



T.C. BEZMÎÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

Genel Cerrahi Anabilim Dalı

**NEOADJUVAN TEDAVİ ALMIŞ MEME KANSERİ HASTALARINDA
AKSİLLER LENF NODU ÖRNEKLEMESİNDE
SÜPERPARAMANYETİK DEMİR OKSİT
İYONLARININ (SPIO) YERİ**

Dr. Merve Büşra Cengiz

(Uzmanlık Tezi)

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Yeliz Emine ERSOY

İstanbul, 2016



T.C. BEZMİÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

Genel Cerrahi Anabilim Dalı

**NEOADJUVAN TEDAVİ ALMIŞ MEME KANSERİ HASTALARINDA
AKSİLLER LENF NODU ÖRNEKLEMESİNDE
SÜPERPARAMANYETİK DEMİR OKSİT
İYONLARININ (SPIO) YERİ**

Dr. Merve Büşra Cengiz

(Uzmanlık Tezi)

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Yeliz Emine ERSOY

Bu araştırma Bezmialem Vakıf Üniversitesi Bilimsel Araştırma Birimi Tarafından
Desteklenmiştir.

İstanbul, 2016

BEYAN FORMU

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr. Merve Büşra Cengiz

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca her türlü bilgi ve tecrübelerini bizlere aktaran, maddi manevi her türlü desteğini çok yakından hissettiren, akademik anlamda yön veren başta Prof. Dr. Erhan Ayşan, Prof. Dr. Mahmut Müslümanoğlu olmak üzere çok değerli tüm hocalarıma ve tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Bu tezi hazırlarken yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Yeliz Emine Ersoy ve Dr. Ufuk Oğuz İdiz'e ayrıca teşekkür ederim.

Hayatımın her anında maddi manevi tüm desteğini hissettiğim, bu süreci tamamlamamda sonsuz katkısı olan aileme teşekkürlerimi sunarım.

Merve Büşra Cengiz

ÖZET

Meme kanserinde sentinel lenf nodu(SLN) tayininde altın standart olarak kullanılan yöntem mavi boya ve radyoizotopun kullanıldığı ikili tekniktir. Neoadjuvan kemoterapi (NAKT) sonrası, hastalarda SLN tespit oranları ikili yönteme rağmen daha düşük ve yanlış negatif oranları daha yüksektir. Çalışmamızda amaç SLN tespitinde izleyici olarak kullanılan süperparamanyetik demir oksitin iyonlarının (SPIO) NAKT gören meme kanserli hastalarda etkinliğinin standart teknik ile karşılaştırılmasıdır.

Haziran 2015-Aralık 2015 tarihleri arasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi Hastanesi Genel Cerrahi Bölümüne başvuran NAKT gören klinik olarak lenf nodu negative olarak değerlendirilen 20 meme kanseri hastasına sentinal lenf nodu biopsisi (SLNB) uygulanmıştır. SLN tayini manyetik teknik ve standart teknik uygulanarak yapıldı. Hastalara ameliyattan bir gün önce Tc99, intraoperatif olarak SPIO ve arkasından mavi boya enjekte edildi. Radyoaktif, mavi boya veya manyetik olarak işaretlenen tüm SLNları çıkarıldı. Çıkarılan lenf nodları, peroperatif bulgular ve patoloji sonuçları kaydedildi. Lenf nodu tespit oranları ve yöntemlerin uyumlulukları değerlendirildi. Toplam 82 lenf nodu çıkarıldı. SPIO ile SLN tespitinin radyoizotop ile tespitinden daha düşük olmadığı görüldü. SPIO nun sensitivitesi %100 olarak bulundu. Uyumlulukları ise mavi boyada %80.49, radyoizotopta %39 ve SPIO da %25.6 olarak bulundu.

Manyetik izleyici, radyasyon içermemesi, kahverengi boya ile boyaması ve prob yardımı ile lokalizasyon tayini yapabilmesi nedeniyle NAKT sonrası ikili teknik yerine kullanılabilecek daha kolay ve güvenli bir yöntemdir.

Anahtar kelimeler: Meme kanseri, neoadjuvan kemoterapi, sentinel lenf nodu, süperparamanyetik demir oksit

ABSTRACT

SUPERPARAMAGNETIC IRON OXIDE IN AXILLARY LYMPH NODE MAPPING AFTER NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY

The “gold standard” for detection of sentinel lymph nodes(SLN) for breast cancer is combined blue dye and radioisotopes. After neoadjuvant chemotherapy(NAC), SLN identification rate is low with dual tracer and the false negativity is increased in patients. The aim of this study is to compare the efficacy of superparamagnetic iron oxide (SPIO) as a tracer in SLN biopsy (SLNB) in breast cancer with standard techniques after NAC.

SLNB was performed in 20 clinically node negative breast cancer patients after NAC between June 2015- December 2015 who admitted to General Surgery Department of Bezmialem Vakif University Hospital. SLN localization was performed using both magnetic technique and the standard method. Patients were injected subareolar with Tc99 the day before the surgery and the SPIO was injected subareolar intraoperatively before the blue dye. SLN was excised if it was radioactive, magnetic or painted with blue dye. Number of lymph nodes, perioperative and pathological findings were recorded. Concordance and detection rates were calculated. Totally 82 lymph nodes were excised. Finding SLN with SPIO was not inferior to radioisotope. The sensitivity of SPIO was 100%. Concordance rate of %80.49 was greatest with blue dye, but with radioisotope and SPIO it was %39 and %25.6 respectively.

Magnetic tracer does not use radiation and provides both a color change (brown dye) and a handheld probe for node localization. So, it is safer and easier to use as a tracer instead of dual method, also after NAC.

Keywords: Breast cancer, neoadjuvant chemotherapy, sentinel lymph node, superparamagnetic iron oxide

İÇİNDEKİLER

KAPAK	
İÇ KAPAK	
BEYAN FORMU	
TEŞEKKÜR.....	v
ÖZET	vi
ABSTRACT.....	vii
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ.....	xii
RESİMLER DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Tarihçe	3
2.2. Meme Anatomisi.....	6
2.2.1. Arterleri	8
2.2.2. Venleri	10
2.2.3. Sinirleri	12
2.2.4. Lenfatik Sistemi.....	13
2.3. Aksilla.....	15
2.3.1. Sınırları.....	15
2.3.2. Aksilladaki anatomik yapılar	16
2.3.3. Aksiller lenf nodülleri	17
2.3.4. Aksiller fasya.....	19
2.3.5. Mammaria interna lenf yolu	20
2.3. Meme Kanseri Ve Lenf Nodları	20
2.4.1 Meme kanseri evrelemesinde lenf nodülleri	21
2.4.2. TNM sınıflamasında bölgesel lenf nodüllerinin değerlendirilmesi.....	26
2.4.3. Meme kanserinde prognozu belirlemede aksillanın rolü	27

2.4.4. Meme kanserli hastalarda aksillaya yaklaşıım	29
2.4.5. SLNB sonrası Aksiller lenf nodu diseksiyonu (ALND) endikasyonları	30
2.4.6. Aksiller diseksiyonun komplikasyonları	31
2.5 Sentinel Lenf Nodu Biopsisi	33
2.5.1. SLNB endikasyonları	34
2.5.2. SLNB kontrendikasyonları	35
2.5.3. SLN sayısı	35
2.5.4. SLNB için kullanılan yöntemler	36
3. GEREÇ VE YÖNTEM	51
4. BULGULAR	53
5. TARTIŞMA	58
6. KAYNAKÇA	68

SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

AJCC	: American Joint Committee on Cancer
ALND	: Aksiller Lenf Nodu Diseksiyonu
ASCO	: American Society of Clinical Oncology
Au	: Altın
BMI	: Vücut Kitle İndeksi
H&E	: Hematoksilen & Eosin
İHK	: İmmunohistokimyasal
İTH	: İzole Tümör Hücresi
İY	: İndosiyanin Yeşili
MKC	: Meme Koruyucu Cerrahi
MRI	: Manyetik Rezonans Görüntülemesi
MRM	: Modifiye Radikal Mastektomi
NAKT	: Neoadjuvan Kemoterapi Tedavisi
RT-PCR	: Reverse Transcriptase- Polymerase Chain Reaction
SLN	: Sentinal Lenf Nodu
SLNB	: Sentinal Lenf Nodu Biopsisi
SPIO	: Superparamanyetik Demir Oksitin
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences
Tc	: Teknesyum
TNM	: Tümör, Lenf nodu, Metastaz
VCS	: Vena Cava Superior

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Memenin Anatomisi (Iglehart JD, Smith BL. Diseases of the breast. In: Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL (eds). Sabiston Textbook of Surgery, 18th edition. Philadelphia, Pennsylvania: Saunders-Elsevier, 2008.)	7
Şekil 2: Memenin arterleri (Copyright © 2007 Lippincott Williams & Wilkins).....	9
Şekil 3: Memenin Venleri	11
Şekil 4: Memenin Sinirleri	12
Şekil 5: Memenin Lenfatikleri (Iglehart JD, Smith BL. Diseases of the breast. In: Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL (eds). Sabiston Textbook of Surgery, 18th edition. Philadelphia, Pennsylvania: Saunders-Elsevier, 2008.)	18
Şekil 6: TNM Lenf nodu evrelemesi. AJCC(American Joint Committee on Cancer), 7 th edition	26

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: AJCC'nin meme kanseri için yayınladığı TNM sınıflamasının yedinci versiyonunda(2010) klinik* N sınıflaması	22
Tablo 2: AJCC'nin meme kanseri için yayınladığı TNM sınıflamasının yedinci versiyonundaki patolojik* N sınıflaması (2010).....	25
Tablo 3: S:SPIO ile ölçülen değer. P: Patoloji sonucu; eğer pozitif ise 1, negatif ise 0 olarak belirtilmiştir.	54
Tablo 4: Metilen mavisi ile Lenfosintigrafinin birbirlerine göre değerlendirilmesi	55
Tablo 5: SPIO ile lenfosintigrafinin birbirlerine göre değerlendirilmesi	56
Tablo 6: Metilen mavisi ile SPIO nun birbirlerine göre değerlendirilmesi	56
Tablo 7: Aksilla örneklemesinde kullanılan üç yöntemin uyum ve anlamlılığı.....	57
Tablo 8: Üç yöntemin istatistiksel tanı ölçütleri.....	57

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1 Metalik olmayan penset, kelmp ve ekartörler	44
Resim 2:5 cc ye sulandırılan 2 cc Sienna® ve filtreli iğne	44
Resim 3: SPIO enjeksiyonu	45
Resim 4: Magnetometrenin(Sentimag®) kalibrasyonu yapılırken.....	45
Resim 5: Mavi boya ve SPIO ile boyanmış lenf nodu	46
Resim 6: Metalik olmayan aletler ile prob üzerinde değerlendirilen lenf nodu ve SPIO depolanmış lenf nodunu okuyan magnetometre	46
Resim 7: Solda metilen ve SPIO ile boyanmış, sağda sadece metilen ile boyanmış lenf nodları .	47

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Türkiye’de 2013 verileri dikkate alındığında, kadınlarda en sık görülen kanser %45,9 ile meme kanseridir. 2013 yılı içerisinde kadınlarda tanı konulan her 4 kanserden 1’i meme kanseridir. Ülkemizde meme kanseri tanısı alan kadınların %45’inin 50-69, %40’ının ise 25-49 yaş aralığında yer aldığı görülmektedir. Meme kanseri evreleri incelendiğinde, veri tabanında yer alan invaziv vakaların sadece %10,0’u ileri evrededir (1).

Amerika istatistiklerine bakıldığında ise meme kanseri 35-45 yaş arası kadınlarda en sık görülen ölüm nedenidir. Amerika’daki her 8 kadından 1’inde, yani yaklaşık %12’sinde hayatları boyunca invaziv meme kanseri gelişeceği öngörülmektedir. 2016 yılında 246,660 invaziv ve 61,000 noninvaziv (in situ) yeni meme kanseri vakası teşhis edilmesi beklenmektedir. 2016 yılında 40,450 kadın meme kanserinden öleceği öngörülmüştür. Bu sayı 1989 yılından beri düşme eğilimi göstermektedir (2). Bunun sebebi olarak görüntülemelerle erken teşhis, yeni tedavi seçenekleri ve taramanın önemi açısından halkın bilinçlenmesi sayılabilir.

Tüm dünyada ve ülkemizde özellikle son üç dekatta meme kanserinin öncelikle tanısında ve bunu izleyerek tedavisinde yaşanan ilerlemeler ile hastaların sağkalımlarına, ve hastalıksız yaşama sürelerine önemli katkılarda bulunulmuştur. Tedavi seçeneklerinin artması ve değişmesi ile meme kanseri sistemik bir hastalık olarak algılanmaya başlanıp, cerrahi tedaviye ek olarak “neo-adjuvan” ve “adjuvan” sistemik tedaviler gündeme gelmeye başlamıştır. Bu tedaviler daha çok lenf nodlarına ve çevre dokuya invazyon veya uzak metastaz gibi hastalığın yaygınlık derecesine ve hastanın yaşına bakılarak düzenlenmektedir. Altın standart olarak değerlendirilen cerrahi seçeneklerde ise zaman içinde radikal ameliyatlardan organ koruyucu ameliyatlara yönelim olmaktadır.

Meme kanserinde aksiller diseksiyon prognozu belirlemek ve evreleme amacı ile kullanılmaktadır. Aksillaya yönelik girişimler zaman içinde memeye uygulanan cerrahi girişimler gibi giderek daha kısıtlı hale gelmiştir. Aksiller lenfatik metastazı olmayan hastaları gereksiz

aksiller diseksiyondan ve diseksiyonun komplikasyonlarından korumak amacıyla, aksiller sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) tekniği uygulanmaya başlanmıştır. Sentinel lenf nodu biyopsisi, etkili bir şekilde primer tümörü drene eden ve en büyük olasılıkla tümör hücresi içeren ilk aksiller lenf nodunu gösterebilmeyi hedeflemektedir. Bu şekilde aksiller diseksiyona bağlı gelişen komplikasyonların daha aza indirilmesi planlanmaktadır.

Sentinel lenf nodu tespitinde yapılan çalışmalarda standart olarak kabul edilen mavi boya ve radyonüklid tedaviler artık standart teknikler olarak değeriendirilebilir. Aksilla cerrahisinde yanlış negatiflik oranını düşürmek için pek çok çalışma yapılmıştır ve yeni teknikler gündeme gelmektedir. Yapılan çalışmalarda, neoadjuvan tedavi alan hastalarda muhtemel lenfatik yollarda oluşan fibrozise bağlı olarak sentinel lenf nodu tespit oranının, neoadjuvan tedavi almayan hastalara kıyasla daha düşük olduğu saptanmıştır (3).

Çalışmamızda standart tedavi olarak kabul edilen yöntemlere alternatif olarak geliştirilen süperparamanyetik demir oksit iyonlarının(SPIO) neoadjuvan tedavi gören hastalarda sentinel lenf nodu tespitinde daha yararlı olup olmadığının gösterilmesi amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Tarihçe

Meme kanserinin tarihçesi milattan öncesine kadar dayanmaktadır. En eski kayıtlar Teb şehrinde (Mısır) 1862 yılında Edwin Smith tarafından bulunup okunan, Imhotep tarafından kayıt altına alınmış papirüslerdir ve M.Ö. 3000 yıllarına aittir (4). İlerleyen tarihlerde meme kanseri ile ilgili çeşitli kaynaklara ulaşılmıştır. Ancak aksiller bölge cerrahisinden bahsedilmemektedir. Tarihte ilk lenf nodlarının gündeme gelmesi MS. 100'lü yıllarda olmuştur.

Eski Yunan döneminde Büyük İskender tarafından MÖ. 330'da kurulmuş olan İskenderiye şehrinde ilk defa insan bedeni üzerinde anatomi çalışmalarının yapıldığı, bu şekilde cerrahinin gelişmesinin sağlandığı bir tıp okulu mevcuttu. Bu okulun yetiştirdiği en önemli cerrahlardan olan Leonides (MS. 100), tarihte ilk defa meme kanserini mastektomi ve aksiller küraj ile tedavi eden hekimdir (5).

16. yüzyılın başlarında yaşamış olan ve devrinin en büyük cerrahı olarak kabul edilen Ambrose Pare aksiller lenf nodlarının memedeki tümör nedeni ile büyüdüğünü fark ederek bunların çıkarılması gerektiğini belirtmiştir (4). Cervinius(1580) da aksiller lenf nodlarının çıkarılması gerekliliğini savunmuştur.

17. ve 18. yüzyıl Avrupa'sında memenin ve aksiller lenf nodlarının anatomisi ve ilişkisi anlaşılıp, lenf nodlarının kanser ameliyatları sırasında çıkarılması kabul görmüştür. Bu dönemlerde yaşamış olan Lorenz Heister (1683-1758) ve Le Dran (1685-1770) meme kanserinde lenfatiklerin çıkarılmasının önemini vurgulamıştır (6). Jean Louis Petit (1674-1750) ise memenin geniş eksizyon ile birlikte aksiller lenf nodlarının diseksiyonunun dikkatlice ve yeterince yapılmasını önererek meme cerrahisinin ilkelerini ortaya koymuştur (4,5,7). Ayrıca B. Perilhe ve R. Wiseman memeyi, aksiller lenf nodlarını ve pektoral kası birlikte çıkaran ilk cerrahlardır.

Ondokuzuncu yüzyıl onkolojik cerrahi açısından çok büyük ilerlemelerin olduğu bir dönemdir. Sappey (1885) meme lenfatiklerini net olarak tanımlamıştır. Moore, meme ve aksilla lenf nodlarının 'en bloc' çıkarılmasının hastalığın yaygınlaşmasını engelleyeceğini savunmuş, WM

Bank bu kuralı klinik olarak negatif aksiller lenf nodlarının her zaman çıkarılması gerektiğini savunarak her hastada uygulamıştır (8,9). 1875 yılında Volkmann meme lenfatiklerinin aksiller nodlar ve pektoral fasya ile olan ilişkisini tespit ettikten sonra aksiller diseksiyonu desteklemiştir (10). Lister (1837-1912) pektoral kası keserek aksillada daha iyi diseksiyonun yapılabileceğini göstermiştir.

Halsted (1852-1923) meme kanserin lokal bir hastalık olduğu ve lenfatikler yoluyla aksillaya yayıldığı varsayımına dayanan “Halstedian Hipotezi”ni ortaya atmıştır. Bundan hareket ederek 1882 yılında ilk radikal mastektomi ameliyatını yapmış, 1894 yılında ise 50’ye yakın bir seriyle bu ameliyat tekniğini ayrıntılı bir şekilde tarif ederek yayınlamıştır (11). Halsted’in bu yayınından on gün sonra Willy Meyer, New York Tıp Akademisi’nde yaptığı bir konuşmada aynı tekniği küçük pektoral kası da çıkararak uyguladığını, böylece aksiller diseksiyonun kolaylaştığını ve radikalleştğini açıklamış ve bu öneri Halsted tarafından da hemen benimsenerek klasik radikal mastektomi tekniği son şekline getirilmiştir (12). 1894 yılında Meyer ve Halsted radikal mastektomiyi tarif edip, bölgesel kontrol ve sürvi oranlarının bu yöntem ile daha iyi sonuçlara ulaştığını göstermişlerdir (13,14). Radikal mastektomi tekniği, WS Handley’in meme kanserinin lenf yolları içinden merkezden lenf nodlarına doğru, sentrifugal olarak ‘permeasyon’ yolu ile yayıldığı teorisi ile desteklenmiş ve Halsted’den sonra yaklaşık 80 yıl süre ile dünyanın hemen hemen her yerinde uygulanmıştır. Yirminci yüzyılın başlarında radikal mastektominin daha da genişletilerek uygulanması denenmiş ve birçok cerrah tarafından supraklavikuler, mamma interna ve mediastinal lenf nodu diseksiyonları uygulanmıştır. Ancak bu tür ameliyatların hastalara ciddi bir yarar sağlamadığı ve prognozu iyileştirmediği görülmüştür (4,5).

1948 yılında Londra Middlesex Hastanesi’nde çalışan Patey ve Dyson, Gray’in 1838 yılında yayınladığı ve büyük pektoral kasta lenfatiklerin bulunmadığı gerçeğini göz önünde bulundurarak bu kası yerinde bırakan, pektoralis minor kasını ve aksilla lenfatiklerini çıkaran modifiye radikal mastektomi ameliyatını önermişlerdir (15-17). Böylece radikal mastektominin neden olduğu büyük deformitelerin kısmen de olsa önüne geçilmiştir (4). Madden ve Auchincloss, hem pektoralis majör hem de pektoralis minörünü koruyarak yapılan modifiye radikal yaklaşımı savunmuşlardır. Bu yaklaşım level III aksiller lenf nodlarının diseksiyonunu sınırlamıştır (18,19). Wangensteen, supraklaviküler ve mediastinal lenf düğümlerini de çıkarmış ancak ameliyat

mortalitesinin yüksekliği (% 12,5) ve morbiditenin de kabul edilemeyecek kadar yüksek olması nedeniyle terk etmiştir (20,21).

Aksiller diseksiyon, meme kanserinin tedavisinde prognozu belirlemek ve evreleme amacı ile kullanılmaktadır. Cleveland'dan G. Crile, geniş cerrahi girişimlerin ölüm oranlarını azaltmadığını ileri sürerek sadece tümör ve aksiller lenf nodlarının çıkarılması esasına dayanan konservatif cerrahiye savunmuş ve uygulamıştır (5). Meme kanseri cerrahisinde yapılan çok sayıda randomize çalışma ile modifiye radikal mastektomi ile meme koruyucu cerrahiye ilave edilen radyotarepinin benzer sonuçlar sağladığının gösterilmesinden sonra aksillanın tedavisi de gözden geçirilmiştir. Giderek daha çok sayıda hastaya erken dönemde tanı konulması aksiller lenf nodu tutulumunu azaltmış ve rutin aksiller diseksiyonu tartışılır hale getirmiştir.

Minimal girişimsel ve tanısal yöntemler preoperatif aksiller evrelendirmeyi sağlayacaksa, tutulmuş lenf nodu bulunmayan hastalarda belki aksiller diseksiyondan kaçınılabılır düşüncesi ile sentinel lenf nodu biyopsisi tekniği geliştirilmiştir. Sentinel lenf nodu, tümörün lenfatik akımını alan ilk lenf nodu anlamına gelir. Sentinel lenf nodu biyopsisi, etkili bir şekilde primer tümörü drene eden büyük olasılıkla tümör hücresi içeren ilk aksiller lenf nodunu gösterebilmeyi hedeflemektedir. Bu gangliyonlara metastaz yapmamış olan vakalarda aksiller yayılım olmadığı ve morbiditeyi artıran aksiller kürajın bu hastalarda gereksiz olduğu bildirilmektedir (22,23). 1992 yılında Morton ve arkadaşları, melanomada izosulfan blue ile tarif ettikleri teknikle kullanılan sentinel lenf nodu biyopsisinin, bu tarihe kadar rutin olarak uygulanan aksiller diseksiyon yerine kullanılmasını önermişlerdir. Burada amaç; aksiller lenf nodları negatif olan hastaları gereksiz aksiller diseksiyondan ve yol açabildiği komplikasyonlardan korumaktır (24). Guiliano 1994'de meme kanserli hastalarda sentinel lenf nodu biopsisinin tekniğini ve sonuçlarını yayınlamıştır. Bu teknikle başarı oranı % 90'nın üzerindedir; yanlış negatiflik oranı ise % 1- 11 arasında değişmektedir (25). Bu tarihten sonra pek çok merkez sentinel lenf nodu biopsisi yapmaya başlamıştır. Günümüzde sentinel lenf nodu tayini ve lenfatik haritalama için mavi boya ve lenfosintigrafi ile gama prob başlıca iki ayrı yöntem olarak kullanılmaktadır.

Çok ciddi marjinal cerrahi prosedürlerden minimal cerrahi işlemlere geçişin olduğu cerrahi tarihinde gelecek yıllarda meme kanseri ve aksilla cerrahisinin gelişimini hep birlikte göreceğiz.

2.2.Meme Anatomisi

Anatomik gelişimini tamamlamış bir kadında meme bezi, ön göğüs duvarının yüzeysel pektoral fasyasının yüzeysel ve derin tabakaları arasında bulunur (26). Memenin toraks duvarına tutunduğu geniş tabanın sınırları, yukarıda ikinci kaburganın üst hizasından, aşağıda altıncı veya yedinci kaburganın alt hizasına, medialde sternum kenarından, lateralde orta aksiller çizgiye kadar uzanır. Meme tabanının 2/3'ü pektoralis major kasının, geri kalan 1/3'ü de serratus anterior kasının önündedir. Çok küçük bir parçası da eksternal oblik kas aponevrozu üstüne taşabilir (27).

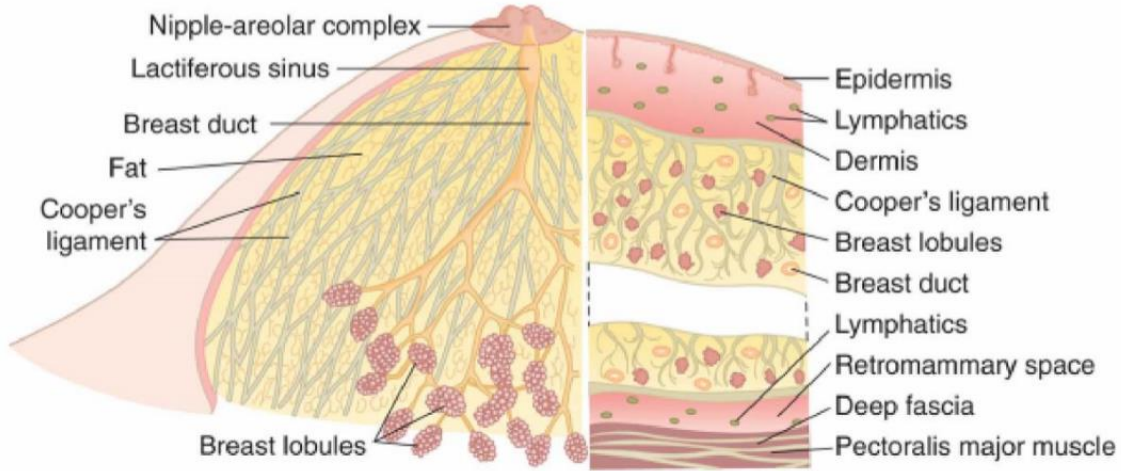
Memenin üst dış kadranı diğer kadrnlara nazaran çok daha fazla glandüler eleman içerdği için bu kadranda selim ve habis meme tümörleri daha sık görülür. Meme dokusunun koltuk altına doğru bir uzantısı vardır. Buna “Spence'nin aksiller kuyruğu” denilir. Bu yapı derin fasyayı “Langer deliği” olarak adlandırılan bir aralıktan geçerek aksillaya kadar uzanır.

