

T1769



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
MERKEZ KÜTÜPHANESİ

ERKEN EVRE MEME⁺ KANSERLERİNDE SENTİNEL LENF BEZİ BİYOPSİSİNİN ÖNEMİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Altan ÖZDEMİR

Tez Danışmanı : Prof.Dr. Nezihi OYGÜR

“Tezimden Kaynakça Gösterilerek Faydalanılabilir”

Antalya, 2005

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bana her konuda değerli katkılarını esirgemeyen başta tez danışmanım Prof.Dr.Nezihi Oygür ve Yrd.Doç.Dr.Taner Çolak olmak üzere, Anabilim Dalı Başkanımız Prof.Dr. Mustafa Akaydın, hocalarım Prof.Dr. Tuncer Karpuzoğlu, Prof.Dr. Kemal Emek, Prof.Dr. Şükrü Aktan, Prof.Dr. Mehmet Öğüş, Prof.Dr. Alper Demirbaş, Prof.Dr. Güner Öğünç, Prof.Dr. Sezer Güner, Doç.Dr. Okan Erdoğan, Doç.Dr. Cumhuri Arıcı, Doç.Dr. Alihan Gürkan'a teşekkür ederim ve bunun yanında birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum özellikle Dr. Burhan Mayir ve Dr. Kenan Demirbakan olmak üzere çalışmalarımnda desteklerini esirgemeyen tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma teşekkür ederim

*Dr. H.İ. Altan ÖZDEMİR.
Antalya, 2005*

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
KISALTMALAR DİZİNİ	iv
ÇİZELGELER DİZİNİ	v
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Tarihçe	3
2.2 Memenin Lenfatik Drenajı	4
2.3 Aksiller Drenaj	6
2.4 İnternal Mamaryal Drenaj	7
2.5 Günümüzde Aksillaya Yaklaşım	7
2.6 Meme Kanserinde Lenf Bezi Biyopsisi	12
2.7 Lenfatik Haritalama Kavramı	13
2.8 Hasta Seçimi	13
2.9 Lenfatik Haritalama ve Sentinel Lenf Bezinin Biyopsi Tekniği	14
2.10 Mavi Boya Tekniği	14
2.11 Radyokolloid Tekniği	15
2.12 Kombine Teknik	17
2.13 İnternal Mamaryal Lenf Bezinin Değerlendirilmesi Ve Tedavideki Yeri	18
2.14 Sentinel Lenf Bezi Boyama Yöntemleri	18
2.15 Sentinel Lenf Bezinin Saptanmasında İntraoperatif Değerlendirme	19
2.16 Sentinel Lenf Bezinde Mikrometastazların Saptanması	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM	21
4. BULGULAR	23
4.1 Sentinel Lenf Bezi Biyopsisi Sonuçları	23
5. TARTIŞMA	28
SONUÇLAR	36
ÖZET	37
KAYNAKLAR	39

KISALTMALAR DİZİNİ

ALMANAC	Axillary Lymphatic Mapping Against Nodal Axillary Clearance
H&E	Hemotoksilen- Eosine
IHC	Immunohistokimyasal
MKC	Meme koruyucu cerrahi
MRM	Modifiye radikal mastektomi
MUCI	Müsinin mRNA protein
NBD	Negatif belirleyici değer
PBD	Pozitif belirleyici değer
PCR	Polymerase chain reaction
SLB	Sentinel lenf lezi

ÇİZELGELER DİZİNİ

Sayfa No :

Çizelge 2.1. Meme kanserli hastalarda sentinel lenf bezinin tanımlanması	17
Çizelge 4.2. Meme kanserinde metastazların saptanmasında sentinel lenf bezi	19
Çizelge 4.1. SLB biyopsisi sonuçları ile aksiller lenf bezi durumunun karşılaştırılması	24
Çizelge 4.2. Sensivite, Spesifite, Pozitif Belirleyici Değer (PBD), Negatif Belirleyici Değer (NBD) ve doğruluk oranları	24
Çizelge 4.3. Cerrahın tecrübesi ile SLB doğruluk arasındaki ilişkisi	25
Çizelge 4.4. Tümörün lokalizasyonu ile SLB doğruluk ilişkisi	25
Çizelge 4.5. Tümör eksizyonu ile SLB doğruluk arasındaki ilişkisi	25
Çizelge 4.6. Cerrahi tipi ile SLB doğruluk arasındaki ilişkisi	26
Çizelge 4.7. Tümör çapı ile SLB doğruluk arasındaki ilişkisi	26
Çizelge 4.8. N evresi ile SLB doğruluk arasındaki ilişkisi	27
Çizelge 4.9. Çıkarılan sentinel lenf bezi sayısı ile SLB doğruluk arasındaki ilişkisi	27

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Aksillanın doğru patolojik evrelemesinin yapılması invaziv meme kanserinin tedavisinde, adjuvan tedavinin planlanması ve prognozun tayini için gereklidir. Aksiller lenf bezinin, metataz yönünden durumu, meme kanserli hastaların yaşam süresinin tahmin edilmesinde en önemli parametredir. 1991 yılında yapılan National Institute of Health'in (NIH) konsensus konferansında, tedavide Level I ve Level II aksiller diseksiyon yapılması önerilmiştir (1). Buna karşın aksiller lenf bezi diseksiyonu belli oranlarda morbiditeye neden olmaktadır. Kalıcı lenfödem % 7-37 oranında bildirilmektedir. Aksiller diseksiyonun genişliği arttıkça ve radyoterapi uygulanması eklendiğinde bu oranlar yükselmektedir (2). Bunun yanı sıra, yara enfeksiyonu, seroma, kolda güçsüzlük, kol hareketlerinde kısıtlılık, nörolojik değişiklikler gibi komplikasyonları da vardır. Ayrıca hastaların % 60-70'inde aksiller lenf bezi metastazı yoktur ve bu hastalarda yapılan aksiller diseksiyon tedaviyi değiştirmeyecektir (3). Aksiller diseksiyonun meme kanserli hastalarda yaşama katkısı da tartışma konusudur. Lumpektomi + aksiller diseksiyon ve lumpektomi + aksiller radyoterapi yapılan iki grubun karşılaştırılmasında aksiller diseksiyon kolunda yaşamın arttığı bulunmuştur (4). Sadece histolojik olarak aksiller lenf bezi pozitif olan hastalar adjuvan kemoterapi aldıkları için yaşam süreleri artmış olabilir ve bu sonuca yansımış olabilir. Buna karşın NSABP protokol B-04 çalışmasında aksiller diseksiyonun yaşamsal avantaj sağlamadığı gösterilmiştir (5).

Belirgin morbiditeye sahip olduğu ve yaşam süresine katkısı tartışmalı olduğundan dolayı aksiller evreleme için, aksiller diseksiyon dışında uygun bir metot aranmaktadır. Öneriler rutin Level I, II ve III (total) aksiller diseksiyondan, aksiller evreleme yapmamaya doğru değişmektedir (6). Diğer bir yaklaşım ise daha az invaziv yöntemlerle doğru olarak aksiller lenf bezi metastazını tespit etmeye yöneliktir (Sentinel lenf bezi biyopsisi).

Malign hücreler lenf bezine metastaz yaparken, bölgesel lenf nodlarından önce birine veya birkaçına, daha sonra diğerlerine giderler. Bu ilk metastaz

yaptıkları bez veya nodlara sentinel lenf bezi veya bezleri adı verilir. Bu nodlarda metastaz olmaması durumunda diğerlerinde de büyük oranda metastaz olmayacağı varsayımıyla lenf bezi diseksiyonundan kaçınılabilir. Morton ve arkadaşları, deri melanomlarında intraoperatif lenfatik haritalama ve rutin lenf bezi diseksiyon yapmadan lenf bezi metastazları saptama tekniğini 1992'de tanımlamışlardır (7). Giuliano ve arkadaşları, meme kanserli hastalarında benzer bir yöntemle sentinel lenf bezi diseksiyon tekniğini 1994 de açıklamışlardır (8). Birçok araştırmacı bu yöntemi level I, level II aksiller diseksiyon ile beraber uygulamışlardır.

Bu uygulamaların sonuçları bize sentinel bezin doğrulukla bulunabileceği ve aksiller lenf bezlerinin durumunu yansıttığını göstermektedir. Yalnız bu sonuçlara dayanarak tamamen aksiller lenf bezi diseksiyonundan vazgeçmek şu an için mümkün görünmemektedir. Çünkü bu işlemin klinik uygulamaları yenidir ve uzun vadeli sonuçları yoktur. Ayrıca bu işlemin yapılması bir öğrenme periyodu gerektirmektedir. Ayrıca doğruluğunun gösterilmesi her klinik için ayrıca yapılmalıdır.

Bu prospektif çalışmanın amacı: erken evre meme kanserli hastalarımızda (klinik olarak T1-T2, N0, M0) sentinel lenf bezi biyopsisi tekniğini standart aksiller diseksiyonla beraber kullanarak bu yöntem ile ne kadar doğruluk ile sentinel bezin çıkarılabildiğini ve çıkarılan nodların negatif olması halinde bunun gerçek aksiller durumu ne oranda yansıttığını bulmaktır. Ayrıca daha sonraki yıllarda standart bir yöntem olabilecek bu yöntemin ön çalışmalarına kliniğimizde şimdiden başlamak hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

Kan dolaşımının 1622'de William Harvey tarafından bulunmasından sonra 1651 yılında Jean Pecquet torasik dukt'u buldu. 1653 yılında Olof Rudbeck lenfatik sistem ve kan dolaşım sisteminin farklı iki yapı olduğunu bildirdi. Aynı yıl Thomas Bartholin lenfatik dolaşımı tarif etti.

1950'li yıllarda ilk kez lenf bezi örneklenmelerine başlandı. 1960'lı yıllarda lenfanjiogram bulundu. 1977 yılında Cabanas lenfanjiogram kullanarak penis kanseri için sentinel lenf bezini göstererek ilk kez sentinel lenf bezini tanımladı.

Cabanas sentinel lenf bezini bir tümörün lenfatik drenajını alan ilk lenf bezi olarak tanımlanmıştır. Bu şekilde, eğer sentinel lenf bezinde metastaz varsa standart lenfadenektominin gerektiği ama eğer sentinel lenf bezinde metastaz yoksa daha ileri diseksiyona gerek olmadığını bildirmiştir.

Cabanas sentinel lenf bezini tanımladıktan sonra 1992 yılında Morton ve arkadaşları ilk kez malign melanomda intradermal isosulfan mavisi enjeksiyonu yaparak sentinel lenf bezini bulmuşlar ve bu kavramı klinik olarak uygulamışlardır. Bunu takiben 1994 yılında Giuliano intraparenkimal isosulfan mavisi enjeksiyonunu memede kullanmıştır. Daha sonra sentinel lenf bezi biyopsisi yaygın olarak malign melanom ve meme kanseri için klinikte kullanılmaya başlanmıştır. Başarılı sonuçların alınmasından sonra bu yöntem gastrointestinal kanserler, tiroid kanserleri, jinekolojik malignitelerde de kullanılmaya başlanmıştır. Malign melanomda sentinel lenf bezi biyopsisi altın standart olarak kabul edilmektedir.

2.2. Memenin Lenfatik Drenajı

Meme dokusunun içerisinde bulunan lenfatik ağ çok yaygın ve zengindir. Memenin kapiller lenfatik damarları, lenfatik akımın başlangıcını oluştururlar. Bu kapiller damarlar drene ettikleri dokularda kör olarak başlarlar ve aynı özellikteki diğer kapiller damarlar ile anastomoz yaparak lenfatik kanalları oluştururlar. Bu kanallar içerisindeki lenf sıvısı pulsatil olarak tek yönlü hareket eder. Meme cildinde subepitelyal alanda yer alan kapaksız lenfatik kanallar, horizontal olarak karın ön duvarı cildinin lenfatikleri ile devamlılık gösterir. Bu subepitelyal lenfatik kanallar, vertikal planda subdermal, intraparankimal ve daha derinde fasyal lenfatik kanallarla ilişkilidir. İntraparankimal lenfatikler periduktal ve perilobuler lenfatik kanallar olarak da adlandırılırlar. Kapağı olan bu lenfatik kanallar içerisindeki akım tek yönlü olup, ana vasküler yapılarla paralel olarak bölgesel lenfatik drenaj alanlarına doğru ilerler. Ancak herhangi bir şekilde tıkanma meydana geldiğinde (tümör infiltrasyonu veya infeksiyon) bu akım tersine dönebilir.

