

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

**ERKEN EVRE MEME KANSERİNDE SENTİNEL LENF NODU
BİYOPSİSİ AMACIYLA YAPILAN KOMBİNE ve
İNTRADERMAL RADYOKOLLOİD ENJEKSİYON
TEKNİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ
DR. HASAN BOZKURT

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. RECEP BEKİŞ

İZMİR-2008

ÖNSÖZ:

'Sentinel Lenf Nodu Biyopsisinde Radyokolloid Enjeksiyon Teknikleri' üzerine hazırladığım bu çalışmayı bana öneren ve çalışmam sırasında her türlü kolaylığı göstererek desteğini esirgemeyen değerli hocam, Doç. Dr. Recep Bekiş'e teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmam sırasında hasta arşivlerini benimle paylaşan, Genel Cerrahi Bölümünden Yrd. Doç. Dr. Ali Sevinç'e, Patoloji Bölümünden Prof. Dr. Tülay Candan'a, Radyasyon Onkolojisi Bölümünden Prof. Dr. Münir Kınay'a ve hasta dosyalarının taranmasında katkıda bulunan Nükleer Tıp asistanı Dr. Yusuf Demir'e teşekkür etmeyi bir borç bilirim.

Beş yıllık Nükleer Tıp Uzmanlık eğitimim boyunca, bana bu tezi hazırlayacak düzeyde bilgi aktaran ve objektif bir bakış açısı sağlayan, bölümümüzün değerli öğretim üyeleri, Prof. Dr. Hatice Durak'a, Prof. Dr. Erkan Derebek'e, Prof. Dr. Berna Değirmenci'ye, Doç. Dr. Gamze Çapa Kaya'ya ve Yrd. Doç. Dr. Özhan Özdoğan'a; uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan Sağ. Fiz. İsmail Evren'e ve Banu Uysal'a; Kimya Mühendisi Dr. Türkan Ertay'a; Biyolog Özden Ülker'e ve burada adını sayamadığım tüm bölüm arkadaşlarıma ayrıca teşekkür ederim.

Çalışmalarım sırasında manevi desteğini eksik etmeyen ve her türlü sabrı gösteren sevgili eşim ve oğluma da teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER:

Özet	4
Summary	5
Giriş.....	6
Genel Bilgiler 1	8
Genel Bilgiler 2	16
Genel Bilgiler 3	33
Yöntem ve Gereç.....	46
Bulgular.....	51
Tartışma.....	58
Kaynaklar	65
Resimler	77

ÖZET :

Meme kanseri, kadınlar arasında 2. en sık görülen kanserdir. Kadın kanserleri arasında %33 oranında görülür ve kansere bağlı kadın ölümlerinin %20'sinden sorumludur. Aksiller lenf nodlarının durumu erken evre meme kanserinde en güçlü prognostik faktördür. Aksiller lenf nodu disseksiyonu, geleneksel olarak lenf nodlarının malignite durumunu saptamaktadır. Sentinel lenf biyopsisi, meme kanserinde standart olarak, aksiller disseksiyonun yerini hızla alan, evrelemede doğruluğu yüksek minimal invaziv bir metottur.

Çalışmamızın amacı, erken evre meme kanserinde sentinel lenf nodu haritalamasında kombine (perikaviter+intradermal ve peritümöral+intradermal) ve intradermal radyokolloid enjeksiyonların etkinliğini karşılaştırmaktır. Histopatolojik olarak meme kanseri tanımlanan 237 meme kanserli hastaya, sentinel lenf nodu haritalaması için radyokolloid ve mavi boya enjeksiyonu sonrası aksiller disseksiyon yapıldı. 41 hastaya tümör çevresinde dört kesime ve yüzeyindeki deri içine kombine; 196 hastaya ise tümör çevresinde dört kesime ve deri içine intradermal enjeksiyon yapıldı. Her iki gruptan toplam 110 kişiye, tümör çevresinde intradermal veya intraparankimal veya subareolar mavi boya enjeksiyonu yapıldı. Sentinel lenf nodları lenfosintigrafi, introperatif elle tutulur gama prob ve mavi boya ile saptandı. Sırasıyla preoperatif lenfosintigrafinin, gama probun ve mavi boyanın SLN'yi tespit oranları, %96.2, %94.2 ve %76.4'tü. Kombine ve intradermal radyokolloid enjeksiyonunda, preoperatif lenfosintigrafi ve gama probun SLN tespit oranları sırasıyla %90.2, %96.2 ve %85.4, %94.9'du. İntradermal enjeksiyon kombine enjeksiyona oranla, preoperatif lenfosintigrafi ve gama probun sentinel lenf nodunu anlamlı olarak daha fazla gösterdi (p değerleri sırasıyla 0,05 ve 0,002 dir). Yalancı negatiflik oranları intradermal enjeksiyonda %9.2 ve kombine enjeksiyonda ise %16.6 idi.

Sonuçlarımız, SLN tespitinde kombine enjeksiyona karşı intradermal radyokolloid enjeksiyonunun daha başarılı olduğunu göstermektedir. İntradermal enjeksiyon yalancı negatiflik oranını azaltmaktadır.

SUMMARY :

Breast cancer is the second most common cancer in women. It accounts for 33 percent of all female cancers and is responsible for 20 percent of the cancer-related deaths in women. The axillary nodal status is the most powerful prognostic factor for early breast cancer. Axillary lymph node dissections have traditionally been used to establish the malignant status of the lymph nodes. Sentinel node biopsy has rapidly emerged as a minimally invasive, highly accurate method of axillary staging, and has replaced routine axillary lymph node dissection as the new standard of care in breast cancer.

The aim of our study was to compare the efficacy of combined (pericaviter+intra dermal and peritumoral+intra dermal) and intra dermal radiocolloid injection in sentinel lymph node mapping for early stage breast cancer. Totally, two hundred and thirty-seven patients with histopathologically confirmed breast cancer underwent SLN mapping using radiocolloid and blue dye followed by a axillary dissection. The first 41 patients had combined injection of radioiccolloid given in four sides around the tumor and one injection into dermis over the tumour. The remaining 196 patients had an intra dermal injection given in four sides over the tumour. 110 patients in both groups had blue dye injected around the tumour or periareolar or subdermal. Sentinel nodes were identified using a lymphoscintigraphy, blue dye and an gamma probe. Overall the SLN detection rate for preoperative lymphoscintigraphy, gamma probe and blue dye procedure were %96.2, %94.2 and %76.4 respectively. The SLN detection rate of combined and intra dermal radiokolloid injection by preoperative lymphoscintigraphy and gamma probe were %90.2, %96.2 and %85.4, %94.9 respectively. The preoperative lymphoscintigraphy and hand held gamma probe demonstrated a SLN significantly more often in the intra dermal injection than combined injection (p value respectively 0.051 and 0.002). False negative rate was % 16.6 in the combined injection and %9.2 in the intra dermal injection.

Our results show that intra dermal injection of radiocolloid is more successfull at the SLN dedection compared with combined injection. The false-negative rate is also minimized by the use of intra dermal injection.

GİRİŞ:

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

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

Kanserin vücuda yayılımı ile lenfatik sistem arasındaki ilişki, 18.-19. yüzyıldan beri bilinmektedir. Tümör, özellikle kanser odağının en yakınında bulunan bölgesel lenf nodlarına yayılmaktadır. Klinik, Ultrasonografi (USG), Mamografi, Bilgisayarlı Tomografi (BT), Manyetik Rezonans (MR) ve Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) gibi yöntem ve tanı araçları ile patolojik lenf nodlarının saptanması yetersiz olduğundan, cerrahi yaklaşım zorunlu olmaktadır (5).

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

Erken evre meme kanserinde, aksiller nodal metastaz oranı % 10-30 arasında değişmektedir. Bu nedenle, aksillanın değerlendirilmesi amacıyla erken evre meme kanserinde, aksiller disseksiyon yapmak, yüksek morbidite göz önünde bulundurulduğunda rasyonel gözükmemektedir (7).

1993 yılında Krag ve arkadaşlarının, radyokolloid kullanarak erken evre meme kanserinde 'lenfatik haritalama tekniğini' geliştirmeleriyle, ALND'nin yerini 'aksiller sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB)' almıştır (8). Minimal invaziv bir yöntem olan SLNB, %95 gibi yüksek bir duyarlılığa sahiptir. SLNB'de yalancı negatiflik oranı, çeşitli çalışmalarda %0-29

arasında bildirilmekle birlikte, ortalama %8 olduğu kabul edilmektedir. Yapılan alışmalarda SLNB'nin negatif prediktif değeri %90'ların üzerindedir. Yani, test sonucu negatif bildirilen hastaların geriye kalan aksiller lenf nodlarında, metastaz görülme olasılığı oldukça düşük seviyelere inmektedir (9).

SLNB, erken evre meme kanserinde giderek yaygınlaşan bir uygulama olmakla birlikte, bu tekniğin standartları üzerine tartişmalar halen devam etmektedir. Özellikle tartişmaların odağındaki konular 'sentinel lenf nodu tespitinde mavi boya mı yoksa radyokolloid mi kullanılması gerektiği', 'enjeksiyon tekniği', 'preoperatif lenfosintigrafi gerekliliği', 'enjeksiyonun USG eşliğinde yapılması', 'sentinel lenf nodlarının patolojik inceleme yöntemleri', 'sentinel lenf nodu pozitif olgularda aksiller disseksiyonun yeri' ve 'intraoperatif gama kameraların kullanımı' şeklinde sıralanabilirler (10).

Biz bu çalışmamızda, erken evre meme kanserinde sentinel lenf nodu tespiti amacıyla kendi koşullarımızda yapılan, farklı enjeksiyon tekniklerinin tanısal doğruluğunu çeşitli parametreler açısından araştırmayı hedefledik.

GENEL BİLGİLER-1:

1. Lenfatik Sistem:

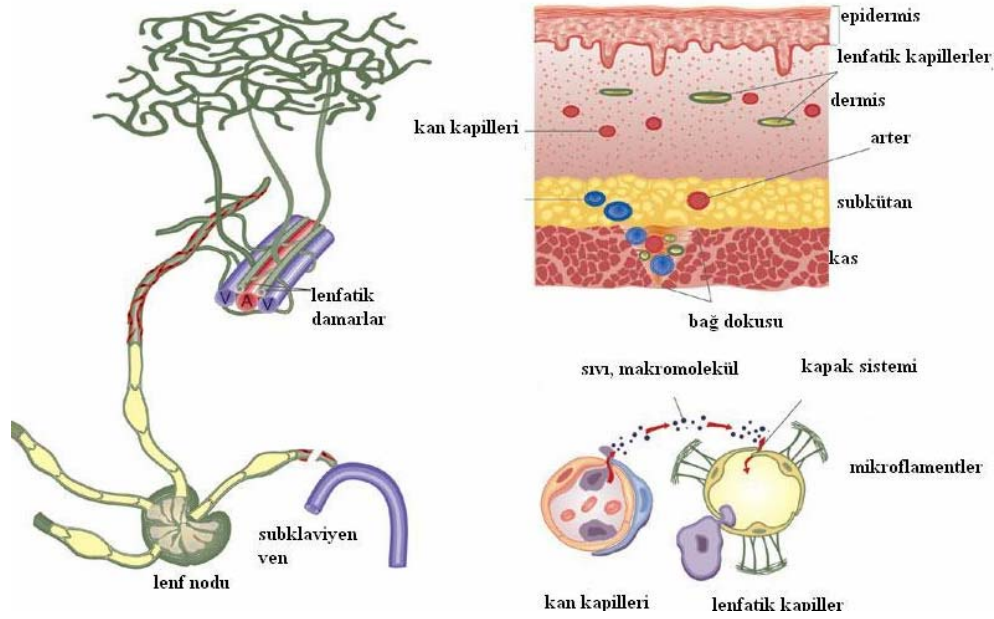
Embriyolojik olarak servikal bölgede, kalp çıkıntısının yakınında, kırmızı kan hücresi içermeyen ve ayrı bir tomurcuk olarak gelişen lenfatik sistem, plazma içeriğindeki doku aralığı sıvısının, sistemik dolaşıma katılmasında sorumlu kapiller ağ kompleksidir. Merkezi sinir sistemi, kıkırdak, timus, diş, tırnak, kıl, epidermis, plasenta, kemik ve kemik iliği dışında vücudun diğer doku ve organlarında bulunan lenfatik sistem, kan kapillerlerine paralel olarak görülen lenf kanalları ve lenf nodlarından oluşmaktadır.