Memede oluşan tüm fizyolojik olaylar aksiller kuyrukta da kendini gösterir. Memenin dikey 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 (28). Memenin çapları ve sınırları kadından kadına değişebileceği gibi aynı kadında da gebelik, emzirme, şişmanlama, zayıflama ve yaşlılık nedeniyle farklılık gösterebilir.

Memelerin hemen hemen orta bölümüne rastlayan kısmında meme başı ve areola bulunur. Bu bölge meme derisinden daha fazla pigment içerdğinden rengi koyudur. Rengin koyuluğu östrojen seviyesinin yükselmesi ile artar (29). Meme başlarında gelişmiş cilt papillaları ve yağ bezleri vardır. Kıl folikülü bulunmaz. Areolada ise kıl folikülleri, yağ bezleri ve aksesuar areolar bezler (Montgomery bezleri) bulunur. Montgomery bezleri areolada küçük kabartılar halinde görülürler.

Memede meme dokusundan çevreye doğru uzanan fibröz bantlar mevcuttur. İlk defa Sir Astley Cooper tarafından tarif edildiği için bu fasyal septalar Cooper ligamanları olarak isimlendirilmişlerdir (30). Bu ligamanlar yüzeyde; yüzeysel fasyanın yüzeysel tabakası ve cilde, derinde de yüzeysel fasyanın derin tabakasına ve pektoral fasyaya yapışıktır (31). Meme kanserinde hastalık ilerledikçe bu fibröz ligamanlarda kısalma ve anormal bir çekilme ortaya çıkar. Bu durum

özellikle meme kanserinin önemli bulgularından biridir ve meme cildi retraksiyonu olarak isimlendirilir.



Şekil 1: Memenin Anatomisi (Iglehart JD, Smith BL. Diseases of the breast. In: Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL (eds). Sabiston Textbook of Surgery, 18th edition. Philadelphia, Pennsylvania: Saunders-Elsevier, 2008.)

Gelişmiş meme; asinüsler, duktuslar, ve stromal elamanlardan oluşmuştur. Asinüsler memenin salgı yapan birimidir. İçleri küboid veya silendirik epitel ile döşelidir. Dışı ise bağ dokusu, kan ve lenf damarları ile sarıdır. Asinüsler bir araya gelerek lobülüsleri, lobülüsler de lobları oluşturur. Epitelyal parankim ise her biri ayrı bir salgı kanalı ile meme başına açılan 15-20 lobdan oluşur (26,29,32,33). Her lob da 20-40 kadar lobül içerir. Yani her duktus bir meme lobunu ve 20-40 kadar lobülü direne 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 görünümündedirler. 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 (34). 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 bir genişleme 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 mmdir (33).

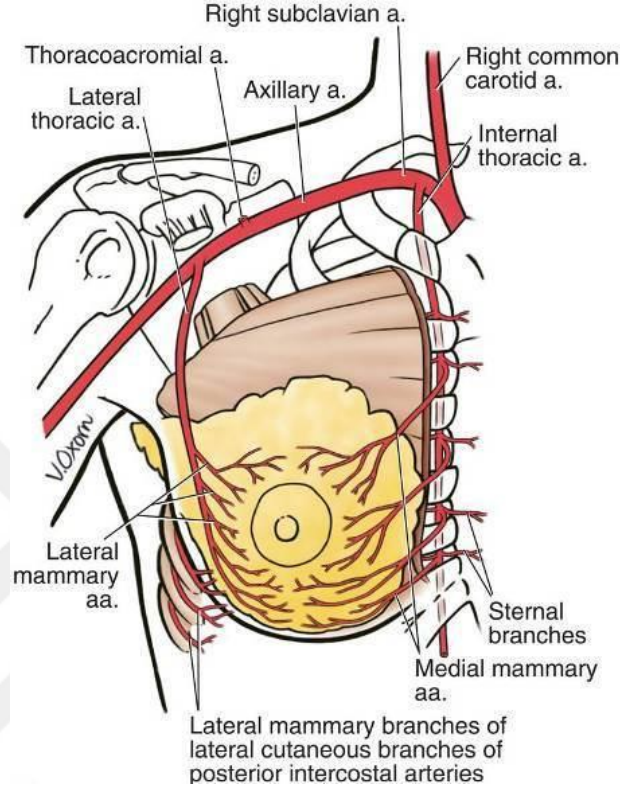
Erkeklerde ise meme dokusu yaşam boyunca gelişmemiş olarak kalır. Birkaç küçük duktustan oluşan rudimenter yapılar olup, biraz yağ dokusu içerirler. Lobül yapısı normalde gelişmez (35). Meme dairesel pigmentli bir alan olan areola ve merkezinden yükselen bir papilladan (meme başı) oluşur. Papilla mammaria kadınlıkine kıyasla daha küçüktür. Orta klavikular çizginin dış yanında, dördüncü interkostal aralıkta yer alır. Genellikle çıplak gözle herhangi bir bez dokusu ayırt edilemez. Böyle bir dokunun varlığı ancak yetişkin erkeklerde areolaya bitişik dokuda katılma ve gerginleşmeye olan eğilimle ortaya konabilir. Bu doku jinekomasti olarak adlandırılan durumda hipertrofiye olup çevredeki yağ dokusunun da artmasıyla kadınlıkine benzer bir meme görünümüne yol açabilir (36).

2.2.1. Arterleri

Meme kanlanması iyi olan ve bir çok kaynaktan beslenen bir organdır. Beslenmesini 3 ana arter sağlar (26,31,37).

1) İnternal torasik (internal mammary) arterin perforan dalları: Subklavian arterin bir dalı olan internal torasik arter, internal interkostal kasların arkasından sternumun lateral sınırı boyunca ilerler. Bu arterden çıkan perforan dallar (medial perforan arterler) ikinci, üçüncü ve dördüncü interkostal aralıktan interkostal kasları ve pektoralis majör kasını geçerek memenin medial yarısının ve bu bölge cildinin kanlanmasını sağlarlar (38). Memenin yaklaşık %60'ı (özellikle medial ve santral kısımları) internal mammarian arterin ön perforan dalları ile beslenir (32).

2) Posterior interkostal arterlerin lateral dalları: İkinci, üçüncü ve dördüncü interkostal aralıklarda posterior interkostal arterler mammarian dallarını verirler ve memenin lateral yarısının arteriyal beslenmesini sağlarlar. Bu damarlar laktasyon sırasında genişlerler. (38)



Şekil 2: Memenin arterleri (Copyright © 2007 Lippincott Williams & Wilkins)

3) Aksiller arterin dalları: Supreme torasik, torakoakromial ve lateral torasik arterler.

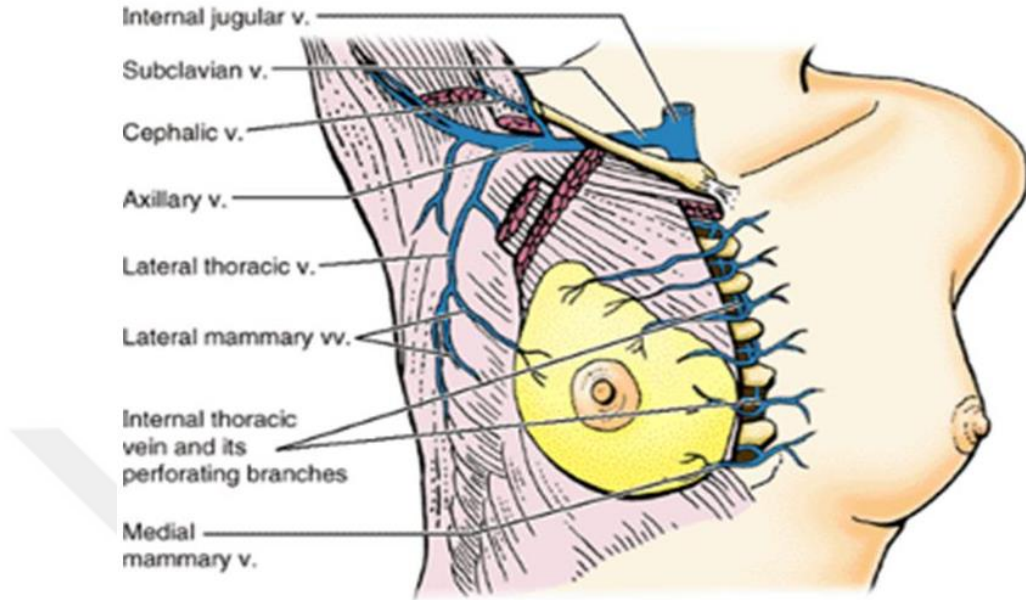
- Lateral torasik arter: Bu arter aksiller arterin ikinci kısmından çıkar ve memenin lateral kısmına ulaşır. Memenin yaklaşık % 30' u, özellikle üst ve dış kadrantlar lateral torasik arterden kan alır (32). Kadınlarda lateral torasik arter daha geniştir ve lateral mammary dallarını verir. Bunlar pektoralis majör kasının lateral sınırını çevreleyerek memeye ulaşırlar (38).
- Torakoakromial arter: Pektoralis minörün üst kenarı hizasında aksiller arterden çıkar. Bu arterin pektoral dalları da memenin kanlanmasında rol oynar.
- Supreme torasik arter: Aksiller arterin en üst torasik dalıdır. Genellikle göğüs duvarının kanlanmasını sağlar, ancak memeye giden dalları da mevcuttur.

Subskapuler arter aksiller arterin en büyük dalıdır. Lateral göğüs duvarında aşağıya doğru ilerlerken torakodorsal arter adını alır. Bu arter latissimus dorsi ve serratus kaslarını besler. Mastektomi esnasında bu arteriyel dallarda ve onlara eşlik eden venlerde bir kanama olursa bunun kontrol edilmesi çok zor olacaktır. Bundan dolayı bu bölgeye “kanlı köşe” ismi verilmiştir. Torakodorsal arter memenin kanlanmasıyla önemli bir rol oynamaz; ancak sıklıkla metastaz içeren santral ve skapular lenf nodülleri ile çok yakın ilişkileri olduğundan aksiller disseksiyon sırasında bu artere dikkat edilmelidir.

2.2.2. Venleri

Memenin venleri arterlerin dağılımına uymakta ve onlara eşlik etmektedir (39). Memenin yüzeysel ve derin olmak üzere iki ana venöz drenaj sistemi vardır. Yüzeysel venlerin kızıl ötesi ışık altında çekilen fotoğrafları incelenmiş, transvers ve longitudinal tip olmak üzere iki esas tip tarif edilmiştir (40). Meme venlerinin dağılımı ve özellikle yaptıkları anastomozlar metastatik karsinom embolilerinin de yolculuğunu, dolayısıyla da meme kanserinin en sık metastaz yaptığı uzak organları belirler (31,33). Göğüs duvarı ve memenin venöz drenajını sağlayan üç derin ven grubu vardır (33,41). Buna göre:

1. İnternal mamarian ven - İnnominate ven - VCS (Vena Kava Superior) – Akciğer Kapiller Ağı: Memenin medial yarısından kaynaklanan perforan dallar memeden kan taşıyan en büyük venlerdir. İnternal torasik vene, bu ven de brakiosefalik vene katılır.



Şekil 3: Memenin Venleri

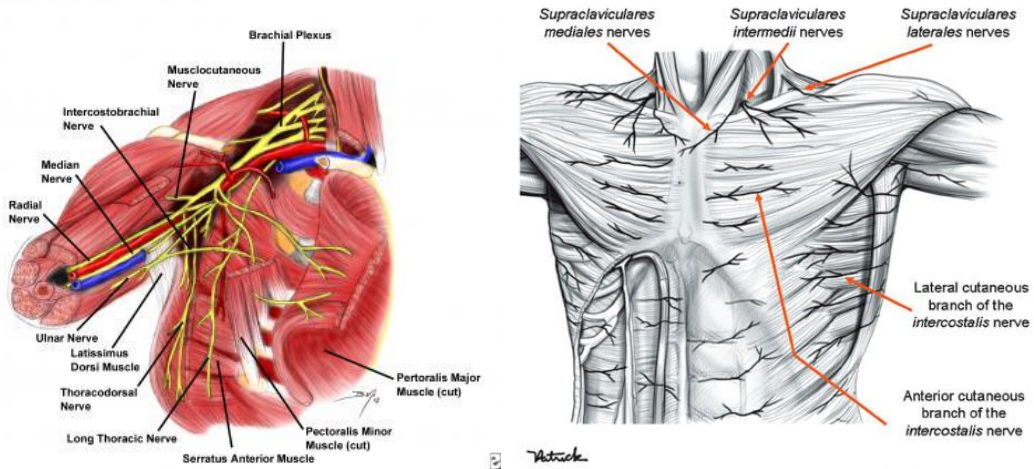
2. Aksiller ven - İnnominate ven - VCS - Akciğer kapiller ağı: Basilik ve brakial venler birleşerek aksiller veni oluştururlar. Aksiller arterin medialinde uzanan aksiller vene memeden bir ya da iki adet pectoral dal katılır. Aksiller ven birinci kostanın proksimalinde subklavian ven olarak devam eder.

3. İnterkostal venler - Azygos venleri - VCS - Akciğer Kapiller Ağı: İnterkostal venler posteriorda vertebraların venöz sistemi ile bağlantılıdır. Bu sistem azigos vene ve bu yolla brakiosefalik vene katılır. Anteriorda ise internal torasik venler yoluyla brakiosefalik ven ile bağlantı kurarlar.

İnterkostal venler - Vertebral venöz pleksuslar - Vertebra metastazları: Batson teorisine göre kaydedilen bu ilişki sonucunda; içinde kapakçık olmayan sistemde basıncın da düşük olması nedeniyle retrograd kan akımı kolayca oluşur. Böylece meme kanserindeki metastatik elemanlar vertebralarda retrograd olarak metastaza neden olabilirler. Bu da pulmoner metastaz yokken vertebra, kafatası, pelvis kemikleri ve merkezi sinir sistemine olan metastazları açıklar (41).

2.2.3. Sinirleri

Memenin duyuşal inervasyonu başlıca 2,3,4,5 ve 6. interkostal sinirler ile sağlanır (33,42). İkinci ve üçüncü interkostal sinirlerin kütanöz dalları memenin üst bölümünün duyuşunu sağlıyor olsa da, asıl duyu sinirleri dördüncü, beşinci ve altıncı interkostal sinir dallarıdır. Memenin üst bölümünde sınırlı bir alanın duyuşunu ise servikal pleksustan gelen dallar sağlar. Bunlar supraklavikuler sinirin anterior ve medial dallarıdır. Meme ve yüzeyindeki cilde sempatik sinir lifleri gönderen bu sinirlerin, eşlik eden damarlar vasıtasıyla kan akımı ve cildin ter bezlerinin sekretuar fonksiyonları üzerinde etkisi vardır. İnterkostal sinirlerin lateral dalları interkostal aralıktan geçerken serratus anterior kasından çıktıktan sonra anterior ve posterior dallara ayrılırlar. Ön dallar anterolateral toraks duvarının, lateral meme dalları olarak bilinen üçüncü, dördüncü, beşinci ve altıncı dallar ise memenin duyuşunu sağlarlar. İkinci interkostal sinirin lateral dalı anterior ve posterior dallara ayrılmadan geniş bir sinir olarak devam eder. İkinci interkostal sinirin lateral dalı interkostabrakial sinir olarak bilinir (33,41). Bu sinir, aksillanın cerrahi disseksiyonu sırasında aksilla tabanında görülebilir. Cerrahi sırasında bu sinir zarar görürse kolun üst iç kısmının ve aksilla tabanının duyuşu kaybolur. Bununla birlikte sıklıkla metastaz bulunan lenf nodlarından ayırmak ve korumaya çalışmak kanser cerrahisi açısından yanlıştır. İnterkostal sinirlerin anterior dalları sternumun lateral sınırında perforan damarlar ile birlikte interkostal aralıktan çıkarlar ve memenin medialinin duyuşunu sağlarlar.



Şekil 4: Memenin Sinirleri

Memenin sekretuar fonksiyonları esasen over ve hipofiz hormonlarının kontrolü altındadır.

2.2.4. Lenfatik Sistemi

Meme dokusunun içerisinde bulunan lenfatik ağ çok yaygın ve zengindir. Memenin lenfatik drenajı meme kanserinin asıl yayılma yolu olması nedeni ile meme anatomisinin en önemli kısmını oluşturur. Memenin kapiller lenfatik damarları, lenfatik akımın başlangıcını oluştururlar. Bu kapiller damarlar drene ettikleri dokularda kör olarak başlar ve aynı özellikteki diğer kapiller damarlar ile anastomoz yaparak lenfatik kanalları meydana getirirler. Bu kanallar içerisindeki lenf sıvısı pulsatil olarak tek yönlü hareket eder. Meme cildinde subepitelyal alanda yer alan valfsiz lenfatik kanallar, horizontal olarak karın ve ön duvarı cildinin lenfatikleri ile devamlılık gösterir. Memenin lenfatik sistemi meme derisine ve meme bezine olan 2 grup lenfatiklerden oluşur. Bunlar:

1. Yüzeyel lenfatikler (Deri lenfatikleri)

Meme glandının üzerindeki derinin lenfatikleridir. Meme embriyolojik olarak ektodermden köken alır. Memenin cildinde yer alan lenfatik kanallar, gövdenin tüm ön duvarının cildinde yer alan lenfatik kanalların bir komponentidir. Bu lenfatikler karşı memenin cilt lenfatikleri ile de ilişkilidir. Bütün bu lenfatik bağlantılar nedeniyle, umbilikus seviyesinin üzerinde kalan bölgedeki cildin lenfatik drenajı aksiller bölgeye doğrudur. Bu seviyenin altında kalan cildin lenfatikleri ise inguinal bölgeye drene olur.

Bu bölgede başlıca iki adet lenf ağı bulunmaktadır:

a) Subepitelyal veya papiller pleksus; Subepitelyal pleksusda kapak yoktur ve lenf akımı herhangi bir yönde olabilir.

b) Subdermal lenfatik pleksus; Subdermal pleksusda kapak mevcuttur ve akım tek yönlüdür.

Areolanın altında subareolar pleksus (Sappey pleksusu) bulunur. Özellikle meme kanseri cerrahisinde sentinel lenf gangliyonu konseptinin yerleşimi subareolar pleksusun lenfatik

işaretlemesindeki önemini artırmıştır. Areola ve çevresindeki cildin subepitelyal lenfatikleri, meme başı ve areola bölgesinin lenfatik akımını subareolar pleksusa taşırlar.

Memenin yüzeysel lenfatikleri esas olarak derin lenfatikler vasıtası ile aksiller lenf nodüllerine drene olurlar.

2. Derin lenfatikler (Parankimal lenfatikler)

Laktifer duktusların lenf damarları (periduktal lenfatikler) meme lobüllerinin civarında ince bir ağ oluştururlar. Bu ağdan çıkan bir çok toplayıcı lenfatik trunkus mevcuttur. Bu trunkusların yani memedeki lenfatik yayılımının esas yönü hakkında değişik görüşler ileri sürülmüştür. En son Halsel, lenfanjiografi ile meme içindeki lenfatiklerin sentrifugal olarak areolar bölgeden aksillaya doğru seyrettiğini göstermiştir (43). Bugün kabul edilen görüş meme içindeki lenf akımının derin subkutanöz ve intramammaryan lenfatik damarlardan sentrifugal olarak aksiller ve internal meme lenf nodüllerine doğru olduğudur.

Hultbarn ve arkadaşları meme içine radyoaktif altın (Au 198) enjeksiyonundan sonra lenf nodüllerinde radyoaktivite oranını tayin etmişler, memedeki lenfin yaklaşık % 97'sinin aksiller nodüllere ve % 3'ünün internal meme zincirine aktığı kanaatine varmışlardır (44).

Valfli olan bu lenfatik kanallar içerisindeki akım tek yönlü olup, ana vasküler yapılara 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 pleksustan başlar ve intraparakimal lenfatikler üzerinden aksiller veya parasternal internal mammaryen alana yönelir. Lenfatik akım aksiller alanda sırası ile Level I, II ve III lenf gangliyonları üzerinden gerçekleşir. Her türlü akım rotasında lenfatiklerin sonlanacağı en uç nokta, solda torasik duktus, sağda ise sağ lenfatik trunkustur. Ancak, bunların dışında iki aksesuar yol mevcuttur. Lenfatik akım bu yollar üzerinden direkt olarak Level III lenf gangliyonlarına drene olabilir.

- 1- Transpektoral yol: Memenin lenfatikleri pektoralis majör kasını penetre ederek pektoralis majör ve pektoralis minör kasları arasındaki lenf gangliyonlarına (Rotter grubu), buradan da Level I ve II'yi atlayarak Level III lenf gangliyonlarına drene olur.

- 2- Retropektoral yol: Retromammaryen bursa içerisindeki lenfatik kanallar pektoral fasya üzerindeki lenfatikler ile anastomoz yaparlar ve pektoralis majör kasını penetre ederek torakoakromial arter eşliğinde Level II grubu lenf gangliyonlarına ulaşırlar.

2.3. Aksilla

2.3.1. Sınırları

Toraks duvarı ile üst ekstremité arasındaki yüzleri birbirine eşit olmayan bir piramide benzetilebilir (33). Dört duvarı, bir tabanı ve apeksi vardır. Piramidin tepesinde yani apekte serviko-aksiler kanal adı verilen bir açıklık bulunmaktadır. Burası, boynun posterior bölgesi ile bağlantılıdır, anteriorda klavikula, posteriorda skapula, medialde birinci kosta ile sınırlı olup boyundan gelip kola giden damar ve sinirler bu kanaldan geçerler.

Piramid şeklindeki aksillanın tabanını, hemen cildin altında bulunan aksiller fasya yapar.

Aksillanın anterior duvarının cerrahi anatomi bakımından önemi büyüktür. Pektoralis major ve minör kasları ve bunların fasyaları bu duvarı oluşturur. Pektoralis minör kası kuvvetli bir fasya tabakası ile çevrelenmiştir. Kosto-korakoid fasya olarak isimlendirilen bu yapı aksillanın tam bir disseksiyonu için mutlaka kesilmelidir.

Aksiller boşluğun medial duvarı; kaburgalar, interkostal kaslar ve serratus anterior kası tarafından oluşturulur.

Lateral duvarı ise; humerus üzerindeki anterior ve posterior duvar kaslarının yapıştığı bölgeler arasındaki intertüberküler sulkus ile korakobrakial ve biceps kasları meydana getirir.

Aksillanın posterior duvarı ise; skapulanın anterior yüzeyinde yer alan subskapular kas ve daha az oranda teres majör ve latissimus dorsi kasları ile bunların tendonları tarafından oluşturulur. Latissimus dorsi kası yalnız aksiller boşluğun arka duvarının bir kısmını oluşturması bakımından değil, aynı zamanda ön kenarının mastektomide aksiller disseksiyonun sınırını göstermesi bakımından önemli bir yapıdır.

2.3.2. Aksilladaki anatomik yapılar

Aksilla üst ekstremiteye giden büyük damarları ve sinirleri içerir. Bunlar ve aksillanın içerdiği diğer yapılar gevşek bir bağ dokusu ile çevrelenmiştir. Damarlar ve sinirler aksiller kılıf adı verilen fasya tabakası içerisinde yer alırlar. Bu kılıf içinde aksiller arter ve ven ile brakial pleksus bulunur.

Aksiller arter aksilla içerisinde üç bölüme ayrılır:

- Birinci bölüm: Pectoralis minör kasının medialinde yer alır, birinci ve ikinci interkostal aralıklar üzerinde kalan toraks duvarı bölümünün kanlanmasını sağlayan supreme torasik dalını verir.
- İkinci bölüm: Pectoralis minör kasının posteriorundadır ve iki dalı vardır. Torakoakromial ve lateral torasik arter. Torakoakromial, akromial, klavikuler, deltoid ve pektoral dallarını verir. Lateral torasik arter ise pektoralis minör kasının lateral sınırından ve serratus anterior kasının yüzeysel sınırından geçer ve lateral mammaryen dallarını verir.
- Üçüncü bölüm: Pectoralis minör kasının lateralinde bulunur. Bu bölümde aksiller arterin üç dalı vardır. Anterior ve posterior sirkumfleks humeral arterler ve subskapular arter. Subskapular arter, sirkumfleks skapular ve torakodorsal dallarını verir.

Aksiller ven ve dalları arterleri izlerler. Deltoid ve pektoralis majör kasları arasındaki oluktan geçen sefalik ven klavipektoral fasyadan geçtikten sonra aksiller ven ile birleşir.