Genel olarak, memenin lenfatik akımı, subepitelyal pleksusdan başlar ve intraparankimal lenfatikler üzerinden aksiller veya parasternal internal mamaryal alana yönelir. Lenfatik akım aksiller alanda sırası ile Level I, II ve III lenf bezleri üzerinden gerçekleşir. Her türlü akım rotasında lenfatiklerin sonlanacağı en uç nokta, solda torasik duktus, sağda ise sağ lenfatik trunkustur. Ancak, bunların dışında iki adet aksesuar yol mevcuttur. Lenfatik akım bu yollar üzerinden direkt olarak level III lenf bezlerine drene olabilir. Bunlardan birincisi transpektoral yoldur. Memenin lenfatikleri bu yolla pektoralis major kasını penetre ederek pektoralis major ve pektoralis minör kasları arasındaki lenf bezlerine (Rotter grubu), buradan da Level I ve II'yi atlayarak Level III lenf bezlerine (subklavikuler=apikal grup) drene olur. İkinci aksesuar yol ise retropektoral yoldur. Meme arkası boşluk (retromamaryal bursa içerisindeki lenfatikler ile anastomoz yaparlar ve pektoralis major kasını penetre ederek torakoabdominal arter eşliğinde Level II grubu bezlerine ulaşırlar.

Daha önce vurgulandığı üzere meme cildinde yer alan lenfatik kanallar, gövdenin tüm ön duvarının cildinde yer alan lenfatik kanalların komponentidir.

Bu lenfatikler karşı memenin cilt lenfatikleri ile de ilişkilidir. Bütün bu lenfatik bağlantılar nedeniyle, umblikus seviyesinin üzerinde kalan bölgedeki cildin lenfatik drenajı aksillaya doğrudur. Bu kısımdan aşağıda kalan cildin lenfatikleri ise inguinal bölgeye drene olurlar

Subareolar (Sappey) lenfatik pleksus memenin lenfatik akımı içerisinde çok tartışılan bir konudur. Özellikle meme kanseri cerrahisinde sentinel lenf bezi kavramının yerleşmesi subareolar pleksusun lenfatik işaretlemedeki önemi artmıştır. Areola ve çevresindeki cildin subepitelyal lenfatikleri, meme başı ve areola bölgesinin lenfatik akımını subareolar pleksusa taşırlar. Bu pleksustan çıkan lenfatik kanallar, ana lenfatifer duktusların etrafındaki lenfatikler üzerinden intraparankimal (periduktal / perilobuler) lenfatik kanallar ile devamlılık gösterirler. Bu akım tek yönlüdür ve bölgesel lenfatik toplayıcı alanlara doğrudur.

Memenin intraparankimal lenf kanallarının, pektoral fasya (derin fasya) içerisindeki küçük lenfatik kanallar ile olan anastomozları memenin lenfatik akımının ana rotası değildir. Ancak diğer akım yollarının tıkanması durumunda lenfatik drenaj bu yolla gerçekleşebilir. Bu şekilde, memenin lenfatik akımı pektoral kasın lenfatiklerinin izlediği yol olan transpektoral yolu izler.

Daha önce yapılmış olan radyoaktif madde işaretlemeli çalışmalarda tüm memenin lenfatik akımının %3-25'inin internal mamaryal, %75-97'sinin ise aksiller lenf bezlerine olduğu gösterilmiştir (9). Yapılmış çeşitli çalışmalarda memenin santral ve medial kesimlerinin lenfatiklerinin öncelikli olarak internal mamaryal lenf bezlerine drene olduğu öne sürülmüşse de, hem aksillaya hem de internal mamaryal lenf bezlerine memenin her bölgesinden lenfatik olduğu gösterilmiştir. İnternal mamaryal ve aksiller Level I ve II lenf bezlerinin drenajı ortak olarak subklavikuler (apikal; Level III) lenf bezlerine, buradan da supraklavikuler lenf bezlerine drene olmaktadır.

2.3. Aksiller Drenaj

Memenin lenfatik drenaj sisteminin izlediği primer yol aksiller lenf bezlerinden geçer. Aksiller lenf bezlerine altı grupta incelenir.

1. Aksiller ven grubu (lateral grup): aksiller venin medial ve posteriorunda yerleşim gösteren 4-6 adet lenf bezinden oluşur. Üst ekstremiteden gelen lenf drenajının büyük bölümü bu bezlere olur.
2. Eksternal Mamaryal grup (anterior yada pektoral grup): 4-5 lenf bezinden oluşan bu grup pektoralis minör kasının alt sınırı boyunca lateral toraksik damarlara yakın olarak yerleşim gösterir. Bu lenf bezleri memenin lenfatik drenajının büyük bölümünü sağlar. Lenf akımı bu lenf bezlerinden santral yada subklavikuler lenf bezlerine doğrudur.
3. Skapular grup (posterior yada subskapular grup): Skapulanın lateral sınırı boyunca, aksillanın posterior duvarında yerleşen ve 6-7 lenf bezinde oluşan bu grup, boyun, omuz ve gövdenin posterior kısmının lenfatik drenajını sağlar. Lenf buradan santral ve subklavikuler lenf bezlerine akar.
4. Santral grup: Bu grup 3-4 lenf bezinden oluşur. Genelde pektoralis minör kasının posteriorunda yer alır. Diğer üç gruptan ve direkt olarak memeden lenf akımı alır. Bu grup hemen cildin altında yer aldığından genelde palpabldır.
5. Subklavikular grup (apikal grup): Pektoralis minör kasının üst kısmının posteriorundaki 6-12 adet lenf bezinden oluşan bu grup, aksiller venin mediali boyunca aksilla apeksine kadar uzanır. Bu bezlerden çıkan lenfatik damarlar birleşerek subklavian trunkusu oluştururlar.
6. İnterpektoral grup (Rotter grubu): Pektoralis major ve minör kasları arasında 1-4 adet küçük lenf bezinden oluşan bu gruptan çıkan lenfatikler santral ve subklavikuler lenf bezlerine giderler.

Aksiller lenf bezleri, anatomik olarak, pektoralis minör kasına göre yerleşimlerine bakılarak üç gruba ayrılırlar. Pektoralis minör kasının alt sınırının lateralinde yada inferiorunda yer alan lenf bezleri Level I olarak adlandırılırlar. Bu gruba eksternal mamaryal, aksiller ven ve skapular lenf bezi grupları girer

Pektoralis minör kasının posteriorunda yerleşen bezler Level II grubu olup, bu grup santral ve bir kısım subklavikuler lenf bezi grubunu içerir. Level III lenf bezleri pektoralis minör kasının üst sınırının superiorunda ve medialinde yer alırlar ve subklavikuler lenf bezi grubunu kapsarlar.

2.4. İnternal Mamaryal Drenaj

İnternal mamaryal lenf bezleri, toraks ön duvarında, ikinci-altıncı interkostal aralıklara denk gelen parasternal bölgede yerleşim gösteren lenf bezleridir. Bunlar daha çok memenin santral ve medial kesimlerinden drenaj alırlar. Bu lenf bezlerinden gelen lenfatik akım aksillada, subklavikuler (apikal; Level III) lenf bezi grubunda sonlanır.

2.5. Günümüzde Aksillaya Yaklaşım

On dokuzuncu yüzyılın sonlarına doğru William Stewart Halsted kendi ismi ile anılan Halsted hipotezinde, meme kanserini lokal-bölgesel bir hastalık olarak kabul etmiş ve aksiller diseksiyonu radikal mastektominin değişmez bir parçası olarak göstermiştir. Gerçekten radikal mastektomi bir asra yaklaşan bir süre meme kanserinin standart tedavisi olmuştur. Ancak 1970'li yıllarda ortaya konulan ve meme kanserinin sistemik bir hastalık olduğunu kabul eden Fisher hipotezi ile birlikte tedavide aksillaya bakış açısı değişmiştir. Aksillanın invaziv meme kanserinin prognozunu gösteren en önemli indikatör olduğu ve bunun uygulanacak adjuvan tedavilerin belirlenmesinde önemli bir rol aldığı kabul edilmiştir. 1990'lı yıllarda spektrum hipotezi denilen ve birçok araştırmacı tarafından kabul gören hipoteze göre ise; meme kanserinin biyolojik davranışı kişilere göre farklılıklar göstermektedir. Bazı hastalarda, meme kanseri lokal/bölgesel kalmaya eğilimlidir. Tümör, büyük boyutlara ulaşsa bile sistemik yayılım yapmamakta veya çok geç yapmaktadır. Buna örnek olarak sadece radikal veya modifiye radikal mastektomi yapılan ve yirmi yıldan fazla yaşayan hastalar gösterilebilir. Diğer grup hastalarda ise, meme kanseri çok küçük boyutlarda olsa bile sistemik yayılım yapmaktadır. Gerçekten non-palpable invaziv meme kanseri

olan hastaların yaklaşık %10'unda aksiller yayılım görülmekte ve bunların bir kısmı da sistemik yayılım sonucu kaybedilmektedir. Bu son tartışılan spektrum hipotezi ile aksilla diseksiyonunun tedavideki önemi yeniden vurgulanmış olmaktadır (5).

Surveillance Epidemiologi and End Results Program (SEER), 1973-1987 yılları arasında meme kanseri sıklığında görülen %36'lık artışın tarama mammografisi sayesinde erken tanıya bağlı olduğunu açıklamıştır (9). Meme kanserinin erken tanısı tümör çapının küçülmesi ve aksilla pozitifliğinin azalması anlamına gelmektedir. Gerçekten yapılan çok sayıdaki klinik çalışmada, mammografiyle saptanan, non-palpabl invaziv meme kanserinde aksilla pozitifliği oranı %10-15 arasında değişmektedir. T1a (<5mm) kanserlerde ise, aksilla pozitifliği %5'den azdır. Bu nedenle bu hastalarda yapılacak sentinel lenf bezi biyopsisi, hastaların büyük bir kısmında gereksiz aksiller lenf bezi diseksiyonunun yapılmasını önleyecektir.

Tarama mammografilerinin düzenli olarak uygulanması, günümüzde non-palpabl, stage 0 ve 1 meme kanseri oranının %50'ye ulaştırmıştır. Bu sayede medyan tümör çapı; invaziv meme kanserlerinde 1,5 cm'ye, duktal karsinoma in situ'da 0,8 cm'ye kadar düşmüştür. Bunun sonucu olarak, aksilla metastazı sıklığı da azalmıştır. Palpabl invaziv meme kanseri olan hastalarda aksilla metastazı oranı %30-35 arasında iken, nonpalpabl meme kanseri olan hastaların yaklaşık %10'unda mikroskobik olarak aksillada tümör bulunmaktadır. Klinik olarak aksillası negatif olan hastaların ise %60-70'inde aksilla patolojik olarak da negatiftir.

Aksiller lenf bezlerinin durumu, invaziv meme kanseri olan kadınlarda prognozu tayin etmede en önemli faktördür ve son dekatlar içerisinde, adjuvan tedavileri belirlemede ve prognoz tayininde önemli bir yere sahip olmuştur. 1991 yılında yapılan National Institute of Health'in (NIH) Consensus Konferansında, tedavide rutin Level I ve II diseksiyon önerilmiştir (1). Bu cerrahi girişim, radyoterapinin ilavesi ile artan ve ileride bahsedilecek olan morbiditeye sahiptir.