Organların lenfatik mikroanatomi benzer olmakla birlikte farklılıklar da içermektedir. Lenfatik sistem, doku aralığında kör uçlu kapillerlerin ağı şeklinde başlar. Literatürde, 'prelenfatikler, terminal lenfatikler veya lenfatik kapillerler' olarak da bilinen bu kapillere, 'başlangıç lenfatikleri' denir. Daha sonra bu kapillerler bir araya gelerek daha geniş lenfatik damarlara, bu lenfatik damarlar ise bölgesel lenf nodlarına ulaşır. Aynı lenf noduna birden fazla lenf damarı gelebilir. Lenf nodlarından sonra lenf damarları, majör lenfatik kanallara ulaşırlar. Böylece lenf sıvısı, yabancı maddeler için süzgeç görevi üstlenen bir seri lenf nodundan geçtikten sonra, sistemik dolaşıma katılır. Lenfatik sistemde sıvı, ortalama 120 ml/saat hızında hareket eder. İnsan vücudunda 24 saatlik lenf akımı, 2-4 litre arasındadır. Akım hızı, iskelet kaslarının hareketlerine, inspirasyon sırasında oluşan negatif intratorasik basınca, lenfatik akımın sonlandığı venlerdeki akım hızına ve büyük lenfatiklerin duvar kasılmasına bağlıdır (11, 12).

Genellikle kan kapillerlerine veya küçük venüllere yakın olarak yerleşen başlangıç lenfatiklerinin çapları, 10-50 µm arasında değişmektedir. Başlangıç lenfatikleri, dış duvarında bulunan filamentlerle doku aralığına bağlanarak, lümenin sürekli açık kalmasını sağlamaktadır. Bu filamentlerin kasılması sonucunda porlar açılmakta, doku aralığı sıvısı lümenine geçmektedir. Bu lenfatiklerin iç duvarını, tek sıra, yassı endotel hücreler oluşturmaktadır. Dış katmanında ise devamlılığı olmayan bazal membran bulunmaktadır. Endotel hücrelerinin çapı, perinükler alanda 2-4 µm, uçlarda ise 0,1 µm kadardır. Endotel hücreleri arasında bulunan 10-25 nm genişliğindeki porlar, doku aralığı sıvı basıncının artmasıyla açılarak, plazma proteinlerinin ve partiküllerin lümenine geçmesine izin vermektedir. Endotel hücreleri oblik olarak üst üste gelerek bir kapak görevi görmektedir. Bu kapaklar, lenf sıvısının lümenine geçişine izin verirken, intraluminal basınç artışında kapanarak, lenf sıvısının lümen dışına çıkmasını engellemektedir. Ayrıca endotel hücreleri, pinositoz yoluyla 30

nm den daha büyük partiküllerin, lümene geçmesinde rol oynamaktadır (13, 14). Başlangıç lenfatikleri, Şekil 1’de şematik olarak gösterilmiştir (15).

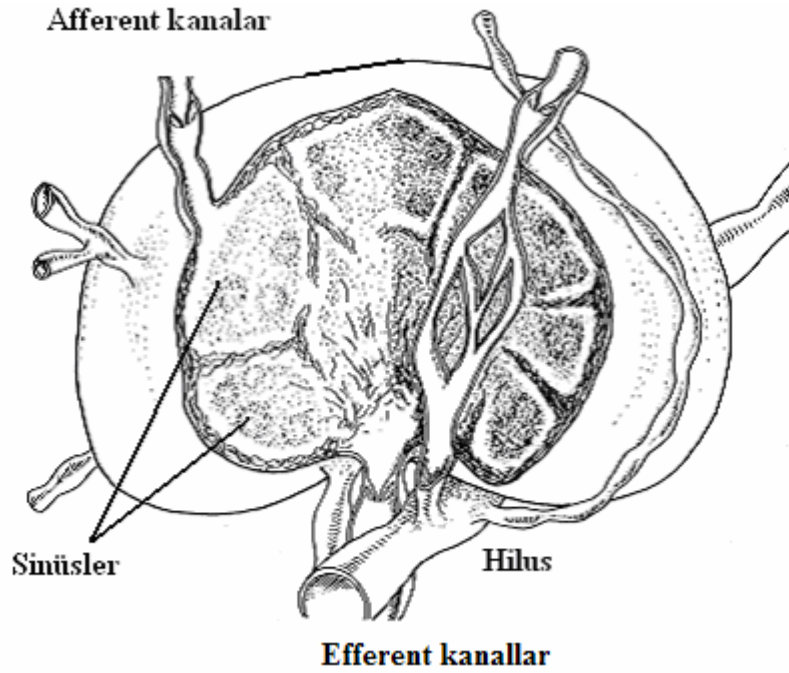
Lenfatik damarların yapısı başlangıç lenfatıklarına benzemekle birlikte, biküspid kapaklara sahiptir. Kontraktil yapıları sayesinde lenfatik damarlar, sıvının santral lenfatiklere doğru akışını sağlamaktadır. Lenf noduna lenf sıvısı taşıyan damarlara ‘afferent’, lenf nodundan çıkan damarlara da ‘efferent’ damarlar denir. Lenfatik damarlar, anatomik yerleşimlerine göre ‘yüzeysel ve derin lenfatikler’ şeklinde isimlendirilmektedir. ‘Yüzeysel’ damarlar, deri veya kaviter organların epitel tabakasının hemen altında, yüzeysel fasiya içinde, kapiller ağ olarak başlar. Buradan geniş damarlar oluşturularak daha derindeki lenfatiklerle birleşirler. Derin fasiya içinde uzanan, duvar yapılarında kas ve bağ dokusuna sahip olan ‘derin’ lenf damarları ise yüzeysel lenfatiklere oranla daha kalındır ve intimal kıvrımların oluşturduğu kapaklara sahiptir. Lenf damarlarında bulunan kapaklar, lenf akımının tek yönlü olmasından sorumludur (16).



Şekil 1: Deri mikrolenftiklerinin şematik gösterimi

Bir tarafı hafif basık, küçük fasülye şeklindeki lenf nodları, lenfatik sistem boyunca belirli aralıklarla yerleşmiştir. Bu yerleşim alanları, ‘bölgesel lenf nodu’ olarak adlandırılmaktadır. Bölgesel lenf gruplarındaki lenf nodları birbirleriyle bağlantılıdır. Vücutta ortalama 800 civarında bulunan lenf nodlarının boyutu, birkaç mm’den 1 cm’e kadar değişebilmektedir. Lenf nodunun dış kesimi korteks, iç kesimi ise medulla olarak adlandırılır.

Korteks, hilusta izlenmemektedir. Lenf nodu, en dışta fibröz bir kapsül ile çevrilidir. Kapsülün hemen altında bulunan sinüsler, germinal merkezleri çevrelemektedir. Germinal merkezlerde çok sayıda fagositer hücre bulunmaktadır. Afferent lenfatikler aracılığıyla lenf nodunun konveks yüzeyine gelen lenf sıvısı, buradan sinüslere dökölüp, korteksi ve medullayı geçerek hilustaki efferent lenfatiklere ulaşır. Böylece lenf sıvısı, ana kanallara ulaşmadan önce bir dizi lenf nodundan geçmektedir. Lenf sıvısı için bir filtre görevi gören lenf nodları, tümör hücreleri de dahil her türlü yabancı partikülü ve bakteriyi tutarak, immün sistemin önemli bir parçasını oluşturmaktadır. Ancak bazen lenf sıvısı, lenf nodu içinden veya üzerinden geçerek, doğrudan hilusa ulaşabilir. Bu durum, ilk lenf nodu yerine bir sonraki lenf nodunda konaklayabilen skip metastazı açıklayabilir. Lenf nodu Şekil 2’de şematik olarak gösterilmiştir (17).



Şekil 2: Lenf nodunun şeması

2. Meme Anatomisi:

Ektodermden geliştiği için deri eki olarak kabul edilen meme, yetişkin bir kadında üreme sisteminin bir çift aksesur salgı bezidir.

Meme anatomik olarak göğüs duvarı önünde, yüzeysel pektoral fasianın yüzeysel ve derin tabakaları arasında bulunur. Normal pozisyonda dikey olarak 2.-6. kaburgalar, yatay olarak ise sternum kenarı ile orta aksiler hat arasında yer alır. Memenin konkav tabanının büyük kısmı, pektoralis majör kası üzerine oturmakla birlikte, serratus anterior ve abdomenin eksternal oblik kasları üzerine doğru da uzanım göstermektedir. Yüzeyinin ortasında ‘papilla mamaria’ yer alan ‘korpus mama’, memenin büyük kitesidir. Papillanın çevresinde koyu renkli areola bulunur. Korpus mama, sayısı 15-20 arasında değişen glandüler lob ile yağ ve bağ dokusundan oluşmaktadır. Her bir lob ise birkaç lobüllün birleşmesinden meydana gelmektedir. Önce laktiferus duktuslarda birleşen loblar daha sonra meme başının ampullasında sonlanır. Loblar, ‘Cooper ligamenti’ olarak da bilinen ligamentum suspensoria ile birbirinden ayrılmıştır. Bu ligamentler, memeyi, deriye ve yüzeysel fasianın derin tabakasına bağlar. Memenin koltuk altına doğru uzanan kısmı ise ‘Spence’nin aksiller kuyruğu’ olarak adlandırılır (17, 18).

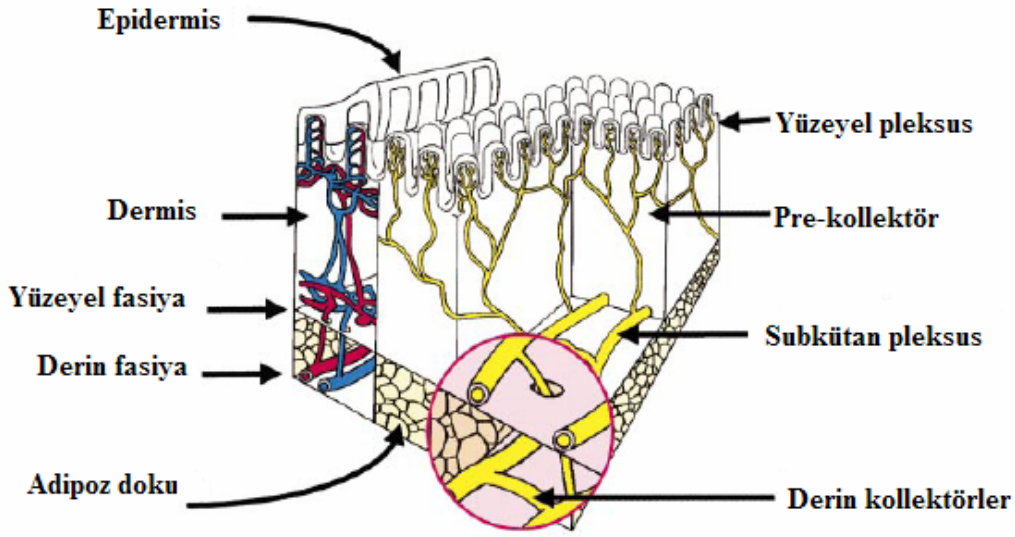
Meme, aksiller arterin lateral torasik dalı, internal torasik ve posterior interkostal arterlerin mamarian dalları tarafından beslenir. ‘Meme başı’nın etrafında bir daire şeklinde bulunan areolar pleksustan ve bezden gelen venler, aksiler ve internal torasik vene dökülürler (17, 18).

Memenin Lenfatik Sistemi:

Meme lenfatik sistemi üzerinde birkaç yüzyıldan beri çalışılmaktadır. Kronolojik olarak bakıldığında, ilk defa 18. yüzyılda Cruikshank ve Mascagni birbirinden bağımsız olarak, meme lenfatiklerinin, ‘eksternal’ ve ‘intrenal’ olmak üzere iki ana yolağının olduğunu, eksternal yolağın meme ucu, deri ve laktiferus tübüllerden başlayarak aksillaya; internal yolağın ise memenin dorsalinden başlayarak, pektoral kasları geçip, internal mamarian zincire ulaştığını tanımladılar. 1770’de Camper ilk kez internal mamarian zinciri tanımladı. 1830’da Sapey civa enjeksiyonu ile yaptığı çalışmada, meme lenfatiklerinin sentripedal olarak subareolar pleksusta toplandıktan sonra aksillaya döküldüğünü bildirdi. 20. yy içinde gerek boya, gerekse de radyoizotopla yapılan çalışmalar sonucunda, meme lenfatikleri hakkında bilgilerimiz hatırı sayılır düzeyde artmıştır (19).