Brakial pleksusa ait elemanların meme ile fazla bir ilgileri yoktur. Aksilla içerisinde, aksiller arter ile brakial pleksusun çeşitli bölümleri yakın ilişki içindedir. Brakial pleksusun çoğu dalı pleksustan aksillada ayrılır. Özellikle ayrılan iki önemli yan daldan bahsedilmeli; serratus anterior kasına giden uzun torasik sinir (n.torasikus longus, Bell siniri) ve latissimus dorsi kasına giden torakodorsal sinir. Aksiller disseksiyon sırasında genelde skapular ve santral lenf nodlarından geçerek yol aldığı için korunması pek mümkün olmayan torakodorsal sinirin kesilmesi üst ekstremitenin internal rotasyon ve adduksiyonunda yetersizlik dışında ciddi bir sorun oluşturmaz. Serratus anterior kasına giden Bell siniri, aksillanın apeksinde, damar sinir demetinin arka tarafından brakial pleksustan ayrılır. Bu sinir aksiller disseksiyon esnasında dikkatli bir şekilde korunmalıdır. Sinirin kesilmesi serratus anterior kasının felcine ve “*scapula alata*” dediğimiz

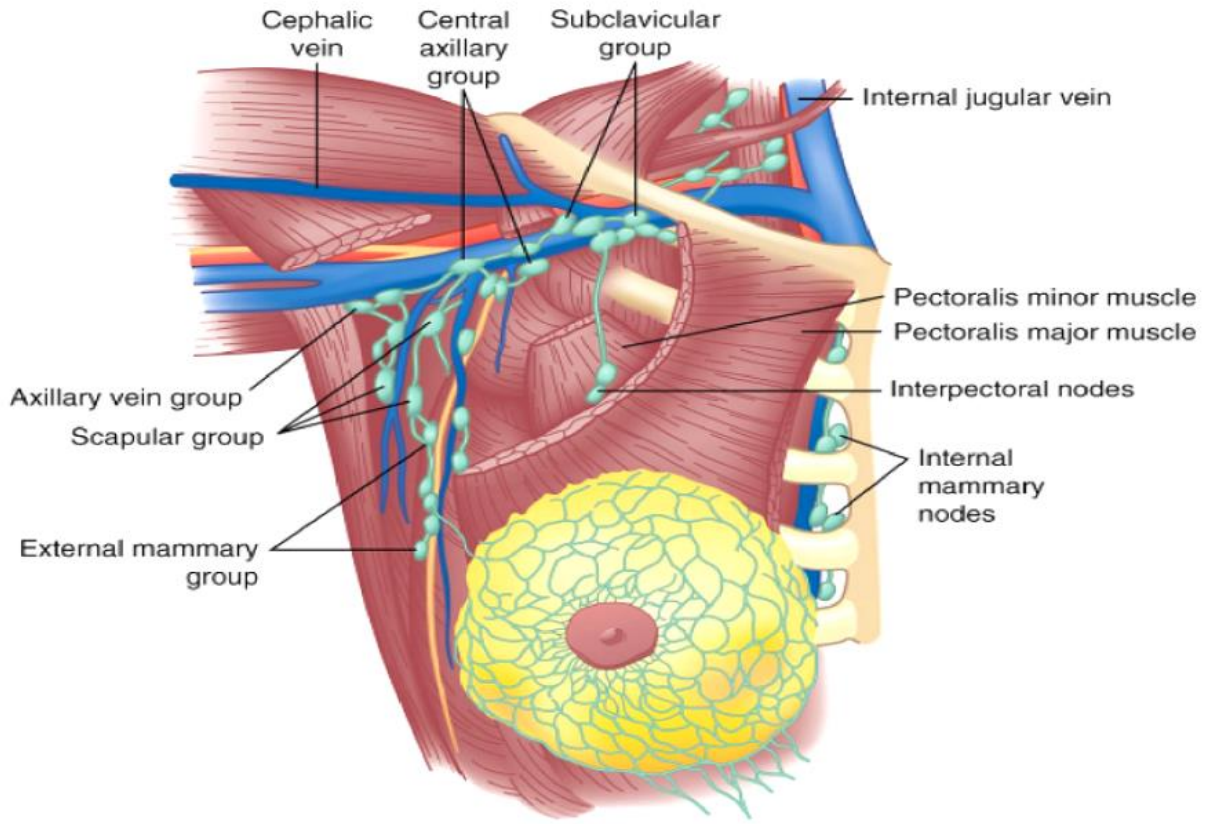
hastalarda omuz gücünde azalma ve kolun 90 derece üzerindeki abdüksiyonunda kısıtlılık durumunun ortaya çıkmasına neden olur (41).

2.3.3. Aksiller lenf nodülleri

Memenin lenfatik drenaj sisteminin izlediği primer yol aksiller lenf nodlarından geçer. Aksiller lenf nodülleri memeden gelen lenf akımının en önemli çıkış bölgesini oluşturur. Aksiller lenfatik sistem bir bütün oluşturmasına karşın, tarifi kolaylaştırmak ve meme kanserinin yayılma derecesini belirlemek amacıyla lenf nodülleri altı gruba ayrılarak incelenebilir (45).

1. Eksternal meme nodülleri (anterior ya da pektoral grup): 5-6 lenf nodundan oluşan bu grup pektoralis minör kasının alt sınırı boyunca lateral torasik damarlara yakın olarak yerleşim gösterir. Bu lenf nodları memenin lenfatik drenajının büyük bölümünü sağlar. Bu lenf nodüllerinden çıkan efferent lenfatikler büyük ölçüde santral lenf nodüllerine ve kısmen de subklavikuler lenf nodüllerine giderler.
2. Skapular nodüller (posterior veya subskapular grup): Skapulanın lateral sınırı boyunca, aksillanın posterior duvarında yerleşen ve 6-7 lenf nodundan oluşan bu grup, boyun, omuz ve gövdenin tenor kısmının lenfatik drenajını sağlar. Lenf buradan santral ve subklavikuler lenf nodlarına akar.
3. Santral nodüller: Bu grup 3-4 lenf nodundan oluşur. Genelde pektoralis minör kasının posteriorunda yer alır. Aksillanın merkezindeki oldukça büyük lenf nodülleridir. Cildin altında yerleşim gösterdiğinden en kolay palpe edilebilen nodüllerdir. Diğer gruplardan ve memeden direk olarak lenf akımı aldığı için metastazlar da en sık bu nodüllerde oluşur.
4. İnterpektoral (Rotter) nodüller: Bu nodül grubu 1-4 lenf nodülü içerir ve pektoralis major ve minör kasları arasında bulunur. Bu gruptan çıkan lenfatikler santral ve subklavikuler lenf nodlarına giderler (38).
5. Aksiller ven nodülleri (lateral grup): Bu nodüller aksiller venin distal kısmı boyunca aksiller venin medial ve posteriorunda yerleşim gösteren 4-6 adet lenf nodundan oluşur. Üst ekstremiteden gelen lenf drenajının büyük bölümü bu nodlara olur.

6. Subklavikuler nodüller (apikal grup): Pektoralis minör kasının üst sınırının posteriorundaki 6-12 adet lenf nodundan oluşan bu grup, aksiller venin mediali boyunca aksilla apeksine kadar uzanır. Bu nodlardan çıkan lenfatik damarlar birleşerek subklavian trunkusu oluştururlar. Haagensen'e göre subklavikuler lenf nodüllerinde metastaz varsa olgu 'inoperabl' dır ve radikal bir ameliyat yapmak mümkün değildir (31). Subklavikuler lenf nodüllerinden çıkan lenfatik damarlar arasında bağlantılar mevcuttur ve bunlar pleksus oluştururlar. Bu lenfatik pleksuslardan da bir veya daha fazla sayıda büyük lenfatik trunkus (Subklavikuler lenfatik trunkuslar) doğar.



Şekil 5: Memenin Lenfatikleri (Iglehart JD, Smith BL. Diseases of the breast. In: Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL (eds). Sabiston Textbook of Surgery, 18th edition. Philadelphia, Pennsylvania: Saunders-Elsevier, 2008.)

Aksiller lenf nodları, anatomik olarak, pektoralis minör kasına göre yerleşimlerine bakılarak üç gruba ayrılırlar:

- Level I: Pektoralis minör kasının alt sınırının lateralinde ya da inferiorunda yer alan lenf gangliyonlarını içerir. Bu gruba eksternal mammaryen, aksiller ven ve skapular lenf nodu grupları girer.
- Level II: Pektoralis minör kasının posteriorunda yerleşen lenf nodu grubu olup, bu grup santral ve bir kısım subklavikuler lenf nodu grubunu içerir.
- Level III: Pektoralis minör kasının üst sınırının superiorunda ve medialinde yer alan lenf nodu grubu, subklavikuler lenf nodu grubunu kapsarlar.

Toplam lenf nodlarının sayısı 20-35 arasında değişmektedir ve bunların % 60'ı Level I, % 20'si Level II, ve % 20'si Level III grubunda yerleşim göstermektedir (46).

2.3.4. Aksiller fasya

Pektoralis majör ve minör kasları ile bunların üzerindeki fasya aksillanın anterior duvarını meydana getirir. Bu fasyanın iki tabakası vardır:

- Superfisyel tabaka pektoral fasya adını alır.
- Klavikuladan aksilla tabanına uzanan derin tabakaya klavipektoral ya da kostokorakoid fasya adı verilir. Klavipektoral fasya, klavikula altındaki subklavius kasını ve pektoralis minör kasını içine alır. Klavipektoral fasyanın üst bölümü kostokorakoid membran olarak adlandırılır. Bu bölge aksillanın apikal bölgesi olup, Level III lenf gangliyonu bölgesinin ön kısmıdır. Sefalik ven, lateral pektoral sinir ve torakoakromial arterin dalları kostokorakoid membranı delip geçerler. Bundan sonra klavipektoral fasya yeniden iki yaprağa ayrılıp pektoralis minör kasını içine alır. Klavipektoral fasyanın bu bölümü Level II lenf nodu bölgesinin ön bölümünü oluşturur. Klavipektoral fasyanın alt kısmı, korakoaksiller fasya olarak adlandırılır. Bu fasya da Level I lenf nodu bölgesinin ön kısmıdır.

2.3.5. Mammaria interna lenf yolu

Mammaria interna lenf yolu diyafragmanın üst yüzünün ön kısmında bulunan ön preperikardial lenf nodüllerinden kaynağını alır (31).

Preperikardial lenf nodüllerine toplayıcı lenfatikler yoluyla aşağıdaki yerlerden lenf sıvısı gelir:

- a) Ligamentum falsiform yoluya karaciğerin ön-üst kısmından,
- b) Diyafragmanın ön kısmından,
- c) Rektus abdominis kasının üst kısmından,
- d) Rektus kılıfından,
- e) Meme glandının alt-iç kadranından.

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

2.3.Meme Kanseri Ve Lenf Nodları

Meme kanserinin bölgesel olarak en sık yayıldığı alanlar aksiller lenf nodarı, mamaria interna lenf nodları ve supraklavikular lenf nodu gruplarıdır. Bu bölgelerdeki tutulumların iyi bilinmesi ve belirlenmesi hem evreleme hem de tedavi yöntemlerinin planlanması açısından büyük önem taşımaktadır.

- **Aksiller Lenf Nodları:** Memenin lenfatik drenajının büyük bölümü aksiller lenf nodları aracılığıyla gerçekleşmektedir. Fizik muayenede palpe edilebilecek boyutlara ulaşmış meme tümörü bulunan olguların yaklaşık % 50'sinde aksiller lenf nodu tutulumunun da bulunduğu histolojik olarak belirlenmiştir. Aksilla metastazı olasılığı primer tümörün boyutu ile direkt olarak ilişkilidir. Primer tümör ne kadar büyükse, aksilla metastazı riski de o derece fazladır.

Fisher ve ark. (47) dış kadranlardaki tümörlerde aksilla metastazı oranını % 52, iç kadranlardaki ise % 39 olarak bildirmişlerdir. Bu durum iç taraftaki tümörlerin bir kısmının mamma interna lenf bezlerine metastaz yaptığı şeklinde yorumlanmaktadır.

- **Mammaria Interna Lenf Nodları:** Meme kanserinin metastaz yaptığı ikinci lenf nodu grubudur. Bu lenfatik zincir interkostal aralıkların ön uçlarında ve internal torasik arterin yanlarında yer almaktadır. Toraks içinde bulunmaları ve klinik belirti vermemeleri nedeniyle bu gruba olan metastazlar aksilladaki kadar kolay saptanamazlar .
- **Supraklavikuler Lenf Nodları:** Supraklavikuler lenf nodu metastazları, yaygın aksilla tutulumu ile birlikte seyretmektedir. Rutin supraklavikuler diseksiyon uygulanan bir hasta grubunda aksillası pozitif 125 olgunun 23'ünde (%18) supraklavikuler metastaz saptanmış, aksillası negatif 149 olgudan hiçbirinde supraklavikuler metastaz görülmemiştir (48).

Supraklavikuler metastazlar yaygın aksilla tutulumunu takiben ortaya çıkmakta ve prognozun kötü olduğunu göstermektedir. Bu nedenle supraklavikuler metastazlar (N3) olarak değerlendirilmektedir (49).

2.4.1 Meme kanseri evrelemesinde lenf nodülleri

Değerlendirmede The American Joint Committee on Cancer (AJCC)'ın yapmış olduğu tümör, lenf nodu, metastaz (TNM) sistemi kullanılmaktadır.

Meme kanserinde evreleme ya fizik muayene, biopsi ve görüntüleme yöntemleri ile yapılan klinik evrelemeyle veya test sonuçları ve cerrahi sonuçların değerlendirildiği patolojik evreleme ile yapılır.

TNM sınıflamasında;

T; Tümör boyutu ile deriye ve meme altındaki göğüs duvarına invazyon değerlendirilerek yapılır. 0 ile 4 arasında değer verilir. Yüksek değerler büyük tümör veya çevre dokuya yayılımı gösterir.

N; 0 ile 3 arasında değerler verilerek lenf nodlarına metastaz olup olmadığı, varsa kaç tane olduğu değerlendirilir.

M; 0 ile 1 arasında değerler verilerek uzak metastazın olup olmadığı değerlendirilir.

AJCC'nin meme kanseri için yayınladığı TNM sınıflamasının yedinci versiyonunda(2010)

klirik* N sınıflaması

Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor (örneğin önceden çıkarılmış)
N0	Bölgesel lenf nodlarında metastaz yok
N1	Aynı taraf düzey I ve II aksiller lenf nodlarında hareketli metastatik lenf nodları
N2	Aynı taraf düzey I ve II aksiller lenf nodlarında birbirine yapışık veya fiks lenf nodları; veya klinik olarak tespit edilmeyen aksiller lenf nodlarında metastaz olmaksızın klinik olarak tespit edilen internal mammaryan lenf nodlarında metastaz
N2a	Aynı taraf düzey I ve II aksiller lenf nodlarında birbirine yapışık, fiks veya diğer yapılara fiks olmuş lenf nodu metastazı
N2b	Klinik olarak tespit edilmeyen aksiller lenf nodlarında metastaz olmaksızın klinik olarak tespit edilen sadece internal mammaryan lenf nodlarında metastaz
N3	Aynı taraf düzey I ve II aksiller lenf nodlarında metastaz olsun ya da olmasın aynı taraf infraklavikuler lenf nodu metastazı (Düzyey III); veya klinik olarak aksiller lenf nodu metastazı ile birlikte klinik olarak tespit edilmiş aynı taraf internal mammaryan lenf nodlarında metastaz; veya aksiller ya da internal mammaryan lenf nodlarında metastaz olsun ya da olmasın aynı taraf supraklavikuler lenf nodlarında metastaz
N3a	Aynı taraf infraklavikuler lenf nodlarında metastaz
N3b	Aynı taraf aksiller ve internal mammaryan lenf nodlarında metastaz
N3c	Aynı taraf supraklavikuler lenf nodlarında metastaz

Tablo 1: AJCC'nin meme kanseri için yayınladığı TNM sınıflamasının yedinci versiyonunda(2010) klinik N sınıflaması*

* Klinik olarak tespit edilmiş dendiğinde, fizik muayene veya radyolojik olarak (lenfosintigrafi hariç) tespit edildiği ve yüksek malignite şüphesi veya ince iğne aspirasyon biyopsisi ile yapılan

sitolojik incelemeye dayanarak patolojik makrometastaz bulunduğu farzedilen durum tanımlanmaktadır.

AJCC'nin meme kanseri için yayınladığı TNM sınıflamasının yedinci versiyonundaki patolojik* N sınıflaması(2010)

pNx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor (örneğin önceden çıkarılmış)
pN0	Histolojik olarak lenf nodlarında metastaz yok ya da izole tümör hücresi (İTH) için ek tetkik yapılmadı
	Not: İTH 0,2 mm'den büyük olmayan tek tümör hücreleri veya küçük hücre kümeleri olarak tanımlanmaktadır. Genellikle immünohistokimyasal (İHK) veya moleküler yöntemlerle tespit edilir, fakat H&E(hemotoksilen&eosin) boyama ile de saptanabilir. İTH'nin olması malign aktivite olduğu anlamına gelmemektedir.
pN0 (i-)	Histolojik olarak lenf nodlarında metastaz yok, negatif İHK
pN0 (i+)	Bölgesel lenf nodlarında 0,2 mm'yi geçmeyen İHK veya H&E ile tespit edilmiş malign hücreler (İTH dahil)
pN0 (mol-)	Histolojik olarak lenf nodlarında metastaz yok, negatif moleküler tetkikler (RT-PCR)**
pN0 (mol+)	Histolojik olarak lenf nodlarında metastaz yok, pozitif moleküler tetkikler (RT-PCR)
pN1	Mikrometastaz, veya 1-3 aksiller lenf nodunda metastaz, ve/veya internal mammaryan lenf nodlarında klinik olarak tespit edilemeyen***, SLNB'de**** tespit edilen internal mammaryan lenf nodlarında metastaz
pN1mi	Mikrometastaz (> 0,2 mm ve/veya 200'den fazla hücre), fakat 2 mm'den büyük değil
pN1a	1-3 aksiller lenf nodunda metastaz, en az bir tanesi 2 mm'den büyük

	pN1b	İnternal mammaryan lenf nodlarında klinik olarak tespit edilemeyen SLNB ile saptanmış mikro veya makrometastaz
	pN1c	1-3 aksiller lenf nodunda metastaz ve internal mammaryan lenf nodlarında klinik olarak tespit edilemeyen fakat SLNB ile saptanan mikro veya makrometastaz
pN2		4-9 aksiller lenf nodunda metastaz veya aksiller lenf nodlarında metastaz olmaksızın klinik olarak tespit edilen***** internal mammaryan lenf nodlarında metastaz
	pN2a	4-9 aksiller lenf nodunda metastaz (en az birinde 2 mm'den daha büyük tümör varlığı)
	pN2b	Aksiller lenf nodunda metastaz olmaksızın klinik olarak tespit edilen internal mammaryan lenf nodunda metastaz
	pN3	10 veya daha fazla aksiller lenf nodunda metastaz; veya infraklavikuler lenf nodunda metastaz (Düzey III); veya bir ya da daha fazla düzey I, II aksiller lenf nodu metastazı varlığında aynı taraf internal mammaryan lenf nodlarında klinik olarak tespit edilen metastaz; veya klinik olarak tespit edilemeyen, SLNB ile saptanan internal mammaryan lenf nodunda mikro veya makrometastaz ve 3'den fazla aksiller lenf nodunda metastaz; veya aynı taraf supraklavikuler lenf nodlarında metastaz
	pN3a	10 ya da daha fazla aksiller lenf nodu metastazı (en az birinde 2 mm'den daha büyük tümör depoziti); veya infraklavikuler lenf nodu metastazı (Düzey III)
	pN3b	Bir ya da daha fazla aksiller lenf nodu metastazı varlığında aynı taraf internal mammaryan lenf nodlarında klinik olarak tespit edilebilen lenf nodu metastazı; veya klinik olarak tespit edilmeyen SLNB ile saptanan internal mammaryan lenf nodlarında mikro veya makrometastaz ve 3'den fazla aksiller lenf nodunda metastaz
	pN3c	Aynı taraf supraklavikuler lenf nodlarında metastaz

Tablo 2: AJCC'nin meme kanseri için yayınladığı TNM sınıflamasının yedinci versiyonundaki patolojik N sınıflaması (2010)*

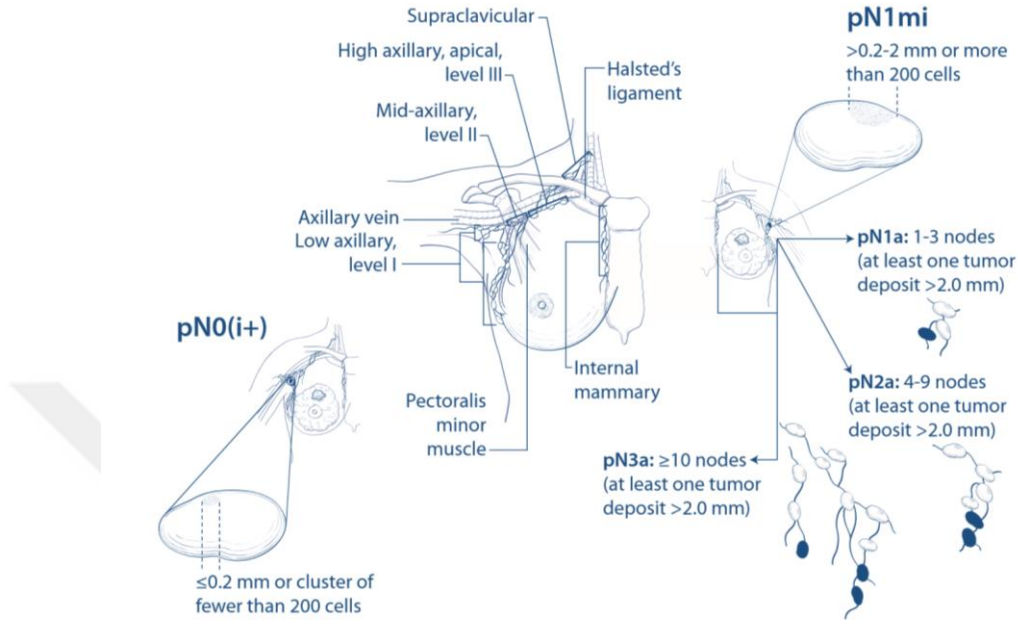
* Patolojik sınıflandırmanın temelinde sentinel lenf nodu diseksiyonu olsun veya olmasın aksiller lenf nodu diseksiyonu bulunmaktadır. Sınıflandırma aksiller lenf nodu diseksiyonu olmadan sadece sentinel lenf nodu biyopsisine dayanılarak yapıldı ise (sn) kısaltması kullanılır (örnek: pN0 (sn)).

**RT-PCR: reverse transcriptase/polymerase chain reaction.

***Klinik olarak tespit edilmeyen tanımı fizik muayene veya görüntüleme yöntemleri ile (lenfosintigrafi hariç) saptanamayan anlamında kullanılmıştır.

****SLNB: Sentinel lenf nodu biyopsisi

***** Klinik olarak tespit edilmiş dendiğinde, fizik muayene veya radyolojik olarak (lenfosintigrafi hariç) tespit edildiği ve yüksek malignite şüphesi veya ince iğne aspirasyon biyopsisi ile yapılan sitolojik incelemeye dayanarak patolojik makrometastaz bulunduğu farzedilen durum tanımlanmaktadır.



Şekil 6:TNM Lenf nodu evrelemesi. AJCC(American Joint Committee on Cancer), 7th edition

2.4.2. TNM sınıflamasında bölgesel lenf nodüllerinin değerlendirilmesi

Evrelendirme için bölgesel lenf nodlarının değerlendirilmesi önemlidir. İnvaziv kanserli hastalarda tutulan aksiller lenf nodu sayısı sağkalımdaki en önemli prognostik belirleyicidir. 10 yıllık sağ kalım oranı aksiller lenf nodu tutulumu negatif olgularda %65 iken, 4 ya da daha fazla lenf düğümü tutulumu olan olgularda %15'tir. Ayrıca Level III'te çapı 2cm'den daha büyük metastatik lenf nodunun olması prognozu daha kötü hale getirmektedir.

Eskiden komplet aksiller disseksiyon amacıyla Level I,II ve III lenf nodlarının tamamı çıkarılmaya çalışılırken günümüzde artık bunun gereksiz olduğu ve tüm seviyelerden toplam on adet lenf nodunun çıkarılmasının yeterli olduğu düşünülmektedir.

Artık baştan komplet aksiller disseksiyon yapmak yerine mavi boya ya da gama prob kullanılarak yapılan sentinel lenf nodu haritalaması ve buna göre komplet aksiller disseksiyon yapıp yapmama kararının alınması klinik kullanıma girmiştir. Böylece bu girişimin yaratabileceği morbiditeden hastayı sakınmak açısından da klinik kullanıma girmiştir.

2.4.3. Meme kanserinde prognozu belirlemede aksillanın rolü

Aksillada palpe ettiğimiz lenf nodları reaktif hiperplastik olabildiği gibi, malign de olabilirler. Lenf nodlarında metastaz bulunup bulunmadığını anlamamanın yolu lenf nodlarının aksilla diseksiyonu ile çıkarılarak histolojik muayene yapılmasıdır. Günümüzde meme kanserinin prognozunu belirleyen en önemli faktör aksiller lenf nodlarının metastaz içerip içermediği, eğer içeriyorsa tutulan lenf nodlarının sayısıdır (50). Hastanın sağkalımı primer tümörün büyüklüğünden çok, aksilla lenf nodlarının durumuyla ilgilidir. Aksiller lenf nodlarında metastaz yoksa 10 yıllık hastalıksız sağkalım süresi %70-80 arasındadır. Bu oran aksillası pozitif olan hastalarda %30'lara kadar düşer (51,52).

Birçok klinik çalışmada aksiller tutulumu göre hastalar :

- a) Negatif nod
- b) 1-3 pozitif nod
- c) 4 veya daha fazla pozitif nod gibi gruplara ayrılmıştır.

Araştırmaların hemen tamamında hastalığın seyri ve tutulan nod sayısı arasında direk bir ilişki saptanmıştır (53). İnvaziv tümörlerin aksine, in-situ (non-invaziv) tümörlerde aksiller tutulum oranı çok düşüktür (%2-3 oranında). Hastaların yaşam süreleri ile tutulan nod sayısı arasında sıkı bir ilişki vardır. Tutulan nod sayısı arttıkça prognoz kötüleşmektedir.

Aksilla negatif olan hastalarda 10 yılda nüks oranı %20 iken, 4 veya daha fazla nod pozitif olanlarda nüks %71'dir. 13 veya daha fazla sayıda nod pozitifliği nüksü %87'e çıkarmaktadır. Bu bilgilere dayanarak denilebilir ki tutulan nod sayısı arttıkça tedavide başarısızlık oranı da artmaktadır (54).

Lenf nodu tutulumu tümörün büyüklüğü ile de ilgilidir. Tümör çapı büyüdükçe tutulum riski artar. Aksillada yaygın tutulum olan olgularda hastalık nüksü olasılığı yüksek olmakla kalmayıp, tutulum göstermeyenlere göre çok daha erken görülmektedir (55). Çok sayıda nodal tutulum gösteren olguların hastalıksız yaşam süresinin kısılmasının (erken nüks) daha süratli tümör büyümesi veya ameliyatta geride tümör bırakma olasılığındaki fazlalıktan ya da her iki nedenden birden olabileceği gösterilmiştir (55).

Son 20 yılda meme kanserli hastalara cerrahi yaklaşım giderek daha az agresif olma yönündedir. Mastektomilerin oranı azalırken konservatif tedavilerin oranı yükselmiştir. Hatta aynı zamanda, aksillaya cerrahi yaklaşım da daha az radikal olmuştur.