Non-palpabl meme kanseri olan hastalar ile fizik muayenesinde aksillada palpe edilebilir lenf bezi olmayan hastalara mavi boya ve/veya lenfosintigrafi ile sentinel lenf bezi biyopsisi yapılması, bu hastaların büyük bir kısmında aksilla diseksiyonu yapılmamasını sağlar ve buna bağlı morbidite ve ekonomik kayıplar ortadan kalkmış olur

NSABBP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) B-04 çalışması, aksiller diseksiyonun meme kanserinin tedavisindeki yerini göstermesi bakımından son derece önemli bir çalışmadır (5). Bu çalışmada; klinik olarak aksillası negatif olan 1665 hasta, birinci radikal mastektomi yapılanlar, ikinci sadece mastektomi yapılanlar ve üçüncü mastektomi + aksillaya ve toraks duvarına radyoterapi yapılanlar olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Hastalara adjuvan sistemik kemoterapi verilmemiştir. Takip süresi içinde aksillada nüks görülenlere aksiller diseksiyon yapılmıştır. Bu çalışma, on yıllık takip sonunda radyoterapinin yaşam süresi bakımından anlamlı bir avantaj sağlamadığını göstermiştir. Ayrıca, klinik olarak aksillası negatif olan hastalarda, aksiller diseksiyon veya radyoterapi arasında tedavi sonucu bakımından anlamlı bir farklılık yoktur. King's Cambridge çalışmasında da aksilla tedavisinin yaşam süresine etkisi araştırılmıştır (9). Bu çalışmada, 2243 opere edilebilir meme kanseri olan hasta, total mastektomi sonrası sadece izlenenler ve aksillaya radyoterapi alanlar olmak üzere iki grupta randomize edilmişlerdir. Aksillaya tedavi uygulanmayıp gözlenen grupta, aksiller rekürrens saptandığında tedaviye radyoterapi eklenmiştir. Aksillası radyoterapiyle erken tedavi edilenler ile geç tedavi edilenler arasında yaşam süresi bakımından fark görülmemiştir. Ancak Overgaard ve arkadaşlarının çalışmaları (Danish Breast Cancer Study) ile Ragaz ve arkadaşlarının (British Columbia Study) çalışmalarında, mastektomi + aksiller diseksiyon uygulanan ve yüksek risk grubunda olan hastalarda, kemoterapiye radyoterapi eklenmesi ortalama yaşam süresini uzatmıştır (7). Sonuç olarak aksiller diseksiyon, klinik olarak aksillası negatif olan hastalarda yaşam avantajı sağlamasa bile, prognozun değerlendirilmesinde ve adjuvan tedavinin belirlenmesinde yardımcı olmaktadır. Bu nedenle, aksillası pozitif olan hastaların tespit edilmesinde lenfatik haritalama büyük bir önem kazanmaktadır.

Aksilla tedavisinin, yaşam kalitesini olumsuz etkileyen psikolojik ve morbiditesi vardır. Potansiyel komplikasyonlar; yara enfeksiyonu, omuz ve üst ekstremite hareketlerinin kısıtlanması, duyu kaybı, ağrı, ödem ve brakial pleksopatidir

Aksiller lenf bezi diseksiyonu temiz yara olarak kabul edilmektedir. Ancak, bazı çalışmalarda, sıklığı %19'a ulaşan ve nedeni açıklanamayan enfeksiyon oranı bildirilmektedir. Bu enfeksiyonun avasküler cilt flepleri altındaki ölü boşluğa, lokal lenfatik dolaşımın bozulması sonucu lokal immün yetersizliği veya meme kanserine bağlı sistemik immün yetersizliğe bağlı olduğu düşünülmektedir. Aksiller diseksiyon sırasında sistemik antibiyotik kullanılması tartışmalıdır. Bir randomize prospektif klinik çalışmada, tek doz profilaktik sefalosporin kullanılması, hastaneye yatırmayı gerektiren ciddi enfeksiyon oranını %8'den %1'e düşürmüştür (10).

Aksilla tedavisi, sıklıkla ilgili taraftaki üst ekstremite morbiditesi ile birlikte dir. Bir klinik çalışmada komplikasyonlar sıklık sırasına şöyle sıralanmıştır; parestezi %70, ağrı %33, zayıflık %25, kol ödemi %10 ve omuz eklemi hareket kısıtlılığı %10 (7). Parestezi, interkostabrakial sinirin kesilmesine bağlıdır

Aksilla tedavisinin sık görülen ve oldukça ciddi bir komplikasyonu olan kol ödemidir, tedaviden sonra, herhangi bir dönemde görülebilir ve görülme sıklığı zamanla artar. Tedavi ile kol ödemi arasında geçen ortalama süre 18 aydır. Fiziksel ölçüm sonucu kol ödemi oranı %11-27 arasında verilmektedir. Ödemli kolda ağrı hareket kısıtlanması olabilir ve enfeksiyon riski artmıştır. Kol ödemi, hasta için oldukça stresli bir durum yaratır ve hastaya devamlı olarak meme kanseri olduğunu hatırlatır. Kol ödeminin kesin nedeni belli olmamakla birlikte, lenfatik akımın azalması ve yavaşlaması primer olarak sorumlu tutulmaktadır. Aksiller arter kan akımında görülen artış ise, sempatik vazomotor kontrolün kaybına bağlanmaktadır. Radyoterapi de, arteriyal ve venöz fonksiyonda bozulmaya, venöz akımda artışa neden olmaktadır. Hastanın yaşı (>60 yaş) ve vücut/yüzey indeksinin yüksek olması kol ödemi riskini arttırmaktadır.

Aksiller diseksiyon yapılması veya aksillaya radyoterapi uygulanması sonucu meydana gelen kol ödemi oranları birbirine yakındır. Kol ödemi oranı sadece radyoterapi ile %4-8.3, level I, II diseksiyon ile %4-7.5, level I, II, III diseksiyon + radyoterapi ile %37 kadardır (2). Bu nedenle, aksiller diseksiyona radyoterapi sadece aksillada 4 veya daha fazla lenf bezini tutulduğu yüksek riskli hastalarda eklenmelidir. Kol ödemi riski level I, II diseksiyona level III diseksiyon eklenmesiyle de artmaktadır. Kol ödemi önemli fonksiyonel ve kozmetik morbidite yanında lenfanjiyosarkom riskini de taşımaktadır. Ancak bu risk oldukça düşüktür.

Aksiller diseksiyonun belki de en ciddi komplikasyonu, brakial pleksopatidir. Bu sakat bırakıcı, kronik durum, aksillaya verilen radyoterapi sonucu ortaya çıkar. Sadece aksiller diseksiyon uygulanan hastalarda görülmez. 50 Gy'den fazla radyoterapi alanlarda görülme sıklığı %5.6 iken, 50Gy ve daha az radyoterapi alanlarda ise görülme sıklığı %1.3'dür. Tedaviden 10 ay ile 4 yıl sonra görülebilir. Ağrı, parestezi, uyuşukluk ve kuvvet kaybıyla kendini gösterir. Hafif formları kendiliğinden geçer, ancak ciddi durumlarda etkin bir tedavisi yoktur.

Mammografik olarak tespit edilen invaziv meme kanserinde aksillanın tutulum oranı yaklaşık %10'dur. Aksillası pozitif olan hastalarda adjuvan kemoterapi meme kanseri nüksünü %33 oranında azaltır. Non-palpabl meme kanseri olan ve aksillası pozitif hastalarda 10 yıllık yaşam süresi en az %70'dir. Adjuvan kemoterapi, geriye kalan %30'luk kaybedilen hasta grubunun 1/3'ünde (%10) kanser nüksünü önlemekte ve yaşam süresini %10 artırmaktadır. Buna göre aksillası pozitif olan non-palpabl meme kanserli bir hastada 10 yıllık yaşam süresini %10 artırmak için, 100 hastada aksiller diseksiyon yapmak gereklidir. Bu da önemli bir ekonomik yük getirmektedir.

Morrow tarafından yapılan bir çalışmada, aksiller diseksiyon ve radyoterapinin meme kanseri tedavi maliyetini en az iki katına çıkardığını göstermiştir (7). Aksiller diseksiyonun sadece patolojik olarak aksillası pozitif olan hastalara uygulanması önemli bir mali kazanç sağlayacaktır.

Non-palpabl meme kanseri olan hastalarda yapılacak olan sentinel lenf bezi biyopsisi, sadece pozitif olgularda aksiller diseksiyon yapılmasını sağlayacak ve buna bağlı morbidite ve maliyeti düşürecektir.

2.6. Meme Kanserinde Lenf Bezi Biyopsisi

Günümüzde cerrahi uygulamalar; sağlık sistemlerinin gereksinimleri, yaşam beklentisi, demografik ve teknolojik yeni gelişmelere bağlı olarak ciddi bir baskı altındadır. Bu baskı sonucu, geçtiğimiz yüzyılda meme kanserinin cerrahi tedavisinde önemli değişiklikler ortaya çıkmıştır. Daha az invaziv cerrahi girişimi ve da az sağlık harcamaları isteği, bilim adamları ve doktorları meme kanseri tanı ve tedavisi için daha farklı yöntemler bulmaya zorlamıştır. Buna paralel olarak, meme koruyucu girişim sıklığı da artmıştır. Ancak aksillanın cerrahi tedavisinde çok az değişiklik olmuştur. Sadece DCIS olgularında, aksilla pozitifliği %1'den az olduğu için, bunlarda aksiller diseksiyon yapılmamalıdır. Aksiller lenf adenektominin; tedavi edici, nüksten koruyucu ve prognostik değeri olduğu kabul edilmektedir. Aksiller diseksiyonun ortalama yaşam süresi üzerine az katkısı olduğu vurgulanmaktadır. Ancak, aksiller diseksiyon aksilladaki hastalığın lokal kontrolünü sağladığı gibi, evrelendirme ve prognoz tayininde de oldukça önemli bilgiler vermektedir (1). Devam eden geniş tabanlı randomize prospektif çalışmaların sonuçları, sentinel lenf bezi biyopsisinin standart aksiller diseksiyonun yerini alıp alamayacağı konusunda bize yardımcı olacaktır.

Sentinel lenf bezi biyopsisinde öğrenme eğrisinin sonuçlar üzerine büyük etkisi vardır. Bir çalışmada ayda altıdan fazla sentinel lenf bezi biyopsisi yapılan kliniklerde % 4 başarısızlık saptanırken, ayda ikiden fazla sentinel lenf bezi biyopsisi yapılan kliniklerde başarısızlık % 15-18 olarak saptanmıştır (11) Bugün için sentinel lenf bezi uygulanan her klinikte teknik yeterlilik sağlanana kadar Level I ve II aksiller diseksiyon yapılmalıdır. Tekniğin yeterli olduğu gösterildikten sonra sentinel lenf bezi tutulumuna göre aksiller diseksiyon yapılmalıdır. Sonuç olarak bu tekniğin uygulamasında cerrahın tecrübesi büyük önem taşımaktadır.

2.7. Lenfatik Haritalama Kavramı

Meme parankiminin belirli bölgelerinin özel bir lenfatik drenaj şekline sahip olması esasına dayandırılarak lenfatik haritalama kavramı meme kanserli uygulanmaktadır. Afferent lenfatik damarlar önce ilk noda buradan da efferent damarlarla diğer bezlere drene olmaktadır. Memenin değişik bölgeleri farklı lenf nodlarına ve rejional bölgelere drene olabilir. Örneğin üst dış kadran tümörleri aksillaya metastaz yaparken iç kadranlardakiler mamaryal gruba gidebilir. Bu farklılık tümörün lokalizasyonunu bağlı olabildiği gibi kişiden kişiye değişebilir. Bu nedenle örneğin üst dış kadrandaki aynı lokalizasyonda bulunan tümörlerde sentinel bezin lokalizasyonu aynı olmayabilir.

Bu Kavramda lenf yolu ile metastaz yapan habis tümörlerin başlangıçta sadece sentinel bez diye adlandırdığımız bir veya birkaç lenf bezine gitmesi esas alınır. Eğer metastaz varsa bu bez tümör hücrelerini içerecektir. Böylece sentinel bez uygun olarak ayırt edildiğinde rejional lenf metastazının olup olmadığı saptanabilir. Sentinel bez negatif olan hastalar klasik aksiller lenf adenektomiden ve dolayısı ile bunun morbiditesinden kurtulacaktır. Metastaz saptanan hastalara ise klasik aksiller lenf bezi diseksiyonu yapılacaktır.

2.8. Hasta Seçimi

Klinik olarak aksillası negatif ve T1, T2 palpabl veya occult primer meme kanserli hastalar bu teknik için uygundur. Ameliyat öncesi dönemde 'kor biyopsi' ile kanser tanısının konmuş olması tercih edilmelidir. Eğer aksillada şüpheli lenf bezi saptanırsa ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılarak metastaz olup olmadığı önceden araştırılmalıdır. Memeden aksillaya lenfatik akımı bozan veya ilk bezin ayırt edilmesini etkileyen bazı faktörler bu tekniğin uygulanmasını olumsuz etkileyebilir. Bu faktörler aşağıda gösterilmiştir.