Bir deri eki olmasından dolayı memenin lenfatik akımı, yüzeyini örten derinin lenfatikleri ile büyük oranda paralellik gösterir. Meme lenfatik sistemi ‘yüzeysel’ ve ‘derin’ olmak üzere iki grupta incelenmektedir. Meme derisinin hemen altında bulunan yüzeysel lenfatikler, vücudun diğer bölgelerindeki yüzeysel lenfatik drenajına benzer özellikler göstermektedir. Yüzeysel lenfatikler, ‘papiller pleksus’ ve ‘subdermal pleksus’ olarak

adlandırılan iki grup lenf ağından oluşmaktadır. Papiller pleksus ince duvarlı, kapak içermeyen ve akımın her yöne doğru olduğu başlangıç lenfatiklerinden oluşur. Bu lenfatikler daha sonra, geniş damarlara sahip subdermal pleksus ile birleşir. Meme lobüllerinin çevresinde yoğun şekilde bulunan periduktal pleksus, areola altında toplanarak, subdermal lenfatik ağının bir parçası kabul edilen Sapey'in subareolar pleksusunu oluşturur. Memenin yüzeysel lenfatik pleksusları, birbirleri ile yakın ilişki içindedir. Subdermal alanda, lenfatik kanallar arasında mesafe 1 mm'ye kadar inerken; laktasyonun olmadığı durumlarda, lobüllerin çevresinde bu mesafe 8 mm'ye kadar çıkmaktadır. Memenin derin lenfatikleri, lobüllerin çevresindeki gevşek bağ dokusunda, periduktal alanda başlar ve derin fasiya boyunca derin lenfatik kolektörleri oluşturur. Yüzeysel ve derin fasiya arasında yer alan fibröz bantlar boyunca uzanan lenfatikler, memenin derin ve yüzeysel lenfatik pleksuslarını birbirine bağlamaktadır. Memenin lenfatik pleksusları ve bağlantıları Şekil 3'de şematik olarak gösterilmiştir (20).



Şekil 3: Meme lenfatik sisteminin şeması.

Meme lenfatiklerinin akım yönü ve döküldüğü lenf nodları, bir çok çalışmaya konu olmuştur. E.Vendrell-Torne'nin, 200 sağlıklı denek üzerinde, memenin kadranslarına, intraparankimal ve subareolar yoluyla, Au198 enjeksiyonu uygulayarak yaptığı araştırma, bu konuda yapılan en kapsamlı çalışmalardan biridir. Bu çalışmanın sonucuna göre: Memenin herhangi bir kadrana veya subareolar bölgeye yapılan enjeksiyonların çoğunlukla gideceği yer aksilladır; ikinci sıklıkla gideceği yer ise internal mamarian lenf nodlarıdır. İnternal mamarian lenf nodları, en çok alt iç kadrana yapılan enjeksiyonda; en az ise subareolar

enjeksiyonda izlenmiştir. Lenfatik akımın üçüncü en sıklıkla yöneldiği alan, supraklavikular lenf nodlarıdır. Supraklavikular lenf nodları, en sık üst iç kadrana yapılan enjeksiyonda izlenirken, subareolar enjeksiyonda ise lenfatik akım izlenmemiştir (21). Radyoizotoplarla yapılan çalışmalarda, memenin herhangi bir noktasına yapılan enjeksiyonun, aksillaya yönelme oranının %70-99, internal mamarian zincire yönelme oranının ise %1-30 arasında olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte memenin lenfatik akımının, derin servikal, apikal aksiller, interpektoral, intramamarian, posterior ve anterior interkostal lenf nodlarına olduğu nadiren gözlenmektedir. Karşı internal mamarian zincir, sporadik olarak izlenebilirken; karşı aksillanın ve karaciğerin ise lenfatik obstrüksiyon sonucu izlendiği bildirilmiştir (21, 22).

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

Lenf akımı hakkında en yaygın görüş, 'meme lenfatiklerinin, öncelikle sentripedal olarak Sapey'in subareolar pleksusunda birleştikten sonra aksillaya yöneldiği' şeklindedir. Ancak, Turner-Warwick, laktasyondaki memelerde ve çocuk kadavraları üzerinde yaptığı araştırmalar sonucunda, lenf akımının meme dokusundan doğrudan aksillaya yöneldiğini tespit ederek, Sentipedal Akım Hipotezi'nin abartılı bir görüş olduğunu ortaya koymuştur. Yazarlara göre 'lenf akımı, periduktal pleksustan başlayarak subdermal pleksusa ulaşmakta oradan da aksillaya gitmektedir' (22, 23). Turner-Warwick'le, aynı görüşü paylaşan pek çok yazar olmasına karşın Sapey'in subareolar pleksusunun, memenin lenfatik akımında önemini vurgulayan çok sayıda yayın bulunmaktadır. Todd W. Bauer, subareolar mavi boya enjeksiyon ile intraparankimal enjeksiyon yöntemlerini karşılaştırarak her iki enjeksiyon yönteminin de aksillada aynı sentinel lenf nodunu işaret ettiğini göstermiştir (24).

Memenin derin ve yüzeysel lenfatik pleksusları arasında bağlantı bulunmaktadır. Normal fizyolojik koşullarda ve tek taraflı kapak sistemi sayesinde lenfatik akım derinden yüzeysel lenfatiklere doğru olmakla birlikte, lenf akımının çok az kısmı, periduktal alandan doğrudan veya derin pleksus üzerinden pektoral kasi geçerek, internal mamarian lenf nodlarına ulaşmaktadır. Bu lenf nodlarının çoğunluğu, parasternal kenarın üst bölümüne yerleşmiştir. Lenfatik akım internal mamarian lenf nodlarını geçtikten sonra, internal jugular vene dökülür. Bu lenfatik yolağın, tümörün özellikle thoraksa yayılımında önemli olduğu bildirilmiştir (25, 26).

3. Aksiller Lenf Nodları:

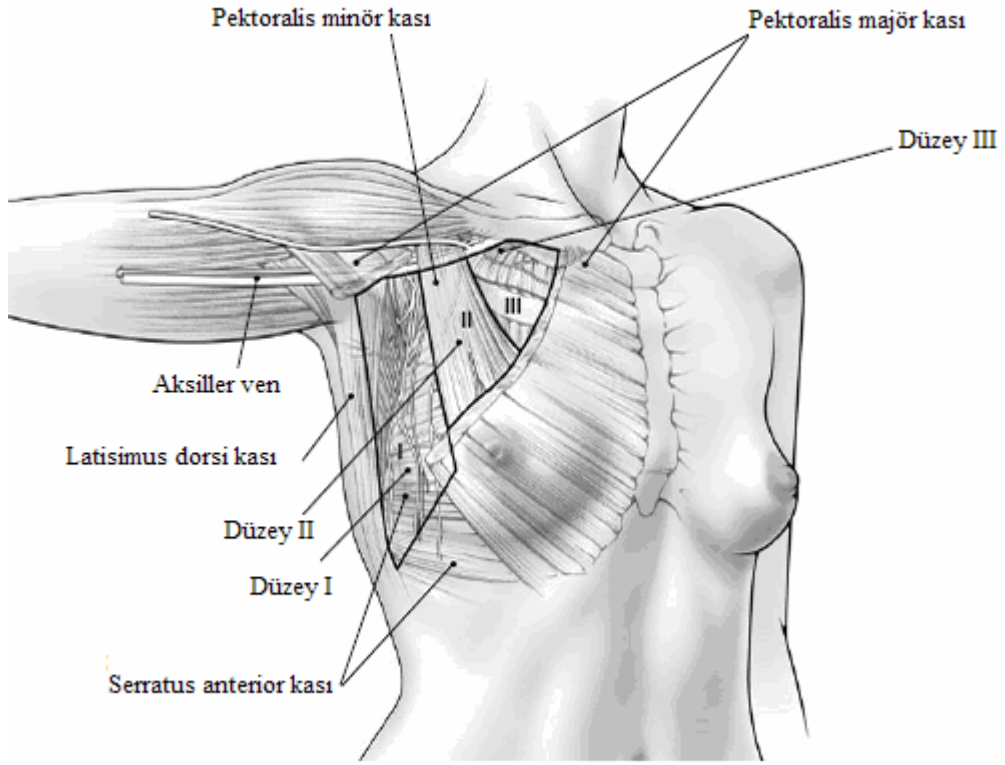
Aksiller lenf nodu sistemi, çoğu mikroskopik 30-50 adet lenf nodundan oluşmaktadır (17, 18). Bu nodüller anatomik olarak beş alt grupta toplanmıştır:

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

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

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

Aksiller lenf nodu gruplaması Şekil 4'de gösterilmiştir (27).



Şekil 4: Aksiller lenf nodu disseksiyonunda kullanılan lenf nodu gruplaması

GENEL BİLGİLER-2:

1. Meme Kanseri Epidemiyolojisi:

Kanser, hücrenin değişikliğe uğrayarak kontrolsüz büyümesine yol açan bir hastalığı tanımlamaktadır. Meme dokusundan köken alan meme kanseri, kadınlar arasında 2. en sık görülen kanser tipidir ve kadın kanserlerinin % 33 ünü, kansere bağlı ölümlerinin ise yaklaşık % 20 sini oluşturur. 2007 yılında Amerika Birleşik Devletlerinde, meme kanserine yakalanan hasta sayısı 180510, kanserden ölenlerin sayısı ise 40910 olarak kaydedilmiştir. 1970' den 2002' ye kadar yapılan istatistikler, meme kanserine yakalanma olasılığının 1/13 ten 1/8 e kadar arttığını göstermektedir. Yaşla birlikte meme kanseri insidansı ve kansere bağlı ölüm oranı artmaktadır (1, 28).

2. Meme Kanseri Tanısı:

Hastaların yaklaşık %33'ü memelerinde tespit ettikleri bir kitle ile hastaneye başvurmaktadır. Hastaların yarısında ise memelerinde herhangi bir fiziksel yakınma mevcut değildir. Hasta öyküsü, fiziki muayene, mamografi, ultrasonografi ve biyopsi hastalığın tanısında kullanılan yöntem ve araçlardır. Özellikle genç hastalarda, fiziki muayenede ve mamografide meme tümörünün tesbiti güç olabilmektedir (29).

3. Meme Kanseri Histopatolojisi:

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

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

Tablo 1: İnvaziv meme tümörlerinin histopatolojik sınıflaması

İnvaziv Meme Tümörleri		
1. Duktal karsinom		
a. Adenokarsinom		%80
b. Medüller		%4
c. Müsinöz (kolloid)		%2
d. Papiller		%2
e. Tübüler		%2
2. Lobüler karsinom		%10
3. Meme başının Paget karsinomu		
4. Nadir tip		
a. Adenoid kistik		
b. Skuamöz		
c. Apokrin		

4. Meme Kanseri Evrelemesi:

Kanserlerde evrelendirmenin amaçları arasında tedaviyi yönlendirmek, tedavi etkinliğini karşılaştırmak, hastalığın seyri ve prognozu ile ilgili çıkarımda bulunabilmek önceliklidir. Klinik evreleme, derinin, meme dokusunun ve bölgesel lenf nodlarının fiziki muayenesini içermektedir. Ancak bu veriler yetersiz olduğundan, mamografi, akciğer grafisi, BT, USG, intraoperatif bulgular, primer tümörün ve aksiller lenf nodlarının patolojik incelemesi de gerekmektedir.

TNM, meme kanseri sınıflamasında ve evrelemesinde en sık kullanılan sistemdir. Bu sınıflama UICC (International Union Against Cancer) ve AJCC (American Joint Committee on Cancer) tarafından benimsenmektedir. Bu sistemde, primer tümör 'T', lenf nodu 'N' ve metastaz 'M' harfi ile temsil edilmektedir. AJCC'nin 2003 değerlendirmesine göre meme kanseri evrelemesi Tablo 2 ve Tablo 3'de gösterilmiştir (30).

Tablo 2: Meme kanseri TNM sınıflaması.

