Breast Cancer Using Subareolar Injection Of Blue Dye. *Journal of The American College of Surgeons*, 189(6):539-545, 1999.

80) Klimberg, V.S. , Rubioi İ.T. , Ronda, H. , Covan, C. , Colvert, M. Subareolar Versus Peritumoral Injection For Location Of sentinel Lymph Node. Annals Of Surgery, 229 (6):860-865, 1999.

81) Mertz, L. Mathelin, C. , Marin, C. , Gairard, B. , Chenard, M.P. , Brettes, J.P. , Bellocq, J.P. , Constantinesco, A. : Subareolar Injection Of 99m-Tc Sulfur Colloid For Sentinel Nodes Idendification In Multifocal Invasive Breast Cancer. Bulletin du Cancer, 86(11):939-945, 1999.

82) Noguchi M, Motomura K, Imoto S et al. A multicenter validation study of sentinel lymph node biopsy by the Japanese Breast Cancer Society. Breast Cancer Research and Treatment, 63: 31–40, 2000.

83) Trifirò G, Viale G, Gentilini O, Travaini LL, Paganelli G.Sentinel node detection in pre-operative axillary staging. European Journal of Nuclear Medicine Moleculer Imaging, 31 (Suppl. 1): S46–S55 2004.

84) Robert, C.G. Martin, II. Et al: Clinicopathologic Factors Associated With False – Negative Sentinel Lymph Node Biopsy In Breast Cancer. Annals of Surgery, 241:1005 - 1015, 2005.

85) Omgo, E. Nieweg, MD, PhD, And Susanne H. Estourgie: What is Sentinel Lymph Node And What is a False – Negative Sentinel Node? Annals of Surgical Oncology, 11(3):169 -173, 2004.

86) Kesthgar, M.R.S. , Waddington, W.A. , Lakhasi, S.R. , Ell, P.J., (eds), The Sentinel Node In Surgical Oncology. Surgical Techniques, Springer-Verlag. Berlin Heidelberg, sf 79- 91, 1999.

87) Bostick, P.J. , Giuliano, A.E. : Vital dyes in sentinel node localization. Seminars in Nuclear Medicine, 30: 18-24, 2000.

88) Vijayakumara V, Boernerb PS, Janic AB, Vijayakumarb S. A critical review of variables affecting the accuracy and falsenegative rate of sentinel node biopsy procedures in early breast cancer. Nuclear Medicine Communications,26: 395–405,2005.

89) Alazraki, N.P. , Styblo, T. , Grant, S.F. , Cohen, C. , Larsen, T. , Aarsvold, J.N. : Sentinel Node Staging Of Early Breast Cancer Using Lymphoscintigraphy And The Intraoperative Gamma-Detecting Probe. Seminars in Nuclear Medicine, 30(1):56-64, 2000.

90) Cserni, G. Boross, G. Baltas, B. : Value of axillary sentinel nodal status in breast cancer. World Journal of Surgery, 24(3):341-344, 2000.

91) Bass, S.S. , Cox, C.E. , Ku, N.N. , Berman, C. , Reintgen, D.S. : The Role Of Sentinel Lymph Node Biopsy In Breast Cancer. Journal of Americans College Surgeons, 189(2):183-194, 1999.

92) Cox, C.E. , Pendas, S. , Cox, J.M., Joseph, E. , Shons, A.R. : Guidlines for sentinel node biopsy and lymphatic mapping of patients with breast cancer. Annals of Surgery, 227(5):645-653, 1998.

93) Jaderborg, J.M. Harrison, P.B. , Kiser, J.L. Maynard, S.L. The Feasibility And Accuracy Of The Sentinel Lymph Node Biopsy For Breast Carcinoma. The American Surgeon , 65(8): 699-703, 1999.

94) Cicco, C. , Cremonesi, M. Luini, A. , Bartolemei, M., Grana, C. , Veronesi, U. : Lymphoscintigraphy And Radioguided Biopsy Of The Sentinel Axillary Node In Breast Cancer. The Journal Of Nuclear Medicine, 39(12):2080-2084, 1998.

95) Giuliano, A.E. , Kelemen, P.R. , Sophisticated techniques detect obscure lymph node metastases in carcinoma of the breast. Cancer, 83.291-313, 1998.