- Lenfatik haritalama ve sentinel lenf bezi biyopsisi tekniğinin uygulanmadığı durumlar
- Büyük biyopsi kaviteleri veya segmental mastektomi defektleri
- Büyük (>5cm.) veya multifokal kanserler

- Daha önce geçirilmiş aksiller cerrahi, travma veya enfeksiyon
- Gebelik veya laktasyon

Bu şartlarda rutin Level I ve II aksiller diseksiyon yapılmalıdır. Hastaya daha önceki dönemlerde meme biyopsisi veya mammoplasti yapılmış olması bu tekniğin uygulamasını değiştirmez

2.9. Lenfatik Haritalama ve Sentinel Lenf Bezinin Biyopsi Tekniği

Tekniğin başarısı için kullanılan materyalin lenfatiklere kolayca taşınabilir olması son derece önemlidir. Teknikte çok hızlı değişiklikler olmaktadır ve lokalize edici ajan, enjeksiyondan cerrahi işleme kadar geçen süre, kullanılan materyalin miktarı ve meme enjeksiyonunun yeri uygulayıcıya göre değişiklikler gösterebilir.

2.10. Mavi Boya Tekniği

Mavi boya tekniğinde %1'lik izosulfan mavisi (lymhazurin ve ya Patent blue dye) veya metilen mavisi (methilen blau vısıt %1) kullanılmaktadır. Boya enjeksiyondan sonra seçici olarak lenf kanallarına geçer ve kanalı açık mavi renkte görünür hale getirir.

İzosulfan mavisinin %90'ı safra ile %10'u ise idrarla atılır. Hastanın idrar ve dışkı renginde değişmeye neden olur. Hastalar bu konuda uyarılmalıdırlar.

İzosulfan mavisinin %1.5 oranında, enjeksiyon yerinde, boyunda ve el ayaklarında alerjik döküntü yaptığı bildirilmektedir. Bu tip reaksiyonlarda hastaya damar yolu ile diphenhydramine verilmeli ve izlenmelidir. İlacın verilmesiyle hastalarda hipotansiyonda gelişebilir. Bu hastalarda tedavi için, düşük doz epinefrin, intravenöz sıvı replasmanı, diphenhydramine ve steroid gerekmiştir. Mavi boya ve sülfür kolloidin lokal anestezik ve diğer ilaçlarla karıştırılmaması da gerekmektedir (12).

Metilen mavisi (methilen blau vısıt %1) tanısal amaçlı yaygın olarak kullanılan bir ajandır. %1'lik solüsyonu sentinel lenf bezi biyopsisinde de

kullanılmaktadır. Kolay temin edilebilen ucuz bir ajandır. İsoşulfan mavi boyaya göre yan etkileri daha azdır. Fakat intradermal veya subkutan enjeksiyonlar sonucu yüzeysel ülserler, dermolizis, deri nekrozu yaptığı bildirilmiştir (13).

Mavi boyanın tümör etrafına veya eksizyonel biyopsi yapılanlarda kavite duvarına ve dört kadrana (üst, alt, iç ve dış) verilmesi tercih edilmektedir. İnsizyondan sonra aksillaya doğru birkaç dakika masaj yapılarak boyanın drenajı hızlandırılabilir. Dış kadrana tümörlerinde enjeksiyondan 5-7 dakika sonra, iç kadrana tümörlerinde ise enjeksiyondan 10 dakika sonra sentinel bez aranır. Aksilla kıl çizgisinin yaklaşık 1 cm altından transvers 2-3 cm'lik küçük bir kesi yapılır ve klavi-pektoral fasyaya ulaşılır ve bunun altındaki açık mavi lenf kanalı bulunur. Bu kanalın kesilmesi işlemi güçleştirir. Boyalı lenf kanalı, proksimal ve distale doğru izlenerek sentinel lenf bezine ulaşılır. Bazen birden fazla sentinel lenf bezi olabilir. Bu nedenle ilk sentinel bez bulunduktan sonra başka bir sentinel bezin olup olmadığı araştırılmalıdır.

2.11. Radyokolloid Tekniği

Üç farklı radyokolloid kullanılmaktadır. Kanada'da ve Amerika Birleşik Devletleri'nde sülfür kolloid, Avrupa'da mikrokolloidal albümin, Avustralya ve diğer bazı ülkelerde ise antimon sülfid kullanılmaktadır.

Mikrokolloidal albumin Teknesyum-99m olarak etiketlenir. Bazı araştırmacılar, radyoaktif maddeyi kanserin bulunduğu yerin üzerindeki derinin altına veya içine vermeyi önermektedirler.

Bu teknik ile 1-5 ml mikrokolloidal albumin ameliyattan 24 saat önce subdermal veya intradermal olarak verilir. C- tract device kullanılarak aksillada en fazla radyoaktivite gösteren lenf bezi veya bezlerini bulunarak çıkarılır. Bu uygulama ile başarı oranı yüksek olmasına rağmen yanlış negatiflik oranı %3-5 arasında bildirmektedir (7).

Antimon sülfid, sülfür kolloide benzer tarzda kullanılmaktadır. Radyoaktif madde tümör çevresine altı ayrı noktadan verilmektedir.

Teknesyum-99m sülfür kolloid, 0,450 mCi ile 1,0 mCi arasında dozlarda verilmektedir. Filtre edilmiş veya filtre edilmemiş sülfür kolloid serum fizyolojik

içerisinde sulandırılarak farklı kadrarlarda tümör çevresine veya biyopsi kavitesi duvarına verilmektedirler. Radyoizotop verildikten en az 2 saat sonra lenfosintigrafi yapılarak sentinel lenf bezi işaretlenir.

Ameliyat sırasında ise C-tract gamma el probu kullanılarak, radyoaktivitesi en fazla olan sentinel bezi yada bezleri bulunmaktadır. Sentinel lenf bezi, hastaların %90'unda level I'de, geri kalanlar ise level II'de lokalizedir. Çünkü meme kanserinde skip metastaz (level I'e uğramadan level II veya III'e atlama) riski oldukça azdır. Multisentrik bir çalışmada sentinel lenf bezi bulmadaki başarı oranı %83 ile %98 arasında verilmiştir. Ortalama yanlış negatiflik oranı ise %11,4'tür (14).

İdeal olarak 450 µCi filtre edilmiş sülfür kolloid cerrahi girişimden iki saat önce verilir. Bunu beş dakika kadar süren ve tümörden aksillaya doğru yapılan masaj izler. Böylece lenfatik akım hızlandırılmış olur. Hasta ameliyathaneye alınıp alan temizliğinden sonra, 5ml mavi boya tümör çevresine veya kavite duvarına 4 kadrardan verilir. Yine tümör çevresinden aksillaya doğru masaj yapılır. Steril kılıf geçirilen gamma prob, aksillada dolaştırılarak radyoaktivite ölçülür.

Sentinel lenf bezi diseksiyonu, sakın bir ortamda dikkatli ve yavaş bir diseksiyonla gerçekleştirilmelidir. Multidisipliner bir çalışma gereklidir. Yeni başlayan cerrahlar, deneyimli cerrahlar ile birlikte işlemi tekrar etmeli, nükleer tıp, radyoloji ve patoloji uzmanları ile birlikte çalışılmalıdır.

Küçük ve mavi bir lenf kanalının bulunması, iyi bir asistans ile görüntü alanı ve kansız bir çalışma ortamı sağlanması ile mümkündür. Diseksiyon ve kanama kontrolü için elektrokoter kullanılabilir. Eğer işlem lokal anestezi ile yapılıyor ise adrenalinli lokal anestetik madde kullanılmalıdır. Diseksiyon büyük bir titizlikle ve son derece küçük ve zarif aletlerle yapılmalıdır. Bulunan mavi kanal, proksimal ve distale doğru izlenerek maviye boyanmış lenf bezine ulaşılmalıdır. Mavi lenf kanalının kesilmesi, sentinel noda drenajı engelleyebilir ve işlem başarısız olabilir. Eğer radyokolloid de kullanılıyor ise işlem bununla tamamlanmalıdır. Mavi kanalın kesilmesi sonucu ortaya çıkan mavi boya da, ortamı boyayarak işlemi zorlaştırabilir.

2.12. Kombine Teknik

Bu yöntemde lenfatik haritalama için nükleer tıp ile ortak çalışmak gerekir. Radyoaktif materyalin (Teknesyum-99m sülfür kolloid) enjeksiyonu, bunun sentinel lenf bezinde tutulması ve bunun da gamma probe aracılığıyla bulunması esasına dayanır

Bu yöntem Albertini tarafından popularize edilmiştir Teknesyum-99m sülfür kolloid cerhinin başlamasından 2-4saat önce peritümöral alana enjekte edilmekte, isosulfan mavisi de cerrahi işlemin başlamasından 10-15 dakika önce aynı lokalizasyona uygulanmaktadır. Albertini bu yöntemle sentinel lenf bezininin saptanmasında %92 oranında bir başarı sağlamıştır. Aynı şekilde yapılan başka bir çalışmada Shons ve arkadaşları da %92 oranında başarı sağlamışlardır (çizelge) (7).

Çizelge 2.1. Meme kanserli hastalarda sentinel lenf bezinin tanımlanması (7).

Yöntem ve Araştırmacı	Kullanılan Madde	SLB'nin tanımlanma oranı %
Mavi Boya		
- Giuliano	İsosulfan mavisi	66 (114/174)
- Giuliano	İsosulfan mavisi	94 (100/107)
Gamma Probe		
- Krag	Filtre olmamış Tc99m sülfür kolloid	82 (18/22)
Mavi Boya ve Gamma Probe		
- Albertini	İsosulfan mavisi	
	Filtre olmuş Tc99m sülfür kolloid	92 (57/62)
- Shons	İsosulfan mavisi	
	Filtre olmuş Tc99m sülfür kolloid	92 (224/243)
Lenfaosintigrafi ve Gamma probe		
- Pijpers	Filtre olmuş Tc99m koloidal albumin	92 (34/17)
- Veronesi	Filtre olmuş Tc99m koloidal albumin	8 (160/163)

2.13. İnternal Mamaryal Lenf Bezinin Değerlendirilmesi Ve Tedavideki Yeri

Radyokolloid teknikle, internal mamaryal lenf bezi pozitifliği oranı %1 ile %6 arasında verilmektedir. Tüm iç kadrın ve santral meme kanserleri, preoperatif sintgrafi ile değerlendirilmelidir. Sentinel lenf bezi biyopsi sırasında, başta 2. ve 3 interkostal aralıktakiler olmak üzere internal mamaryal lenf bezlerinin değerlendirilmesi gerekir. Bunlar üzerinde radyoaktivite saptanması, eksizyonlarını gerektirir. Patolojik muayene pozitif ise radyoterapi yapılmalıdır. Parasternal bölgede interkostal kaslar arasında ve pariyetal plevra üzerinde lenf bezi özenle diseke edilerek, çıkarılmalıdır. Diseksiyon sırasında pnömotoraks gelişebilir. Şayet çıkarılması mümkün değilse postoperatif dönemde yapılacak sintgrafi ile işaretlenmeli ve radyoterapi uygulanmalıdır.

2.14. Sentinel Lenf Bezi Boyama Yöntemleri

Sentinel lenf bezi, histolojik olarak multiple kalıcı kesitlerde Hemotoksilen-eosine (H&E) kullanılarak tanımlanmaktadır. Krag ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada histopatolojik olarak kanıtlanmış aksilla metastazı olan meme kanserli 7 hastanın hepsinde en az bir adet sentinel lenf bezi saptanmıştır (15). Pijpers ve arkadaşları da 34 aksilla metastazı olan meme kanserli hastanın 11'inde sentinel lenf bezi saptamışlar ve yanlış negatif sonuca rastlamamışlardır (7). Yine Albertini ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 18 aksilla metastazı olan meme kanserli hastanın 18'inde de sentinel lenf bezi bulunmuş ve yanlış pozitif sonuca rastlanmamıştır (16). Bu çalışmalara bakıldığında aksiller metastazın saptanmasında sentinel lenf bezinin yeterliliği %100, sensitivitesi %100 ve spesifitesi %100 olarak görülmektedir. Ancak bu çalışmaların hasta sayıları son derece sınırlıdır. Veronesi ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada yeterlilik %98, sensitivite %95, spesifite %100 olarak bulunmuştur. Bu çalışmalar, sentinel lenf bezi negatif olan hastalara aksiller diseksiyonun yapılmasının gereksiz olduğunu bildirmektedirler (17). Tüm bu

çalışmalara rağmen H&E ile boyama yöntemi bazen yetersiz kalabilmektedir. Giuliano ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada çıkarılan aksiller lenf bezleri sitokeratin immün boyama yöntemiyle boyanmışlar ve 68 hastanın 26'sında mikrometastaz saptamışlardır. Bu 26 hastanın 11'inde H&E ile boyamalarda mikrometastazlar gösterilememiştir. Giuliano H&E boyama ve/veya sitokeratin ile immün boyama kullanarak yaptıkları bu çalışmada yeterliliği %96, sensitiviteyi %88 ve spesifiteyi %100 olarak bulmuşlardır (18).