Primer tümör (T)	
TX	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümöre ait kanıt yok
Tis	İn situ karsinom Duktal karsinoma in situ (DCIS) Lobular karsinoma in situ (LCIS) Meme başında tümör olmaksızın Paget hastalığı (Not: Tümörle birlikte olan Paget hastalığı tümörün büyüklüğüne göre sınıflandırılır.)
T1	Tümör en büyük çapı ≤ 2 cm
	1mic Mikroinvazyon, tümör en büyük çapı ≤ 0.1 cm
	T1a $0.1 < \dots \leq 0.5$ cm
	T1b $0.5 < \dots \leq 1$ cm
	T1c $1 < \dots \leq 2$ cm
T2	Tümör en büyük çapı $2 < \dots \leq 5$ cm
T3	Tümör en büyük çapı $5 < \dots$ cm
T4	Herhangi büyüklükteki tümörün (a) göğüs duvarı veya (b) cilde invaze olması
	T4a Göğüs duvarına uzanıyor, pektoralis kasını tutmuyor.
	T4b Ödem (portakal rengi) veya meme cildinin ülserasyonu veya aynı memeye sınırlı cilt nodülleri.
	T4c T4a +T4b ise
	T4d İnflamatuvar karsinom
Bölgesel lenf nodları (klinik N)	
NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor (örnek, daha önce çıkarılmış)
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	İpsilateral, hareket edebilen aksiller lenf nodlarında metastaz
N2	İpsilateral fiske veya konglomere aksiller lenf nodlarında metastaz: veya klinik olarak belirgin aksiller lenf nodu metastazı yokken, klinik olarak belirgin ipsilateral internal mamarian lenf nodu

		metastazı olması
	N2a	İpsilateral fiske veya konglomera aksiller lenf nodlarında metastaz olması.
	N2b	Sadece klinik olarak belirgin ipsilateral internal mamarian nodlarda metastaz var, ancak klinik olarak belirgin aksiller lenf nodu metastazı yok
N3		Klinik olarak belirgin aksiller lenf nodu metastazına ek olarak ya ipsilateral İnfraklavikular lenf nodlarında veya klinik olarak belirgin ipsilateral İnternal mamarian lenf nodlarında metastaz var; veya ipsilateral supraklavikular lenf nodlarında, (aksiller ve /veya internal mamarian lenf nodları metastazı olsun olmasın), metastaz var.
	N3a	İpsilateral infraklavikular ve aksiller lenf nodlarında metastaz
	N3b	İpsilateral internal mamarian ve aksiller lenf nodlarında metastaz
	N3c	İpsilateral supraklavikular lenf nodlarında metastaz
Bölgesel lenf nodları (histopatolojik pN)		
pNX		Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor (örnek daha önceden alınmış veya patolojik çalışma için alınmamış)
pN0		Histolojik olarak bölgesel lenf nodu metastazı yok, izole tümör hücreleri için ek çalışma yapılmamış
	pN0 (i-)	Histolojik olarak bölgesel lenf nodu metastazı yok, negatif İHC (immünohistokimya)
	pN0 (i+)	Histolojik olarak bölgesel lenf nodu metastazı yok, pozitif İHC, (...<0.2 mm)
	pN0 (mol-)	Histolojik olarak bölgesel lenf nodu metastazı yok, RT-PCR (Reverse transcription pilomerase chain) yöntemi ile negatif moleküler bulgular,
	pN0 (mol+)	Histolojik olarak bölgesel lenf nodu metastazı yok, pozitif moleküler bulgular (RT-PCR).
pN1mic		Mikrometastaz, 0.2<...≤2 mm
pN1		1 ila 3 aksiller lenf nodunda metastaz veya internal mamarian lenf nodlarında klinik olarak belirgin olmayan sentinel lenf nodu disseksiyonuyla saptanan mikroskopik hastalık

	pN1a	1 ila 3 aksiller lenf nodunda metastaz olması
	pN1b	internal mamarian lenf nodlarında klinik olarak belirgin olmayan ve sentinel lenf nodu diseksiyonuyla saptanan mikroskopik hastalık
	pN1c	1 ila 3 aksiller lenf nodunda metastaz ve buna ek olarak internal mamarian nodlarında klinik olarak belirgin olmayan ve sentinel lenf nodu diseksiyonuyla saptanan mikroskopik hastalık
pN2		4 ila 9 aksiller lenf nodunda metastaz veya aksiller lenf nodunda metastaz yokken klinik olarak belirgin internal mamarian nodlarında metastaz var
	pN2a	4 ila 9 aksiller lenf nodunda metastaz var (>2 mm enaz bir tümör depoziti var)
	pN2b	aksiller lenf nodunda metastaz yokken klinik olarak belirgin internal mamarian nodlarında metastaz var
pN3		10 veya daha fazla aksiller lenf nodunda; İnfraklavikular lenf nodlarında 1 ve/veya daha fazla pozitif aksiller lenf nodu ile birlikte klinik olarak belirgin ipsilateral internal mamarian metastaz varlığında; veya klinik olarak belirgin 3 den fazla aksiller lenf nodu ile internal mamarian lenf nodlarında klinik olarak negatif ancak mikroskopik olarak metastaz saptanması; veya ipsilateral supraklavikular lenf nodlarında metastaz
	pN3a	10 veya daha fazla aksiller lenf nodunda metastaz (en az bir tümör depoziti>2 mm) veya ipsilateral infraklavikular lenf nodunda metastaz
	pN3b	1 veya daha fazla pozitif aksiller lenf nodu ile birlikte klinik olarak belirgin ipsilateral internal mamarian lenf nodu metastaz; veya klinik olarak belirgin 3 den fazla aksiller lenf nodu ile internal mamarian lenf nodlarında klinik olarak negatif ancak mikroskopik olarak metastaz saptanması
	pN3c	ipsilateral supraklavikular lenf nodunda metastaz
Uzak metastaz (M)		
MX		Metastaz değerlendirilemiyor
M0		Metastaz yok
M1		Metastaz var

Tablo 3: Meme kanserinde evreler

Evre	Gruplar		
0	Tis	N0	M0
I	T1mic, T1	N0	M0
IIA	T0	N1	M0
	T1mic, T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1mic, T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IIIC	Her T	N3	M0
IV	Her T	Her N	M1

2003 yılında yeniden değerlendirilen TNM evreleme sistemindeki önemli değişiklikler (30):

1. Mikrometastazlar büyüklüklerine göre dikkate alınmış.
2. Sentinel lenf nodu kullanımı eklenmiş.
3. Lenf nodunun ana sınıflandırılması, tutulan aksiller lenf nodu sayısının H&E gibi rutin yöntemlerle veya immunhistokimyasal boyama ile belirlenmesine göre yapılmış.
4. İnfraklavikular lenf nodu metastazı N3 olarak değerlendirilmiş.
5. İnternal mamarian lenf nodlarına metastaz, saptama yöntemine ve aksiller nodal tutulumun olması veya olmamasına göre yeniden sınıflanmış. Sentinel lenf nodu disseksiyonuyla saptanan internal mamarian nodların mikroskopik tutulumu N1 olarak sınıflanmış. Eğer aksiller lenf nodu metastazı eşlik

etmiyorsa internal mamarian nodların mikroskopik tutulumu N2, aksiler metastaz eşlik ediyorsa N3 olarak sınıflanmış.

6. Supraklavikular lenf nodlarına metastaz, M1 yerine N3 olarak değiştirilmiş

5. Prognostik Faktörler:

Uzun hastalısız dönem ve yüksek yaşam süresinin sağlanmasında, yani hastalığın prognozunda hangi faktörlerin rol aldığını bilmek, kanserin tedavisinde en önemli adımlardan biri olmuştur. Meme kanserinde, bugüne kadar bir çok prognostik faktör tanımlanmıştır. Tablo 4’de invaziv meme kanserinde tanımlanan prognostik ve prediktif faktörler gösterilmiştir (1).

Hastalığın evresi en önemli prognostik faktörlerden biridir. Tedavi yöntemini değiştirme potansiyelinden dolayı evreleme, hastalığın tanı aşamasından başlayarak doğru şekilde yapılmalıdır. Aksi halde yaşam süresi hızla kısalmaktadır. SEER (Surveillance Epidemiology and End Results) data programı üzerinden, 1983 ve 1987 yılları arasında meme kanserli kadınlarda, hayatta kalma oranları hesaplanmıştır. Buna göre 5 yıllık yaşam oranları sırasıyla; evre I için %94, IIa için %85, IIb için %70, IIIa için %52, IIIb için %48 ve evre IV için ise %18 olarak bildirilmiştir (31).

Tablo 4: Meme kanseri için prognostik ve prediktife faktörler.

Tümör faktörü	Hasta faktörü
Evre	Yaş
Nodal statü	Menapoz
Tümör boyutu	Aile hikayesi
Histolojik/nükleer derece	Meme kanseri öyküsü
Lenfatik/Vasküler invazyon	İmmünsüpresyon
Patolojik evre	Beslenme
Hormon reseptör statüsü	Radyoterapi öyküsü
DNA içeriği	
İntraduktal parçaların yaygılıığı	

Aksiller lenf nodlarında metastaz ve metastatik lenf nodlarının sayısı ile hastalısız dönemin uzunluğu arasında yakın ilişki bildirilmiştir. Aksillanın negatif olduğu olgularda, 10

yıllık hastaliksız yaşam süresi %70-80 olarak bildirilirken, bu oran aksillanın pozitif olduğu olgularda %30'a kadar düşmektedir. Metastatik lenf nodu sayısındaki artış, prognozun kötüleşmesine neden olmaktadır. Aksillada 4'ten fazla üzerinde metastatik lenf nodu olanların prognozu, bu sayının altında kalanlara göre daha kötüdür. Erken evrelerde aksiller lenf nodlarına metastaz olasılığı %10-20 civarında iken bu oran ileri evrelerde hızla yükselmektedir. Yani, aksillanın durumu yaşam süresi hakkında bilgi vermektedir. Aksiller lenf nodlarında metastaz, cerrahi olarak lenf nodları çıkarılsa bile aksiller nüks oranını arttırmaktadır. Ayrıca bu hastalarda nüksün ortaya çıkma süresi kısalmaktadır. Pozitif aksiller lenf nodlarının sayısındaki artış, tedavinin başarı şansını olumsuz etkilemektedir (32-34). SLN kavramı geliştikçe, aksiller lenf nodlarında mikrometastazın (çapı <2 mm) önemi artmaktadır. Bununla birlikte prognozun değişmediğini bildiren yazarlar olmasına karşın günümüzde aksiller mikrometastaz, kanserin aksillaya yayılımının habercisi olarak kabul edilmektedir (35, 36).

Tümör boyutu, tümörün davranışı hakkında bilgi vermesi açısından önemlidir. Boyut arttıkça tümörün agresiflik özelliği artmaktadır. SEER verilerine göre 1973-2000 yılları arasında, erken evre meme kanserlerinde aksiller metastaz oranları T1a, T1b, T1c, T2 ve T3 için sırasıyla, %7.8, %13.3, %28.5, %50.2 ve %70,1'dir (30). Lenf nodu metastazı olmayan ve tümörün 1 cm'den küçük olduğu olgularda, 10 yıllık hastaliksız yaşam süresinin %90 düzeyinde olduğu bildirilmiştir. Lenf nodu negatif hastalarda, neoadjuvan tedavinin verilmesini yönlendirmektedir. Diffüz infiltrate, multisentik tümörlerin lokal soliter tümörlere oranla prognozu daha kötüdür. Tümör boyutu ölçümünde tartışma devam etmektedir. Özellikle tümörün klinik ve patolojik boyutları arasında fark olduğunda, patolojik boyutun esas alınması gerekmektedir (32, 33).

Meme kanserleri içinde, prognozu en kötü olan histopatolojik tip, invaziv duktal karsinomdur. Daha nadir görülen tübüler, müsinöz ve medüller karsinomda prognoz daha iyidir. Tümörün indifferansiye olması, histolojik derecenin yüksek olması, nekroz içermesi ve vasküler/lenfatik invazyon veya inflamatuvar infiltrasyon varlığı hem lokal nüksü artırır, hem de genel sağ kalım süresini azaltır. İntraduktal parçaların varlığı, rezidül tümör varlığına işaret ettiğinden, rekürens oranının yükselmesi ile birlikte dir. Diploid tümörler, anaploid DNA dağılımına sahip tümörlerden daha iyi prognoza sahiptir. İmmünsüpresyon, erken menarş, geç menapoz, etnik yapı, aile öyküsü ve beslenme alışkanlıkları meme kanserine yakalanma olasılığını arttırmaktadır. Prognostik faktörler arasında sayılan hasta yaşı, tartışmalı bir konudur. Erken yaşta görülen kanserin prognozunun daha kötü olduğu genellikle kabul edilmekle birlikte yaş artışı ile prognozun kötüleştiğini bildiren yayınlarda mevcuttur.