Aksiller diseksiyon materyali, mastektomi yapılan hastalarda meme ile birlikte; meme koruyucu cerrahi yapılanlarda ise aksilla üzerine uygulanan ayrı bir kesi ile çıkarılır. Pektoralis minör kasının dış yanındaki (Level I) ve arkasındaki (Level II) lenf nodlarının çıkarılması aksiller diseksiyon için yeterlidir. Bu işlemle 10 tane lenf nodunun çıkarılması ve değerlendirilmesi aksilla tutulumu konusunda bize yeterli bilgileri sağlamaktadır. Aksillada Level I düzeyindeki lenf nodlarında metastaz yok ise; Level II ve Level III metastaz olması riski (skip metastaz) çok düşüktür(%1.3-5). Aksillanın tam diseksiyonu (Level I, II, III) ile birlikte hastanın sağ kalımı çok fazla etkilenmemektedir. Bununla birlikte tam diseksiyon yapılan hastalarda, birlikte radyoterapi de almış ise kol ödemi riski %36'a ulaşmaktadır.

Rejional lenf nodlarını tutmuş meme kanseri adjuvan tedavi gerektiren sistemik bir hastalıktır. Aksilla lenf nodları pozitif olan meme kanserinin prognozu, pozitif lenf nodlarının sayısına göre de değişir. Sayı arttıkça prognoz kötüleşir. Modifiye radikal ya da daha radikal mastektomiden sonra adjuvan tedavi yapılmayan hastalardan aksillada 10'dan fazla pozitif lenf nodu bulunanların 5 yıllık sağkalımları % 44, 5 yıl hastalıksız sağkalım oranı % 29 olarak bildirilmiştir.

Kesin bir evreleme için her ne kadar aksiller diseksiyon gerekli ise de, gerekmeyen hallerde yapılması morbiditeyi arttırmaktadır. Evreleme için gerekli diseksiyon genişliği nodal tutulumun olup olmadığını saptamak veya tutulan nod sayısını belirlemeye yöneliktir. Bunun için gerekli hallerde Level 1 ve Level 2 seviyelerinde yapılacak diseksiyonun, skip metastaz oranının %2-3 düşürdüğü ve yeterli prognostik bilgi verebileceği görüşü yaygındır (56).

Aksiller evrelemede güvenilirlik bakımından en az 10 nod diseke etmenin gerekliliği vurgulanmıştır. Ancak "sentinel nod" biopsi tekniğinin cerrahi pratikte yerini bulmasıyla birlikte aksiller diseksiyon hakkındaki klasik görüşler de değişmiştir. Bu görüşe göre meme kanser hücreleri anatomik bir sırayla aksiller nodları tutmakta yani genelde önceleri tümör yatağını drene eden 1-3 nod tutulmakta, sonra diğerlerine geçmektedir. Bu nedenle sentinel nod pozitif olan

olgularda diğerlerinin de pozitif olma olasılığı doğar. Sentinel nodların negatif olması halinde rutin aksiller diseksiyondan vazgeçilebilir (23). Histolojik olarak aksillası negatif olgularda sağkalım için en iyi prognostik gösterge tümörün büyüklüğüdür (57).

2.4.4. Meme kanserli hastalarda aksillaya yaklaşım

Meme kanseri cerrahisinde uygulamalar amputasyondan organ koruyucu yaklaşıma doğru giderken aynı yaklaşım aksilla içinde geçerli olmaktadır. Eskiden aksiller diseksiyon standart olarak uygulanırken, artık aksilla öncelikli olarak sentinel lenf nodu biyopsisi ile değerlendirilmekte ve perop frozen sonucuna göre diseksiyon yapıp yapılmayacağına karar verilmektedir. Muhtemelen bir sonraki adımda aksillanın cerrahi işleme gerek olmadan değerlendirileceği yöntemler kullanılmaya başlanacaktır.

Burada SLNB'yi geniş anlatacağımız için öncelikle biraz aksiller kürajdan bahsedeceğiz.

Meme kanserinin tedavisinde memedeki tümör için uygulanacak farklı cerrahi girişimler bulunmakla birlikte bu tedaviye aksiller değerlendirmenin eklenmesi standarttır. Her ne kadar yeni prognostik faktörler belirlenmiş ve üzerlerinde çalışılmaya başlanılmışsa da, hala aksiller lenf nodüllerinin durumu, mortalitenin saptanması bakımından en önemli belirleyici özelliğini korumaktadır (58).

Aksiller diseksiyonun 3 ana hedefi vardır:

- 1) Hastanın prognozunu belirlemek
- 2) Cerrahi girişim sonrası uygulanacak adjuvan tedavi seçimi için gerekli bilgiyi sağlamak
- 3) Aksillada lokal hastalık kontrolünü sağlamak.

Yapılan çalışmalar aksiller nüks riski ile diseksiyon sırasında çıkarılan lenf nodülü sayısı arasında ters orantı olduğunu göstermiştir. Danimarka Meme Kanseri Grubu'ndan Graversen ve arkadaşlarının (59) klinik olarak aksiller tutulumu bulunmayan 3128 olguluk bir seride yaptıkları çalışmada hiç aksiller örnekleme yapılmayan grupta 5 yıl içinde aksiller nüks oranı %19 olarak

saptanırken, bu oran 1 veya 2 negatif nodül çıkarılan vakalarda %10, beş nodülden fazla çıkarılan grupta ise %3 olarak bulunmuştur. Level I lenf nodülleri tutulmadan diğer leveldeki (II ve III) lenf nodüllerinin tutulması (skip metastaz) ihtimali oldukça düşüktür. Rosen ve arkadaşlarının (60) 1228 olguluk çalışmasında izole Level 3 metastazı sıklığı %0,2 olarak bulunmuştur. Veronesi ve arkadaşları (61) da %0.4 oranla benzer sonuçlara ulaşmışlardır. İzole Level II metastazı ise %1,5 ile %29 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (62). Bugün için kabul gören yaklaşım diseksiyon gereken hastalarda I. ve II. Level aksiller kürajla en az 10 lenf nodülü çıkarılmasıdır.

2.4.5. SLNB sonrası Aksiller lenf nodu diseksiyonu (ALND) endikasyonları

Geçmişte meme kanseri vakalarında rutin ALND uygulanırdı ancak erken evre (evre I, II) klinik N0 vakalarda SLNB yapılmaya başlanması ile ALND'nin endikasyonları yeniden düzenlenmiştir. Günümüzde;

- Erken evre meme kanserinde;
 - başvuru anında klinik, radyolojik ya da biyopsi ile doğrulanmış lenf nodu metastazı saptanırsa,
 - SLN araştırılıp bulunamadığında ve
 - SLN pozitifliğinde ALND yapılmalıdır,
- Lokal ileri meme kanserinde ise ALND uygulanır (63).

Düzenlenmiş olan endikasyonlar yapılan yeni çalışmalar ile daha esnek hale getirilmektedir. Mastektomi planlanan lokal ileri meme kanserlerinde meme koruyucu cerrahi olasılığını arttırmak için öncelikli olarak neoadjuvan kemoterapi tedavisi planlanmaktadır. Tedavi sonrası negatif olarak değerlendirilen aksilla SLNB yapılarak tekrar değerlendirilmektedir. NAKT sonrası en az 2 lenf nodu ile negatif SLNB tespit edilen hastalarda ALND yapmaya gerek yoktur. Eğer sadece bir SLN bulunmuş ise ALND kararı hastasına göre yarar ve riskleri değerlendirilerek alınabilir. Ancak burada önemli nokta ALND yapılmayan bu hastalara mutlaka radyoterapi verilmesidir (64).

Diğer yandan yapılan klinik çalışmalarda cN0 hastalarda sınırlı SLN tutulumu olan hastalarda ALNDna tamamlama da sorgulanmıştır (65-68). Uluslararası Meme Kanseri Çalışma Grubunun 23-01 çalışmasında 931 cN0, T1-T2 meme kanserli, SLNB de mikrometastaz tespit edilen hastayı, aksiller diseksiyona tamamlama ve tamamlamama şeklinde randomize etmiştir. Ancak 5 yıllık sağkalımda aksillar diseksiyona giden ve gitmeyen hastalarda hastalıksız sağkalımda anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (65).

2.4.6. Aksiller diseksiyonun komplikasyonları

Meme ameliyatlarından sonra oluşan morbiditenin ana sebebi aksiller diseksiyona bağlı komplikasyonlardır. Bu komplikasyonlar hastanın ameliyat sonrası yaşam kalitesini düşürebilmektedir. Günümüzde aksiller evrelemede SLNB, aksiller diseksiyonun neden olduğu erken ve uzun dönem morbiditelerden kaçınabilmek için tercih edilen yöntemdir.

Hastaların operasyon sonrası karşılaşılabilecekleri sorunlar konusunda eğitilmeleri birçok komplikasyonun gelişimini engelleyebileceği gibi ortaya çıktığında tolere edilebilir boyutta kalmasını da sağlayacaktır.

1. Nörovasküler yaralanma; kesilme, traksiyon ya da termal hasar sonucudur, ancak vakaların %1'inden azında kaydedilir. Nervus torasikus longus hasarının neden olduğu kanat skapula defekti kozmetik sıkıntı yaratır. Ameliyatta sinirin kesildiği fark edilirse hemen onarılmalıdır. Latissimus dorsi kasını innerve eden Torakodorsal sinirin kesilmesi atrofi nedeniyle ileride bu kasın rekonstrüksiyonda kullanılmasını engeller. Ciddi bir nörolojik sorun yaratmaz, bu nedenle sinire infiltre metastatik lenf nodları varlığında, tam bir aksiller temizlik için kesilebilir. İnterkostal brakial sinir genellikle ALND esnasında kesilir. Üst kolun iç yarısında keçelenme ve parestezi ortaya çıkar. Kadınlarda hayat kalitesini olumsuz etkiler. Medial pektoral sinirin kesilmesi erken dönemde sorun yaratmaz ancak uzun dönemde pektoralis majör kası atrofisine neden olarak kozmetik sorun yaratabilir. Brakial plexus ise aksiller venin superiorunda yer alır, bu nedenle standart ALND'de venin üzerine çıkılmadıkça yaralanma riski çok nadirdir. Bu nedenle ALND esnasında tüm nöral yapılar kesilmeden önce tanınmalıdır. Hasta pozisyonuna bağlı ortaya çıkabilen brakial plexus hasarı ise konservatif kalınarak zamanla düzelir.

2. Seroma ; ALND sonrası beklenen bir durumdur, vakaların hemen tamamında bir miktar seroma oluşur, bu nedenle cerrahi komplikasyon olarak kabul edilmez. Ancak uzamış seromalar hem enfeksiyon riskini arttırır, hem de adjuvan tedaviyi geciktirir. Seroma oluşumuna karşı operasyonda düşük basınçlı emici bir dren yerleştirilir. Dren çekildikten sonra devam eden seroma, enfeksiyon kaynağı olduğu için perkütan aspirasyonla boşaltılmalıdır. Seroma oluşumunu engellemek için operasyonda elektrokoter yerine keskin diseksiyon uygulanması, ölü boşluğun cerrahi olarak ya da fibrin yapıştırıcılarla kapatılması, postoperatif dönemde elastik bandaj uygulaması gibi yöntemler denenmiş ancak çok etkili olmadığı görülmüştür. Etkin yöntem; omuz hareketlerinin aktif ve tam olarak yapılmasının postoperatif 5. günden sonraya geciktirilmesidir.

3. Hematom

4. Yara enfeksiyonu

5. Hareket kısıtlılığı; Hareketle ağrısı artan hasta grubu genellikle omuz hareketlerini kısıtlar ve bunun sonucunda donuk omuz sendromu ortaya çıkar. Operasyon sonrası iyi bir analjezi ile hastanın erken kol hareketlerine başlaması bu komplikasyonları önler. Ayrıca, hasta uyanmadan interkostal sinir blokajı yapılarak hastanın postoperatif ağrı duyması engellenebilmektedir. Ancak geleneksel aksiller diseksiyon yerine SLNB uygulanması cerrahi girişimi daha az invaziv hale getirmiş ve bu problemi büyük ölçüde ortadan kaldırmıştır. Tedavide akupunktur, masaj, biofeedback gibi yöntemler de kullanılmaktadır.

6. Kronik ağrı; Kadınların %50'sinden fazlasında göğüs duvarı, aksilla, kol, ya da omuz bölgesinde hareketle artan ve postoperatif 3. aydan sonra da devam eden, bazen şiddetli, uykuyu engelleyen değişik şiddette nöropatik ağrılar olmaktadır. Bu ağrıların sinir hasarı yanında tedaviye radyoterapi ve/veya kemoterapi eklenmesi ile geliştiği düşünülmektedir.

7. Lenfödem; Lenfatiklerin görevi, doku boşluklarında biriken ve boyutları nedeniyle venüllere giremeyen protein, bakteri, kan hücreleri gibi büyük partikülleri toplamaktır. Küçük lenfatik kanallarda oluşan lenf sıvısı önce bölgesel lenf nodlarına, oradan da efferent lenfatik kanallar ve ana lenf kanalı vasıtası ile sistemik dolaşıma ulaştırılır. Bu yollarda oluşacak bir kesinti, drene olamayan dokuda lenfödem gelişimi ile sonlanır. Periferik lenfatiklerin ışınlanması lenfödemi arttıran bir faktördür. Ayrıca tekrarlayan lenfanjit ve selülit atakları kolda lenfödem riskini arttırır.

23 cm'e kadar olan lenf ödem hafif lenf ödemdir ve 1-2. seviye ALND yapılan hastaların %20-30'unda görülür, daha fazla şişmesi ciddi lenfödemdir ve hastaların %5'inden azında görülür. Üçüncü seviye ALND diseksiyonu yapılan hastalarda ciddi lenfödem riski %30'dur, bu nedenle özel bir durum olmadıkça yapılmamaktadır. SLNB sonrası %5 oranında hafif lenfödem görülebilir. Lenfödem meme kanseri cerrahisi sonrası geç dönemde de (3-5 yıl) ortaya çıkabilir ve çoğu zaman hastalık nüksünden bağımsızdır. Lenfödem konusunda hedef, hastaların eğitilmesi ve lenfödemin gelişmeden önlenmesidir. ALND geçiren hastalara ilgili kolu uzun süre yormamaları ve sarkıtarak iş yapmamaları ve lenfanjit riskini arttıracak işlemlerden kaçınmaları (manikür vb), kilo almamaları önerilir. Lenfödem geliştiğinde önce lenfödemin şiddeti belirlenir.

Evre 0: Sadece kolda ağırlık hissi vardır.

Evre 1: Gode bırakır tarzda ödem vardır (geridönüşümlü aşama, çünkü fibrozis yok)

Evre 2: Kol gergin, fibrozis var

Evre 3: (Elefantiazis) Fibrozis, skleroz ve keratoz gibi cilt bulguları eşlik eder (63).

Ivens ve arkadaşlarının aksiller diseksiyon uygulanan 126 hastada yaptıkları çalışma sonucunda %81 hastada parestezi, %27 hastada güçsüzlük, %10 hastada kol ödemi ve %10 hastada omuz hareket kısıtlılığı meydana geldiği görülmüştür (69).

2.5 Sentinel Lenf Nodu Biopsisi

Sentinel lenf nodu (SLN) (nöbetçi lenf bezi), primer tümör bölgesindeki drenajı alan ilk lenf nodudur (25). Tümörden lenfatik yayılım olduğu zaman ilk olarak bu lenf nodunun tutulacağı kabul edilir ve SLN'de metastaz yoksa diğer lenf nodlarında da tümör olmadığı varsayılır (24). Günümüzde, lenfatik yayılımın prognostik açıdan önemli olduğu saptanmış meme, malign melanom, tiroid, kolorektal, mide gibi solid tümörlerde “muhtemel lenfatik yayılımın olabileceği ilk bölgesel lenf nodunun belirlenmesi amacı ile SLN biopsisi yapılmaktadır.

İlk kez Kett ve arkadaşları (70), 1970 yılında kontrast maddenin memede drene olduğu ilk lenf nodunu göstermiş, “sorgiuous node” olarak adlandırmışlardır. Günümüzde kullanılan SLN terimi ilk kez Cabanas (71) tarafından 1977 yılında penil karsinomlarda yaptığı çalışmalarda tanımlanmıştır. 1991 yılına kadar bu konu üzerinde çok fazla durulmamış, 1992’de ilk olarak malign melanomlu hastalarda Morton (24) ve arkadaşları mavi boya kullanarak lenfatik haritalama yapmışlardır. Meme kanserinde SLN biopsisinin ilk yayınlandığı çalışma 1993 yılında Krag (72) ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Bu araştırmacılar tümör çevresine Tc 99m ile işaretli filtre edilmemiş sülfür kolloid enjeksiyonu yaparak 22 hastanın 18’inde sentinel lenf nodunu bulmuşlardır. Meme kanserinde SLN biopsisinde ilk kez mavi boya yönteminin kullanıldığı çalışma 1994 yılında John Wayne Enstitüsü’nden Giuliano (25) ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır. Bu çalışmada 174 hastanın % 66’sında sentinel nod boyanmış ve boyanan lenf nodlarının % 96’sı aksillanın durumunu doğru olarak yansıtmıştır. 1996 yılında Moffitt kanser merkezinden Albertinis (23) ve arkadaşları 62 hastalık bir çalışmada mavi boya ve radyoaktif madde tekniklerini birarada kullanmışlardır. Günümüzde SLN tespitinde standart olarak kullanılan bu iki teknik ve keşfedilen yeni teknikler ile komplet aksiller küraj yerine aksiller örnekleme tekniği ön plana çıkmaktadır.

Meme kanseri tanısı alan hastalarda aksiller lenf nodu metastazı en önemli prognostik faktördür. Yapılmış olan klinik çalışmalar aksillanın evrelemesinde klinik olarak nod negatiflik(cN0) durumunda SLNB’nin aksiller lenf nodu diseksiyonuna eşdeğer olduğunu, morbiditesinin ise daha düşük olduğunu göstermiştir (73-78).

2.5.1. SLNB endikasyonları

SLNB, primer tümörün büyüklüğü ve lokalizasyonundan bağımsız olarak, klinik nod-negatif (fizik muayene ve görüntüleme ile) tüm meme kanseri vakalarında standart yaklaşım olarak kabul görmüştür. Günümüzde SLN’nin doğruluğunu etkilediği düşünülen hasta ile ilgili faktörlerin (büyük tümör, multifokal-sentrik tümör gibi) büyük bölümü önemini yitirmiştir ve SLNB çoğu vakada güvenle uygulanabilmektedir (63).

2.5.2. SLNB kontrendikasyonları

Aksillada klinik olarak metastatik lenf nodu varlığında ya da preoperatif iğne biyopsisiyle lenf nodu metastazı tespit edildiğinde SLNB'nin kontrendike olduğu kabul edilir. Klinik N1 vakalarda tümör hücrelerinin lenf kanallarını infiltre edebileceği, bu nedenle boya ya da radyokolloidin kanal içinde ilerlemesini engellediği varsayılır. Bu durumda gerçek sentinel lenf nodları görüntülenemeyeceği için işlemin yanlış negatifliği artar. Bu nedenle yapılan AMAROS çalışması ile sınırlı sayıda LN pozitifliği olan hastalara aksiller diseksiyon yapmadan aksillaya radyoterapi verilmesi önerilerek morbiditenin daha aza indirilebileceği sonucu çıkmıştır (68).

Mavi boya alerjisi vakaların yaklaşık %1-3'ünde görülür ve ciddi anaflaktik reaksiyona neden olabilir. Boya alerjisi olduğu bilinen kişilerde boya ile SLNB kontrendikedir. Mavi boya, gebelikte de potansiyel fatal etkileri nedeniyle kullanılmaz.

Radyoaktif maddenin düşük dozda gebelikte güvenle kullanılabildiğini kaydeden yayınlar vardır ancak mavi boya kontrendikedir. Klinik negatif aksillada aksiller evreleme için gebeliğin sonlanmasını bekleyip doğum sonrası SLNB yapmak da diğer bir seçenektir.

İnflamatuvar meme kanseri, ve cilt ödemi ile seyreden lokal ileri meme kanserlerinde lenfatik kanalların yaygın olarak tıkalı olması, SLNB için diğer bir kontrendikasyondur (63).

2.5.3. SLN sayısı

Aksilladan sıklıkla 2-3 sentinel lenf nodu çıkartılır. Az sayıda lenf nodu çıkartıldığında metastatik lenf nodunu atlama olasılığı vardır, çok fazla çıkartılması da aksiller küraj gibi işlemin morbiditesini arttırır. Yanlış negatiflik tek SLN çıkartıldığında %10 iken, 3 ve daha fazla SLN çıkartıldığında %1'e düşer (79,80). Birden fazla mavi boyalı ganglion saptandığında hepsinin çıkarılması yanlış negatiflik oranını azaltır, ancak 4-5'den fazla SLN çıkartılmasının faydası gösterilememiştir (79,81). Neoadjuvan kemoterapi sonrası yapılan sentinel lenf nodu biyopsisinde doğruluğun artması için en az üç lenf nodunun çıkartılması önerilmektedir (63).

2.5.4. SLNB için kullanılan yöntemler

SLN'yi belirlemek için bu güne kadar mavi boya ve gama prob yöntemleri geliştirilmiştir. Yapılan çalışmalar bu yöntemlerin bir arada uygulandığında, tek tek uygulanmasına nazaran çok daha başarılı sonuçlar elde edildiğini göstermiştir (82,83).

2.5.4.1. Teknik

Radyoaktif kolloidler veya mavi boya meme cildine intradermal, subdermal veya intraparakimal olarak enjekte edilir. Vücutta hücreler arası sıvıya geçen ve kan kapillerlerine geçemeyen plazma proteinleri ve büyük moleküllü maddeler venöz sisteme lenfatik kanallar yolu ile geçmektedir. Enjekte edilen bu maddeler doku boşluklarında birikip, boyutları nedeniyle venüllere giremezler. Lenfatik kanallar bu partikülleri toplayarak lenf nodlarına giderler. İşaretlemede kullanılan bir takım maddeler bir veya birkaç lenf nodunu işaretleyerek gözle veya bu maddeleri algılayan problemler kullanılarak lenf nodlarının tayini yapılmaya çalışılır. SLN genellikle level 1 lenf nodları seviyesinde bulunur (84).

2.5.4.2. Mavi boya

Hasta boyanıp örtüldükten sonra subdermal/peritümöral/intradermal/subareolar, eksizyonel biopsi yapılan hastalarda kavite duvarlarına, palpabl olmayan lezyonlarda ultrasonografi rehberliğinde lezyonun çevresine 3-5 ml mavi boya enjekte edilir. Burada önemli olan tümör içine veya biyopsi sonrası oluşan seroma içine boyanın verilmemesidir. Enjeksiyonu takiben boya maddesi seçici olarak lenfatik kanallara girer ve onlara parlak mavi bir renk verir.

Memeye yapılan masaj ile lenfatik kanalların dilate olması amaçlanır ve boyanın lenf nodlarına gidişinin hızlandığı düşünülür (85,86). Enjeksiyon sonrası yapılan masajın mavi boyayla SLN saptama oranını %73.0' dan %88.3'e çıkardığını Bass ve arkadaşları (87) yaptıkları çalışmada göstermişlerdir. Bazı yazarlarca öne sürülen masaj yapılmasının tümörden sistemik dolaşıma yayılım yapabileceği düşüncesi olmasına rağmen (88), SLN'de sadece sitokeratin (+) saptanan hastalarda, masaj yapılan ve yapılmayanların arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır

(87). Masaj tümörden aksillaya doğru yapılır. Masaj süresi tümörün aksillaya yakınlığına göre 5-10 dakika arasında değişmektedir.

Mavi boya genellikle izosulfan mavisini veya metilen mavisini olabilir. Dünyada en çok %1 'lik lymphazurine (izosulfan mavisini) kullanılmasına rağmen, Corneli Üniversitesi'nden Dr. Rache Simmons ve arkadaşları (89,90) ve yaptıkları çalışmalarda sentinel lenf nodunu bulmada izosulfan mavisine göre daha düşük ağırlıklı olan %1 'lik metilen mavisinin, izosulfan mavisini ile aynı başarıyı yakaladığını göstermişlerdir. Metilen mavisini, izosulfan mavisine göre daha az yan etki insidansı (91), daha kolay bulunabilmesi ve ucuz olması sebebiyle bazı merkezler tarafından tercih edilmektedir. Metilen mavisinin ciltte yaptığı nekroz gibi lezyonların çoğunlukla intradermal enjeksiyondan sonra olduğu, bu sebeple intradermal yerine derin parankimal enjeksiyon yapılması gerektiği Stradling ve arkadaşları (92) tarafından yapılan çalışmada gösterilmiştir. Izosulfan mavisinin kullanılması sonrası %0,7-1,1 oranında resüsitasyon gerektiren ciddi anaflaktik reaksiyonlar gelişebilir (84,93-95). Metilen mavisinin intradermal enjeksiyonu sonucu ise cilt nekrozuna, intraparakimal enjeksiyonu sonucu ise endurasyon, eritem ve ağrıya sebep olabilir (96). Pulmoner ödeme bile sebep olabildiği kayıtlarda geçmektedir (97). Dilüe edilmesi ile olası yan etkilerinin en aza indirilebileceği bildirilmektedir. Metilen mavisinin ayrıca santral sinir sistemi reaksiyonlarına sebep olduğu bildirilmiştir (98).

Masaj sonrasında aksiller kıl çizgisinin 1 cm altından yaklaşık 2-3 cm'lik bir insizyon yapılır. Diseksiyon ve kanama kontrolü için elektrokoter kullanımı iyi bir görüntü sağlayabilir. Klavipektoral fasya geçilerek mavi ile boyanan lenfatik kanal bulunur, lenfatik kanal proksimal ve distaline doğru dikkatli ve nazik bir diseksiyonla takip edilerek SLN bulunmaya çalışılır, mavi ile boyalı lenf kanalının kesilmemesine özen göstermelidir. Sentinel lenf bezinin %94'ü merkezi aksiller kıl çizgisinin tepesi olan 5 cm çaplı bir daire içerisinde bulunur. Geriye kalan % 6'sı ise, aksillada düzey 2 lenf bezleri lokalizasyonundadır (99). Bazı durumlarda tümör hücrelerinin lenf noduna geçişi tıkanması sonucu, lenf bezi mavi ile boyanmayabilir. Böyle bir durumda lenf nodüne gelen mavi boyalı kanalın varlığında, o lenf nodu SLN olarak kabul edilebilir. Bazı hastalarda birden fazla SLN bulunabileceğinden birinci SLN çıkarıldıktan sonra başka nodüller araştırılmalıdır. Şüpheli palpabl lenf nodları da beraberinde çıkarılmalıdır.