Çizelge 2.2. Meme kanserinde metastazların saptanmasında sentinel lenf bezi (18)

Yöntem ve Araştırmacı	Hasta Sayısı	Yeterlilik %	Sensivite %	Spesifite %
H&E Boyama				
- Krag	18	100	100	100
- Albertini	57	100	100	100
- Pijpers	34	100	100	100
- Veronesi	160	98	95	100
H&E ve IHC Boya				
- Guliano	114	96	88	100
Frozen Kesitlerde H&E Boyama				
- Veronesi	107	83	64	100

2.15. Sentinel Lenf Bezinin Saptanmasında İnteroperatif Değerlendirme

Sentinel lenf bezinin intraoperatif olarak hızlı ve güvenilir bir şekilde değerlendirilmesi, cerrahın aksiller diseksiyon yapıp yapmaması konusunda karar vermesinde etkili olabilir. Veronesi ve arkadaşları sentinel lenf bezinin intraoperatif olarak frozen incelemesi ve kalıcı kesitlerle değerlendirildiği bir çalışma yapmışlar ve 107 hastanın 83'nde sonuçları doğru olarak bulmuşlardır. Bu çalışmada frozen kesitlerde yanlış negatif sonuç %17 olarak bulunmuş ve bu

hastaların hepsine aksiller diseksiyon yapılmıştır (17). Bu şekilde frozen kesitlerde yararın sınırlı olduğu gösterilmiştir. Ancak Veronesi ve arkadaşları, sitokeratinle immun boyama tekniği kullanarak uyguladıkları frozen kesitlerin güvenli şekilde sentinel lenf bezi saptanmasında kullanılabileceğini bildirmişlerdir

2.16. Sentinel Lenf Bezinde Mikrometastazların Saptanması

Lenf bezlerinde mikrometastaz, en büyük çapı 2 mm'den küçük olan metastaz odakları olarak tanımlanmaktadır. Mikrometastazların prognostik önemi tartışmalı olmasına rağmen bugün yapılan araştırmaların büyük bir bölümü bunları saptamaya yöneliktir. Günümüzde mikrometastazların saptanmasına yönelik olarak seri kesitler, immünohistokimyasal boyama yöntemleri ve RT-PCR analizleri kullanılmaktadır. Bu yöntemler, rutin histopatolojik değerlendirmelerle karşılaştırıldığında, meme kanserli hastalarda mikrometastazların saptanmasında sensitiviteyi arttırmışlardır. Birçok klinik çalışmada H&E ya da başka boyama yöntemleriyle mikrometastaz saptanan hastalarda aksiller metastaz saptanmayan hastalara oranla rekürrens arttığı ve sağ kalımın %10-20 oranında azaldığı gösterilmiştir (18).

Sitokeratin 19 (K19) veya polimorfik epitelial mürinin mRNA kor proteininin (MUCI), RT-PCR ile saptanmasının meme kanserli hastalarda aksiller mikrometastazların belirlenmesinde önemli olduğu saptanmıştır (19). Noguchi ve arkadaşları immünohistokimyasal olarak mikrometastazı pozitif olan 9 hastanın hepsini MUCI pozitif olarak saptarken, 41 immünohistokimyasal olarak negatif olan hastanın 6'sında MUCI pozitif olarak saptamışlardır (19). Bununla birlikte RT-PCR analizi, sentinel lenf bezinde saptanan malign hücreleri her zaman benign olanlardan ayıramamaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Haziran 2004 ile Haziran 2005 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Polikliniğine başvuran ve meme kanseri tanısı alan hastalar çalışmaya alındı. Palpe edilebilen T1 veya T2 tümörü olan veya klinik olarak occult primer meme kanserli ve klinik olarak aksiller lenf bezi metastazı olmayan, kadın hastalar, lenfatik haritalama ve sentinel lenf bezi biyopsisi için çalışmaya dahil edildi. Tanı, palpe edilen tümörler için kor biyopsi veya eksizyonel biyopsi, palpe edilemeyen tümörler için işaretli meme biyopsisi ile konuldu.

Memede veya aksillada lenfatik akımı etkileyebilecek aksillada palpe edilen klinik metastatik lenf bezi olan, geçirilmiş aksiller cerrahi hikayesi olan hastalar, meme radyoterapisi görmüş olan ve önceden kemoterapi görmüş hastalar çalışma için uygun olmadıklarından çalışmaya dahil edilmedi.

Tüm hastalar bu yöntem konusunda bilgilendirildi ve bu yöntemin uygulaması konusunda yazılı onay alındı. Her hasta için yaş, tümör lokalizasyonu, tümör boyutu, tümör tipi, sentinel lenf bezi sayısı, sentinel lenf bezinde metastaz varlığı, nonsentinel lenf bezlerinde metastaz varlığı, cerrahi tipi kaydedildi.

Sentinel lenf bezinin belirlenmesi için lokalize edici ajan olarak %1'lik metilen mavisi kullanıldı. Meme ve aksilla steril olarak hazırlandıktan sonra metilen mavisi steril şartlarda peritümöral dört kadrandan veya meme biyopsisi uygulandıysa kavite etrafına dört kadrandan (üst, alt, medial ve lateral) toplam 5 ml intraparakimal enjeksiyon uygulandı. Metilen mavisi enjeksiyonu takiben tümör etrafından aksillaya doğru yaklaşık beş dakika elle masaj yapıldı.

Modifiye radikal mastektomi yapılacak hastalarda aksiller diseksiyon sırasında mavi boya tutan lenf bezi veya bezleri ayrıca diseke edildi ve çıkarıldı.

Daha sonra aksiller diseksiyon tamamlandı. Meme koruyucu cerrahi yapılacak hastalarda ise ayrı kesiden yapılan aksiller diseksiyon sırasında aynı işlem yapıldı.

Çıkarılan sentinel lenf bezi, çıkarılan dokunun lenf bezi olup olmadığı, bu dokuda metastaz olup olmadığı açısından histopatolojik olarak incelendi. Histopatolojik incelemede standart H&E boyama ile değerlendirme yapıldı.

Sentinel lenf bezleri ve aksiller lenf bezi diseksiyon materyalleri metastaz açısından karşılaştırıldı.

4. BULGULAR

Haziran 2004 ile Haziran 2005 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalında primer meme kanseri tanısıyla opere edilen 32 kadın hasta çalışmaya alındı. 28 (%88) hastaya modifiye radikal mastektomi, 4 (%12) hastaya meme koruyucu cerrahi uygulandı. Hastaların ortalama yaşı 50 ± 12 (25-82) yaş idi. 32 hasta toplam 9 operatör tarafından opere edildi. Operatörlerin ameliyat sayıları 1-8 idi.

9 hasta sağ meme kanseri, 23 hasta sol meme kanseri tanısıyla opere edildi. 24 (%75) hastada meme kanseri üst dış kadranda idi. 5 (%16) hastada üst iç kadranda, 2 (%6) hastada alt iç kadranda, 1 (%3) hastada da santralde kanser saptandı.

Tanı amaçlı 9 (%28) hastaya kor biyopsi, 4 (%12,5) hastaya tel işaretli biyopsi, 4 hastaya (%12,5) frozen biyopsi, 15 (%47) hastaya eksizyonel biyopsi uygulandı.

Boya verilen 19 (%60) hastada tümör çıkarıldığı için boya kavite çevresine verildi. 13 (%40) hastada boya tümör çevresine verildi.

T evresine göre, 19 (%60) hasta T1, 12 hasta (%38) T2 ve 1 (%3) hasta T3 idi. N evresine göre 18 (%56) hasta N0, 6 (%19) hasta N1, 6 (%19) hasta N2 ve 2 (%6) hasta N3 idi.

4.1. Sentinel Lenf Bezi Biyopsisi Sonuçları

32 hastadan 2 (%6) hastada sentinel lenf bezi bulunamadı. Hastalardan 1-3 (ortalama 1,69) adet sentinel lenf bezi çıkarıldı.

Sentinel lenf bezi bulunan 30 hastanın 17 (%57)'sinde aksiller metastaz saptanmadı. Aksiller metastaz saptanan 13 hastanın 2'sinde sentinel lenf bezinde metastaz saptanmadı. Sentinel lenf bezi biyopsisi yapılan 30 hastada patoloji ile korelasyon 28 (%93) hastada vardı. Sentinel lenf bezinde metastaz olmadığı bulunan 2 hastada aksiller lenf bezi metastazı saptandı (Çizelge 4 1).

Çizelge 4.1. SLB biyopsisi sonuçları ile aksiller lenf bezi durumunun karşılaştırılması

		Aksiler Metastaz		
		Var	Yok	Toplam
Sentinel Lenf	Var	17	2	19
Bezi	Yok	0	11	11
Metastazı	Toplam	17	13	30

Çalışmada sensitivite % 85, spesifite % 100, pozitif belirleyici değer % 100, negatif belirleyici değer % 90 ve doğruluk % 93 olarak bulundu. (Çizelge 4.2)

Çizelge 4.2. Sensivite, Spesifite, Pozitif Belirleyici Değer (PBD), Negatif Belirleyici Değer (NBD) ve doğruluk oranları

	(n)	(%)
Sensivite	11/13	85
Spesifite	17/17	100
NBD	11/11	100
PBD	17/19	90
Doğruluk	28/30	93

Cerrahın tecrübesine göre sonuçlar değerlendirildiğinde toplam 5'ten az olgu yapan cerrahlar tarafından yapılan operasyonlarda 21 hastanın 2'sinde yanlış negatiflik saptandı. 5'ten fazla olguda cerrahlar tarafından yapılan operasyonlarda yanlış negatiflik saptanmadı. Fakat vaka sayısı ile yanlış negatiflik arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (Çizelge 4.3)

Şekil 4.3. Cerrahın tecrübesi ile SLB doğruluk arasındaki ilişkisi

Deney sayısı	Doğru	Yanlış	Toplam
25	19	2	21
25	9	0	9
	28	2	30

Üst dış kadrana yerleşen tümörlerde 24 hastanın 2'sinde yanlış negatiflik saptandı. Üst dış kadrana yerleşmeyen tümörlerde ise yanlış negatiflik bulunamadı. fakat tümörün yerleşim yerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. (Çizelge 4.4).

Şekil 4.4. Tümörün lokalizasyonu ile SLB doğruluk ilişkisi

Lokalizasyon	Doğru	Yanlış	Toplam
Üst kadrana	20	2	22
Alt kadrana	8	0	8
	28	2	30

Tanı amaçlı tümör eksize edilen 18 hastanın 1'inde ve eksize edilmeyen 12 hastanın 1'inde yanlış negatiflik saptandı. Tanı amaçlı eksizyon ile yanlış negatiflik arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. (Çizelge 4.5)

Şekil 4.5. Tümör eksizyonu ile SLB doğruluk arasındaki ilişkisi

Eksizyonu	Doğru	Yanlış	Toplam
Eksize edilen	17	1	18
Eksize edilmeyen	11	1	12
	28	2	30

Modifiye radikal mastektomi uygulanan 28 hastanın 2'sinde yanlış negatiflik saptanırken meme koruyucu cerrahi uygulanan hastalarda yanlış negatiflik saptanmadı. Cerrahi tipi ile yanlış negatiflik arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. (Çizelge 4.6)

Çizelge 4.6. Cerrahi tipi ile SLB doğruluk arasındaki ilişkisi.