Östrojen reseptörünün, kanser hücrelerinde gösterilmesi meme kanserinde, ‘nodal statü’ ve ‘tümör boyutu’ kadar önemli bir prognostik faktördür. Östrojen reseptörleri, daha uzun bir hastalıklı dönem öngörmekle birlikte tedavi sürecine önemli bir katkı sağlamaktadır (32, 33).

6. Meme Kanseri Tedavisi:

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

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

NSABP B-06 (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) verilerine göre, erken evre invaziv meme kanserinde (evre I, IIa, IIb), izole lumpektomi ile total mastektominin karşılaştırılmasında, yaşam süreleri açısından fark izlenmemiştir. Ancak lumpektomide, memede rekürens oranı artmıştır. İzole lumpektomi+radyoterapi (RT) rekürens oranını azaltmaktadır. Bu nedenle, günümüzde erken evre meme kanserinde koruyucu cerrahi ile aksiller diseksiyon (AD) tercih edilmektedir. Yine günümüzde bir çok cerrah, aksillanın değerlendirilmesi için AD yerine SLNB uygulamaktadır. SLNB’nin uygulama kriterleri arasında; klinik olarak metastatik aksiller lenf nodu olmaması, T1 ile T2 evresinde olmak ve neoadjuvan kemoterapi (KT) almamış olmak sayılabilir. SLNB uygulanamayan veya sonucu pozitif olan hastalarda, AD standart olarak yapılmaktadır. Aksillası pozitif, tümör çapı 1 cm’den büyük olan, premenapoz ve 60 yaşın altında sağlıklı postmenapozal dönemdeki bütün hastalara, neoadjuvan KT verilmektedir. 60 yaşın üzerindeki aksillası pozitif hastalarda ise hormon tedavisi yeterli olarak görülmektedir. Aksillası negatif ve tümör çapı 0,5 cm’nin üzerinde olan hastalarda ise, damar ve lenfatik invazyon, yüksek nükleer derece, reseptör negatif olma durumuna göre neoadjuvan KT verilmektedir. Reseptör pozitif ve tümör çapı 1 cm’den büyük olgularda ise neoadjuvan KT’ye ek olarak antiöstrojen tedavisi verilmektedir. Antiöstrojen tedavisi olarak hastalara günlük 10 mg tamoksifen verilmektedir (1, 3, 27, 37, 38).

İleri lokal bölgesel meme kanserinde (evre IIIa ve IIIb), yani tümör boyutunun 5 cm’den büyük olduğu (T3), aksillası pozitif (N2) ve inflamatuvar olgularda, ilk düzey tedavisi

olarak neoadjuvan KT verilmektedir. Daha sonra hastalar yeniden evrenmekte ve sonuca göre radyoterapi, cerrahi veya kombine tedavi uygulanmaktadır. İnternal mamarian lenf nodlarında, metastaz okült olabileceği gibi, CT ve direk grafide, ağrısız parasternal kitle şeklinde de görülebilmektedir. Büyük hacimli kitlelere KT ve RT uygulanmaktadır. Lokal bölgesel rekürens için, cerrahi+KT+endokrin tedavi verilmektedir. İlk tanı anında veya tedaviye rağmen gelişen uzak metastatik (evre IV) meme kanserinde ilk tedavi KT veya hormon tedavisidir. Bu hasta grubunda, kür şansı olmadığından semptomlara yönelik palyasyon tedavisi verilmektedir. Kemik metastazları için radyoterapi uygulanmaktadır (1, 3, 27, 37, 38).

Aksiller Lenf Nodu Disseksiyonu:

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

ALND, 100 yıldan fazladır meme cerrahisinin ayrılmaz bir parçası olarak günümüze değin gelmiştir. Son 50 yıldır, meme cerrahisinde uygulanan radikal mastektomiden giderek daha koruyucu cerrahiye geçilmesine karşın aksiller disseksiyon yerini korumuştur. Bunun nedenlerinden biri aksiller metastaz varlığının, meme kanserinde yüksek prognostik değeri, bir diğer nedeni ise aksillanın değerlendirilmesinde, invaziv olmayan yöntemlerin ALND'ye alternatif olamamasıdır. Bu yöntemler arasında klinik değerlendirme, mamografi, aksiller örnekleme, USG, immünosintigrafi, PET ve matematik modelleme sayılabilir (39-43). Klinik değerlendirme sonucu aksiller metastaz düşünülen hastaların %27'sinde aksillanın negatif olduğu, aksiller metastaz düşünülmeyen hastaların ise %39'unda aksiller metastazın pozitif olduğu bildirilmiştir (44).

Aksiller lenf nodlarına metastaz, öncelikle düzey I'e, daha sonra düzey II ve III'e yayılmaktadır. Düzey I de olmaksızın, düzey II ve III de metastazın görülmesi 'Skip metastaz' olarak adlandırılmaktadır. Sadece düzey III'de lenf nodu metastazı görülme oranı %2 düzeyindedir. Bu nedenle ALND, metastatik lenf nodlarının çoğunlukla bulunduğu düzey I ve II ile sınırlı yapılmaktadır. Ayrıca düzey III' deki lenf nodlarının çıkarılması için pektoralis minor kasının kesilmesini gerektiğinden, morbiditenin artmasına neden olmaktadır. 2000 yılında yapılan konsensus toplantısında, ALND'nin meme kanseri tedavisi içinde yer aldığı ve düzey I ve II'deki lenf nodlarının çıkarılmasının yeterli olduğu bildirilmiştir. Ancak aksillanın durumunu doğru tanımlayabilmek amacı ile çıkarılması gereken lenf nodu sayısı, tartışmalı olmakla birlikte, minimum 10 adet olarak önerilmektedir (1, 3, 27).

ALND kısa ve uzun dönemde komplikasyonlara neden olmaktadır. Preoperatif antibiyotik kullanımı enfeksiyon riskini düşürmekle birlikte enfeksiyon oranları %5-14 arasında izlenmektedir. Postop dönemde, daha çok hareketle artan kol ve omuz ağrısı, hemen hemen her hastada görülmekle birlikte zamanla geçmektedir. Fakat bu süre her hasta farklılık göstermektedir. İnterkostobrankial sinir yaralanması (%80 oranında) nedeniyle kolun üst iç kesiminde uyuşukluk ve hissizlik gibi şikayetlere neden olmaktadır. Hastaların ortalama %17 sinde omuz hareketlerinde kısıtlılık yakınması bildirilmiştir. Hastalarda ciddi bir sorun olan lenfödem, operasyonun genişliğine bağlı olmakla birlikte sıklığı %11-27 arasında değişmektedir. Ayrıca, lenfödem tedaviye direnç gösterebilmektedir. Seroma, aksiller disseksiyonun genişliğine bağlı olarak hemen her hastada gözlenmektedir. Aksiller bölgede sıvı toplanması olan seroma, uzun dönemde enfeksiyon gelişmesine zemin hazırlamaktadır (45-47). Tablo 5’de aksiller disseksiyon sonrasında gelişen komplikasyonlar gösterilmektedir (44).

Tablo 5: Aksiller disseksiyon komplikasyonları.

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

Aksillanın değerlendirilmesi amacıyla ALND yapılmasına karşın, aksiller metastazın nispeten düşük olduğu erken evre meme kanserinde, gerekli olup olmadığı tartışma konusu olmuştur. Silverstein, Chontos, Fein ve Mincey, aksiller metastaz oranının düşük olduğu DICS ve T1a evreleri için ALND’nin rutin olarak yapılmasının zorunlu olmadığını bildirmişlerdir (48-51). Jackson S. H ve arkadaşları, ALND’nin erken evre meme kanserinde gerekliliği üzerine yaptıkları çalışmada, T1a evresi için ALND uygulananlarla

uygulanmayanlar arasında, 5 yıllık hastalısız dönemini karşılaştırmışlardır. ALND uygulanmayan hastalarda aksiller metastaz çıkma oranının %1'den daha düşük olduğunu gören yazarlar lenfatik invazyon, tümör grade'i, tümör boyutunun 0,5 cm'den büyük olması gibi risk faktörlerin olması durumunda ise aksiller metastaz olasılığının %50 oranında arttırğını bildirmişlerdir. Ayrıca ALND'nin yalancı negatiflik oranı yaklaşık %10 olarak tahmin edilmiştir (52, 53).

Hastalığın lokal kontrolünde, ALND'nin yeri olduğu ifade edilmekle birlikte yaşam süresi üzerine etkisi kanıtlanamamıştır. Klinik olarak aksiller metastazı olmayan hastalarda profilaktik amaçlı yapılan ALND ile aksiller metastazı olan hastalarda yapılan ALND'nin karşılaştırılmasında, rekürens oranları arasında fark izlenmediği belirtilmiştir (54). Yani, klinik olarak N0 hastalarında ALND, yüksek komplikasyonları dikkate alındığında aşırı bir yaklaşım olmaktadır. Erken evre meme kanserinde aksillanın değerlendirilmesi amacıyla yapılan ALND, yüksek morbiditesi nedeni ile 1990'ların sonlarından itibaren yerini, daha az invaziv ve pratik bir yöntem olan SLNB'ye bırakmıştır.

Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi (SLNB):

Kronolojik olarak bakıldığında, 1930 larda Gray, odaksal lenf nodlarını, metastazın olasılıkla ilk ve en sık gideceği yer olarak tanımlamıştır. Ancak, sentinel lenf nodunu, kavramsal olarak ilk kez 1977'de Cabanas, penil kanserli hastalar üzerinde yaptığı araştırmada ortaya koymuştur (55). Cabanas'a göre, sentinel lenf nodu, öncelikle tanımlanması gereken sabit bir anatomik lokalizasyon göstermektedir. Ancak daha sonra yapılan çalışmalarda, metastazın uğrayacağı lenf nodlarının değişken olabileceği ve bu nedenle intraoperatif lenfatik haritalamanın daha önemli olduğu saptanmıştır. Bu hipoteze uygun olarak Morton, ilk kez 1992'de malign melanomlu hastalarda mavi boya kullanarak sentinel lenf nodlarını tespit etmiştir (56).

SLNB'nin temel amacı, minimal invaziv bir yöntemle bölgesel lenf nodlarının durumu hakkında doğru bilgi edinmektir. Tanısal araçların hızla gelişmesi, birçok tümörün erken dönemde yakalamasına olanak vermekle birlikte, tümörlerin lenfatik metastazları hakkında sağladığı bilgiler oldukça sınırlıdır. Bu nedenle, lenf nodlarının histolojik olarak incelenmesi zorunludur. Ancak, lenf nodlarının cerrahi olarak çıkarılması, yan etkileri ciddi oranda arttırmaktadır. SLNB, çıkarılması gereken lenf nodlarını işaretleyerek, cerrahi girişimin etkinliğini arttırırken, operasyonun sınırını daraltarak yan etkilerini de en aza indirmektedir. Ayrıca, SLNB birkaç lenf nodunun çıkarılmasını sağlayarak patoloğa lenf nodları üzerinde immünohistokimyasal çalışma olanağı sunmaktadır. SLNB günümüzde, malign melanomda,

meme kanserinde, baş-boyun tümörlerinde, kolorektal kanserlerde, gastroözefageal kanserlerde, akciğer kanserinde, jinekolojik kanserlerde ve prostat kanserinde klinik uygulama ve standartların oluşturulma sürecinde yer almaktadır (57, 58).

Krag 1993'de radiokolloid ve Guliano ise 1994'de mavi boya enjeksiyonu yaparak, invaziv meme kanserinde, ilk defa sentinel lenf nodu çalışmasını gerçekleştirmiştir. (59, 60).

İmmünohistokimyasal çalışmalar meme kanserinin, aksillanın tümüne yayılmadan önce sentinel lenf nodu olarak adlandırabileceğimiz bir yada birkaç lenf nodunda hücreler şeklinde depolandığını göstermektedir. Bu lenf nodları gerek radyokolloid gerekse de mavi boya yardımı ile tespit edilebilmektedir. Bu işlem, nükleer tıp hekimi, cerrah ve patolog tarafından yürütülen multidisipliner bir süreçtir (61).

NSABP-32 geniş serilerde, SLND'nin güvenilirliğini ve doğruluğunu incelemiştir. Bu serilerde, sentinel lenf nodu tespit oranı, ortalama %95 düzeyindedir. Yalancı negatiflik oranı ise % 8-10 arasında değişmektedir. Ancak, başarılı bir SLNB için, sentinel lenf nodu tespit oranının %95'in üstünde, yalancı negatiflik oranının ise %5'in altında olması gerektiği kabul edilmektedir. Tablo 6'da literatürden seçilmiş çeşitli SLNB çalışmalarının sonuçları görülmektedir (62-74).