2.5.4.3. Lenfosintigrafi ve gama prob

Lenfosintigrafi, bölgesel olarak enjekte edilen radyofarmasötiklerin fizyolojik lenf akımı ile lenf nodlarına taşınmasını gösteren bir görüntüleme yöntemidir. İlk defa 1953 yılında Sherman ve arkadaşları (100). bulmuştur. Bölgesel lenfatik haritalamanın yanısıra bir gama prob yardımı ile sentinel lenf nodunun saptanması için de kullanılabilir.

SLN'nu saptamak için vital mavi boya, ve/veya doku lenfatiklerinde ilerleyerek zincir üzerindeki ilk lenf noduna ulaşacak radyofarmasötikler kullanılmaktadır. Günümüzde SLN'nu saptamak için kullanılan farklı tür ve özellikte lenfosintigrafi ajanları vardır. Kolloidlerin lenf yollarında ilerleme hızı ve yol almaları partikül boyutları ile yakından ilişkilidir (101). Genelde büyük kolloid partikülleri (> 500 nm) kapiller membranlara güçlükle penetre olurlar ve lenf yollarında ilerlemeleri olanaksızdır. Daha küçük partiküller (< 5 nm) ise lenf yollarında rahatça ilerleyerek hızla lenf nodlarına ulaşırlar.

Görüntüleme zamanı; kullanılan radyofarmasötik cinsine, çalışmanın endikasyonuna ve beklenen lenfatik drenaj yönüne göre değişir. Lenfosintigrafide erken dinamik görüntüler lenfatiklerde radyonüklid hareketini, geç statik görüntüler ise lenf nodüllerini gösterir.

Lenfosintigrafi lenfatik drenaj yönündeki bütün lenf nodüllerini gösterdiği gibi, normal akımda tıkanıklık varsa ters akım ile alternatif lenf nodüllerini de görünür hale getirebilir. Bu maddeler subdermal veya intradermal olarak enjekte edildiklerinde lenf damarları boyunca, damarların endotelial filamentleri yardımıyla ilerleyerek lenf bezine ulaşırlar. Burada bulunan makrofajlar veya lenfositler tarafından fagosite edilerek lenf bezinin görülür hale gelmesini sağlarlar. Bu maddelerin partikül çapları çok büyük olmadığından bir kısmı bu lenf bezini geçerek sonraki lenf bezlerini de görünür hale getirirler. SLN'de kullanılacak radyofarmasötik maddenin bazı özellikleri olması gerekir. Radyofarmasötik madde kolay hazırlanabilmeli, düşük maliyetli olmalı, lenf bezinde yüksek oranda tutulmalı, lenfatiklerden hızlı taşınmalıdır. Bu özellikler kullanılacak maddenin çapı ile yakın ilişki gösterir. Partikül çapı küçüldükçe lenf bezleri daha hızlı ve çok sayıda görülür. Partikül çapı arttıkça lenf bezinin görülme zamanı uzar ve sayısı azalır. Lenfosintigrafi için uygun partikül çapı 100-200 nm'dir.

SLNB’nde kullanılan radyofarmasötikler şunlardır:

- Kolloidal Altın 198: İlk kullanılan ajan olup 3-5 nm arasında oldukça sabit bir partikül çapına sahiptir, radyasyon güvenliği nedeniyle günümüzde rutin olarak kullanılmamaktadır.
- Tc-99m Antimon Trisülfid Kolloid: Lenfosintigrafi için kullanılmış ilk teknesyumla işaretli ajandır.
- Tc-99m Nanokolloid: Tc-99m ile işaretli bir albümin kolloididir. Klinikte en yaygın kullanılan ajandır.
- Tc-99m Albümin Kolloid Partikülleri: Teknesyumla işaretli diğer iki albümin esaslı kolloidal partiküller Tc-99m mikroagregat veya makroagregat albümindir. Bunlar nispeten büyük partikül çaplarına (5-100 nm) sahip olduklarından lenf yollarını göstermede çok başarılı olamamışlardır.
- Tc-99m Sülfür Kolloid: Amerika’da en çok kullanılan ajandır. Partikül çapı hazırlama tekniğine, kullanılacak teknesyum izotopunun eskiliğine bağlı olarak 10-10000 nm arasında değişebilmektedir (102).
- Tc-99m Kalay Kolloid: Tc-99m sülfür kolloid yerine aynı amaçla kullanabilen ve hazırlanma esnasında ısıtma gerektirmediğinden pratik olan bir ajandır.

SLN tespiti için ideal kabul edilen enjeksiyon tekniği yoktur. En çok kullanılan subdermal ve peritümöral teknikler olmasına rağmen, intradermal, subareolar, intratümöral ve periareolar enjeksiyon teknikleri de uygulanmaktadır (22,103-105). Meme dokusunun ektoderm kökenli olması nedeni ile memenin dermal ve parankimal lenfatikleri subareolar lenfatik pleksusta birleşerek aksillaya drene olur (103). Buna dayanarak tümör üzerindeki subdermal bölgeye verilen radyofarmasötüğün tümörün bulunduğu bölgenin lenfatikleriyle aynı lenf bezine drene olacağı düşünülmüştür. Subdermal enjeksiyon tekniği Veronesi ve arkadaşları (22) tarafından tanımlanmıştır. Çalışmada 50-200 nm çapında kolloid kullanılmış ve SLN bulma oranı %98 olarak bulunmuştur. Bu yöntemin en önemli avantajı subdermal lenfatik pleksusun zengin olması sebebiyle SLN tespitinde başarı oranının yüksek olmasıdır. Dezavantajları ise hızlı lenfatik

transport nedeniyle yalancı negatiflik oranının yüksek olması ve mamma interna lenf nodüllerini göstermedeki yetersizliğidir.

Radyoaktif madde peritümöral, intradermal ya da subareolar pleksus içine enjekte edilebilir. Enjeksiyonun tam olarak nereye yapılacağı hakkında hala süregelen bir tartışma vardır. Peritümöral enjeksiyon tekniğinde radyofarmasötik madde tümör etrafında dört kadrandan, tümöre 0.5-1 cm uzak olacak şekilde parankim içine enjekte edilir. Peritümöral teknik, aksilla dışındaki lenf nodüllerine drenajı daha iyi gösterir (104). Bu teknikte parankimde lenfatik akım az olduğu için verilen maddenin taşınması yavaştır. Operasyon için acele edilen zamanlarda kullanılmamalıdır. Radyokolloidin intradermal enjeksiyonunun, subdermal enjeksiyona üstün olduğu görülmektedir (106-108). Dermis ve subareolar alana enjeksiyonlar internal mamaryan lenf nodunun (IM) gösterilmesinde daha geride kalmaktadır (109-112). Mateos ve arkadaşlarının (105) yaptığı çalışmada subdermal ve peritümöral yöntem karşılaştırılmış ve benzer sonuçlar alınmıştır.

Görüntüleme yapılması için hastaya gama kamera görüntüleme yatağında supin pozisyonda ve ipsilateral kol başın altında olacak şekilde pozisyon verilir. Radyokolloid enjeksiyonun yapılacağı bölge steril hale getirilir. Hazırlanan radyofarmasötik madde intraparakimal veya subdermal teknikle enjekte edilir. Enjeksiyon ile eş zamanlı olarak 20-30 sn intervallerle 30-45 dk'lık dinamik çekim yapılır. Dinamik lenfosintigrafi lenf nodüllerinin lokalizasyonunu kronolojik sırada gösterir. Erken görüntüler, sentinel nodüle uzanan lenfatik kanalı ve birden fazla sayıdaki SLN'yi saptamada yardımcı olur. Dinamik çekimi takiben ön ve yan projeksiyonlarda iki statik görüntü alınarak sentinel lenf nodunun tam lokalizasyonu belirlenir. Subdermal enjeksiyon yöntemiyle SLN daha hızlı görünür hale gelirken, peritümöral görüntüleme için ortalama iki saat süre geçmesi gerekmektedir. Eğer iki saatte lenf nodu görülmezse yeterli vakit varsa 18 saate kadar görüntü alınması gerekebilir. Saptanan lenf nodu cilt üzerinde silinmez kalem ile işaretlenerek ameliyathaneye gönderilir. Lenfosintigrafi; cerraha SLN'nin yerini saptamada yardımcı olarak, insizyonun küçük olmasını ve aksilla dışı sentinel lenf nodüllerinin saptanmasını sağlar.

Gama prob; ucunda yüzeye çarpan gama fotonları algılayacak bir dedektör bulunan, elle tutularak kullanılan bir cihazdır. Sentinel lenf nodüllerini saptamada kullanılan çeşitli firmaların ürettiği gama problemleri mevcuttur. Gama prob ile intraoperatif sentinel lenf bezi lokalizasyonu, radyofarmasötik enjeksiyonundan sonraki 2-18 saat içinde yapılabilir. İdeal zaman ise

enjeksiyondan sonraki 2-3 saat içinde yapılmasıdır. Operasyonda hasta uyutulduktan sonra, gama prob aksiller bölgeye tutularak veya ameliyat öncesi lenfosintigrafi ile işaretlenen yerlerden radyoaktivite sayımları alınarak, en yüksek aktivite olan yerden aksiller insizyon yapılır. Steril kılıf içerisine konulan gama prob yardımı ile aksiller yatakta en yüksek aktivite veren yöne doğru diseksiyon yapılır. Bu sırada probu radyofarmösitik madde enjeksiyonu yapılan bölgeye doğru tutmamak gerekir, yansıma sonucunda yanlış yüksek aktivite alınabilir. En yüksek sayım alınan nodül sentinel lenf nodudur. Bu nodülden en az on saniye süre ile radyoaktivite sayımı toplanır. Bu sayımlar lenf bezindeki aktivitenin in vivo 1/3' ü, ex vivo ise 1 / 10' undan azı olana kadar, aksillada SLN diseksiyonuna devam edilir. Kullanılan radyoaktif maddeler farklı olduğundan prob kullanımında SLN için bir konsensus bulunmamaktadır. Gama prob kullanımı hem cerrahinin süresini hem de insizyonun kısa olmasını sağlar (105).

Lenf nodu tutulumunun tek başına mavi boyaya oranla radyoaktif kolloid ile tutulumun daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde, hem filtre edilen hem de filtre edilmemiş Teknesyum sülfürlü kolloid maddeler kullanılırken; buranın haricinde genellikle teknesyum işaretli insan serum albümini kullanılmaktadır. Yapılmış olan prospektif randomize olmayan çok merkezli klinik çalışmada, klinik evre I ve II meme kanserli 3961 hasta tek başına mavi boya veya radyoaktif kolloid artı mavi boya kullanarak SLNB uygulandı sonrasında cerrahin tercihinine göre aksiller diseksiyon yapılarak subareolar ve periareolar radyoaktif kolloid enjeksiyon tekniği (sırasıyla 99 ve yüzde 95) ile SLN tespit oranları, peritümöral radyoaktif kolloid enjeksiyonu veya tek başına mavi boya (sırasıyla 91 ve yüzde 88) kullanımı karşılaştırılmış ve daha yüksek bulunmuştur. Yalancı negatif oranları ise tüm teknikler için benzerdir (113).

ASCO tarafından yapılan bir derlemede mavi boya ve radyokolloidlerin beraber kullanımı ile daha az yanlış negatif sonuçlara ulaşıldığı tespit edilmiştir (109).

Klinik olarak nod negatif olarak değerlendirilen meme kanseri hastalarda yapılan NSABP B-32 çalışmasının erken sonuçlarında, randomize SLNB uygulaması ile konvansiyonel aksiller lenf nodu diseksiyonu karşılaştırılmıştır (84). Intraoperatif mavi boya ve radyonukleid kolloidler kullanılmıştır. Çıkarılan lenf nodlarından %65'i hem mavi boya ile boyanmış, hem de radyoaktif madde tutmuştur, %24'ü sadece radyoaktivite tutmuş, %5'i sadece mavi boyanmış, %3.9'u ise ne

mavi boya ile boyanmış ne de radyoaktivite tutmuştur, ancak palpasyonla anormal olarak tespit edilmiştir.

Sentinel lenf nodu biyopsisi başarısı teknikten bağımsız olarak cerrahın tecrübesine de belirgin bağlıdır.

2.5.4.4. İndosiyanin yeşili (İY)

Yapılan çalışmalarda enjekte edilen indosiyanin yeşili miktarının standardizasyonu tam olarak yapılmamış olmakla birlikte çok farklı dozlarda ve volümlerde çalışılmıştır. Verilmiş olan en yüksek doz olarak 2 çalışmada geçen 5 ml.ye tamamlanmış 25 mg.lık solusyondan bahsedebiliriz (114,115). İzleyici madde memeye enjekte edildikten sonra (genellikle subareolar veya intradermal bölgeye) florasanlı görüntüleme sistemi ile lenf nodları noninvaziv olarak yüksek doğruluk ve sensitivite ile tespit edilmektedir (116). Yapılan çalışmalarda lenfatiklerin görülememesi %0-43 arasında değişmektedir (114,115,117-123). İY ile tespit edilen SLN ise %93.1-100 olarak değerlendirilmiştir ve çıkarılmış olan ortalama lenf nodu sayısı 1.5-5.4 tanedir (117-129). Diğer standart teknikler ile yapılan karşılaştırmalı çalışmalar ile elde edilen raporlarda umut verici sonuçlar elde edilmiştir (130). Bugüne kadar yapılmış çalışmalarda tespit edilmiş yan etkileri bildirilmemiştir. İY yüksek rezolüsyona sahip olması ve göreceli olarak ucuz olması nedeniyle non-iyonize radyasyonun kullanımını olası kılarak yüksek sensitivite ve spesifite oranları vermektedir. Bu metodun en önemli kısıtlaması fotonların dokuya yayılırken absorpsiyon ve yayılması sırasında optik sinyallerin derin doku penetrasyonunun zayıf olmasıdır (131).

2.5.4.5. Mikrokabarcıklar kullanılarak yapılan Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS)

0.2-0.5 ml fosfolipid ile stabilize edilmiş, ortalama 2.5 mm çaplı sülfür hexaflorid gazı içeren mikrokabarcıkların (ör. Sonovue®) periareolar enjeksiyonu ile yapılan bir tekniktir. Enjeksiyon sonrası memeye 10-30 dk masaj yapılır ve kontrast maddenin biriktiği lenf nodları ultrason ile tespit edildikten sonra klavuz tel kullanılarak işaretlenir (130). İngilterede yapılan 54 hastayı kapsayan çalışma ile bu yöntemin SLN tespit başarısı %89 olarak belirtildi (132).

Arkasından yine İngilterede 80 hasta ile yapılan çalışma (133) sonucu yine aynı şekilde çıkması üzerine 2013 de 347 hastalık bir seri ile sensitivitesinin %61, spesifitesinin ise %100 sonucunu veren başka bir çalışma yapıldı (134). Bu üç çalışmanın sonucunda dual teknik ile CEUS sistemi arasında SLN tespitinde anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir. 20 hasta ile yapılan Japonya çalışmasında CEUS ile SLN tespiti %70, gama prob ile %100 olduğu sonucu çıkmıştır (135). En son yayımlanan yayında ise CEUS ile mavi boya karşılaştırılarak çalışma yapılmış ve CEUS ile SLN tespit oranı %97.03 olarak tespit edilmiş ve mavi boya ile arasında anlamlı farklılık olmadığı sonucuna varılmıştır (136). Tüm yapılan çalışmalarda standart tekniğe üstünlüğü henüz gösterilememiş olup daha geniş serilere ve çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

2.5.4.6. Süperparamanyetik Demir Oksit (SPIO)

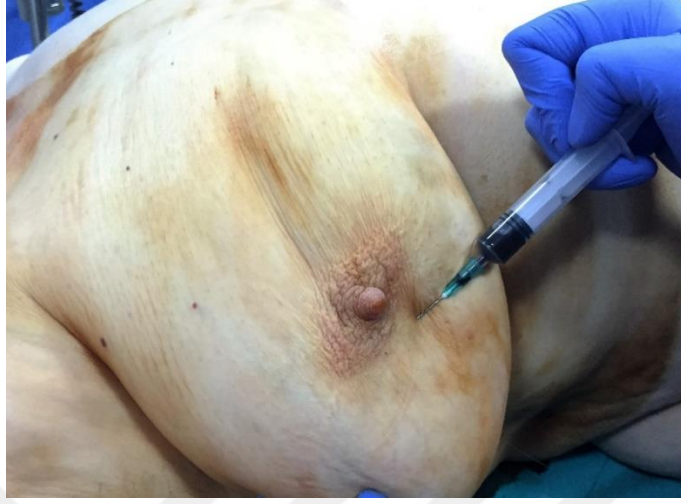
Lenf nodlarının cerrahi olarak çıkarılması ve analizi öncesinde, yerinin manyetik olarak işaretlenmesi ve lokalizasyonu için kullanılan radyoaktif olmayan sistemdir. Sienna®; Süperparamanyetik demir oksit partiküllerinin(SPIOs) kullanıldığı manyetik izleyicidir. Partikül ölçüsü (60 nm) radyoaktif madde izleyicisi ile benzerdir. Manyetik özelliğinde ve koyu kahve rengindedir. Cerrahi insizyon yapılmadan en az 20 dk önce yapılmalıdır. En az 5 ml.lik hypodermik steril şırınga içine 5 micron filtreli iğne kullanılarak 2 ml SPIO(Sienna®) çekilir. Filtreli iğne yeni bir steril iğne ile değiştirildikten sonra şırınga içine 3 ml %0.9 luk steril salin çekilip dikkatlice karıştırılır. Subkutan enjeksiyon ile subareolar interstisyel alana hazırlanmış şırınga uygulanır. Enjeksiyon yerine aksillaya doğru 5 dk boyunca masaj yapılır. Sentimag®; elle taşınabilir işaretli demir iyonlarını tespit eden özel geliştirilmiş bir detektördür (magnetometre). Gamma proba benzer bir prob yardımı ile insizyon öncesi ve sonrasında lenf nodlarının tespiti bu prob yardımı ile yapılabilmektedir. Prob ana üniteye bağlandıktan sonra cihaz çalıştırılır. Steril tek kullanımlık kılıf proba takılıp kalibrasyon ayarı yapılır. Ekranda sıfır değeri görüldüğünde cihaz artık kullanıma hazırdır. Kalibrasyon ayarı ana üniteden başka biri tarafından yapılabildiği gibi doktor tarafından ana üniteye bağlı ayak pedalı ile de yapılabilmektedir.



Resim 1 Metalik olmayan penset, kelmp ve ekartörler



Resim 2:5 cc ye sulandırılan 2 cc Sienna® ve filtreli iğne



Resim 3: SPIO enjeksiyonu

Sentimag® probu çevresindeki ısı değişiminden etkilendiği için kullanım öncesi kalibrasyonunu yenilemek gerekir.



Resim 4: Magnetometrenin(Sentimag®) kalibrasyonu yapılırken

Kalibrasyon ayarı transkutan veya havada yapılabilir. Her ikisinde de prob, sinyal kaynağından (Sienna®/ metal objeler-ekartörler ve cerrahi aletler) uzakta tutulmalıdır. Bu nedenle doğru ölçüm yapabilmek adına, ölçüm sırasında metalik ve titanyum gibi tüm cerrahi aletler uzaklaştırılmalı ve özel üretilmiş metalik olmayan ekartör ve aletler kullanılmalıdır.

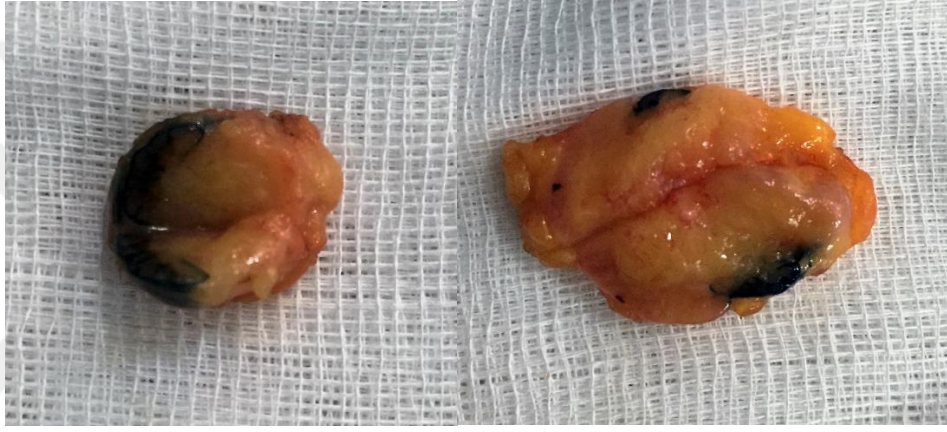


Resim 5: Mavi boya ve SPIO ile boyanmış lenf nodu



Resim 6: Metalik olmayan aletler ile prob üzerinde değerlendirilen lenf nodu ve SPIO depolanmış lenf nodunu okuyan magnetometre

Prob doğrudan SPIO/Sienna® pozitif nod belirlediği zaman sinyal artar, açıldığında sinyal düşer. Şüpheli nodül tespit edildiğinde havada veya şüpheli noddan 2-3 cm geri çekilerek yapılan yeniden kalibrasyon ile tekrar değerlendirme yapılarak lenf nodu kontrol edildir.



Resim 7: Solda metilen ve SPIO ile boyanmış, sağda sadece metilen ile boyanmış lenf nodları

Pozitif olarak tespit edilen lenf nodu çıkarıldıktan sonra prob havada tekrar kalibre edilmelidir. Plastik forceps ile lenf nodu prob üzerine yerleştirilmelidir. Lenf nodunun yeri prob üzerinde değiştirilerek maksimum değerde sinyal değeri yakalanmalıdır.

Kullanımında dikkat edilmesi gereken hususlar;

- Kalp pili olan hastalarda kullanılmamalıdır
- Sadece interstisyel doku içine enjekte edilmelidir, intravenöz yapılmamalıdır. İntravenöz yapılması halinde;
 - çok rastlanan(<%2): enjeksiyon yerinde ağrı, vazodilatasyon, parestezi
 - az rastlanan ($\geq$ %0.1-<%1): halsizlik, sırt ağrısı, enjeksiyon yeri reaksiyonu, göğüs ağrısı, bulantı, kusma, baş ağrısı, tat alamama, kaşıntı, kızarıklık

- nadiren (≥ 0.01 - < 0.1): aşırı hassasiyet ve duyarlılık, yüksek tansiyon, filebit, hiperestezi, sinirlilik, baş dönmesi, kasılma, parosmiya, nefes darlığı, şiddetli öksürük, burunda yanma, ekzema.
- Cilt içi enjeksiyonda; çok az sayıda da olsa iltihabik ve aşırı duyarlılık reaksiyonu rapor edilmiştir.
- İşlem uygun eğitimi almış klinisyenler tarafından yapılmalıdır
- Hastanın demir oksit ya da dextran ürünlerine karşı olan alerjik geçmişi sorgulanmalıdır
- İşlem sonrası geçici veya uzun dönem kahverengi cilt boyaması görülebilir.

2.5.4.7. Neoadjuvan tedaviye aksiller yanıtın değerlendirildiği SLN teknikleri

2.5.4.7.1. Radyoaktif çekirdek ile işaretleme

Neoadjuvan tedavi kararı alınmış hastalarda ultrason ve mamografi ile metastatik lenf nodu olarak tespit edilmiş ve alınan biopsi ile metastazın kanıtlanmış olduğu lenf nodlarının 4.5x0.8 mm lik 0.1-0.25mCi ^{125}I ile işaretli titanyum çekirdeklerin 18-gauge iğne ile işaretlenmesi prensibine dayanır. Neoadjuvan tedavi sonrası standart ikili teknik ile radyoaktif çekirdek ile işaretli lenf nodunun aynı SLN olup olmadığı tespit edilir.

2.5.4.7.2. Klips ile işaretleme

The American College of Surgeons Oncology grubunun Z1071 çalışmasında ilk gelişinde nod pozitif olan meme kanseri hastalarında NAKT sonrası tespit edilen SLNB de FNR oranlarının %12.6 olarak verilmesi üzerine yanlış negatif oranlarını düşürmek adına hastanın NAKT öncesi tespit edilen lenf noduna klips konulması ve tedavi sonrası ameliyatında klipsli lenf nodunun çıkarılması esasına dayanan bir teknik çalışmadır.

2.5.4.8. Neoadjuvan tedavi sonrası aksillaya yaklaşım

NAKT; cerrahinin mümkün olmadığı lokal ileri meme kanserli hastalarda, ayrıca operable kabul edilen ama tümör boyutu ve lokalizasyonu nedeniyle mastektomi adayı olan hastalarda meme koruyucu cerrahi yapabilmek amacı ile tercih edilen, ayrıca inflamatuvar meme kanserlerinde kabul edilen tedavi yaklaşımıdır (137-141). Diğer bir avantajı ise; sistemik tedaviye yanıtın gösterilebilmesidir (142). NAKT sonrası SLNB bakılması bir tartışmalı bir konu iken, NAKT sonrası lenf nodu negatif olarak değerlendirilen hastalarda bakılan SLNB ile ilgili yapılan bir meta-analiz ile kabuledilebilir bir doğruluk sonucu ortaya çıkmıştır. ALND standart tedavi olarak kabul edilse de, lenf nodu pozitif hastaların yaklaşık %40'ının negatife döndüğü yapılan çalışmalarda tespit edilmektedir (84,141,143-146). Bu gibi vakalarda komplikasyonlar göz önüne alındığında ALND'nun gereksizliği ile karşı karşıya kalmaktayız. Diğer yandan tedavi görmeyen hastalara kıyasla NAKT alan hastalarda tümör cevabına bağlı oluşan fibrozis nedeniyle lenfatik yolda değişiklikler olmakta, buna bağlı olarak lenfatik haritalama sırasında daha az SLN tespit oranlarına, ama daha fazla yalancı negatif oranlarına yol açmaktadır. Yapılmış olan 3 meta analiz çalışmasında NAKT sonrası SLNB tespit oranları %90-91 iken, yalancı negatif oranı %8-10.5 arasında değişmektedir (142).

NAKT sini bitiren hastada tümörün tedaviye verdiği yanıt cerrahiyi belirleyen faktördür. Bu nedenle tedavi algoritmasını şu şekilde açıklayabiliriz (147);

NAKT planlanan hastalarda aksillanın değerlendirilme algoritması şu şekilde olmaktadır;

- Klinik olarak negatif değerlendirilen aksilla (cN0); NAKT öncesi veya sonrasında aksiller SLN değerlendirilmesi yapılabilir. Bu klinisyenin tercihinə bırakılmıştır.
 - Eğer SLNB negatif ise tedavi öncesi ve sonrasında daha fazla ileri tetkik yapılmasına gerek yoktur.
 - SLNB pozitif olması halinde;
 - Eğer 1-2 tane SLNB de pozitiflik tespit edilirse; aksillayı içine alan radyoterapi veya ALND önerilebilir.
 - ≥ 3 SLNB pozitifliği tespit edilmesi halinde ALND önerilir.