Cerrahi tipi	Doğru	Yanlış	Toplam
MRM	26	2	28
MKC	2	0	2
	28	2	30

Tevresine göre T1 tümörlü 17 hastanın 1'inde yanlış negatiflik, T2 tümörlü 13 hastanın 1'inde yanlış negatiflik saptanırken T3 tümörlü hastaların hiç birinde yanlış negatiflik saptanmadı. Tümör çapı ile yanlış negatiflik arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. (Çizelge 4.7)

Çizelge 4.7. Tümör çapı ile SLB doğruluk arasındaki ilişkisi

Tümör çapı	Doğru	Yanlış	Toplam
T1	16	1	17
T2	11	1	12
T3	1	0	1
	28	2	30

Lenf bezi metastazi olan hastalardan N1 evresindeki 5 hastanın 1'inde yanlış negatiflik, N3 evresindeki 2 hastanın 1'inde yanlış negatiflik saptanırken N2 evresindeki 6 hastanın hiç birinde yanlış negatiflik saptanmadı. N evresi ile yanlış negatiflik arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. (Çizelge 4.8)

Çizelge 4.8. N evresi ile SLB doğruluk arasındaki ilişkisi

Patolojik N	Doğru	Yanlış	Toplam
N1	4	1	5
N2	6	0	6
N3	1	1	2
	11	2	13

Çıkarılan sentinel lenf bezi sayısına bakıldığında 1 adet sentinel lenf bezi çıkarılan 18 hastanın hiç birinde ve 3 adet sentinel lenf bezi çıkarılan 4 hastanın hiç birinde yanlış negatiflik saptanmazken, 2 adet sentinel lenf bezi çıkarılan 8 hastanın 2'sinde yanlış negatiflik saptandı. Çıkarılan sentinel lenf bezi ile yanlış negatiflik arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. (Çizelge 4.9)

Çizelge 4.9. Çıkarılan sentinel lenf bezi sayısı ile SLB doğruluk arasındaki ilişkisi

SLB sayısı	Doğru	Yanlış	Toplam
1	18	0	18
2	6	2	8
3	4	0	4
	28	2	30

5. TARTIŞMA

Lenfatik sistem kanser biyolojisinde önemli rol oynar. Bölgesel lenf bezlerinde yayılım, hastanın prognozunu önemli derecede etkiler. 1800'lü yıllarda Moynihan kanser tedavisi için bölgesel lenf bezlerinin çıkarılması gerektiğini bildirmiştir. Bu teori daha sonra Halsted tarafından invaziv meme kanserinin lenf bezlerine yayılımı gösterilerek desteklendi. Böylece kanser tedavisi, primer tümörün ve bölgesel lenf bezlerinin çıkarılması olarak kabul edildi. 1889 yılında Paget bölgesel lenf bezlerinde tutulum olmadan da uzak metastaz olabileceğini gösterdi. Bunun sonrasında çeşitli kanser tipleri için daha az radikal ameliyatlara yapılmaya başlanmıştır. Daha sonraları radikal mastektominin yerini modifiye radikal mastektomi yada meme koruyucu cerrahinin almasıyla beraber aksiller diseksiyon sorgulanmaya başlandı.

Sentinel lenf bezi bir tümörden lenfatik drenajı alan ilk lenf bezidir. Tümörden lenfatik yayılım ilk kez sentinel lenf bezine olacağı için sentinel lenf bezinde metastaz olup olmaması diğer bezlere olabilecek metastatik yayılım hakkında bilgi verir. Sentinel lenf bezinde metastaz varsa tümörün lenf bezlerine yayıldığından bahsedilebilir. Eğer sentinel lenf bezinde metastaz saptanmazsa tümörün lenfatik yayılımı olmadığı kabul edilir.

Sentinel lenf bezi kavramı geliştikten sonra radikal kanser cerrahisinde değişim başladı. Aksiller diseksiyonun bölgesel lenf bezlerinin metastazlarının değerlendirilmesinde ve hastalığın lokal kontrolünde tek seçenek olduğu kabul edilirken, bugün sentinel lenf bezinin lenf bezlerine tümör yayılımı hakkında bilgi verdiği kabul edilmiştir. Bazı yazarlar tarafından sentinel lenf bezinin selektif eksizyonunun, aksiller diseksiyona alternatif olabileceğini bildirilmiştir. Morton ve arkadaşların yaptıkları çalışmada sentinel lenf bezinin non-sentinel lenf bezlerinde tümör durumu ile ilgili bilgi verdiğini göstermişlerdir. 1992 de yaptıkları çalışmada malign melanomlu 194 hastalık çalışmalarında 42 lenf bezi metastazı saptanan hastanın 40'ında sentinel lenf bezini pozitif olarak saptamışlar. Sentinel lenf bezini bulma oranı % 95,2 ve yanlış negatiflik oranı % 4,8 olarak

bulmuşlardır (9). Daha sonra Giuliano ve arkadaşları memede ilk kez sentinel lenfadenektomi uygulamışlar 174 hastalık çalışmada 114 (%65,5) hastada sentinel lenf bezini bulmuşlar ve bunların 109 (%95,6)'sında sentinel lenf bezi aksiller tutulum hakkında doğru bilgiyi vermiştir (8) Sonraki çalışmalarda sentinel lenf bezi biyopsisinde deneyimin artmasıyla beraber yanlış negatifliğin % 0'a kadar düşürülebildiği gösterilmiştir (20).

Meme kanserinde aksiller lenf bezi metastazı varlığı en önemli prognostik faktördür. Aksilladaki pozitif lenf bezi sayısı ile sağ kalım ve lokal rekürrens arasında doğru orantı vardır. 10 yıllık sağ kalım aksiller metastaz saptanmayan hastalarda % 65; 1-3 lenf bezi pozitif hastalarda % 38; 4 veya daha fazla lenf bezi pozitif hastalarda % 13'tür. Yine 10 yıllık rekürrens oranı aksiller metastaz saptanmayan hastalarda % 20; 4'ten fazla lenf bezi pozitif olanlarda % 71; 13 veya daha fazla lenf bezi pozitif olan hastalarda % 87'dir (21). Bu nedenle meme kanseri tedavisinde aksiller bölgenin histopatolojik olarak değerlendirilmesi tedavi seçimi için çok önemlidir.

Meme kanserinin cerrahi tedavisinde aksiller diseksiyon standarttır. Aksiller diseksiyonun rutin olarak uygulamasının bir çok nedeni vardır. Bunlar;

1. Aksiller diseksiyon, aksiller bölgede lokal kontrol sağlar.
2. Prognoz tayininde önemlidir.
3. Sistemik tedavinin belirlenmesinde metastaz varlığı veya yokluğu önemlidir.
4. Metastaz saptanan hastalarda sağ kalımı artırır

Lenf bezi metastazı insidansı ductal karsinoma in situ da % 0-1, T1a'da %3-5, T1b'de % 6-17, T2'de %23-48, T3'te %29-64'tür. Aksiller diseksiyonun tüm avantajlarına rağmen, aksiller metastazı olmayan olgularda aksiller diseksiyon uygulanmasının bir faydası olmadığını gösterilmiştir (22).

Aksiller diseksiyon önemli bir morbidite sebebi olabilmektedir. Hastalarda lenfödem (%6-56), ağrı, uyuşukluk (%23), duyu kaybı (%73), omuz hareketlerinde kısıtlılık (%14), seroma, sinir ve aksiller damar yaralanması gibi komplikasyonlar gelişebilmektedir. Özellikle radyoterapi uygulanan hastalarda lenfödem oranı daha da artmaktadır (23)

Bugünkü klinik uygulamada meme kanseri tedavisi aksiller diseksiyonu içermektedir. Bu yaklaşım son yıllarda konservatif cerrahi, radyoterapi ve kemoterapinin daha yaygın kullanılmaya başlanması ve çalışmalardan olumlu sonuçlar alınması üzerine değişmeye başlamıştır. Daha minimal cerrahi prosedürlerin popülaritesi artmaya başlamıştır. Böyle bir ortamda sentinel lenf bezi biyopsisi ile daha minimal cerrahi yapılarak aksiller diseksiyondan kaçınılmak hedeflenmiştir. Bu şekilde aksiller metastazı olmayan hastalarda aksiller diseksiyon uygulanmayarak olası komplikasyonlardan kaçınılmış olunur.

Meme kanserinde aksiller yayılım genel olarak level I'den level III'e doğru olur. Skip metastaz oranı % 2-4'tür (24). İç kadrana yerleşen tümörlerde internal mamaryal lenf bezlerine yayılım olabilir. Bu durumlar yanlış negatiflik oranını artırır. Meme kanserinde sentinel lenf bezinin yanlış negatiflik oranı % 0-10'dur. Özellikle aksiller bölgeye yakın üst dış kadrana tümörlerinde ve daha önceden biyopsi yapılan hastalarda yanlış negatiflik olabilmektedir. Bizim çalışmamızda yanlış negatiflik oranı % 6,6 olarak saptandı. Çalışmamızda yanlış negatiflik saptanan 2 hastanın tümörü literatürle uyumlu olarak üst dış kadranda idi.

Veronesi arkadaşları radyokolloid maddeyle yaptıkları çalışmada 160 hastanın 156 (%95,6)'sında sentinel lenf bezi aksiller durumu doğru olarak göstermiştir (25). Boon Chua ve arkadaşları mavi boya ve radyokolloid kullandıkları çalışmada 547 hastayı değerlendirmişler ve % 88 hastada sentinel lenf bezi bulunmuş, % 92 hastada sentinel lenf bezi aksiller durumu göstermiştir (26). Martin ve arkadaşları 4117 hastayı değerlendirdikleri çalışmada % 97 hastada sentinel lenf bezinin, aksiller durumu doğru olarak gösterdiğini bulmuşlardır. Bu çalışmada üst dış kadrana tümörlerinde yanlış negatiflik diğer kadrana göre daha yüksek bulunmuştur (28). Buna karşın Hill ve arkadaşları tümör lokalizasyonun yanlış negatiflikle ilişkili olmadığını belirtmektedirler (27).

Çalışmalarda cerrahın tecrübesi arttıkça sentinel lenf bezini bulma oranının arttığı, yanlış negatiflik oranının azaldığı gösterilmiştir (26). Bizim çalışmamızdaki cerrahların olgu sayıları çok fazla olmadığı için olgu sayısı, 5 olgunun üstü ve altı olarak değerlendirildi. Olgu sayısı yanlış negatiflik

arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmasa da yanlış negatiflik saptanan iki hastada 5'ten az olgu yapan cerrahlar tarafından gerçekleştirildi Martin ve arkadaşları çalışmalarında 4 ve daha fazla olgu yapan cerrahların 4'ten daha az olgu yapan cerrahlara göre yanlış negatiflik oranlarının daha düşük olduğunu bildirmişlerdir (28). Cox ve arkadaşları ayda 3'den az olgu yapan cerrahların başarı oranını % 86 olarak bulmuş. Bu oranının ayda 3-6 olgu yapanlarda % 88'e, ayda 6'dan fazla olgu yapanlarda ise %97'e ulaştığını bildirmiştir (29).

Öğrenme aşamasında, öğrenme eğrisinin sabitlenmesi için yapılması gerekli olgu yazarlara göre değişiklik göstermektedir. Tafra ve arkadaşları, en az 30 olgudan sonra yanlış negatiflik oranının %5'in altına düşürülebileceğini bildirmektedir (30). ALMANAC çalışmasında SLB bulma oranının %90'dan fazla olması ve yanlış negatiflik oranının %5'den az olması için en az 40 olgu yapılması gerektiği belirtilmektedir (26). Öğrenme aşamasında sentinel lenf bezinde metastaz olup olmadığına bakılmaksızın rutin lenf bezi diseksiyonunun yapılması önerilmektedir (27). Çalışmamızda kliniğimizde ilk kez uygulanan bu prosedürde sentinel lenf bezi çıkarıldıktan sonra rutin Level I ve II aksiller diseksiyon uygulanmıştır. Ancak sentinel lenf bezini başarıyla bulma oranı % 90, yanlış negatiflik oranı <%5 olması durumunda aksiller diseksiyondan vazgeçilebileceği bildirilmektedir (31).

Sentinel lenf bezini bulmak için iki yöntem uygulanır. Birinci yöntemde izosulfan mavisi (lymphazurin %1) yada metilen mavisi (methylen blau vısıt %1) injeksiyonu uygulanır. Bu lenfatik yollarla sentinel lenf bezine gider. Eksplorasyonda sentinel lenf bezi mavi ile boyanmış olarak bulunur. Diğer yöntemde (lenfosintigrafi) ise nükleer tıp ile ortak çalışmak gerekir. Radyoaktif materyalin (Teknesyum-99m sülfür kolloid) injeksiyonu, bunun sentinel lenf bezinde tutulması ve bunun da gamma probe aracılığıyla bulunması esasına dayanır.