American Society of Clinical Oncology'nin (ASCO), 2005 Erken Evre Meme Kanserinde, SLNB Uygulama Kılavuzu'nda, tümör boyutu küçük (T1 ve T2) ve palpabl aksiller lenf nodu ile uzak metastazı olmayan hastalarda, SLNB'nin uygulanması gerektiği ön görülmüştür. Bununla birlikte, multisentrik tümörlerde, mastektomi yapılacak DCIS'larda, yaşlı, obez hastalarda, daha önce eksizyonel biyopsi yapılmış hastalarda, erkek hastalarda ve internal mamarian zincirin değerlendirilmesi amacıyla SLNB'nin uygulanabileceğini, ancak verilerin henüz yetersiz olduğunu bildirilmiştir. Bu kılavuzda, boyutu büyük (T3 ve T4) tümörlerde, inflamatuvar kanserlerde, hamilelikte, daha önce aksiller cerrahi girişim geçirmiş olanlarda, adjuvan KT ile RT almış olanlarda, onkolojik nedenler dışında meme operasyonu yapılmış olanlarda ve koruyucu cerrahi yapılacak DCIS'larda, SLNB tavsiye edilmemekle birlikte literatür desteğinin yetersiz olduğunu vurgulanmaktadır (75).

İnflamatuvar tümörlerde, subdermal lenfatiklerin tümör ile obstrüksiyonu ve tümör embolileri ile dolu olması, yalancı negatiflik oranını arttırdığı ifade edilmekle beraber bu konuda klinik veriler henüz yeterli değildir (76).

Tablo 6: Literatürde bildirilen çeşitli çalışmalara ait sonuçlar toplu olarak verilmiştir

Çalışma	hasta sayısı	İşaretleme **	Enj.tekniği	SLN tespit%	yalancı negatiflik %
Canavese	212	MB+RK	PT+SD	96	6.5
Albertini	62	MB+RK	PT	91.9	0
Mc Masters	806	MB+RK	PT+SD	88	7,2
Veronisi	376	RK	PT+SD	98.7	6.7
Guiliano (94)	174	MB	PT	65.5	8.1
Guilliano (97)	107	MB	PT	94	0
Bedrosian *	104	RK	USG ile PT	99	3.3
Haigh	284	MB+RK	PT+IP	81	3.2
Wong	2206	MB+RK	PT+ID+PA	92.5	8
Krag	443	RK	PT	93	12.8
O'Hea	59	B+RK	PT	93	15
Guenther	260	B	PT	81.9	--
Cox	476	MB+RK	PT	94.4	--
Bekiş R.	59	RK	PT+SD	91	18.7

* T2 ve T3 tümörlerini de kapsamaktadır

** B:Mavi boya, RK: Radiokolloid, PT:Peritümöral, SD:Subdermal, ID:İntradermal, IP:İntraparankimal

Tümör boyutunun 5 cm'den büyük, deri ve göğüs duvarı invazyonunun saptandığı olgularda, SLNB başarı oranı düşmekte ve yalancı negatiflik oranının arttığı ifade edilmektedir. Ancak veriler henüz yeterli değildir (76).

Multisentrik tümörlerde, tümör odağı birden fazla ve farklı noktada olduğu için, tümör yayılımının SLNB ile tesbiti, yakın zamana kadar önerilen bir yöntem değildi. Ancak

son yıllarda bu hastalarda, intradermal veya subareolar enjeksiyon tekniği ile SLNB'de başarılı sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir (77).

DCIS'da aksiller metastaz olasılığının düşük olması nedeniyle, SLNB çoğunlukla gerekli görülmemektedir. Bununla beraber, özellikle tümör boyutunun büyük olduğu ve mastektomi düşünülen hastalarda SLNB yapılmalıdır (75).

Adjuvan KT, aksiller cerrahi ve aksillaya yönelik RT uygulanan hastalarda, sentinel lenf nodu tesbitinde başarısızlık bildirilmiştir (78).

Minimal invaziv bir yöntem olmasına karşın SLNB'nin, çeşitli komplikasyonlara neden olduğu bildirilmiştir. Ancak, ALND ile yapılan karşılaştırmalarda komplikasyon oranlarının çok düşük olduğu görülmüştür. Schijven M. P. ve arkadaşları, 113 ALND ve 180 SLNB vakasını, uygulamanın yan etkileri yönünden karşılaştırmışlardır. Yazarlara göre SLNB, ALND'ye oranla daha az yakınma ve yan etkilere yol açmıştır. Omuz ve kolda ağrı, lenfödem, uyuşukluk, karıncalanma, kolda gerginlik ve hareketlerde kısıtlılık gibi yakınmalar, ortalama 5 kat daha az görülmüştür. Karen K. ve arkadaşları, yakınmaların süresi bakımından SLNB ile ALND'yi karşılaştırmış ve SLNB'de yakınmaların daha kısa sürdüğünü kanıtlamışlardır (79, 80).

Sentinel lenf nodu biyopsisinin giderek aksiller disseksiyonunun yerini alması nedeniyle sentinel lenf nodu biyopsisi yapılan hastalarda, uzun dönem rekürens oranları ve yaşam süreleri çalışma odağı olmuştur. Literatürde, 30-60 aya kadar varan takiplerde, lokal rekürens oranlarının %0-3.6 arasında değiştiği kaydedilmiştir. Sentinel lenf nodu negatif olgularda, aksiller rekürens üzerine literatürde bildirilen bazı çalışmalar Tablo 7'de gösterilmiştir (81-93).

SLNB'nin başarısını etkileyen faktörlerin başında 'deneyim' gelmektedir. Bir çok çalışma, deneyimin sentinel lenf nodunu saptamada başarıyı arttırdığını ve yalancı negatiflik oranını düşürdüğünü bildirmiştir (94).

Yöntemin hızla gelişmesi, birçok değişik tekniğin ve prosedürün gelişmesinde yol açmıştır. Sentinel işaretleme için radiokolloid, mavi boya, enjeksiyon yerleri, enjeksiyon zamanı, preoperatif lenfosintigrafi uygulaması gibi farklı yaklaşımlar kabul edilmektedir.

Tablo 7: Aksiller rekürens oranlarını bildiren bazı çalışmalar

Çalışma	Hasta sayısı	İzlem süresi (ay)	Rekürens oranı%
Chung (2002)	208	26	3 (1.4)
Veronesi (2003)	167	46	0 (0)
Blanchard (2003)	685	29	1 (0.1)
Naik (2004)	2340	31	3 (0.12)
Reitsamer (2004)	200	36	0 (0)
Imoto (2004)	112	52	4 (3.6)
van der Vegt (2004)	106	35	1 (0.9)
Zavagno (2005)	479	36	0 (0)
Veronesi (2005)	953	38	3 (0.3)
Kokke (2005)	113	37	1 (0.9)
Haid (2006)	170	47	1 (0.6)
Palesty (2006)	335	33	2 (0.6)

Mavi Boya:

SLNB için, mavi boyayı malign melanomda ilk defa Morton, invaziv meme kanserinde Guilliano kullanmıştır. Tablo 8’ de SLNB’de kullanılan mavi boyalar görülmektedir.

Mavi boya enjeksiyonu, operasyon esnasında cerrah tarafından, tümör alanındaki meme dokusuna, tercihen subkütan yoldan yapılmaktadır. Uygulaması basit bir yöntem olmakla birlikte cerrahın deneyimine bağlı olarak başarı oranı yükselmektedir. Mavi boyanın sentinel lenf nodunu tespit oranı radyokolloide oranla daha düşüktür. Mavi boya uygulamasının SLNB’deki başarı oranı ortalama %70-80 arasında bildirilmektedir (95, 96). Bunun nedenleri arasında, çevre dokulara dağılımın fazla olması, ortam hemorajisi ve lenfatik sistemden hızla geçmesi sayılabilmektedir. İsosülfan mavisi, sentinal lenf nodunu göstermede metilen mavisine göre üstün olmakla birlikte, metilen mavisi düşük maliyeti ve alerjik reaksiyonların daha az görülmesi nedeni ile tercih edilmektedir. Bununla birlikte, mavi boyanın ciddi yan etkileri de bildirilmiştir. İsosülfan mavinin özellikle alerji yapma riski

mevcuttur. Alerjik reaksiyon oranı % 1 ila % 3 arasında değişmektedir. Bu reaksiyonlar arasında: ürtiker, döküntü, kaşıntı ve cilt nekrozu sayılabilir. Hipotansiyon ve nadir olarak da anafilaksi görülebilir. Mavi boya, kalıcı bir dövme etkisi bıraktığı için intradermal enjeksiyondan kaçınılmalıdır. (97-99).

Tablo 8: Sentinel lenf nodu tespitinde kullanılan boyar maddeler

İsosülfan mavi (Lymphazurin % 1)
Metilen mavisi
Patent mavi-V
Cyalume
Flourescein
İndigo karmen mavisi

Radyokolloid:

Radyokolloid ile sentinel lenf nodu tespiti genel bilgiler-3’de anlatılacaktır.

GENEL BİLGİLER-3:

1. Radyokolloidler:

Lenf kanallarının ve nodlarının izlenmesi amacıyla yapılan lenfosintigrafilerde, çoğunluğu koloidal yapıda olmak üzere pek çok radyofarmasötik kullanılmıştır.

Tablo 9’da lenfosintigrafide kullanılan radyokolloidler gösterilmiştir (100).

Tablo 9: Lenfosintigrafide kullanılan radyofarmasötikler.

Radyokolloidler	Partikül boyutu
Au 198	9-15 nm
Tc-99m HSA Nanokolloid(nanoagrega)	10-80 nm
Tc 99m HSA	2-3 nm
Tc 99m sülfür kolloid	100-300 nm
Tc 99m sülfür minikolloid	10 nm
Tc 99m antimon sülfid kolloid	3-30 nm
Tc 99m renium kolloid	3-15 nm
Tc 99m HSA mikrokolloid(mikroagrega)	200-1000 nm
99m kalay fitat	in vivo kolloid formasyon

Radyokolloidlerin ortak özellikleri; partiküler yapıda olmaları ve boyutlarının belli aralıkta olmasıdır. Çok küçük ajanlar, lenfatik sisteme geçmeden önce, enjeksiyon alanından sistemik dolaşıma hızla geçerken çok büyük ajanlar ise enjeksiyon alanında kalmaktadır. Lenfosintigrafi için ideal radyokolloid boyutlarının 1-100 nm (optimum <24 nm) aralığında olması gereklidir. Hızlı bir görüntüleme için genellikle küçük partiküller kullanılır. Bu küçük ajanlarla yapılan çalışmalarda, birden fazla ‘aktif’ non sentinal lenf nodu izlenmektedir. Büyük boyuttaki partiküllerle yapılan çalışmalarda ise lenf geçişi ve lenf düğümleri daha geç izlenirken, ‘aktif’ non sentinel lenf nodunu daha az görülmektedir. Ayrıca, işaretlenen kolloid miktarı, aktif nodül sayısını etkilemektedir. Makrofajların fagositoz kapasitesinin üstüne çıkılmasıyla artan kolloid, diğer lenf nodları tarafından tutulabilmektedir (100).

Lenfosintigrafi için ideal radyokolloid; homojen, uniform, küresel yapıda, partikülleri negatif yüklü ve in vivo ve in vitro ortamlarda topaklaşmayan özellikte olmalıdır.

Partiküllerin negatif yüklü olması, doku aralığından hızla lenfatik sisteme geçişi sağlamaktadır (101).

Radyokolloidler, lenf nodlarında sinüsler boyunca uzanan makrofajlar tarafından fagosite edilmektedir. Bu durum, lenf nodlarının görüntülenmesine ve cerrahi olarak çıkarılmasına olanak sağlamaktadır. Ancak, tümör tarafından istila edilmiş lenf nodlarında, fagositoz yapacak normal doku kalmadığı için lenf nodları görüntülenmemektedir (102).

Radyokolloidler makrofajlar tarafından, gerek negatif elektrik yükleri gerekse de opsonizasyon mekanizması üzerinden fagosite edilmektedir. Opsonizasyon, lenf sıvısı veya plazma içinde, radyokolloidlerin yüzeyinin, C3, C4b, C5, α ve β globülinlerle kaplanması sonucu gerçekleşmektedir. Opsinize olan radyokolloidler, membran bağımlı reseptörlere tutunarak, makrofajlar tarafından hücre içine alınmaktadır. Bununla birlikte, elektriksel yük, antijenik özellik, partikül boyutu ve sayısı gibi faktörler fagositozu etkilemektedir (103-105).