- Non-SLNB de pozitiflik tespit edilmesi durumunda ise yine ALND önerilir.
- NAKT öncesi SLNB yapılan ve pozitif tespit edilen hastalarda tamamlayıcı cerrahi sırasında tekrar SLNB yapılmasına gerek yoktur. Veriler bu durumlarda SLN tespitinin daha düşük ve yüksek yanlış negatif oranlarına sahip olduğunu desteklemektedir (148).
- Klinik olarak pozitif değerlendirilen aksilla (cN1); klinik olarak palpable veya şüpheli olarak tespit edilen lenf nodları ultrason altında ince iğne aspirasyonu veya tru-cut biyopsi ile değerlendirilerek nodal tutulumun olup olmadığı görülmelidir. NAKT sonrası aksillanın değerlendirilmesi tedaviye aksillanın verdiği yanıtı göre yapılmalıdır.
 - Klinik olarak NAKT sonrası lenf bezi pozitif olarak değerlendirilen hastalara ALND yapılmalıdır.
 - Klinik olarak NAKT sonrası lenf bezi negatif olarak değerlendirilen hastalara ALND yerine SLNB yapılmalıdır.
 - NAKT sonrası en az 2 lenf nodu ile negatif SLNB tespit edilen hastalarda ALND yapmaya gerek yoktur. Eğer sadece bir SLNB bulunmuş ise ALND kararı hastasına göre yarar ve riskleri alınabilir. ALND yapılmayan bu hastalara mutlaka radyoterapi verilmelidir.
 - Eğer SLNB pozitif tespit edilmiş ise veya SLN bulunamamış ise ALND yapılmalıdır.
- Klinik olarak multiple tutulum tespit edilmesi halinde (cN2-cN3) NAKT sonrası klinik yanıttan bağımsız olarak ALND yapılmalıdır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'nden alınan Etik Kurul onayı sonrası Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı tarafından Temmuz 2015-Aralık 2015 tarihleri arasında meme kanseri tanısı ile neoadjuvan tedavi görmüş, tedavi sonrası klinik olarak aksilla incelemesi negatif olarak değerlendirilen 20 hasta, çalışmanın detayları anlatıldıktan ve onam alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi. Çalışma prospektif olarak yapıldı.

Hastaların yaş ve demografik verileri, tümör boyutu, grade'i, toplam ve malign lenf nodu sayıları, tedavi öncesi ve sonrası reseptör durumları, yapılan ameliyat çeşidi, ameliyat sırasında çıkarılan sentinel ve nonsentinel lenf nodları ve kullanılan 3 teknikten hangisi ile saptandığına dair veriler, patoloji sonuçları, preoperatif ve postoperatif aksillar görüntülemeleri kayıt altına alındı.

Çalışmaya 18 yaş üzerinde, nüks olmayan, daha önce geçirilmiş meme ve aksilla cerrahisi olmayan, meme kanseri nedeniyle aldığı neoadjuvan kemoterapisi tamamlanıp cerrahi planlanan, cerrahi operasyona engel ek patolojisi olmayan hastalar dahil edildi.

Hamile, emziren, demir veya dekstran bileşenlerine hipersensitivitesi veya intoleransı olan, demir birikimi hastalığı olan, pacemaker veya göğüs duvarında demir iyonu içerikli implantı olan, zihinsel engelli, çalışmaya katılmayı kabul etmeyen, preoperatif aksiller küraj yapılması planlanan hastalar çalışma dışı bırakıldılar.

20 hastamıza standart 4AC (3 haftada bir 4 kür adriamisin, siklofosfamid)+ 12T (haftada bir 12 kür taksoter) neoadjuvan kemoterapi tedavisi verilmiştir.

Preoperatif değerlendirme:

Çalışmaya dahil edilmesi planlanan hastaların ameliyattan bir gün önce hastaneye yatışının akşamı nükleer tıpta ^{99m}Tc ile radyonukleid işaretlemesi, ameliyat sabahı ise radyonukleid görüntülemesi yapıldı.

Peroperatif değerlendirme:

Ameliyata alınıp hasta entübe edildikten sonra SPIO/ Sienna®enjeksiyonu subareolar olarak steril şartlarda yapıldı. Aksillaya doğru 5 dakika aktif masaj yapıldıktan sonra hasta steril olarak örtüldü. Enjeksiyon sonrası 20 dk geçtikten sonra metilen mavisi ile subareolar enjeksiyon şeklinde boyama yapıldı. Metilen mavisi sonrası 5 dk aksillaya doğru masaj yapıldı.

Aksilla explore edildi. Sırası ile metilen mavisi ile boyanan lenf nodları, magnetometre (Sentimag®) ve gama prob kullanılarak işaretli tüm lenf nodları numara verilerek çıkartıldı. Metilen ile boyalı olup olmadığı, magnetometre(metal ve titanyum içermeyen plastik ekartör ve penset kullanılarak) ve gama prob ile ölçülen değerler kayıt edildi. Çıkarılan tüm lenf nodları numaralandırılarak perop frozen incelemesine gönderildi. Pozitif gelmesi halinde aksiller küraj yapıldı. Negatif olması durumunda ise aksillar eksplorasyon sonlandırıldı.

Tüm hastalara standart meme koruyucu cerrahi veya modifiye radikal mastektomi(MRM) yapıldı. Aksillar küraj yapılan hastalara aspiratif dren konuldu. MRM yapılan hastalara meme lojuna ayrı bir aspiratif dren konuldu. Tüm hastalar postoperatif 1. gün taburcu edildi. Drenler ayaktan poliklinik kontrolleri sırasında çekildi.

İstatistiksel değerlendirme:

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 20.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanısal ölçütlere gözönüne alındı ve yöntemlerin değerlendirilmesinde Kappa uyumuna bakıldı. Sonuçlar anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya meme kanseri tanısı ile neoadjvan tedavi sonrası cerrahi planlanan, aksillası klinik negatif olarak değerlendirilen, yaşları 28 ile 72 arasında değişen 20 hasta dahil edilmiştir. Olguların ortalama yaşı 53'tür.

Cerrahi girişimler:

20 hastanın 10 tanesine meme koruyucu cerrahi, 10 tanesine MRM yapılmıştır. 9 hastaya sentinel lenf nodunun pozitif gelmesi üzerine aksiller küraj, 4 hastaya level 1 aksiller küraj, 7 hastaya sadece SLNB yapılmıştır.

Patolojik değerlendirme:

20 hastadan sentinel olarak toplam 82 adet lenf nodu eksize edildi. 82 lenf nodunun 13 tanesi (% 15.8) malign olarak değerlendirildi.

20 hasta postoperatif patoloji sonuçları ile değerlendirildi. Bu veriler kullanılarak Amerikan Birleşik Kanser Komitesi (AJCC)'nin 2010 yılında güncellediği TNM sınıflamasına göre her hasta evrelendirildi. Hastaların patoloji evreleri 8 (%40) hastada 1A, 7 (%35) hastada 2A, 4 (%20) hastada 3A, 1 (%5) hasta 3C olarak değerlendirildi.

Hastaların metilen mavisi ile boyanan lenf nodları sayısı 7, radyonukleid ile tespit edilen lenf nodu sayısı 57 ve SPIO ile tespit edilen lenf nodu sayısı 74 olarak tespit edildi.

1 hastada(20. hasta) hiçbir yöntemle sentinel lenf nodu tespiti yapılamadı. 5 hastada(3,6,7,11,13. hastalar) (%20)metilen mavisi ile sentinel lenf nodu tespit edilirken, 17 hastada (1,3-16,18-20. hastalar) (%85) lenfosintigrafi yöntemi ile, 19 hastada(1-19. hastalar)(%95) SPIO ile SLN tespit edilmiştir.

2 lenf nodu (6. hasta) tüm yöntemlerde işaretlenerek patoloji ile malign cevabı verildi. 3 lenf nodu (2. ve 11. hasta) ise sadece SPIO ile işaretlendi ve patolojisi malign olarak değerlendirildi.

SPIO'nun tuttuğu lenf nodlarından ölçülen değerler ile patolojisi malign olarak gelen lenf nodları ile malign gelmeyen lenf nodlarının tuttuğu değerler arasında anlamlı fark bulunamadı. Patolojisi malign olarak gelen lenf nodları ile aynı hastadan çıkarılan diğer lenf nodları değerlendirildiğinde 4 hastada malign lenf nodunun çıkarılan diğer lenf nodlarından daha düşük değerde ölçüm verdiği tespit edildi.

	S1	P1	S2	P2	S3	P3	S4	P4	S5	P5	S6	P6	S7	P7	S8	P8
HASTA 1	570	0	5570	0												
HASTA 2	5112	1	462	0	318	1										
HASTA 3	2099	0	62	0	0	0	105	0								
HASTA 4	248	1	38	0	76	0	647	0	62	0						
HASTA 5	482	0	49	0												
HASTA 6	272	1	1300	1	65	1										
HASTA 7	8400	0	6750	0	3210	0	2404	0	2404	0	2129	0	157	0	1140	0
HASTA 8	520	1	282	0	523	1	1200	1								
HASTA 9	260	0	120	0	77	0	120	0								
HASTA 10	851	0	622	0	522	0	61	0								
HASTA 11	5102	0	440	0	810	0	226	1	379	0						
HASTA 12	67	0	59	0	2660	0	4364	0	52	0	1451	0				
HASTA 13	29	0	3550	0	0	0	0	0	729	0	3590	0				
HASTA 14	4003	0	280	0	1240	0	325	0	460	0						
HASTA 15	52	1	1128	0	283	0	970	0	270	0	128	0				
HASTA 16	1146	0	1205	0	79	0										
HASTA 17	0	0	30	0												
HASTA 18	150	1	0	0	86	0										
HASTA 19	530	0	440	0	25	1	196	0								
HASTA 20	0	0	0	0	0	0										

Tablo 3: S:SPIO ile ölçülen değer. P: Patoloji sonucu; eğer pozitif ise 1, negatif ise 0 olarak belirtilmiştir.

İstatistiksel değerlendirme;

Metilen mavisi X Lenfosintigrafi

			Lenfosintigrafi		Total
			.00	1.00	
Metilen mavisi	.00	LN sayısı	25	50	75
		Total LN yüzdesi	30.5%	61.0%	91.5%
	1.00	LN sayısı	0	7	7
		Total LN yüzdesi	0.0%	8.5%	8.5%
Total	LN sayısı		25	57	82
	Total LN yüzdesi		30.5%	69.5%	100.0%

Tablo 4: Metilen mavisi ile Lenfosintigrafinin birbirlerine göre değerlendirilmesi

SPIO X Lenfosintigrafi

			Lenfosintigrafi		Total
			.00	1.00	
SPIO	.00	LN sayısı	7	1	8
		Total LN yüzdesi	8.5%	1.2%	9.8%
	1.00	LN sayısı	18	56	74
		Total LN yüzdesi	22.0%	68.3%	90.2%
Total		LN sayısı	25	57	82
		Total LN yüzdesi	30.5%	69.5%	100.0%

Tablo 5: SPIO ile lenfosintigrafinin birbirlerine göre değerlendirilmesi

Metilen mavisi X SPIO

			SPIO		Total
			.00	1.00	
Metilen mavisi	.00	LN sayısı	8	67	75
		Total LN yüzdesi	9.8%	81.7%	91.5%
	1.00	LN sayısı	0	7	7
		Total LN yüzdesi	0.0%	8.5%	8.5%
Total		LN sayısı	8	74	82
		Total LN yüzdesi	9.8%	90.2%	100.0%

Tablo 6: Metilen mavisi ile SPIO nun birbirlerine göre değerlendirilmesi

Her üç yöntemin birbiri ile uyumu ve bu uyumun anlamlılık düzeyi tablo 7 de verilmiştir.

	Kappa	p
Metilen mavisi X Lenfosintigrafi	0.079	0.067
SPIO X Lenfosintigrafi	0.324	<0.001
Metilen mavisi X SPIO	0.020	0.363

Tablo 7: Aksilla örneklemede kullanılan üç yöntemin uyum ve anlamlılığı

Patolojiye göre yapılan değerlendirmede tüm yöntemlerin bulduğu sentinel lenf nodlarındaki malignite oranlarının sensitivite ve spesifitesi değerlendirildiğinde ise sensitivitesi en yüksek olanın SPIO olduğu, spesifitesinin ise metilen mavisinde en yüksek olduğu görüldü.

	Metilen mavisi	Lenfosintigrafi	SPIO
Sensitivite	15.38%	76.92%	100.00%
Specifite	92.75%	31.88%	11.59%
PKD	28.57%	17.54%	17.57%
NKD	85.33%	88.00%	100.00%
Doğruluk	80.49%	39.02%	25.61%

Tablo 8: Üç yöntemin istatistiksel tanı ölçütleri

5. TARTIŞMA

Meme kanserinde aksilla metastazı, prognozu ve tedavi modalitesini belirleyen önemli bir faktördür (149-151). Yapılmış olan klinik çalışmalar aksillanın evrelemesinde klinik olarak nod negatif (cN0) olma durumunda SLNB'nin aksiller lenf nodu diseksiyonuna eşdeğer olduğunu, morbiditesinin ise daha düşük olduğunu göstermiştir(73-78). Bu nedenle daha önce aksiller diseksiyon yapılan çoğu vakada yaklaşım yerini sentinel lenf nodu biopsisine bırakmıştır. Sentinel lenf nodu biopsisi meme kanserinde klinik ve radyolojik olarak negatif değerlendirilen aksillada standart teknik olarak kullanılmaktadır (152). 1994 yılında Armando Guiliano'nun (25) meme kanseri cerrahisinde mavi boya ile SLNB yöntemini kullanarak lenfatik haritalama yapmasından sonra, Krag ve arkadaşları (72) ile Veronesi ve arkadaşları (22) teknesyum-99m işaretli radyonukleidler kullanıp gama prob ile SLN bulma yöntemini geliştirmesinin ardından yapılan çalışmalar ve yenilikler ile, SLNB'nin aksiller diseksiyonun sebep olduğu lenfödem, seroma, hissizlik, yara enfeksiyonu, hareket kısıtlılığı, kronik ağrı gibi aksiller diseksiyona bağlı morbiditeyi en aza indirdiği keşfedilmiştir (152,153).

2014'te ASCO(American Society of Clinical Oncology), 3'ten az SLNB'de metastaz olan, ama büyük tümör yükü veya ekstrakapsüler yayılımı olmayan hastalarda ALND'nin yapılmayabileceğini öneren bir kılavuz yayınlamıştır (154). NCCN kılavuzları da aynı şekilde level 1-2 ALND önerdiği gibi, aynı iyi prognostik kriterlere sahip hastalarda daha fazla aksiller cerrahiye gerek olmadığını yayınlamıştır (155). “The St Gallen International Expert Consensus”u 2015 yılında yapılan toplantıda 1-2 lenf nodunda makrometastazı bulunan seçilmiş vakalarda ALND'nin yapılmayabileceği (meme koruyucu cerrahi yapıp radyoterapi planlanan hastalar gibi) yayınlanmıştır (156). “Irish National Cancer Control Programme” mikrometastazı olan hastalara ALND önermemektedir. Klinik ve radyolojik olarak nod negatif olarak değerlendirilen ve MKC yapıp radyoterapi planlanan, SLNB de 1-2 makrometastaz tespit edilen hastalara da multiplidisipliner bir yaklaşım ve hasta ile konuşularak ALND'nin yapılmayabileceği belirtilmiştir (157). İngiltere’de “The National Institute for Health and Care Excellence (NICE)” Kılavuzunda

(2009 ve 2012) ise; erken evre ve lokal ileri meme kanserlerinde SLNB ile tespit edilen makro veya mikrometastazlarda aksiller tedavi (tercihen ALND) önerilmektedir (158). Ancak Aralık 2015'te İngiltere'de yapılan "The Association of Breast Surgery" Konsensüsünde NICE kılavuzunun da kabul ettiği yeni bir güncelleme yapıldı ve SLNB'de izole tümör hücrelerinin (ITH) olması veya mikrometastazın olması halinde ileri aksiller tedaviye gerek olmadığı, MKC yapıp radyoterapi yapılacak olan postmenapozal, T1, evre 1-2, ER(+), HER 2(-) tümörü olan hastalarda 1-2 SLNB de makrometastaz olması halinde yine ileri aksiller cerrahiye gerek olmadığı yayınlanmıştır (159).

ALND pek çok merkezde eskisi kadar yapılmaya devam edilmektedir. En son çalışmalardan birisi de İngiltere'de başlatılan "Positive Sentinel Node: Adjuvant Therapy Alone Versus Adjuvant Therapy Plus Clearance or Axillary Radiotherapy (POSNOC)" randomize kontrollü çalışmasıdır. Birincil amaç; 5 yıllık aksiller rekürrens, ikincil amaç ise; lokorejyonel rekürrens, genel sağkalım ve hastalıksız sağkalımın değerlendirilmesidir (142).

SLNB tespitinde kullanılan pek çok yöntem ve madde olmasına karşın altın standart olarak kombine mavi boya ve radyoizotop enjeksiyonu kabul edilmiştir (109,160). "After Mapping of the Aksilla: Radiotherapy or Surgery? (AMAROS)" çalışmasında cN0, T1-T2 meme kanseri tanılı, 1-2 SLNB'si pozitif olarak değerlendirilen 1425 hasta, tamamlayıcı aksiller diseksiyon ve aksiller radyoterapi gruplarına randomize edilmiş, SLN tespit oranı %97 olarak bulunmuştur (161). ALND yapılan hastaların %33'ünde ek lenf nodu metastazları, %8'inde 4 ve üzerinde lenf nodu metastazı tespit edilmiş, ortalama 6.1 yıl takip sonrası aksiller rekürrens oranlarının her iki grupta da çok düşük olduğu, hastalıksız sağkalım ve genel sağkalımda her iki grupta da fark olmadığı görülmüştür. ALMANAC çalışmasında ise kombine teknik ile tespit oranı %96, tek başına mavi boya veya radyoizotop kullanıldığında ise %85.6 olarak bulunmuştur (162).

Kombine tekniğin altın standart kabul edilmesine karşın, yöntemin bazı olumsuz yönleri bulunmaktadır. Radyoizotop kullanımının hasta ve sağlık çalışanlarına radyasyon yayması, lenfosintigrafide preoperatif çözünürlüğün zayıf olması, ciddi kanuni kontroller, nükleer tıp birimi gerekliliği gibi zorlayıcı problemler bazı merkezlerin lenfosintigrafi tekniğini terketmesine neden olmuştur. Mavi boyanın ise; operasyon bölgesini boyaması, ciltte nadiren de olsa kalıcı ama genellikle uzun dönemde geçen iz bırakması, %0.4'e kadar varabilen anafoksi riskinin olması gibi

nedenlerden dolayı İngiltere’de bazı merkezlerde kullanımı terkedilmiştir(152,153). Mavi boya tekniği tek başına radyoizotoplara oranla daha düşük oranlarda SLN tespit etmektedir. Üstelik yapılan in vitro çalışmalarda, mavi boyanın genotoksisite nedeniyle DNA iplikçiklerini parçalayarak oksidatif DNA lezyonları ortaya çıkardığı tespit edilmiştir (163). Bu nedenlerden dolayı SLN tayininde mümkünse radyoaktif olmayan ve kullanımı kolay yeni metod arayışlarına gidilmiştir.

Bu arayışlar sonucunda sentinel nod tayininde, intravenöz yapılabildiği gibi daha çok subkutan dokuya enjekte edilebilmesi ve magnetometre yardımı ile tespit edilebilmesi nedeni ile superparamagnetik demir oksitin iyonları(SPIO) içeren kontrast madde üzerinde çalışmalar başlamıştır. Şu an kullanımı enjektabl manyetik madde (Sienna®, Endomagnetics Ltd., UK) ve taşınabilir magnetometre (Sentimag®, Endomagnetics Ltd., UK) ile olmaktadır. Sienna, siyah-kahverengi superparamagnetik karboksi-dextran kaplı demir iyon partiküllerinin steril akışkan suspansiyon halidir. Bu madde Sentimag ile izlenebilmektedir. Karboksidedekstran ile kaplı olması biyolojik uyumluluğu sağlamak için kümelenmeye engel olmaktadır. Partiküllerin çapı 60 nm’dir. Bu çap radyoizotoplarda kullanılan maddeler ile benzer çaplardadır. Bu teknik ile hem mavi boya gibi lenf nodunun rengi değişmekte, hem de prob yardımı ile yer tayini yapılabilmektedir (152).

Intravenöz SPIO enjeksiyonunda manyetik rezonans görüntülemesi (MRI) ile de sentinel nod tespiti yapılabilmektedir(164,165). Ancak ameliyatta kullanımı subkutan dokuya enjekte edilmesi şeklindedir. Subkutan olarak kontrast maddenin enjeksiyonu sonrası SPIO dakikalar içinde lenf noduna gitmekte ve ameliyatta karşımıza kahverengi veya siyah renkte lenf nodları şeklinde çıkmaktadır (166).

SPIO tekniğinde cerrahın magnetik izleyiciyi nükleer tıp biriminden bağımsız olarak ameliyathanede verebiliyor olması, radyoizotoplar ile karşılaştırıldığında 20 dk gibi bir sürenin yeterli olması, preoperatif görüntülemeye ihtiyaç duymadan magnetometre ile ameliyat sırasında lenf nodu yeri tayini yapılabilmesi önemli avantajları olarak değerlendirilebilir.

SPIO ilk önce İngiltere’de çok merkezli SentiMAG çalışmasında (152) kombine teknik veya sadece radyoizotop veya sadece mavi boya SPIO ile beraber çalışılmıştır. Radyoizotop enjeksiyon zamanı ve miktarı kayıt formlarına geçirilerek manyetik teknik standardize edilmiştir.

2 ml manyetik izleyici 3 ml salin ile dilüe edilerek elde edilen toplam 5 ml.lik solüsyon, entübasyon sonrası intraoperatif subareolar olarak enjekte edilip 5 dk masaj uygulanmış, arkasından mavi boya uygulanmıştır. Magnetometre ve gama prob kullanılarak sentinel lenf nodu lokalizasyonu sonrası insizyon yeri netleştirilmiştir. Gama prob, magnetometre sonrasında çıkarılan lenf nodlarının ex vivo ölçümleri ve aksiller bölgedeki olası yerleşimlerinin tespitinde kullanılmıştır. Mavi veya siyah boyalı, gama prob veya magnetometre ile tespit edilen tüm lenf nodları çıkarılmıştır. Magnetometre kullanılırken ortamda bulunan tüm metal retraktörlerin alandan uzaklaştırılması gerekmektedir. Lenf nodu eksizyonunun sonlandırılması için magnetometre ve gama prob ile ölçülen en yüksek değerin %10 cut-off değeri kullanılmıştır. Şüpheli palpe edilen lenf nodları da eş zamanlı çıkarılmıştır. 160 hastadan toplam 170 SLNB yapıldı. Amaç her teknik ile tespit edilen sentinel lenf nodu oranını saptamak olup, sentinel nod tespit oranı standart teknik ile %95, manyetik teknik ile %94,4 ve tek başına gama prob ile %90.6 olarak bulunmuştur. Mavi boya ile boyanan 132 hastanın(%83) tümü manyetik madde ile de boyanmıştır. 3 hastada boyaya bağlı komplikasyon görülmüştür. Bunlardan ikisi sistemik reaksiyon olmadan görülen mavi boyanma sonuncusu ise kesin olmamak ile birlikte boyanın enjeksiyonu sonrası ani tansiyon düşüklüğü ve cilt kararması şeklinde tespit edilmiştir. Sonuç olarak manyetik tekniğin standart teknikten daha aşağı olmadığı tespit edilmiştir. Ancak, manyetik teknikle bulunan lenf nodları standart teknik ile tespit edilen lenf nodları ile aynı olmayabilmektedir, bu da yüksek yanlış negatiflik oranlarına sebep olmaktadır.

İngilterede yapılan SentiMAG çalışmasının ardından “The Central-Europea SentiMag” çalışması (153) yapılmıştır. Çok merkezli, prospektif planlanan çalışmada, 150 hastada SPIO ile radyoizotop tekniğinin karşılaştırmasının yapılması planlanmış, lenf nodunda sayılan maksimum değerin %10’undan daha düşük değerler nonsentinel olarak kabul edilerek, reziduel değerin %10’un altında olması durumunda SLNB işlemi durdurulmuştur. Birincil amaç; her iki yöntemin SLN tespit oranının saptanması, ikincil amaç ise patoloji ile tespit edilen malignite oranlarının tespit edilmesi olup, 150 hastadan toplam 291 SLN toplanmıştır. ^{99m}Tc ile tespit edilen SLN oranı %97.3 iken SPIO ile bu oran %98 olarak tespit edilmiştir. Hastabaşı uyum oranı %99.3’e %98.6 iken, hastabaşı çıkarılan LN sayısı 1.8’e 1.9’dur. Malignite bulma oranları hasta başına %91.2’ye %97.1’dir (SPIO2). Varılan ilginç bir sonuç ise; SPIO ile radyoizotoplar karşılaştırıldığında SPIO tekniğinde daha fazla patolojik lenf nodu saptanmış olmasıdır. Yaptığımız çalışmada yapılan

alışmalara benzer olarak mavi boya ile tespit edilen malign lenf nodu %15, lenfosintigrafi ile tespit edilen patolojik lenf nodu sayısı %76, SPIO ile tespit edilen patolojik lenf nodu sayısı ile %100 olarak bulunmuştur.

Uygulaması kolay bir yöntem olup, yaklaşık üç veya dört hastada sistem kolaylıkla öğrenilmektedir (167). Kullanımdan hemen önce mutlaka kalibre edilmesi gerekmektedir. Kalibrasyonun in vivo ölçümde enjeksiyon alanına uzak olarak ciltte (rn. memenin inferolateralinde torakolomber alanda...) , in vitro ölçümde ise havada yapılması önerilmektedir. Ameliyat boyunca kalibrasyon için gerekli zamanın ameliyatın uzattığını söylemek zordur, çünkü kalibrasyon için gerekli sürenin 5 saniye civarında olduğunu düşünürsek, tüm ameliyat boyunca toplamda geçen süre gözardı edilecek kadar kısadır (167).