96) Noriaki Wada, Shigeru Imoto, Takohiro Hasebe, Atsushi Ochiai, Satoshi Ebihara, Noriyuki Moriyama: Evaluation Of Intraoperative Frozen Section Diagnosis Of Sentinel Lymph Nodes In Breast Cancer, Japanase Jounal of Clinical Oncology, 34(3):113-117, 2004.

97) Giuseppe Viale, Eugenio Maiorano, Giancarlo Pruneri, Mauro G. Mastropasqua, Stefano Valentini, Viviana Galimberti Et al: Prediting The Risk For Additional Axillary Metastases In Patients With Breast Carcinoma And Positive Sentinel Lymph Node Biopsy. Annals of Surgery, 241:319-325, 2005.

98) Dowlatchahi, K. , Fan, M. Snider, H.C. , et al: Lymph node micrometastases from breast carcinoma: Reviewing the dilemma. Cancer, 80. 1188-1197, 1997.

99) Özmen, V. , Karanlık, H. , Asoğlu, O. , İğci, A. , Müslümanoğlu, M. Keçer, M. Tuzlalı, S. , Madun, A. , Parlak, M. Sentinel lenf nodülünde mikrometastaz olan meme kanserli hastalarda aksiller diseksiyon gerekli midir? The Journal of Breast Health, 1(1):12-17, 2005.

100) Prolonged disease-free survival after one course of perioperativ adjuvant chemotherapy for node negative breast cancer. The Ludwig Breast Cancer Study Group. The New England Journal of Medicine, 320:491-496, 1989.

101) Bass, S.S. , Dauway, E. , Mahatme, A. , et al: Lymphatic mapping with sentinel node biopsy in patients with breast cancer <1 cm (T1a-T1b). The American Surgeon , 65:857-861, 1999.

102) Page, D.L. Anderson, T.J. , Carter, B.A. : Minimal solid involvement or regional and distant sites: when is metastasis not a metastasis? Cancer, 86:2589-2592, 1999.

103) Haigh, P.I. , Hansen, N.M. Qi, K. , Giuilano, A.E. : Biopsy Method And Excision Volume Do Not Affect Success Rate Of Subsequent Sentinel Lymph Node Dissection In Breast Cancer. Annals of Surgical Oncology, 7(1):21-27, 2000.

104) Freedman, G.M. , Fowble, B.L. Nicolaou, N. , Sigurdson, E.R. , Torosian, M.H. , Boraas, M.C. , Hoffman, J.P. : Should Internal Mammary Lymph Nodes In Breast Cancer Be A Target For The Radiation Oncologist? Radiat Oncol Biol Phys, 46(4):805-814, 2000.

105) Noguchi, M. Tsugawa, K. , Bando, E. , Kawahara, F. , Miva, K. , Yokoyama, K. , Nakajima, K. , Tonami, N. : Sentinel Lymphadenectomy In Breast Cancer: Identification Of Sentinel Lymph Node And Detection Of Metastases. Breast Cancer Research and Treatment, 53(2):97-104, 1999.

106) Allred, D.C. , Elledge, R.M. Caution Concerning Micrometastatic Breast Carcinoma in Sentinel Lymph Nodes. Cancer, 86.905-907, 1999.

107) Giuliano, A.E. , Dale, P.S. , Turner, R.R. , Morton, D.L. Ewans, S.W. : Improved axillary staiging of breast cancer with sentinel lymphadenectomy, Annals of Surgery, 222(3): 394-401, 1995.

108) Czerniecki, B.J. , Scheff, A.M. , Callans, L.S. , Spitz, F.R. , Bedrosian, I., Conant, E.F. , Orel, S.G. , Berlin, J. , Helsabeck, C. , Fraker, D.L. , Reynolds, C. : Immunohistochemistry With Pancytokeratins Improves The Sensitivity Of Sentinel Lymph Node Biopsy In Patiens With Breast Carcinoma. Cancer, 1;85(5): 1098-1103, 1999.

109) Kambiz, D. , Ming, F. , Kenneth, J.B. , Danieli J.S. , Samir, P. , Howard, C.S. : Occult Metastases in the Sentinel Lymph Nodes of Patiens with Early Stage Breast Carcinoma. Cancer, 86: 990-996, 1999.