Au 198 (altın) lenfosintigrafide kullanılan ilk ajandır. Kolloidal yapıda olan bu ajanın boyutu 9-15 nm arasındadır. Uzun yarı ömrü (2.7 gün) ve beta emisyonu nedeniyle klinik kullanımdan kalkmıştır (106).

Lenfosintigrafide sık kullanılan radyokolloidler arasında, Tc99m nanokolloid, Tc99m sülfür kolloid ve Tc99m antimoni sülfid kolloid sayılabilir.

Kimyasal ismi albümin nanoagregat olan Tc99m nanokolloid, Avrupa'da yaygın olarak kullanılmaktadır. Albümin nanoagregat, %1'lik human serum albüminin (HSA) alkali (Ph:10.0) ortamda ısıtılması ile elde edilir. Oda sıcaklığında indirgenmiş Tc ile kolaylıkla işaretlenebilmektedir. Bağlanma etkinliği %95'in üzerinde olup, hazırlandıktan sonra ilk 6 saat içinde kullanılabilir. Partikül boyutu 10-80 nm arasında değişmektedir. İntravenöz (IV) verildiğinde, hızla (yarı zaman 2,6 dakika) retikuloendotelial sistem tarafından (karaciğer, dalak ve kemik iliği) dolaşım sisteminden alınarak, doku makrofajları tarafından fagosite edilir. Kemik iliği uptake oranı %10-15 aralığında değişen nanokolloid diğer radyokolloidlere oranla kemik iliğinde daha fazla tutulmaktadır. Nanokolloid, subkütan veya intradermal verildiğinde ise hızla lenfatik sistem tarafından alınmaktadır. 24 saatlik lenfatik uptake, enjeksiyon dozunun %1-35'i arasında değişmektedir. Bununla birlikte, ortalama enjeksiyon miktarının %2.1'nin sentinel lenf nodunda tutulduğu bildirilmiştir. Sentinel lenf nodlarında aktivite miktarı, zaman içinde artarak en yüksek seviyeye 18. saatte ulaşmaktadır. Nanokolloidin lenf nodlarından atılımı yavaş olup, hareketle beraber artmaktadır. Nanokolloid sentinel lenf nodu, lenfödem, kemik iliği, enfeksiyon ve inflamasyon gibi klinik durumlarda, görüntüleme amacı ile kullanılmaktadır. Akut toksisite izlenmemekle birlikte, hipersensitif hastalarda alerjik reaksiyonlara neden olabilmektedir. Birlikte kullanıldıkları elektrolitlerden,

ilaçlardan ve kimyasallardan etkilenebilmektedir. Lokal anestetikler, lenfanjiografi için kullanılan iyotlu kontrastlar ve hyolorinidaz, nanokolloidin lenfatikler tarafından alınımını olumsuz etkilemektedir. Sentinel lenf nodu görüntülemesi için kullanılacak Tc99m nanokolloid miktarı, 0.1-0.5 ml hacminde ve 0.8-2 mCi aktivitede olmalıdır. Çocuk dozu ise yetişkin dozunun yaklaşık %10'u kadar önerilmektedir. Enjeksiyon sırasında, ağrıya neden olabileceğinden yavaş enjeksiyon yapılması uygundur. 10 mCi Tc99m nanokolloidin, IV verilmesi ile alınan yetişkin tüm vücut radyasyon dozu 5.2 mSv, kemik iliği dozu 5.5 mGy'dir. Karaciğer ve dalağın, 5 mCi kullanıldığında alacağı doz sırasıyla 13.7 ve 14.2 mGy'dir. 1 mCi subkütan verildiğinde enjeksiyon yeri 400-700 mGy, lenf nodları ise 22-27 mGy radyasyon almaktadır. Multidoz vialler şeklinde pazarlanan nanokolloidler 2-8 °C arasında saklanmalıdır (107).

Tc99m sülfür kolloid, Amerika Birleşik Devletleri'nde yaygın olarak kullanılmaktadır. Sülfür kolloid, jelatin, polijel veya manitol gibi bir stabilizörün içindeki tiosülfatın üzerine asidik perteknetatın eklenmesi ile elde edilir. Partiküllerin oluşması için 100°C'de 5-10 dakika ısıtılması gerekmektedir. Hazırlama koşulları, partikül büyüklüğü üzerinde etkili olmakla birlikte, sülfür kolloidin filtre edilmediği durumda, ortalama partikül boyutu 100-1000 nm arasında değişmektedir. 0.1 µm çaplı filtreleme sonrası, partiküllerin % 90'ının 50 nm den daha küçük olduğu görülmüştür. Sülfür kolloid, doku aralığına enjeksiyonu sonrası, lenfatikler ve lenf nodları tarafından hızla alınır. Enjeksiyon alanında 13,9 saatlik bir yarı ömürde temizlenir. Filtre edilmemiş sülfür kolloidin, sentinel lenf nodundaki uptake oranı enjeksiyon dozunun yaklaşık %0.5'i olduğu görülmüştür (108).

Tc99m antimonü sülfid kolloid, Avustralya'da yaygın olarak kullanılmaktadır. Antimonü sülfid, sıcak satüre sıvı hidrojen sülfid üzerine, potasyum antimoniltartratın yavaşça eklenmesi ile elde edilir. Perteknatatın kolloide bağlanma etkinliğini arttırmak amacıyla hidroklorik asit eklenerek 100 °C'de kaynatılması gereklidir. Doku aralıklarına verildiğinde lenfatik sistem tarafından hızla alınarak, 2-4 saate kadar sentinel lenf nodunda tutulabilmektedir (108).

Sentinel lenf nodunun, gama prob tarafından tesbitinde en önemli faktörlerden biri de lenf nodundaki aktivite miktarıdır. Tavşan deneyleri, partikül boyutunun küçülmesi ile sentinel lenf nodu uptake'ın arttığını göstermektedir (109).

Sülfür kolloid, nanokolloid ve HSA'nın karşılaştırılmasında, HSA'nın lenfatik geçişi en hızlı olmakla birlikte sentinel lenf nodu uptake'nin daha az olduğu gözlenmektedir. Sentinel lenf nodu/zemin oranı, sülfür kolloid ve nanokolloide oranla daha düşüktür. Ancak,

radyokolloidler tarafından tespit edilen sentinel lenf nodu sayısının ise birbirine yakın olduğu bildirilmiştir (110).

Mavi boyaya oranla radyokolloidlerin alerjik reaksiyon yapma potansiyeli oldukça düşüktür. Fakat nadiren de olsa alerjik yakınmalara neden olabilirler. Özellikle organik kökenli olan radyokolloidlerin, ürtiker ve kaşıntıya neden olduğu bildirilmiştir (111).

2. Radyokolloidin Enjeksiyon Teknikleri:

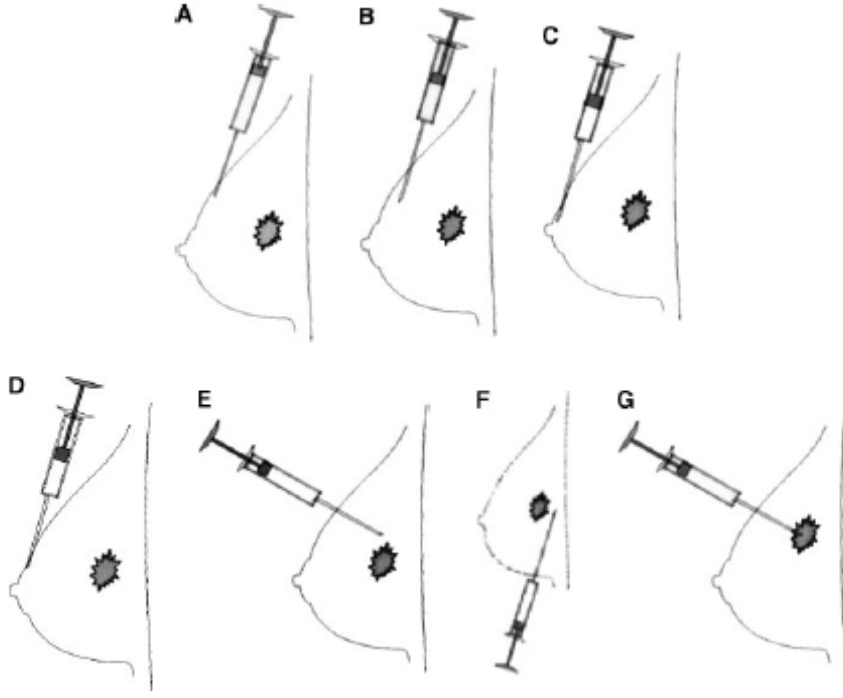
Sentinel lenf nodu tespiti amacıyla uygulanan radyokolloidin başarılı olması için, üç önemli etken bulunmaktadır. Bunlar sırasıyla enjeksiyon tekniği, enjeksiyon hacmi ve aktivite miktarıdır.

Meme kanserinde sentinel lenf nodu uygulaması üzerine en çok tartışılan konu, enjeksiyon tekniği olmuştur. Bunun nedeni, tümörün yayıldığı bölgesel lenf nodlarının bilinmesine karşın, hangi lenfatik yol üzerinden yayıldığının tam olarak anlaşılabilmesidir. Bugüne kadar, meme kanserinde birçok enjeksiyon tekniği uygulanmıştır.

Şekil 5’de sentinel lenf nodu tespiti amacıyla uygulanan çeşitli enjeksiyon teknikleri gösterilmiştir (112).

Genel olarak, meme dokusuna uygulanan enjeksiyonlar, ‘derin’ ve ‘yüzeysel’ enjeksiyonlar şeklinde iki grup altında incelenebilir.

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



Şekil 5: Meme dokusuna sentinel lenf nodu tespiti amacıyla yapılan enjeksiyon teknikleri. A:intra-dermal, B:subdermal, C:subareolar, D:periareolar, E:peritümöral, F:subtümöral, G:intratümöral

Tümör boyutunun küçük olduğu durumlarda, intratümöral enjeksiyonun uygulanması oldukça güçtür. Tümör içine enjeksiyon, diğer alanlara tümör ekim riskini ortaya çıkarmaktadır. Fakat tümör dokusu ve çevresi operasyon sırasında alındığı için, bu durum pratikte önemli bir sorun oluşturmamaktadır. İntratümöral enjeksiyon tekniğinde, sentinel lenf nodu tespit oranlarının düşük olduğu görülmüştür. Bekiş R. ve arkadaşları, intratümöral enjeksiyon tekniği ile yaptıkları çalışmada, sentinel lenf nodu tespit oranını %75 olarak bildirmişlerdir. Ancak Omgo ve arkadaşları, intratümöral enjeksiyon sonrası sentinel lenf nodu tespitinde başarı oranını % 97 olarak bildirmişlerdir. Bu başarıyı, tümör içinde lenfatiklerin olmamasına karşın, radyokolloidin yüksek hacmi sayesinde doku aralığında oluşan basıncın, partiküllerin lenfatik sisteme geçişini kolaylaştırdığı şeklinde açıklamışlardır (74, 112, 113).

Peritümöral enjeksiyonun gerekçesini, tümörün, normal çevre dokudaki lenfatikler aracılığıyla yayıldığı hipotezi oluşturmaktadır. Doku aralığına dökülen tümör hücreleri normal lenfatikler tarafından alınmakta ve bölgesel lenf nodlarına götürülmektedir. Peritümöral enjeksiyon, tümör çevresinde 4 kadrana ve tümörün 0,5 cm uzağındaki normal doku içine yapılmaktadır. Bu nedenle, yüksek aktivite ve hacim gerekmemektedir. Ortalama 0,5-1 ml hacminde, 0,2-0,5 mCi radyokolloid yeterli olmaktadır. Peritümöral enjeksiyonda

sentinel lenf nodları, intratümöral enjeksiyona oranla daha kısa sürede ortaya çıkmaktadır. Aktivite miktarı, intratümöral enjeksiyona oranla daha az olmakla birlikte, enjeksiyon parankim içine yapıldığından dolayı radyoaktif saçılma gama prob kullanımında, dezavantaj yaratmaktadır. Peritümöral enjeksiyonun, sentinel lenf nodu tespit oranını %70-95 aralığında değiştirmektedir. Roumen, 83 hasta üzerinde, Krag ise 443 hasta üzerinde peritümöral sülfür kolloid enjeksiyonu yaparak, sentinel lenf nodu tespit oranını sırasıyla %68 ve %93 olarak bildirmişlerdir. Peritümöral enjeksiyon başarı oranının, yaşlı, şişman ve tümör boyutunun küçük olduğu hastalarda daha düşük olduğu bildirilmiştir. Yaşla birlikte, meme dokusunda lenfatik akım yavaşlamaktadır. Tümör boyutunun küçük olduğu hastalarda, tümör çevresini belirlemek oldukça zor olduğundan, enjeksiyon optimal olarak yapılamamaktadır. Ayrıca peritümöral enjeksiyon uygulamalarının yaklaşık olarak %20-30'unda, çoğunluğu internal mamarian lenf nodları olmak üzere aksilla dışında lenf nodlarının izlendiği bildirilmiştir (114-117).