Meme kanserinde sentinel lenf bezi biyopsisinde boyama için mavi boya amacıyla sıklıkla izosulfan mavisi tercih edilmektedir. Fakat metilen mavisinin daha ucuz olması, daha kolay temin edilebilmesi ve daha az komplikasyonlara sebep olması gibi avantajları vardır. İzosulfan mavisi ile ilişkili % 0,6-2,5

oranında görülen eritem, perioral ödem ve ürtikerden anafilaksiye kadar gidebilen hipersensivite reaksiyonları bildirilmiştir (12). Bizim çalışmamızda metilen mavisine ait hiçbir yan etki gözlenmedi.

Metilen mavisi izosulfan mavisine alternatif olarak kullanılabilir. Simmons ve arkadaşları 112 hastada metilen mavisi kullanarak 104 (%92,8) hastada SLB doğru olarak bulunmuş ve bu %96,9 oranında aksiller durum hakkında doğru bilgi vermiştir (32). Bleesing ve arkadaşları 87 izosulfan mavi ve 12 metilen mavisi uyguladıkları hastaları karşılaştırmışlar. İzosulfan kullanılan 87 hastanın 86'sında ve metilen mavisi kullanılan 112 hastanın 111'inde SLB doğru olarak bulunmuştur. İzosulfan mavi ile doğruluk oranı % 88,5, metilen mavisi ile doğruluk % 92,7 olarak bulunmuştur (33). Simmons ve arkadaşları çalışmasında 30 hasta değerlendirilmiş ve sadece metilen mavisi ile % 90 doğruluk elde edilmiştir (34). Bizim çalışmamızda da sadece metilen mavisi kullanılarak literatür bilgileriyle uyumlu olarak % 94 hastada sentinel lenf bezi bulundu ve % 93 hastada aksiller durumu doğru olarak gösterdi.

Sentinel lenf bezi biyopsisinde sıklıkla peritümöral ve intraparenkimal olmak üzere, intradermal, subdermal ve subareolar enjeksiyonlar uygulanabilir. Internal mamaryal zinciri göstermek için peritümöral ya da periareolar enjeksiyon gerekebilir. Hatta daha yüksek pozitiflik için intradermal ve peritümöral enjeksiyon birlikte kullanılabilir. Peritümöral enjeksiyon şu an için standart uygulamadır (31). Fakat intradermal ve subdermal uygulamalarda başarı şansı daha yüksektir. Newman ve arkadaşları 200 olguluk çalışmasında intradermal uygulama ile % 100 başarı elde etmişler ve bu uygulamanın intraparenkimal injeksiyona göre daha başarılı olduğunu bildirmişlerdir (35). Subareolar enjeksiyon özellikle palpabl olmayan tümörlerde tercih edilmektedir. Klimberg ve arkadaşları subareolar enjeksiyonun peritümöral enjeksiyon kadar başarıyla uygulanabileceğini bildirmektedirler (36). Biz çalışmamızda metilen mavisinin olası dermal komplikasyonlarından kaçınmak ve teknik olarak öğrenme aşamasında daha kolay olduğu için peritümöral enjeksiyonu tercih ettik. Meme kanserli hastalarda uygulamadan sonra memeye masaj yapmanın lenfatik akımı artırarak daha fazla oranda sentinel lenf bezi bulunmasına yardımcı olacağı bildirilmiştir (20).

İki yöntemden biriyle uygulama yapılabileceği gibi bu yöntemler kombine halde de kullanılabilir. Bu şekilde daha iyi sonuçlar alınabilir. Radovanovic ve arkadaşları mavi boya kullanılan 50 hasta ile kombine yöntem kullandıkları 100 hastayı karşılaştırmışlar. Kombine grupta doğruluk anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (%83-%68) (37). Hill ve arkadaşları 500 hastayı kapsayan çalışmalarında sadece mavi boya kullandıklarında sentinel lenf bezini % 80 oranında, sadece radyokolloid kullandıklarında % 85 oranında ve kombine kullanımda ise % 93 oranında bulmuşlardır (27).

Sentinel lenf bezinin intraoperatif frozen section ile değerlendirilmesi cerrah ve hastaya zaman, maliyet ve sonraki operasyonlarda gelişebilecek ek komplikasyon risklerini azaltmak açısından fayda sağlar. Metastazları % 95'e varan oranlarda doğru tespit eder (38). Fakat intraoperatif değerlendirmede yanlış pozitiflik ve yanlış negatiflik oranı postoperatif değerlendirmeye göre daha yüksektir. Yine frozen sectionda mikrometastazları yakalama oranı çok düşüktür (%11) (39).

Sentinel lenf bezinin patoloğlar tarafından incelenmesi, lenf bezi diseksiyon materyallerinin incelenmesine göre daha çok bilgi verir. Çünkü sentinel lenf bezi biyopsisi ile bir veya iki lenf bezi çıkarılacağı için bunlar daha ince kesitler alınarak, immünohistokimyasal yöntemler veya PCR kullanılarak daha ayrıntılı incelenebilir. Bu sayede mikrometastazlar daha büyük oranda saptanabilir. Oysaki geniş lenf bezi diseksiyonlarında bir çok lenf bezi çıkarılacak ve tüm bezlerin immünohistokimyasal olarak incelenmesi pratik olarak zor olacaktır (39).

Postoperatif dönemde patolojik değerlendirme çok önemlidir. Çalışmalarda rutin Hematoksilen-eozin (H&E) ile histolojik inceleme yapıldığında, immunhistokimyasal boyanmaya göre daha az oranda pozitif sentinel lenf bezi gösterildiği saptanmıştır. Boon Chua ve arkadaşları immünohistokimyasal boyama kullandıkları hastalarda H&E kullanılanlara göre ek %5 metastaz saptadığını, yanlış negatiflik oranını %22'den %14'e düşürdüğünü bildirmişlerdir (26). Yine değerlendirilen kesit sayısı arttıkça pozitifliğin arttığı gösterilmiştir (40). Polimeraz zincir reaksiyonunun (PCR) geliştirilmesiyle birlikte bu yöntem sentinel lenf bezlerinin incelenmesinde de

kullanılmıştır. Bu sayede H&E ve immunoperoksidaz boyamaları ile negatif saptanan sentinel lenf bezlerinde % 21-65 oranında metastaz saptanmıştır. Biz çalışmamızda bir çok merkezde de rutin olarak kullanılan H&E ile patolojik değerlendirme uyguladık.

İnternal mamaryal lenf bezi tutulumu meme kanserli hastalarda % 18-33 oranında görülmektedir. Sıklıkla aksiller metastazla birlikte görülür. Hastaların % 2-11'inde sadece internal mamaryal lenf bezlerinde metastaz görülür. Özellikle iç kadranda yerleşen tümörlerde tutulum daha sıktır. İnternal mamaryal lenf bezi tutulumunun prognozu kötü yönde etkilediği saptanmıştır. Tedavi edilirse özellikle iç kadradaki tümörlerde metastaz oranı azaltılabilir.

Tam evreleme için internal mamaryal lenf bezlerinin de örneklenmesi gerekmektedir. Ama meme kanseri cerrahisinde bu rutin olarak yapılmamaktadır. Sentinel lenf bezi biyopsisi ile internal mamaryal lenf bezi örnekleme yapılarak hastalar doğru evrelendirilebilir ve uygun tedavi almaları sağlanabilir.

Küçük ve erken evre meme kanserinde sentinel lenf bezi biyopsisi genel olarak kabul gören bir yöntem iken yeni çalışmalarda büyük kanserlerde de yöntemin faydalı olacağı bildirilmiştir. Chung ve ark.'nın yaptığı çalışmada ≥ 5 cm invaziv meme kanserli 41 hastanın tümünde sentinel lenf bezi saptanmıştır. Hastaların 40'ında (% 98) sentinel lenf bezi aksiller durum hakkında doğru bilgi vermiştir. Yanlış negatiflik oranı % 3 olarak bulunmuştur (41).

Yapılan çalışmalarda sentinel lenf bezi biyopsisi yapılan hastalarda mikrometastaz (≤ 2 mm) daha yüksek oranda bulunmuştur. Bunun sebebi sentinel lenf bezlerinin daha ayrıntılı incelenebilmesidir. Bu da hastanın evrelemesinde değişikliğe yol açarak daha uygun tedavinin seçilmesinde etkilidir. Giuliano ve arkadaşları yaptığı çalışmada standart aksiller lenfadenektomi ve sentinel lenfadenektomi yapılan iki grup karşılaştırılmıştır. Standart aksiller diseksiyon yapılan grupta patolojik inceleme sonucu mikrometastaz % 10,3 oranında bulunurken, sentinel lenfadenektomi yapılan grupta mikrometastaz oranı % 38,2 olarak saptanmış ve bu da istatistiksel olarak anlamlı olarak bulunmuştur (42).

Neoadjuvan kemoterapi alan hastalarda lenfatik drenaj ve lenf bezi yapısında değişiklikler olmasına rağmen sentinel lenf bezi biyopsisinin böyle hastalarda da kullanılabilceği gösterilmiştir. Cohen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada neoadjuvan kemoterapi almış stage II ve III meme ca'lı 38 hasta değerlendirilmiş 31'inde (% 82) sentinel lenf bezi tespit edilmiş ve 28 (% 90) hastada aksiller tutulum hakkında doğru bilgi vermiştir (43)

Erkek meme kanserinde de en önemli prognostik faktör aksiller lenf bezi durumudur. Kadınlar gibi erkeklerde de sentinel lenf bezi biyopsisi kullanılabilir. Port ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 16 meme kanserli erkek hastada sentinel lenf bezi biyopsisi uygulanmıştır. Tüm hastalarda sentinel lenf bezi tespit edilmiş. Yalnız bir hastada sentinel lenf bezi biyopsisi başarısız olmuştur (44).

Geçirilmiş meme veya aksiller cerrahi genel olarak sentinel lenf bezi biyopsisi için kontrendikasyon sayılır. Fakat bazı çalışmalarda aksiller cerrahi yapılan hastalarda da sentinel lenf bezi biyopsisinin kullanılabilceği gösterilmiştir. Port ve ark.'nın yaptığı çalışmada daha önce aksiller cerrahi geçiren hastalar değerlendirilmiştir. Özellikle önceki operasyonda <10 lenf bezi çıkarılan hastalarda sentinel lenf bezinin % 87 oranında tespit edilebildiği bildirilmiştir (44)

SONUÇLAR

Meme cerrahisinde başlangıçtan beri uygulanan radikal yöntemler ile beklenen yaşam beklentisi yüksek morbidite ile elde edilmektedir. Buna karşın günümüzde gelinen noktada sentinel lenf bezi biyopsisi ile aksiler bölge haritalandırılması daha düşük morbidite ile yapılabilen ve elde edilen yaşam beklentisi istatistiklerde daha düşük morbidite ile klasik yöntemlerle eşdeğer çıkmaktadır. Bu iş ile uğraşanlar tarafından morbidite yanında ekonomik kayıplarında önemli ölçüde azalacağı savunulmaktadır. Birçok çalışmada sentinel lenf bezi % 90'dan fazla oranda başarı ile bulunabilmektedir ancak uzun dönem sonuçları henüz bilinmemektedir.

Haziran 2004 ile Haziran 2005 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalında primer meme kanseri tanısıyla opere edilen 32 kadın hasta çalışmaya alındı. Sentinel lenf bezi biyopsisi yapılan 30 hastada patoloji ile korelasyon 28 (%93) hastada vardı.

Sentinel lenf bezinin belirlenmesi için çoklukla gerekli boyama maddesi olarak izosulfan kullanılmaktadır. Ancak metilen mavisinin de tetkikte olumlu sonuç verebileceğini bildiren görüşler bulunmaktadır. Bizde bu prospektif çalışmamızda sentinel lenf bezini belirlemek için metilen mavisi kullandık.

Çalışma sonucunda yöntem ile ilgili olarak, sentisivite % 85, spesifite % 100, pozitif belirleyici değer % 90, negatif belirleyici değer %100 ve doğruluk % 93 olarak bulundu.

Anabilim dalımızda ilk kez yapılan bu çalışmanın sonuçları literatürle uyum göstermektedir. Kullandığımız yöntemle sentinel lenf bezini bulma oranımız % 94'tür. Bizim serimizde sentinel lenf bezi tutulumu aksiller metastazın varlığını % 93 hastada doğru olarak göstermiştir.