110) Pendas, S. , Dauway, E. , Giuliano, R. , Ku, N.N. , Cox, C.E. , Reintgen, D.S. : Sentinel Node Biopsy In Ductal Carcinoma In Situ Patients. Annals of Surgical Oncology, 7(1):15-20, 2000.

111) Noguchi, M. Bando, E. , Tsugawa, K. , Miva, K. , Yokoyama, K. , Nakajima, K. , Michigishi, T. , Tonami, N. , Minato, H. , Nonomura, A: Staging Efficacy Of Breast Cancer With Sentinel Lymphadenectomy. Breast Cancer Research and Treatment, 57(2):221-229, 1999.

112) Zurrida, S. , Galimberti, V. , Orvieto, E. , Robertson, C. , Ballardini, B. , Cremonesi, M. De Cicco, C, Luini, A. : Radioguided Sentinel Node Biopsy To Avoid Axillary Dissection In Breast Cancer. Annals of Surgical Oncology, 7(1):28-31, 2000.

113) Ratanawichitrasin, A. , Biscotti, C.V. , Levy, L. Crowe, J.P. : Touch Imprint Cytological Analysis Of Sentinel Lymph Nodes For Detecting Axillary Metastases In Patients With Breast Cancer. British Journal Of Surgery, 86: 1346-1349, 1999.

114) Van Deist, P.J. , Torrenga, H. , Borgstein, P.J. , Pijpers, R. , Bleichrodt, R.P. , Rahusen, F.D. , Meijer, S. : Reliability of intraoperative frozen section and imprint cytological investigation of sentinel lymph nodes in breast cancer. Histopathology, 358(1):14-18, 1999.

115) Cody, H.S. , Hill, A.D. , Tran, K.N. , Brennan, M.F. , Borgen, P.I. : Credentialing For Breast Lymphatic Mapping: How Many Cases Are Enough? Annals of Surgery, 229(5):723-728, 1999.

116) Mainbenco, D.C. , Weiss, L.K. , Pawlish, K.S. , Severson, R.K. : Axillary Lymph Node Metastases Associated With SMOLL İnvasive Breast Carcinomas, Cancer, 85(7):1530-1536, 1999.

117) Gajdos, C. , Tartter, P.I. , Bleiweiss, I.J. : Lymphatic Invasion, Tumor Size, And Age Are Independent Predictors Of Axillary Lymph Node Metastases In Women With T1 Breast Cancers. Annals of Surgery, 230(5):692-696, 1999.

118) Lagares-Garcia, J.A. , Garguilo, G. Kurek, S. , LeBlond, G. Axillary Lymph Node Dissection In Breast Cancer: An Evolving Question? The American Surgeon, 66(1):66-72, 2000.

119) Chu, K.U. , Turner, R.R. , Hansen, N.M. Brennan, M.B. , Bilchik, A. , Giuliano, A.E. : Do All Patients With Sentinel Node Metastasis From Breast Carcinoma Need Complete Axillary Node Dissection? Annals of Surgery, 229(4):536-541, 1999.

120) Reynolds, C. , Mick, R. , Donohue, J.H. , Grant, C.S. , Farley, D.R. , Callans, L.S. , Orel, S.G. , Keeney, G.L. , Lawton, T.J. , Czerniecki, B.J.: Sentinel Lymph Node Biopsy With Metastasis: Can Axillary Dissection Be Avoided In Some Patients With Breast Cancer ? Journal of Clinical Oncology, 17(6):1720-1726, 1999.

121) Chu, K.U. , Giuliano, A.E. : Potential And Pitfalls Of Sentinel Node Detection In Breast Cancer. Recent Results Cancer Research, 157:237-249, 2000.

122) Glass, E.C. , Essner, R. , Giuliano, A.E. : Sentinel Node Localization In Breast Cancer. Seminars in Nuclear Medicine, 29(1):57-68, 1999.

123) Orr, R.K. , Hoehn, J.L. Col, N.F. : The Learning Curve For Sentinel Node Biopsy In Breast Cancer: Practical Considerations. Archives of Surgery, 134(7):764-767, 1999.