Rubio ve arkadaşlarının 120 hastada yaptığı çalışmada SPIO ve radyoizotop yöntemi karşılaştırmış ve radyoizotop ile SLN tespiti %95.7 iken SPIO ile tespit %98.3 olarak bulunmuş, bu iki yöntem arasında ise istatistiksel anlamlılık bulunamamıştır. 6 hastada çıkarılan ilk LN patolojik olarak negatif olarak değerlendirilirken, ikinci lenf nodu pozitif olarak değerlendirilmiştir (168). Çalışmamızda ise 2 hastada ilk çıkarılan lenf nodları patolojik olarak negatif değerlendirilmiş olmasına rağmen bir hastada 3. Çıkarılan, ikinci hasta da ise 4. Çıkarılan lenf nodu malign olarak değerlendirilmiştir.

Radyoizotop kullanılırken maruz kalınan radyasyon ve preoperatif zayıf çözünürlüğünün olması, indosiyanin yeşili(İY) gibi maddelerin kullanımını arttırmaktadır. İY'nin SLN tespit oranı yapılan çalışmalarda %73.8- 99 arasında değişmektedir. Sugie ve arkadaşlarının (126) yaptığı çalışmada İY ile SLNB tespit oranı %99'u bulmakta, ancak çıkarılan ortalama LN sayısı 3.4(1-8) ile magnetik yöntemde daha fazla tespit edilmiştir. Ballardini ve arkadaşları (169) İY ile radyoizotop yöntemi karşılaştıran bir çalışma yapmış ve İY yönteminin radyoizotoptan aşağı kalır bir yöntem olmadığını tespit etmiştir. İY tekniğinin dezavantajları ise görülebilir hale gelmesi için en az 30 dk geçmesi gerekliliği ve 1 cm.den fazla derinlikte (yani vücut kitle indeksi (BMI) yüksek veya subkutan yağ dokusu kalın hastalarda) görüşün engellenmesidir (153). Bunun dışında İY'nin görülebilmesi için Fluorescence-Assisted Resection and Exploration (FLARE™) görüntüleme sistemi veya Photodynamic Eye(PDE) kamerası gerekmektedir ki, bunlar pahalı ekipmanlardır.

Nanokolloid ^{99m}Tc işaretli İY kullanımı daha kolaydır ancak yine radyoaktif içerik sözkonusudur (170).

2016'da yapılmış derleme çalışmasında, farklı sentinel lenf nodu tespiti metodları (mavi boya, radyokolloidler, indosiyanin yeşili) karşılaştırılmış ve teşhis oranları ve yanlış negatiflik oranları analiz edilmiştir (171). Mavi boya ve radyokolloid karşılaştırılmasında mavi boyanın tek başına %85, radyokolloidler tek başına %94, beraber %95 oranında tespit ettiği görülmüştür. Yanlış negatiflik oranları ise sırası ile %3.2, 2.2 ve 1.5 olarak tespit edilmiştir. Buna ek olarak yıllar içinde yapılan çalışmalarda tespit oranlarının arttığı görülmüştür. Tek başına radyokolloidler kullanılarak SLNB tespitinin 1992-2000 seneleri arası %88 oranında bulunduğu, bu oranın 2007-2012 seneleri arasında %97'e çıktığı görülmüştür. Bu; geçen senelere bağlı olarak artan cerrahi tecrübeye bağlanmıştır. Radyokolloid kullanımındaki artış, mavi boyanın giderek azalmasına sebep olmuştur. Buna sebep olarak, birinci olarak mavi boyalı lenf nodunu tespit etmek için takip edilen lenfatik yolakta diseksiyona bağlı daha fazla doku hasarı oluşturulmasıdır. Radyokolloid kullanımında nokta atışı yapıldığı için diseksiyon daha az yapılmakta ve doku hasarı daha az olmaktadır. İkinci olarak ise, mavi boya kullanımına bağlı %0.14-3 arasında görülen ürtiker, kızarıklık, eritem, mavi pigment birikimleri, kardiovasküler kollaps ve anafilaktik şok gibi yan etkileri olması, gebelikte teratojen olarak değerlendirilerek kullanımının kontrendike olması, mavi boyanın kullanımını azaltmıştır. Tüm bu dezavantajlarına rağmen mavi boya kullanımına hakim deneyimli cerrahlar yüksek tespit oranları ve düşük yanlış negatiflik oranları ile kullanmaya devam etmektedir. Radyokolloidler ise pahalı olması ve temininde zorluklar nedeniyle özellikle gelişmekte olan ülkelerde kullanımı sınırlıdır. Bu nedenle radyokolloidler kullanılmadığı hastanelerde, mavi boya tek başına kabul edilebilir tespit oranları olması nedeniyle teşvik edilmelidir. Bu çalışmada radyokolloid ile SLN tespitinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Mavi boyanın bu tespitte katkısının daha düşük olması nedeni ile radyokolloid kullanımının mümkün olduğu hastanelerde dezavantajları nedeniyle mavi boyanın kullanılmadan tek başına radyokolloid kullanılması önerilmektedir. İY, mavi boya ve radyokolloidler karşılaştırıldığı çalışmaların derlemesinde ise; İY ile hasta başı tespit edilen ortalama LN sayısı 2.85, İY+radyokolloidler beraber tespit ettiği LN sayısı 2.87'dir. Tek başına mavi boya, radyokolloid ve her ikisinin beraber kullanımında tespit edilen LN sayısı sırası ile 2.09, 2.17 ve 1.89'dur. Bu fark İY'nin düşük

moleküler boyuta sahip olup lenfatik yolaktan hızlı difüzyona sahip olması şeklinde açıklanmaktadır. İY enjeksiyonunun 5-15 dakika sonrasında %100 tespit oranları bulunmaktadır. Bu hızlı yayılımın dezavantajı; SLN dışında nonSLN'lere de yayılım olup gereksiz tedaviye ve komorbiditelerin artmasına sebep olmasıdır. Bu problem İY'nin insan albuminine bağlanmasının sağlanıp, difüzyon hızının yavaşlatılması ile çözülebilir. Bu çalışmada ayrıca mavi boya enjeksiyonu sonrası memeye yapılan masajın SLN tespit oranını arttıran tek faktör olduğu tespit edilmiştir. Sonuç olarak; tek başına radyokolloid kullanma imkanı varsa mavi boyanın dezavantajları nedeniyle deneyimli cerrahlarca kullanılabileceği, yoksa mavi boya ile radyokolloidlerin beraber kullanımının en iyi sonuç verdiği, İY tekniğinin ise umut vadeden teknik olduğu tespit edilmiştir.

Çalışmamızda NAKT alan meme kanseri hastalarının aksillalarının SPIO kullanılarak değerlendirilmesi planlanmıştır.

Neoadjuvan sistemik kemoterapi öncesi ve sonrası sentinel lenf nodunun değerlendirildiği SENTİNA çalışmasında (148);

- Klinik olarak nod negatif olarak değerlendirilen (cN0) hastalara NAKT öncesi SLNB yapılmıştır. Negatif olarak değerlendirilen (pN0) hastalara aksillaya örneklemeye yönelik daha ileri tetkik yapılmamış, pozitif olarak değerlendirilen hastalara ise NAKT sonrası SLNB ve ALND yapılmıştır.
- Klinik olarak nod pozitif olarak değerlendirilen (cN1-cN2) hastalara neoadjuvan tedavi öncesi SLNB yapılmamış, NAKT sonrası hala klinik olarak pozitif olarak değerlendirildi ise ALND yapılmıştır. Ancak NAKT sonrası negatif olarak değerlendirildi ise SLNB ve ALND uygulanmıştır.

NAKT sonrası veriler şu şekildedir;

- NAKT öncesi klinik olarak aksiller nodal tutulumu tespit edilen (cN1-cN2), NAKT sonrası ise negatif olarak değerlendirilen (ycN0) hastalar;
 - SLN tespit oranı %80'dir. Bu oran ikili metod(mavi boya ve radyokolloid) kullanıldığında %88'e çıkmaktadır.

- Başarılı SLNB arkasından ALND yapılan hastaların %52'si patolojik olarak nod negatif, %48 ise nod pozitif hastalardır.
- Patoloji ile pozitif tespit edilen hastaların %58'inde nodal tutulum sentinel lenf nodu ile sınırlıdır.
- SLNB arasında yanlış negatiflik oranı %14 iken, bir, iki, üç ve üzerinde sentinel lenf nodu çıkarılan hastalardaki yanlış negatiflik oranı sırası ile %24, 18 ve 5 olmuştur.
- NAKT öncesi klinik olarak palpable nodülü olmayan (cN0) ancak SLNB ile tespit edilen hastalarda NAKT sonrası ek SLNB %61 hastada tespit edilmiş, %52 oranında yanlış negatiflik oranı sonucuna varılmıştır.

“American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Z1071” çalışmasında klinik olarak biopsi veya aspirasyon ile metastaz tespit edilmiş (cN1) hastalara NAKT sonrası SLNB ve ALND uygulanmıştır (64). Sonuçlar;

- %83 hasta fizik muayene ile nod negatif olarak değerlendirilmiştir.
- Sentinel nod tespit oranı %93'tür.
- cN1 olan hastaların %41'i NAKT sonrası pN0 olarak değerlendirilmiştir.

“Sentinel Node Following NeoAdjuvant Chemotherapy (SN FNAC)” çalışmasında, NAKT öncesi lenf nodu pozitif (T0-3, N1-2) 153 hastaya, tedavi sonrası SLNB ve ALND yapılmıştır (172). Sentinel lenf nodu tespiti %88 oranında bulunurken, yanlış negatiflik oranı %8.4 olarak tespit edilmiştir. Lenf nodunda izole tümör hücre görülmesi pozitif olarak değerlendirilmez ise yanlış negatiflik oranı %13.3 olarak tespit edilmektedir.

SLNB nin NAKT öncesi veya sonrası yapılması tartışmalı bir konudur. Her iki yaklaşımın da avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır. Önce yapılması; aksilla hakkında ön fikrimizin olup NAKT'ye ne kadar cevap verdiğinin değerlendirilmesini sağlayacak ve daha doğru bir evreleme yapılacaktır. Ayrıca, daha fazla SLN tespiti yapılabilecektir(173-176). NAKT öncesi SLNB'nin negatif olarak değerlendirilmesi asıl cerrahi sırasında aksillaya dokunulmamasını sağlayacaktır. Hastaya iki cerrahi yapılması ise bu yöntemin dezavantajıdır. NAKT öncesi SLNB'si pozitif olarak değerlendirilen hastalar ALND adaydır ve genellikle MKC veya mastektomi sırasında yapılır. Son yapılan bir çalışmada NAKT öncesi SLNB yapılan hastaların NAKT sonrası SLNB yapılan gruba

göre daha fazla aksiller tedavi gördüğü tespit edilmiştir(%45 vs %33) (177). Bu konuda en fazla ilgi çeken bölüm ilk gelişinde pozitif aksiller nodal tutulumu olan hastalara NAKT sonrası yapılan SLNB'nin rolüdür. 15 çalışmayı kapsayan bir sistematik derlemede, 2471 NAKT gören cN1 erken evre meme kanseri hastası değerlendirilmiş ve SLN tespiti %89 (%78-98) olduğu, yalancı negatiflik oranının ise %14(%5-25) olduğu bildirilmiştir (178).

“Sentinel NeoAdjuvan (SENTINA)” çalışması prospektif çok merkezli bir çalışma olarak NAKT ve SLNB üzerine kurulu bir çalışmadır (148). 1737 hasta 3 gruba ayrılarak değerlendirilmiştir. Gruplardan birinde (grup C, n=592) cN1 olarak değerlendirilen hasta NAKT sonrası cN0 olarak değerlendirildikten sonra SLNB ve ALND yapmış, SLNB tespit oranı %80.1, yalancı negatiflik oranı %14.2 olarak değerlendirilmiş ve yalancı negatiflik oranının %10'un altına düşmesi için 3 ve daha fazla SLNB olması gerektiği tespit edilmiştir.

“ACOSOG Z1071” çalışmasında 649 hasta ince iğne aspirasyon biopsisi ile cN1 olarak doğrulanmış ve NAKT sonrası SLNB ve ALND na gitmiştir (64). NAKT sonrası %83 hasta cN0 olarak değerlendiriliyor. SLN tespit oranı %92.9, yalancı negatiflik oranı %12.6 (kabul edilebilir %10 sınırının üzerinde) olarak tespit edilmiştir. 3 ve daha fazla SLNB tespit edildiğinde yalancı negatiflik oranı %9 olarak bulunmuştur.

“The Sentinel Node Biopsy After Neoadjuvant Chemotherapy in Biopsy Proven Node-Positive Breast Cancer(SN FNAC)” çalışması da yine çok merkezli prospektif çalışma olarak yapılmıştır (172). 145 nod pozitif meme kanseri hastası NAKT sonrası SLNB ve ALND'na gitmiştir. SLN tespiti %87.6, yalancı negatiflik oranı %8.4 olarak tespit edilmiştir.

SPIO ile yapılan çalışmalar daha çok NAKT almamış hastalar üzerinde yapılmaktadır. Rubio ve arkadaşlarının en son yaptığı çalışmalardan biri 2014 Meme Kanseri Sempozyumu'nda(San Francisco, 4-6 Eylül 2014) sunulmuş, NAKT alan hastalar ile almayan hastaların aksillalarının değerlendirmesinde SPIO ile radyoizotop karşılaştırılmıştır(168,179) . NAKT almayan grupta Tc 99m ile SLN tespiti %95.7 olarak bulunurken, SPIO ile %98.3 olarak bulunmuştur. NAKT alan grupta ise; Tc 99m ile %93.3, SPIO ile %100 olarak değerlendirilmiş olup, istatistiksel anlamlılık bulunamamıştır. Bizim çalışmamızda ise SPIO ile SLN tespit oranı %95, radyoizotop ile %85 iken, mavi boya ile bu oran %5 olarak bulunmuştur. Bu düşük oran; önce SPIO enjeksiyonunun

yapılmasına bağlı olarak lenf nodlarının kahverengiye boyanmış olması ve metilen mavisini almaması, ya da rengin seçilememesiyle ilişkilendirilebilir.

Enjekte edilen madde haricinde, enjekte edilen alan da önemlidir. Çalışmalar subareolar enjeksiyon ile %100 tespit edilebilme durumu olduğunu raporlamışlardır (168). Biz de çalışmamızda subareolar enjeksiyon yöntemini uygulamış bulunmaktayız.

Daha önce yapılan çalışmalarda sentinel lenf nodunda en yüksek ölçülen değerin %10'undan daha düşük tespit edilen lenf nodulleri sentinel olarak kabul edilmemiştir. Ancak, çalışmamızda 5 hastamızda çıkarılan lenf nodlarında ölçülen değer maksimum ölçülen değerin %10'undan daha düşük olmasına karşın, bu nodlarda patoloji ile malignite tespit edilmiştir.

Sonuç olarak SPIO tekniği ile SLN tayini meme cerrahisinde avantajları nedeniyle yer etmeye başlamıştır. Neoadjuvan tedavi gören hasta grubu da SLNB'de doğruluğun daha da arttırılmasının gerekli açısından üzerinde çalışılması gereken önemli bir gruptur. Daha net veriler elde etmek için, daha fazla hasta sayısı ile çalışmalar yapılmalıdır.

6. KAYNAKÇA

1. <http://kanser.gov.tr/daire-faaliyetleri/kanser-istatistikleri.html>. [Online]
2. <http://www.cancer.org/cancer/breastcancer/detailedguide/breast-cancer-key-statistics>. [Online]
3. Patten DK, Zacharioudakis KE, Chauhan H, Cleator SJ, Hadjiminas DJ. Sentinel lymph node biopsy after neo-adjuvant chemotherapy in patients with breast cancer: Are the current false negative rates acceptable? *Breast*. 2015 Aug;24(4):318-20. doi: 10.1016/j.breast.2015.02.026. Epub 2015 Mar 21. Review.
4. Donegan WL. History of breast cancer in breast cancer. In: Winchester DJ, Winchester DP, Hudis CA, Norton L (eds) *Breast Cancer*, 2th edition. s.l : Ontario: DC Decker Inc. 2006:1-14.
5. Beenken SW, Wanger FB, Bland K. History of the therapy of breast cancer. In: Bland KI, Copeland EM (eds) . *The Breast*, 3rd edition. s.l : St. Louis:Saunders –Elsevier. 2004: 3-18.
6. Thorek M. Surgery of the breast. In *Modern Surgical Technic*. 2nd ed. Philadelphia : JB Lippincott, 1949.
7. Sanders P, Goebel S. Crisis and Controversy: Historical Patterns in Breast Cancer Surgery. s.l. : CBMH, 1991;8:77-99.
8. Moore C. On the influence of inadequate operations on the theory of cancer. *R Med Chir Soc, London*. 1867;1:244-280.
9. Banks WM. On free removal of mammary cancer with extirpation of the axillary glands as a necessary accompaniment. *BMJ* 2. 1882:1138-1141.
10. Thorek M. Surgery of the breast. In *Modern Surgical Technic*. 2nd ed. Philadelphia : JB Lippincott, 1949 .
11. Halsted WS. A clinical and histological study of certain adenocarcinomata of the breast. s.l. : *Ann Surg*, 1898, 28: 557.
12. Lewinson EF. Breast cancer surgery from Halsted to 1972. *Proc Natl Cancer Conf* 7. 1972: 275-279.
13. Meyer W. An improved method of the radical operation for carcinoma of the breast. *Medical Record*. 1894:746-748.
14. Halsted WS. The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins from June 1889 to January 1894. *Arck Surg*. 1984:20:497455.

15. Patey DH, Dyson WH. The prognosis of carcinoma of the breast in relation to the type of operation performed. *Br J Cancer* . 1948;2:7-13.
16. Patey DH. A review of 146 cases of carcinoma of the breast operated on between 1930 and 1943. 1967, *Br J Cancer*, Vol. 21:260-269.
17. Patey DH, Dyson WH. The prognosis of carcinoma of the breast in relation to the type of operation performed. 2, 1948, *Br J Cancer* :7-13.
18. Auchincloss H. Significance of location and number of axillary metastasis in carcinoma of the breast. *Ann Surg*. 1963 Jul;158:37-46.
19. Madden JL. Modified radical mastectomy. 1965, *Surg Gynecol Obstet* 121:1221-1230.
20. Wangenstein OH. Remarks on extension of the Halsted operation for cancer of the breast. *Ann Surg* 130, 1949: 315-324.
21. Veronesi U, Valagusa P. Inefficacy of internal mammary node dissection in breast cancer surgery. *Cancer*. 1981 Jan 1;47(1):170-5.
22. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V. Sentinel node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph nodes. *Lancet*. 1997 Jun 28;349(9069):1864-7.
23. Albertini JJ, Lyman GH, Cox C, Yeatman T, Balducci L, Ku N, Shivers S, Berman C, Wells K, Rapaport D, Shons A, Horton J, Greenberg H, Nicosia S, Clark R, Cantor A, Reintgen DS. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *JAMA*. 1996 Dec 11;276(22):1818-22.
24. Morton DL, Wen DR, Wong JH et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma.. *Arch Surg*. 1992 Apr;127(4):392-9.
25. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM et al. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg*. 1994 Sep;220(3):391-8; discussion 398-401.
26. Spratt JS, Tabin GR. Gross anatomy of the breast. In: Donegan WL, Spratt JS, eds. *Cancer of the breast*. 4th ed. Philadelphia . London : W.B. Saunders, 1995: 2242.
27. Skandalakis, John E. *Skandalakis Surgical Anatomy*. Cerrahi Anatomi. Çeviren: A. Can Başaklar . Ankara, Palme Yayıncılık, 2004:163.
28. Kopans DB. *Ultrasound and breast evaluation* (2nd ed). Philadelphia : Lippincott-Raven Publishers, 1998:409-43.
29. G Kalaycı, K Acarlı, K Demirkol, C Ertekin. *Meme anatomisi ve gelişmesi*. Genel cerrahi Cilt 1. İstanbul : Nobel, 2002:537-42.
30. Cooper sir AP. *The anatomy and disease of the breast*. Philadelphia : Lea and Blanchard, 1999:1845.

31. Haagensen CD. Physicians role in detection and diagnosis of breast disease. In: Haagensen CD (ed), Disease of the breast (3rd edition). Philadelphia : W.B.Saunders, , 1986:516-76.
32. Osborne MP. Breast development and anatomy. In: Harris JR, Helleman S, Henderson IC, Kinve DW (eds), Breast disease (2nd edition) . Philadelphia : J.B Lippicott, 1991:1-13.
33. 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) . Philadelphia : W.B.Saunders,1995:16-21.
34. Kuhns JG, Ackermann DM. Microscopic anatomy of the breast. In: Donegan WL, Spratt JS (eds), Cancer of the breast (4th edition) . Philadelphia : W.B.Saunders, 1995:16-21.
35. Moore KL, Dalley AF. Clinically Oriented Anotomy, Fourth Edition. s.l. : Lippincott Williams&Wilkins, 1999:72-78.
36. Rosse C, Rosse PG. Hollinshead's Textbook of Anatomy, Fifth Edition . s.l. : Lippincott-Raven, 1997:204-212.
37. Cunningham L. The anatomy of the arteries and veins of the breast. s.l. : J Surg Oncol, 1977;9:71-85.
38. MG Güllüoğlu, A İplikçi. Meme anatomisi. Meme Kanseri Topuz E, Aydın A, Dinçer M, . İstanbul : Nobel Tıp Kitapevleri, 2005:5.
39. Schwartz, Shires, Spencer, Daly, Fischer, Galloway,. Principles of Surgery, 7th Edition. International edition, Vol. 1, 1999:533-538. .
40. Massopust LC, Gardner WD. Infrared photographic studies of the superficial thoracic veins in the female. Surg Gynec Obst . 1950;91 :717.
41. Haagensen CD. Anatomy of the mammary glands. In: Haagensen CD, ed. Diseases of the breast. Third edition. Philadelphia. London: W.B.Saunders, 1986:1-46.
42. Miller MR, Kasahara M. Cutaneous innervation of the human breasts. Anat Rec . 1959; 135:153-67.
43. Halsell JT, et al. Lymphatic drainage of the breast demonstrated by vital dye staining and radiography. Ann Surg. 1965 Aug;162:221-6.
44. Hultborn KA, Lørsen KG, Ragnhult I. The lymph drainage from the breast to axillary and parasternal lymph nodes studied with the aid of colloidal Au 198. Acta radiol. 1955 Jan;43(1):52-64.
45. Rouviere H. Anatomie des lymphatiques de l'homme. Paris : Masson, 1932:1622.
46. Danforth DN, Findlay PA, McDonald HD et al. Complete axillary lymph node dissection for stage 1-2 carcinoma of the breast. J Clin Oncol, Vol. 4,1986:655-662.

47. Fisher B, Slock N, Ausman R, et al. Location of breast carcinoma and prognosis. *Surg Gynecol Obstet* 1969, 129: 705.
48. Dahl Iversen E. Recherches sur les metastases microscopiques des cancers du sein dans les ganglions lymphatiques parasternaux et sus-claviculaires. *Mem Acad Chir (Paris)*. 1952 Jun 25-Jul 9;78(22-24):651-2.
49. Singletary SE, Allred C, Ashley P et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer Staging System for breast cancer. *J Clin Oncol*. 2002 Sep 1;20(17):3628-36.
50. Fisher B, Slack NH. Number of lymph nodes examined and prognosis of breast carcinoma. 1970, *Surg Gynecol Obstet* 131:79-88.
51. Berg JW, Robbins GF. Factors influencing short and long-term survival of breast cancer patients. 1966 , *Surg Gynecol Obstet* 122: 1311.
52. Saez RA, Clark GM, Mc Guire WL. Prognostic factors in breast cancer. 1989 , *Semin Surg Oncol* 5: 102.
53. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer*. 1977 Feb;39(2):456-66.
54. Nemeto T, Vana J, Bedwani RN, Baker HW, Mac Gregor FH, Murphy GP. Management and survival of female breast cancer: Results of a national survey by the American College of Surgeons. *Cancer*. 1980 Jun 15;45(12):2917-24
55. Donegan WL. In *Cancer of Breast*. Donegan and Spratt (ed) WB Sanders Comp. 4.ED :387-389.
56. Fisher B, Wolmark N, Bauer M, Redmond G, Gebherdt M. The accuracy of clinical nodal staging and of limited axillary dissection as a determinant of histologic nodal status in carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet*. 1981 Jun;152(6):765-72.
57. Joensuu H, Toikanen S, Klemi PJ. DNA index and S phase fraction and their combinations as prognostic factors in operable ductal breast carcinoma. *Cancer*. 1990 Jul 15;66(2):331-40.
58. Fentiman IS, Mansel RE. The axilla: not a no-go zone. *Lancet*. 1991 Jan 26;337(8735):221-3.
59. Graversen HP, Blichert-Toft M, Andersen JA et al. Breast cancer: risk of axillary recurrence in node-negative patients following partial dissection of the axilla. *Eur J Surg Oncol*. 1988 Oct;14(5):407-12.
60. Rosen PP, Lesser ML, Kinne DW. et al. Discontinuous or "skip" metastases in breast carcinoma. Analysis of 1228 axillary dissections. . *Ann Surg*. 1983; 197: 276-83.
61. Veronesi U, Rilke F, Luini A et al. Distribution of axillary node metastases by level of invasion. An analysis of 539 cases. *Cancer*. 1987; 59: 682-7.

62. Morrow M, Harris J.R. İn: Local management of invasive breast cancer. Diseases of the breast. Harris J.R. (ed). Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2000:547.
63. Özmen V, Cantürk Z, Çelik V, Güler N, Kapkaç M, Koyuncu A, Müslümanoğlu M, Utkan Z. Meme Hastalıkları Dernekleri Federasyonu (MHDF), Meme hastalıkları kitabı. Bölüm 42 Aksiller Nodların Değerlendirilmesi. Ankara : Güneş Tıp Kitabevleri, 2012, 373-385.
64. Boughey JC, Simon VJ, Mittendorf EA, et al. The role of sentinel lymph node surgery in patients presenting with node positive breast cancer (T0-T4, N1-2) who receive neoadjuvant chemotherapy- results from the ACOSOG Z1071 trial. *Cancer Res* 2012; 72:94.
65. Galimberti V, Cole BF, Zurrada S et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* Vol. 14, 2013: 297–305.
66. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA*, 2011;305:569–575.
67. Giuliano AE, McCall L, Beitsch P et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: the American College of Surgeons Oncology Group z0011 randomized trial. *Ann Surg.* 2010 Sep;252(3):426-32; discussion 432-3. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181f08f32.
68. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2014 Nov;15(12):1303-10. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70460-7. Epub 2014 Oct 15.
69. Ivens D, Hoe AL, Podd TJ et al. Assessment of morbidity from complete axillary dissection. *Br J Cancer.* 1992 Jul;66(1):136-8.
70. Kett K, Varga G, Lukacs E. Direct lymphography of the breast. *Lymphology* . 1970; 1:3-12.
71. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer.* 1977 Feb;39(2):456-66.
72. Krag DN, Weaver DL, Alex JC. et al. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol.* 1993 Dec;2(6):335-9; discussion 340.
73. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2010 Oct;11(10):927-33. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70207-2.