Aksiller diseksiyonun morbiditesini azaltacağı savunulan, pratikte uygulanmaya çalışılan bu yöntemin, günümüzdeki olumlu sonuçları ile ve ileriye yönelik çalışmalar sonunda elde edilecek başarı oranlarına göre erken evre meme kanserlerinde tedaviye farklı görüşler katarak olumlu bir kullanım alanı bulacağı görüşündeyiz

ÖZET

Belirgin morbiditeye sahip olduğu ve yaşam süresine katkısı tartışmalı olduğundan dolayı aksiller evreleme için, aksiller diseksiyon dışında uygun bir metot aranmaktadır. Öneriler rutin Level I, II ve III (total) aksiller diseksiyondan, aksiller evreleme yapmamaya doğru değişmektedir. Diğer bir yaklaşım ise daha az invaziv yöntemlerle doğru olarak aksiller lenf bezi metastazını tespit etmeye yöneliktir.

Meme kanserinde aksiller lenf bezi metastazı varlığı en önemli prognostik faktör olduğu için, bu bezlerin histopatolojik olarak doğru değerlendirilmesi adjuvan terapi seçimi açısından çok önemlidir. Vital mavi boyası ve/veya lenfosintigrafi kullanılarak yapılan lenfatik haritalama ile primer kanserden lenfatik drenajı alan ilk lenf bezi (sentinel lenf bezi) bulunabilir

Bu bezin ayrıntılı incelenmesi tüm aksillanın lenf metastaz durumunu gösterebilir. Sentinel lenf bezi biyopsisinin minimal morbidite ve yüksek doğruluk oranı ile yapılabildiği bir çok araştırmacı tarafından gösterilmiştir. Deneyimli cerrahlar tarafından yapıldığında % 90'dan fazla hastada tespit edilebilir ve aksiller lenf bezi tutulumu hakkında % 95'ten fazla doğrulukla bilgi verir.

Non-palpabl meme kanseri olan hastalar ile fizik muayenesinde aksilla da palpe edilebilir lenf bezi olmayan hastalara mavi boya ve/veya lenfosintigrafi ile sentinel lenf bezi biyopsisi yapılması, bu hastaların büyük bir kısmında aksilla diseksiyonu yapılmamasını sağlar ve buna bağlı morbidite ve ekonomik kayıplar ortadan kalkmış olur

Aksiller diseksiyon, klinik olarak aksillası negatif olan hastalarda yaşam avantajı sağlamasa bile, prognozun değerlendirilmesinde ve adjuvan tedavinin belirlenmesinde yardımcı olmaktadır. Bu nedenle, aksillası pozitif olan hastaların tespit edilmesinde lenfatik haritalama büyük bir önem kazanmaktadır.

Ancak şu da unutulmamalıdır ki, günümüzdeki çalışmaların sonuçları, bize sentinel bezin doğrulukla bulunabileceği ve aksiller lenf bezlerinin durumunu yansıttığını göstermektedir. Yalnız bu sonuçlara dayanarak tamamen aksiller lenf

bezi diseksiyonundan vazgeçmek şu an için mümkün görünmemektedir. Çünkü bu işlemin klinik uygulamaları yenidir ve uzun vadeli sonuçları yoktur. Ayrıca bu işlemin yapılması bir öğrenme periyodu gerektirmektedir. Doğruluğunun gösterilmesi her klinik için ayrıca yapılmalıdır

KAYNAKLAR

1. NIH consensus conference on the treatment of early stage breast cancer. JAMA 1991; 265:391-395.
2. Kissin MW, Querci della Rovere G, Easton D, Westbury G. Risk of lymphoedema following the treatment of breast cancer. Br J Surg 1986; 73:580-584.
3. Lin PC, Allison DC, Wainstock J, Miller KD, Dooley WC, Friedman N, Baker RR. Impact of axillary dissection on the therapy of breast cancer patients. J Clin Oncol 1993; 11:1356-1365.
4. Cabanes PA, Salmon RJ, Vilcoq JR, Durant JC, Fourquet A, Gautie C, Asselain B. Value of axillary dissection in addition to lumpectomy and radiotherapy in early breast cancer. Lancet 1992; 339:1245-1248
5. Fisher B, Redmond C, Fisher ER, Bauer M, Wolmark N, Wickersham L, deutsch M, Montague E, Margolose R, Foster R. Ten years results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. N Engl J Med 1995; 312:674-681.
6. Haffy BG, McKhann C, Beinfield M, Fischer D, Fischer JJ. Breast conservation therapy without axillary dissection: a rational treatment in selected patients. Arch Surg 1993;128:1315-1319.
7. Meme Hastalıkları (In): Lenfatik haritalama ve sentinel lenf bezi biyopsi tekniği. Uras C. (ed). Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. İstanbul. 2001; 428-434.
8. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenter JM. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. Ann Surg 1995; 220:391-401

9. Meme Kanseri (In): Erken evre meme kanserinde sentinel lenf bezi biyopsisi. Özmen V. (ed). Nobel Tıp Kitabevleri Ltd İstanbul. 2003; pp 197-209
- 10 Bold RJ, Mansfield PF, Berger DH. Prospective randomized double-blind study of prophylactics antibiotics in axillary lymph node dissection. *Am J Surg* 1998; 176:239-243.
11. Sener SF. Sentinel Lymphadenectomy for breast cancer. A standart of surgical care? *Cancer Practice* 2000; 8:195-196
12. Albo D, Jeffry D, Kelly K, Tom F, Eva S, Frederick C, Barry W, Merrick I, Henry M. Anaphylactic reactions to isosulfan blue dye during sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *The Am J of Surgery* 2001; 182:393-398.
13. Stradling B, Aranha G, Gabram S. Adverse skin lesions after methylene blue injections for sentinel lymph node localization. *The Am J of Surgery* 2002; 184:350-352.
14. Cox CE, Salud CJ, Harrinton MA. The role of selective sentinel lymph node dissection in breast cancer. *Surg Clin North Am* 2000; 80:1759-1776
15. Krag D, Weaver D, Ashikaga T. The sentinel node in breast cancer: a multicenter validation study. *N Engl j Med* 1998; 339:941-995.
16. Albertini JJ, Lyman GH, Cox C. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *JAMA* 1996; 276:1818-1822
17. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V. Sentinel node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinical negative lymph nodes. *Lancet* 1997; 349:1864-1867.
- 18 Meme Hastalıkları (In): Meme kanserinde sentinel lenf nodülü biyopsisi Hamamcıoğlu Ö (ed). Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. İstanbul. 2001; pp 439-442 .

19. Noguchi M, Isugawa K, Bando E, Kawahara F, Miwa K, Yokoyama K, Nakajima K, Tonami N. Sentinel lymph adenectomy in breast cancer; identification of sentinel lymph node and detection of metastases. *Breast Cancer Research and Treatment* 1999; 53:97-104.
20. Wong JH. A historical perspective on the development of intraoperative lymphatic mapping and selective lymphadenectomy. *Surg Clin North Am* 2000; 80(6):1675-82.
21. Cerrahinin İlkeleri, birinci baskı (Principles of Sugery, Seventh Edition, 1999, çevirisi), (In): Meme. Geçim İ.E. (ed). Antıp A.Ş. Ankara 1999; pp 545-611
22. Fisher B, Redmond C, Fisher ER, Bauer M, Wolmark N, Wickerham DL, Deutsch M, Montague E, Margolese R, Foster R. Ten-year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. *N Engl J Med* 1985; 14;312(11):674-81.
23. Schijven M.P, Vingerhoetst A.J.J.M, Rutten H.J.I, Nieuwenhuijzen G.A.P, Roumen R.M.H, Van Bussel M.E, Woogd A.C. Complasion of morbidity between axillary lymph node dissection and sentinel node biopsy. *EJSO* 2003; 29:341-350.
24. Veronesi U, Rilke F, Luini A, Sacchini V, Galimberti V, Campa I, Dei Bei E, Greco M, Magni A, Merson M, et al. Distribution of axillary node metastases by level of invasion. An analysis of 539 cases. *Cancer* 1987; 15:682-687.
25. Veronesi U, Paganelli V, Viale G, Zurrada S, Bedoni M, Costa A, de Cicco C, Geraghty J.G, Luini A, Sacchini V, Veronesi P. Sentinel node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet* 1997; 349:1864-67.

26. Chua B, Olivotto IA, Donald J.C, Hayashi A, Doris P.J, Turner L.J, Cuddington G.D, Davis N.L, Rusnak C.H. Outgames of sentinel node biopsy for breast cancer in British Columbia, 1996 to 2001. *The Am J of Surgery* 2003; 185:118-126.
27. Hill A, Tran K.N, Akhurst I, Yeung H, Yeh S.D.J, Rosen P.P, Borgen P.I, Cody H.S. Lessons learned from 500 cases of lymphatic mapping for breast cancer. *Annals of Surgery* 1999; 229: 528-535
28. Martin R.C.G, Chagpar A, Scoggins C.R, Edwards M.C, Hagendoorn L, Stromberg A.J, McMasters K. Clinicopathologic factors associated with false-negative sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Annals of Surgery* 2005; 241:1005-1015.
29. Cox C.E, Salud C.J, Cantor A, Bass S.S, Peltz E.S, Ebert M.D, Nguyen , Reintgen D.S. Learning curves for breast cancer sentinel lymph node mapping based on surgical volume analysis. *J Am Coll Surg* 2001: 593-600.
30. Tafra L, Lannin D.R, Swanson M.S, Eyk J.V, Verbanac K.M, Chua A.N, Ng P.C, Edwards M.Z, Haliday B.E, Henry A, Sommers L.M, Carman C.M, Molin M.R, Yurko J.E, Perry R.R, Williams R. Multicenter trial of sentinel lymph node biopsy for breast cancer using both technetium sulfur colloid and isosulfan blue dye. *Annals of Surgery* 2001; 233:51-59.
31. Allweis T.M, Badryyah M, Ad W.B, Cohen I, Freund H.R. Current controversies in sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *The Breast* 2003;12:163-171
32. Simmons R, Thevarajah S, Brennan M.B, Christos P, Osborne M. Methylene blue dye as an alternative to isosulfan blue dye for sentinel lymph node localization. *Annals of Surgical Oncology* 2002; 10:242-247.
33. Blessing W.D, Stolier A.J, Teng S.C, Bolton J.S, Fuhrman G.M. A comparison methylene blue and lymphazurin in breast cancer sentinel node mapping. *The Am J of Surgery* 2002; 184:341-345.

34. Simmons R.M, Smithe S.M, Osborne M.P. Metilen blue dye as an alternative to isosulfan blue dye for sentinel lymph node localization Breast J 2001; 7:181-183
35. Newman L.A. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in breast cancer patient: a comprehensive review of variations in performance and tehnique. The American College of Surgeons 2004; 199:808-818.
36. Klimberg V.S, Rubio I.I, Henry R, Cowan C, Colvert M, Korourian S Subareolar versus peritumoral injection for location of the sentinel lymph node. Annals of Surgery 1999; 229:860-865.
37. Radovanovic Z, Golubovic A, Plzak A, Stojiljkovic B, Radovanovic D. Blue dye versus combined blue dye-radioactive tracer technique in detection of sentinel lymph node in breast cancer. EJSO 2004; 30:913-917 .
38. Zurrida S, Mazzarol G, Galimberti V, Renne G, Bassi F, Iafrate F, Viale G. The problem of the accuracy of intraoperative examination of axillary sentinel nodes in breast cancer. Ann Surg Oncol 2001; 8(10):817-20
39. Treseler PA, Tauchi PS. Pathologic analysis of the sentinel lymph node. Surg Clin North Am 2000; 80(6):1695-719; Review.
40. Turner RR, Ollila DW, Krasne DL, Giuliano AE. Histopathologic validation of the sentinel lymph node hypothesis for breast carcinoma. Ann Surg. 1997; 226(3):271-6; discussion 276-8.
41. Chung MH, Ye W, Giuliano AE. Role for sentinel lymph node dissection in the management of large (> or = 5 cm) invasive breast cancer. Ann Surg Oncol 2001; 8(9):688-92
42. Giuliano AE, Dale PS, Turner RR, Morton DL, Evans SW, Krasne DL. Improved axillary staging of breast cancer with sentinel lymphadenectomy Ann Surg 1995; 222(3):394-9; discussion 399-401. Review.

43. Cohen LF, Breslin IM, Kuere HM, Ross MI, Hunt KK, Sahin AA. Identification and evaluation of axillary sentinel lymph nodes in patients with breast carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Am J Surg Pathol.* 2000; 24(9):1266-72.
44. Port ER, Fey JV, Cody HS 3rd, Borgen PI. Sentinel lymph node biopsy in patients with male breast carcinoma. *Cancer* 2001; 15:319-23