74. Canavese G, Catturich A, Vecchio C et al. Sentinel node biopsy compared with complete axillary dissection for staging early breast cancer with clinically negative lymph nodes: results of randomized trial. *Ann Oncol.* 2009 Jun;20(6):1001-7. doi: 10.1093/annonc/mdn746. Epub 2009 Jan 27.
75. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. *J Natl Cancer Inst.* 2006 May 3;98(9):599-609. Erratum in: *J Natl Cancer Inst.* 2006 Jun 21;98(12):876.
76. Veronesi U, Paganelli G, Viale G et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med.* 2003 Aug 7;349(6):546-53.
77. Veronesi U, Viale G, Paganelli G et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: ten-year results of a randomized controlled study. *Ann Surg.* 2010 Apr;251(4):595-600. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181c0e92a.
78. Zavagno G, De Salvo GL, Scalco G et al. A randomized clinical trial on sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection in breast cancer: results of the SENTINELLA/GIVOM trial. *Ann Surg.* 2008 Feb;247(2):207-13. doi: 10.1097/SLA.0b013e31812e6a73.
79. Goyal A, Newcombe RG, Mansel RE. Axillary Lymphatic Mapping Against Nodal Axillary Clearance (ALMANAC) Trialists Group. Clinical relevance of multiple sentinel nodes in patients with breast cancer. *Br J Surg.* 2005 Apr;92(4):438-42.
80. Goyal A, Newcombe RG, Chhabra A, Mansel RE. ALMANAC Trialists Group. Factors affecting failed localisation and false-negative rates of sentinel node biopsy in breast cancer—results of the ALMANAC validation phase. *Breast Cancer Res Treat.* 2006 Sep;99(2):203-8. Epub 2006 Mar 16.
81. Schrenk P, Rehberger W, Shamiyeh A, Wayand W. Sentinel node biopsy for breast cancer: does the number of sentinel nodes removed have an impact on the accuracy of finding a positive node? *J Surg Oncol.* 2002 Jul;80(3):130-6
82. Deredita G, Serio G, Mele M. et al. Effect of the use of vital dye, lymphoscintigraphy, or a combination for axillary lymphatic mapping and sentinel node biopsy in breast cancer. *World J Surg.* 2002 May;26(5):588-90; discussion 590-1. Epub 2002 Feb 20
83. Pelosi E, Arena V, Baudino B. et al. Pre-operative lymphatic mapping and intra-operative sentinel lymph node detection in early stage endometrial cancer. *Nucl Med Commun.* 2003 Sep;24(9):971-5.

84. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB et al. Technical outcomes of sentinel-lymph-node resection and conventional axillary-lymph-node dissection in patients with clinically node-negative breast cancer: results from the NSABP B-32 randomised phase III trial. *Lancet Oncol.* 2007 Oct;8(10):881-8.
85. Schwartz GF, Giuliano AE, Veronesi U. Consensus Conference Committee. Proceedings of the consensus conference on the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast, April 19-22, 2001, Philadelphia, Pennsylvania. *Cancer.* 2002; 94:2542.
86. Giuliano AE, Jones RC, Brennan M, Statman R. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *J Clin Oncol.* 1997 Jun;15(6):2345-50.
87. Bass SS, Cox CE, Salud CJ. et al. The effects of postinjection massage on the sensitivity of lymphatic mapping in breast cancer. *J Am Coll Surg.* 2001 Jan;192(1):9-16.
88. Rosser RJ. A Point of View: Trauma is the Cause of Occult Micrometastatic Breast Cancer in Sentinel Axillary Lymph Nodes. *Breast J.* 2000 May;6(3):209-212.
89. Simmons RM, Smith SM, Osborne MP. Methylene blue dye as an alternative to isosulfan blue dye for sentinel lymph node localization. *Breast J.* 2001 May-Jun;7(3):181-3.
90. Simmons R, Thevarajah S, Brennan MB. et al. Methylene blue dye as an alternative to isosulfan blue dye for sentinel lymph node localization. *Ann Surg Oncol.* 2003 Apr;10(3):242-7.
91. Blessing WD, Stoller AJ, Teng SC. et al. A comparison of methylene blue and lymphazurin in breast cancer sentinel node mapping. *Am J Surg.* 2002 Oct;184(4):341-5.
92. Stradling B, Aranba G, Gabram S. Adverse skin lesions after methylene blue injections for sentinel lymph node localization. *Am J Surg.* 2002 Oct;184(4):350-2.
93. Raut CP, Hunt KK, Akins JS, et al. Incidence of anaphylactoid reactions to isosulfan blue dye during breast carcinoma lymphatic mapping in patients treated with preoperative prophylaxis: results of a surgical prospective clinical practice protocol. *Cancer.* 2005 Aug 15;104(4):692-9.
94. Julian TB, Krag D, Brown A, et al. Preliminary technical results of NSABP B-32, a randomized phase III clinical trial to compare sentinel node resection to conventional axillary dissection in clinically node-negative breast cancer patients (abstract 14). San Antonio, Texas : 2004 December 9. 27th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, .
95. Wilke LG, McCall LM, Posther KE, et al. Surgical complications associated with sentinel lymph node biopsy: results from a prospective international cooperative group trial. *Ann Surg Oncol.* 2006 Apr;13(4):491-500. Epub 2006 Mar 2.
96. Bleicher RJ, Kloth DD, Robinson D, Axelrod P. Inflammatory cutaneous adverse effects of methylene blue dye injection for lymphatic mapping/sentinel lymphadenectomy. *J Surg Oncol.* 2009 May 1;99(6):356-60. doi: 10.1002/jso.21240.

97. Teknos D, Ramcharan A, Oluwole SF. Pulmonary edema associated with methylene blue dye administration during sentinel lymph node biopsy. *J Natl Med Assoc.* 2008 Dec;100(12):1483-4.
98. Zakaria S, Hoskin TL, Degnim AC. Safety and technical success of methylene blue dye for lymphatic mapping in breast cancer. *Am J Surg.* 2008 Aug;196(2):228-33. doi: 10.1016/j.amjsurg.2007.08.060
99. Özmen V. Erken evre meme kanserinde sentinel lenf nodülü biyopsisi. *Cerrahi Onkoloji*, 2002; 3:26-34.
100. Sherman AI, Ter-Pogossian M, Tocus EC. Lymph node concentration of radioactive colloidal gold following intersitial injection. *Cancer.* 1953 Nov;6(6):1238-40.
101. Bergqvist L, Strand SE, Persson BR. Particle sizing and biokinetics of intersitial lymphoscintigraphic agents. *Semin Nucl Med.* 1983 Jan;13(1):9-19.
102. Dragotakes SC, Callahan RJ, LaPointe LC, et al. Partide size characterization of a filtered Tc99m sulfur colloid preparation for lymphoscintigraphy. *J Nucl Med.* 1995;36:80.
103. Pelosi E, Baiocco C, Ala A. et al. Lymphatic mapping in early stage breast cancer: comparison between periareolar and subdermal injection. *Nucl Med Commun.* 2003 May;24(5):519-23.
104. Kesthgar MRS, Waddington WA, Lakhasi SR, Eli PJ (eds). In: *The sentinei node in Surgical Oncology. İnjection Techniques*: Berlin Heildelberg, : Springer-Verlag , 1999:49-59.
105. Mateos JJ, Vidal-Sicart S, Zanon G. et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients: subdermal versus peritumoural radiocolloid injection. *Nucl Med Commun.* 2001 Jan;22(1):17-24.
106. McMasters KM, Wong SL, Martin RC 2nd, et al. Dermal injection of radioactive colloid is superior to peritumoral injection for breast cancer sentinel lymph node biopsy: results of a multiinstitutional study. *Ann Surg.* 2001 May;233(5):676-87.
107. Povoski SP, Olsen JO, Young DC, et al. Prospective randomized clinical trial comparing intradermal, intraparenchymal, and subareolar injection routes for sentinel lymph node mapping and biopsy in breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2006 Nov;13(11):1412-21. Epub 2006 Sep 7..
108. Motomura K, Komoike Y, Hasegawa Y, et al. Intradermal radioisotope injection is superior to subdermal injection for the identification of the sentinel node in breast cancer patients. *J Surg Oncol.* 2003 Feb;82(2):91-6; discussion 96-7.
109. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005 Oct 20;23(30):7703-20. Epub 2005 Sep 12.

110. Shimazu K, Tamaki Y, Taguchi T, et al. Lymphoscintigraphic visualization of internal mammary nodes with subtumoral injection of radiocolloid in patients with breast cancer. *Ann Surg*. 2003 Mar;237(3):390-8.
111. Tanis PJ, Deurloo EE, Valdés Olmos RA, et al. Single intralesional tracer dose for radio-guided excision of clinically occult breast cancer and sentinel node. *Ann Surg Oncol*. 2001 Dec;8(10):850-5.
112. Doting MH, Jansen L, Nieweg OE, et al. Lymphatic mapping with intralesional tracer administration in breast carcinoma patients. *Cancer*. 2000; 88:2546.
113. Chagpar A, Martin RC 3rd, Chao C, et al. Validation of subareolar and periareolar injection techniques for breast sentinel lymph node biopsy. *Arch Surg*. 2004 Jun;139(6):614-8; discussion 618-20 .
114. Kitai, T, Inomoto, T, Miwa, M, and Shikayama T. Fluorescence navigation with indocyanine green for detecting sentinel lymph nodes in breast cancer. *Breast Cancer*. 2005;12(3):211-5.
115. Yamamoto, S, Maeda, N, Yoshimura, K, and Oka, M. Intraoperative detection of sentinel lymph nodes in breast cancer patients using ultrasonography-guided direct indocyanine green dye-marking by real-time virtual sonography constructed with three-dimensional computed tomography-lymphography. *Breast*. 2013; 22:933–937.
116. Pleijhuis, R.G., Graafland, M., de Vries, J., Bart, J., de Jong, J.S., van Dam, G.M. Obtaining adequate surgical margins in breast-conserving therapy for patients with early-stage breast cancer: current modalities and future directions. *Ann Surg Oncol*.2009;16:2717–2730.
117. Abe, H, Mori, T, Umeda, T et al. Indocyanine green fluorescence imaging system for sentinel lymph node biopsies in early breast cancer patients. *Surg Today*. 2011; 41:197–202.
118. Aoyama, K, Kamio, T, Ohchi, T, Nishizawa, M, and Kameoka, S. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer patients using fluorescence navigation with indocyanine green. *World J Surg Oncol*. 2011; 9: 157.
119. Hojo T, Nagao T, Kikuyama M, Akashi S, and Kinoshita T. Evaluation of sentinel node biopsy by combined fluorescent and dye method and lymph flow for breast cancer. *Breast*. 2010 Jun;19(3):210-3. doi: 10.1016/j.breast.2010.01.014. Epub 2010 Feb 13.
120. Murawa, D, Hirche, C, Dresel, S, and Hünerbein M. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer guided by indocyanine green fluorescence. *Br J Surg*. 2009 Nov;96(11):1289-94. doi: 10.1002/bjs.6721.
121. Polom, K, Murawa, D, Nowaczyk, P, Rho, YS, and Murawa P. Breast cancer sentinel lymph node mapping using near infrared guided indocyanine green and indocyanine green–human serum albumin in comparison with gamma emitting radioactive colloid tracer. *Eur J Surg Oncol*. 2012; 38:137–142.

122. Schaafsma, BE, Verbeek, FP, Rietbergen, DD et al. Clinical trial of combined radio- and fluorescence-guided sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Br J Surg.* 2013; 100: 1037–1044.
123. Tagaya N, Aoyagi H, Nakagawa A et al. A novel approach for sentinel lymph node identification using fluorescence imaging and image overlay navigation surgery in patients with breast cancer. *World J Surg.* 2011; 35:154–158.
124. Hirche C, Mohr Z, Kneif S, Murawa D, and Hünerbein M. High rate of solitary sentinel node metastases identification by fluorescence-guided lymphatic imaging in breast cancer. *J Surg Oncol.* 2012; 105:162–166.
125. Hirche C, Murawa D, Mohr Z, Kneif S, and Hünerbein M. ICG fluorescence-guided sentinel node biopsy for axillary nodal staging in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2010; 121: 373–378.
126. Sugie T, Sawada T, Tagaya N et al. Comparison of the indocyanine green fluorescence and blue dye methods in detection of sentinel lymph nodes in early-stage breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2013; 20:2213–2218.
127. Tagaya N, Yamazaki R, Nakagawa A et al. Intraoperative identification of sentinel lymph nodes by near-infrared fluorescence imaging in patients with breast cancer. *Am J Surg.* 2008; 195: 850–853.
128. van der Vorst JR, Schaafsma BE, Verbeek FP et al. Randomized comparison of near-infrared fluorescence imaging using indocyanine green and 99(m) technetium with or without patent blue for the sentinel lymph node procedure in breast cancer patients. *Ann Surg Oncol.* 2012; 19: 4104–4111.
129. Wishart, GC, Loh, SW, Jones, L, and Benson, JR. A feasibility study (ICG-10) of indocyanine green (ICG) fluorescence mapping for sentinel lymph node detection in early breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2012; 38:651–656.
130. Ahmed M, Purushotham AD, Douek M. Novel techniques for sentinel lymph node biopsy in breast cancer: a systematic review. *Lancet Oncol.* 2014 Jul;15(8):351–62.
131. Ntziachristos V. Fluorescence molecular imaging. *Annu Rev Biomed Eng.* 2006;8:1–33.
132. Sever AR, Mills P, Jones SE, Cox K, Weeks J, Fish D, et al. Preoperative sentinel node identification with ultrasound using microbubbles in patients with breast cancer. *AJR Am J Roentgenol.* 2011;196:251–6.
133. Cox K, Sever A, Jones S, Weeks J, Mills P, Devalia H, et al. Validation of a technique using microbubbles and contrast enhanced ultrasound (CEUS) to biopsy sentinel lymph nodes (SLN) in pre-operative breast cancer patients with a normal grey-scale axillary ultrasound. *Eur J Surg Oncol.* 2013;39:760–5.

134. Sever AR, Mills P, Hyvelin JM, Weeks J, Gumus H, Fish D, et al. Percutaneous removal of sentinel lymph nodes in a swine model using a breast lesion excision system and contrast-enhanced ultrasound. *Eur Radiol*. 2012;22:545–50.
135. Omoto K, Matsunaga H, Take N, Hozumi Y, Takehara M, Omoto Y, et al. Sentinel node detection method using contrast-enhanced ultrasonography with sonazoid in breast cancer: preliminary clinical study. *Ultrasound Med Biol*. 2009 Aug;35(8):1249-56. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2009.02.004. Epub 2009 Jun 10.
136. Fei Xie, Dongjie Zhang, Lin Cheng, Lei Yu, Li Yang, Fuzhong Tong, Hongjun Liu, Shu Wang and, Shan Wang. Intradermal microbubbles and contrast-enhanced ultrasound (CEUS) is a feasible approach for sentinel lymph node identification in early-stage breast cancer. *World J Surg Oncol*. 2015 Nov 19;13:319. doi: 10.1186/s12957-015-0736-x.
137. Gralow JR, Burstein HJ, Wood W, et al. Preoperative therapy in invasive breast cancer: pathologic assessment and systemic therapy issues in operable disease. *J Clin Oncol*. 2008 Feb 10;26(5):814-9. doi: 10.1200/JCO.2007.15.3510.
138. Kaufmann M, Hortobagyi GN, Goldhirsch A, et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. *J Clin Oncol*. 2006 Apr 20;24(12):1940-9.
139. Schwartz GF, Hortobagyi GN. Proceedings of the consensus conference on neoadjuvant chemotherapy in carcinoma of the breast, April 26-28, 2003, Philadelphia, Pennsylvania. *Cancer*. 2004 Jun 15;100(12):2512-32.
140. Shannon C, Smith I. Is there still a role for neoadjuvant therapy in breast cancer? . *Crit Rev Oncol Hematol*. 2003 Jan;45(1):77-90.
141. Enokido K, Watanabe C, Nakamura S, Ogiya A, Osako T, Akiyama F, Yoshimura A, Iwata H, Ohno S, Kojima Y, Tsugawa K, Motomura K, Hayashi N, Yamauchi H, Sato N. Sentinel Lymph Node Biopsy After Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With an Initial Diagnosis of Cytology-Proven Lymph Node-Positive Breast Cancer. *Clin Breast Cancer*. 2016 Aug;16(4):299-304. doi: 10.1016/j.clbc.2016.02.009. Epub 2016 Feb 11.
142. Maguire A, Brogi E. Sentinel lymph nodes for breast carcinoma: an update on current practice. *Histopathology*. 2016 Jan;68(1):152-67. doi: 10.1111/his.12853.
143. Wolmark N, Wang J, Mamounas E, Bryant J, Fisher B. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2001;(30):96-102.
144. van der Hage JA, van de Velde CJ, Julien JP, Tubiana-Hulin M, Vandervelden C, Duchateau L. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 10902. *J Clin Oncol*. 2001 Nov 15;19(22):4224-37.

145. Bear HD, Anderson S, Brown A et al. The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol*. 2003 Nov 15;21(22):4165-74. Epub 2003 Oct 14.
146. Mamounas EP, Brown A, Anderson S et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol*. 2005 Apr 20;23(12):2694-702.
147. http://www.uptodate.com/contents/neoadjuvant-systemic-therapy-for-breast-cancer-response-subsequent-treatment-and-prognosis?source=search_result&search=breast+cancer+neoadjuvant&selectedTitle=2~150.
148. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol*. 2013 Jun;14(7):609-18. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70166-9. Epub 2013 May 15 .
149. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer*. 1989 Jan 1;63(1):181-7.
150. Silverstein MJ, Skinner KA, Lomis TJ. Predicting axillary nodal positivity in 2282 patients with breast carcinoma. *World J Surg*. 2001 Jun;25(6):767-72. Epub 2001 May 14.
151. Fowble B, Solin LJ, Schultz DJ, Goodman RL. Frequency, sites of relapse, and outcome of regional node failures following conservative surgery and radiation for early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1989 Oct;17(4):703-10.
152. Douek M, Klaase J, Monypenny I, Kothari A, Zechmeister K, Brown D, Wyld L, Drew P, Garmo H, Agbaje O, Pankhurst Q, Anninga B, Grootendorst M, Ten Haken B, Hall-Craggs MA, Purushotham A, Pinder S and Group., SentiMAG Trialists. Sentinel node biopsy using a magnetic tracer versus standard technique: the SentiMAG Multicentre Trial. *Ann Surg Oncol*. 2014 Apr;21(4):1237-45. doi: 10.1245/s10434-013-3379-6. Epub 2013 Dec 10.
153. Thill M, Kurylcio A, Welter R, van Haasteren V, Grosse B, Berclaz G, Polkowski W, Hauser N. The Central-European SentiMag study: sentinel lymph node biopsy with superparamagnetic iron oxide (SPIO) vs. radioisotope. *Breast*. 2014 Apr;23(2):175-9. doi: 10.1016/j.breast.2014.01.004. Epub 2014 Jan 29..
154. Lyman GH, Temin S, Edge SB et al. Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2014 May 1;32(13):1365-83. doi: 10.1200/JCO.2013.54.1177. Epub 2014 Mar 24.

155. National Comprehensive Cancer Network clinical practice guidelines in oncology 2015. 26th February.
https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf . [Online]
156. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A et al. Tailoring therapies – improving the management of early breast cancer: St Gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2015. *Ann Oncol*. 2015 Aug;26(8):1533-46. doi: 10.1093/annonc/mdv221. Epub 2015 May 4.
157. National Cancer Control Program. National clinical guideline. Diagnosis, staging and treatment of patients with breast cancer. 2015. Access date: 15th April 2015. <http://www.hse.ie/eng/services/list/5/cancer/profinfo/guidelines/breast/breastguideline.pdf>.
158. National Institute for Health and Care Excellence. Early and locally advanced breast cancer diagnosis and treatment. Clinical guideline 80. London: NICE, 2009. <http://www.nice.org/CG80>.
159. Association of Breast Surgery. Consensus statement on management of the malignant axilla in early breast cancer. 2015. 26th July 2015. [http://www.associationofbreastsurgery.org.uk/publications/guidelines/abs-consensus-statement-management-of-the-malignant-axilla-in-early-breast-cancer-\(2015\)/](http://www.associationofbreastsurgery.org.uk/publications/guidelines/abs-consensus-statement-management-of-the-malignant-axilla-in-early-breast-cancer-(2015)/).
160. Cody HS 3rd, Fey J, Akhurst T, Fazzari M, Mazumdar M, Yeung H, Yeh SD, Borgen PI. Complementarity of blue dye and isotope in sentinel node localization for breast cancer: univariate and multivariate analysis of 966 procedures. *Ann Surg Oncol*. 2001 Jan-Feb;8(1):13-9.
161. Straver ME, Meijnen P, van Tienhoven G, van de Velde CJ, Mansel RE, Bogaerts J, Duez N, Cataliotti L, Klinkenbijl JH, Westenberg HA, van der Mijle H, Snoj M, Hurkmans C, Rutgers EJ. Sentinel node identification rate and nodal involvement in the EORTC 10981-22023 AMAROS trial. *Ann Surg Oncol*. 2010 Jul;17(7):1854-61. doi: 10.1245/s10434-010-0945-z. Epub 2010 Mar 19.
162. Goyal A, Newcombe RG, Chhabra A, Mansel RE and Group, ALMANAC Trialists. Factors affecting failed localisation and false-negative rates of sentinel node biopsy in breast cancer--results of the ALMANAC validation phase. *Breast Cancer Res Treat*. 2006 Sep;99(2):203-8. Epub 2006 Mar 16.
163. Masannat YA, Hanby A, Horgan K, Hardie LJ. DNA damaging effects of the dyes used in sentinel node biopsy: possible implications for clinical practice. *J Surg Res*. 2009 Jun 15;154(2):234-8. doi: 10.1016/j.jss.2008.07.039. Epub 2008 Sep 4.
164. Gunasekera UA, Pankhurst QA, Douek M. Imaging applications of nanotechnology in cancer. *Target Oncol*. 2009 Sep;4(3):169-81. doi: 10.1007/s11523-009-0118-9. Epub 2009 Oct 30.
165. Johnson L, Gunasekera A, Douek M. Applications of nanotechnology in cancer. *Discov Med*. 2010;9:374-9.

166. Motomura K, Ishitobi M, Komoike Y, et al. SPIO-enhanced magnetic resonance imaging for the detection of metastases in sentinel nodes localized by computed tomography lymphography in patients with breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2011;18:3422–9.
167. Thill M, Kurylcio A, Welter R, van Haasteren V, Grosse B, Berclaz G, Polkowski W, Hauser N. Response to Barranger E, Ihrai T, response to the article by Thill et al.: "The Central-European SentiMag study: Sentinel lymph node biopsy with supermagnetic iron oxide (SPIO) vs. radioisotope". *The Breast* 2014, 23(2):175-9. 2014 Oct;23(5):692 .
168. Rubio IT, Diaz-Botero S, Esgueva A, Rodriguez R, Cortadellas T, Cordoba O, Espinosa-Bravo M. The superparamagnetic iron oxide is equivalent to the Tc99 radiotracer method for identifying the sentinel lymph node in breast cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2015 Jan;41(1):46-51.
169. Ballardini B, Santoro L, Sangalli C et al. The indocyanine green method is equivalent to the 99mTc-labeled radiotracer method for identifying the sentinel node in breast cancer: a concordance and validation study. *Eur J Surg Oncol*. 2013 Dec;39:1332–6.
170. Schaafsma BE, Rietbergen DD, van der Hiel B, van der Vorst JR, Liefers GJ, Frangioni JV et al . Clinical trial of combined radio-and fluorescence-guided sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Br J Surg*. 2013;100:1037–1044.
171. Niebling MG, Pleijhuis RG, Bastiaannet E, Brouwers AH, van Dam GM, Hoekstra HJ. A systematic review and meta-analyses of sentinel lymph node identification in breast cancer and melanoma, a plea for tracer mapping. *Eur J Surg Oncol*. 2016 Apr;42(4):466-73.
172. Boileau JF, Poirier B, Basik M, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positive breast cancer: the SN FNAC study. *J Clin Oncol*. 2015 Jan 20;33(3):258-64. doi: 10.1200/JCO.2014.55.7827. Epub 2014 Dec 1.
173. Menard JP, Extra JM, Jacquemier J et al. Sentinel lymphadenectomy for the staging of clinical axillary node-negative breast cancer before neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Surg Oncol*. 2009 Sep;35(9):916-20. doi: 10.1016/j.ejso.2008.11.002. Epub 2009 Jan 20.
174. Sabel MS, Schott AF, Kleer CG et al. Sentinel node biopsy prior to neoadjuvant chemotherapy. *Am J Surg*. 2003 Aug;186(2):102-5.
175. Schrenk P, Hochreiner G, Fridrik M, Wayand W. Sentinel node biopsy performed before preoperative chemotherapy for axillary lymph node staging in breast cancer. *Breast J*. 2003; 9:282–287.
176. Straver ME, Rutgers EJ, Russell NS et al. Towards rational axillary treatment in relation to neoadjuvant therapy in breast cancer. *Eur J Cancer*. 2009 Sep;45(13):2284-92. doi: 10.1016/j.ejca.2009.04.029. Epub 2009 May 20.

177. van der Heiden-van der Loo M, de Munck L, Sonke GS et al. Population based study on sentinel node biopsy before or after neoadjuvant chemotherapy in clinically node negative breast cancer patients: identification rate and influence on axillary treatment. *Eur J Cancer*. 2015 May;51(8):915-21. doi: 10.1016/j.ejca.2015.03.014. Epub 2015 Apr 6.
178. Fu JF, Chen HL, Yang J, Yi CH, Zheng S. Feasibility and accuracy of sentinel lymph node biopsy in clinically node-positive breast cancer after neoadjuvant chemotherapy: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014 Sep 11;9(9):e105316. doi: 10.1371/journal.pone.0105316. eCollection 2014.
179. *Journal of Clinical Oncology*, 2014 Breast Cancer Symposium . (September 4-6, 2014). Vol 32, No 26_suppl (September 10 Supplement), 2014: 100.