Yüzeysel enjeksiyonlar, intradermal, subdermal, periareolar ve subareolar şeklinde sıralanabilirler.

İntradermal enjeksiyon, 'memenin, üzerindeki deri ile birlikte biyolojik bir bütün olduğu ve ortak lenfatik yol kullandığı' görüşü temelinde şekillenmiştir. Meme dokusunun herhangi bir noktasında başlayan lenfatik sistemin, mutlaka subdermal plaksusa uğrayacağı varsayımı, tekniğin gerekçesini oluşturmaktadır. Yapılan araştırmalar, meme derisinin lenfatik ağ bakımından parankime oranla daha zengin olduğunu ortaya koymuştur. İntradermal enjeksiyon, 0.1-0.3 ml hacmindeki 0.2-0.5 mCi radyokolloidin, deri içine verilmesi ile gerçekleştirilir. Radyokolloid, lenfatik kanallar tarafından hızla alınmakta ve yaklaşık 20-30 dk içinde lenf nodları görüntülenmektedir. Tekniğin, sentinel lenf nodlarını saptamada, yüksek başarı gösterdiği bir çok çalışma bildirilmiştir. Lin K. ve arkadaşları, 180 hasta üzerinde intradermal ve peritümöral enjeksiyon tekniğini karşılaştırmıştır. Sentinel lenf nodu tespit oranı, peritümöral ve intradermal enjeksiyon için sırasıyla %78 ve %97 olarak bulunmuştur. McMasters K. ve arkadaşları ise 2206 hastayı kapsayan çok merkezli bir çalışmada, peritümöral ve intradermal enjeksiyon tekniğini karşılaştırmış ve başarı oranlarını sırasıyla %89 ve %98 olarak bulmuştur. İntradermal enjeksiyonun bu derece başarılı olmasının nedenleri arasında, derinin lenfatik ağ açısından zengin oluşu, uygulamanın çok kolay ve hızlı olması, fazla deneyim gerektirmemesi, radyoaktif saçılmanın diğer enjeksiyonlara oranla daha az olması ve yüzeysel lenfatiklerin görüntülenerek gerçek sentinel lenf noduna ulaşılabilmesi sayılabilir. Bu teknikte, internal mamarian lenf nodları nadiren

izlenebilmektedir. Tekniğin dezavantajları arasında, aktif lenf nodu sayısının fazla olması nedeniyle, gerçek sentinel lenf nodunun tespit edilememesi sayılabilir (118, 119).

Subkütan enjeksiyon, intradermal enjeksiyon ile benzer bir uygulama olup sonuçları açısından da benzerdir. Mirzaei ve arkadaşları, subkütan enjeksiyon yaparak sentinel lenf nodu tespit oranını, radyokolloid için %95 ve mavi boya için %82 olarak bildirmişlerdir. Subdermal enjeksiyon, 0.1-0.3 ml hacmindeki 0.2-0.5 mCi radyokolloidin, deri altına verilmesi ile gerçekleştirilir (120).

Subareolar veya periareolar enjeksiyon, ‘meme lenfatikleri sentripedal olarak Sapey’in subareolar pleksusunda toplanmaktadır’ hipotezine uygun olarak geliştirilen bir tekniktir. Daha çok mavi boya enjeksiyonu ile yapılan çalışmalar mevcuttur. Reitsamer ve arkadaşları, periareolar ve periareolar+subdermal enjeksiyon tekniğini karşılaştırmışlardır. Sentinel lenf nodu tespit oranlarını, sırasıyla %98,3 ve %90,5 olarak bildirmişlerdir (121, 122).

Sentinel lenf nodunu tespit, tek başına hiçbir enjeksiyon tekniği yüzde yüz başarılı olamadığından, başarı oranını arttırmak ve internal mamarian zinciri görüntülemek amacıyla kombine enjeksiyon teknikleri uygulanmaktadır. Komibne enjeksiyon teknikleri arasında peritümöral+intradermal, intraparakimal+subdermal, periareolar+subdermal sayılabilir. En sık uygulanan kombine enjeksiyon yöntemi, peritümöral+intradermal enjeksiyondur. Cox ve arkadaşları, kombine enjeksiyon yaparak, sentinel lenf nodu tespit oranını %96-98 arasında bildirmişlerdir (123).

2. Lenfosintigrafi:

Lenfatik sistemin görüntülemesi, ilk kez Kinmouth tarafından intralenfatik etiodol uygulamasıyla yapılmıştır. Femoral, eksternal iliak ve retroperitoneal lenfatikleri göstermek için kullanışlı olmasına karşın tekrarı kolay olmayan, zor bir yöntemdir. Ancak lenfosintigrafinin gelişmesinde önemli bir basamaktır. Sherman ve Ter-Pogossian’ın 1953’de, koloidal yapıda altını (Au 198) tavşan doku aralığına vererek, lenf nodlarını otoradyografi ile göstermeleri lenfosintigrafinin temelini oluşturmuştur. Lenfosintigrafi; uygun büyüklük ve özellikteki radyokolloidlerin veya radyoşaretli makromoleküllerin, doku planlarına verilmesinden sonra lenfatik kanallar aracılığıyla alınarak, bölgesel lenf nodlarında depolanıp lenfatik sistemin anatomisi ve fonksiyonları hakkında bilgi edinmemizi sağlayan non invaziv, pratik ve hızlı bir görüntüleme yöntemidir. Radyokolloidin lenfatik sistemden geçişini gösteren bir tekniktir. Anatomik bir görüntülemeden ziyade, radyokolloidin lenf sistemine uptake, sistem boyuca akımı ve lenf nodunun fagositer fonksiyonu hakkında önemli bilgi vermektedir. Radyokolloid doku aralığına verildikten sonra, partiküller başlangıç

lenfatiklerinde gerek porlar gerekse de pinositoz yoluyla lümene geçer. Lümene giren partikül, lenf noduna doğru lenf kanalları boyunca akar. Lenf nodunda, doku makrofajları tarafından fagosite edilirler. Burada uzunca bir süre stabil kalan radyokolloid, görüntüleme olanağı sağlamaktadır. Enjeksiyon sonrası hareket, lenfatik akımı arttırarak radyokolloidlerin lenfatik uptake'ni arttırmaktadır (124).

Lenfosintigrafi, nükleer tıp merkezi bünyesinde kolaylıkla yapılabilir. Hasta hazırlığı gerekmemektedir. Aktivite miktarı enjeksiyon tekniğine göre değişiklik gösterebilir. Gama kamera duyarlılığının ve rezolüsyonunun düşük olduğu göz önüne alındığında, derin enjeksiyonlarda yüksek aktivite verilmesi uygundur. Bu durum, radyoaktif saçılma riskini beraberinde getirmektedir. Yüzeysel enjeksiyon uygulamasında, 0,1-0,5 ml hacminde 150-200µCi radiokolloid optimal görüntüleme için yeterlidir. Enjeksiyon sonrası, gama kamera altında, düşük/ enerjili genel veya yüksek rezolüsyonlu kolimatör kullanılarak dinamik ve statik görüntüler alınmaktadır. Anterior görüntüleme, hasta supin pozisyonda yatarken kollar aksillanın açığa çıkmasını sağlayacak şekilde abduksiyondayken yapılır. Büyük memelerin, aksillayı örtmesi ve atenuasyon yapmasından dolayı görüş alanından uzaklaştırılması önemlidir. Büyük memeler, intramamarian lenf nodları ve aksillaya yakın enjeksiyonlarda lateral pozda görüntüleme daha uygundur. Lateral görüntüleme için, meme hizasında kenarları oyuk sintimamaografi yatağının kullanılması gereklidir. Nadiren, sentinel lenf nodunu saptanması amacı ile aksillanın oblik olarak görüntülenmesi gerekebilir. Statik görüntüler için 256x256, dinamik görüntüler için 64x64 matrikste görüntülerin alınması uygundur. Dinamik görüntüleme için 10 saniyeden 30 frame, statik görüntüleme için ise 3-5 dakika veya 400-500 kcount yeterlidir. Meme ve aksillanın birlikte görüntülenmesi amacı ile geniş dedektörlerin kullanılması gereklidir. Lenf nodları, enjeksiyondan ortalama 20 dakika sonra izlenmeye başlar. Lenfosintigrafi görüntülerini yorumlamak kolaydır. Lezyon/zemin oranı yüksek olduğundan lenf nodları kolaylıkla ayırtedilebilirler. Eksternal kaynak (Tc99m, Co-57) kullanılarak vücut sınırlarının çizilmesi, aksilla topografyasının belirlenmesi için önerilmektedir (124, 125).

Lenfosintigrafi, sentinel lenf nodu çalışmalarında, ilgili alanının topografyasını çıkararak, operasyon alanı ile ilgili önemli bilgi sağlamaktadır. İkincil lenf nodlarının ve aksilla dışındaki olası sentinel lenf nodlarının gösterilmesinde faydalıdır. Cerrahın nereye bakması gerektiğini işaret ederek, olası zaman kaybını ve hatalı değerlendirmeleri önlemektedir. Peritümöral enjeksiyonlarda, %20'ye varan oranda internal mamarian lenf nodları görülmektedir. İnternal mamarian lenf nodlarının gösterilmesinin önemi, özellikle aksiller metastaz tespit edilen hastalarda daha artmaktadır. Çünkü bu hastalarda, mediastinal

lenf nodlarının eksternal ışınlanması gerektiğinde, RT uygulama alanlarının belirlenmesi açısından lenfosintigrafi faydalı olmaktadır (126).

Lenfosintigrafi, sentinel lenf nodlarının gösterilmesinde mavi boya enjeksiyonuna oranla daha başarılıdır. Operasyon alanının hemorajik olmasından etkilenmemektedir. Kullanılan radyoaktivite miktarının çok düşük olması nedeniyle hasta ve cerrah tarafından alınan doz miktarı da minimum düzeydedir (127).

Lenfosintigrafi kullanarak sentinel lenf nodu saptama oranları %75-98 arasında değişmektedir (128). Burada başarıyı etkileyen birçok faktör bulunmaktadır. Bu faktörlerin arasında, gama kameraların duyarlılık ve rezolüsyonunun düşük olması, radyokolloid aktivitesi, partikül boyutu ve uygulanan enjeksiyon tekniği başta gelmektedir. İntraparankimal enjeksiyon ve partiküler boyutu büyük (filtre edilmemiş sülfür kolloid 300-600 nm) radyokolloidlerle yapılan çalışmalarda, preoperatif lenfosintigrafinin başarısı %40-70 arasındadır (129). Sentinel lenf nodlarının ortaya çıkış zamanları, 18-24 saate kadar uzamaktadır. Ancak, partiküllerin boyutu küçüldüğünde ve yüzeysel enjeksiyon yapıldığında preoperatif lenfosintigrafinin, sentinel lenf nodunu saptamadaki başarısı artmıştır (130). Obez ve yaşlı hastalarda, meme operasyonu geçirenlerde, lenfosintigrafinin başarısının olumsuz etkilendiği bildirilmiştir. Radyoterapi, deri implantları, lenf ödem, sentinel lenf nodunun bölge dışında olması lenf kanallarının tümör tarafından obstrüksiyonu ve nadir de olsa enjeksiyon alanında lenfatik yolların bulunmaması, lenfosintigrafinin başarısızlığına neden olabilmektedir (131, 132).

Enjeksiyon zamanı ile operasyon arasındaki süre tatışma konusu olmuştur. Özellikle intraparankimal enjeksiyon ve filtre edilmemiş kolloidlerle yapılan çalışmalarda, sentinel lenf nodlarının saptanma zamanının uzaması nedeniyle, enjeksiyonun operasyondan bir gün önce yapılması gerektiği bildirilmiştir. Ancak partikül boyutu küçük radyokolloidlerle yapılan çalışmalarda, enjeksiyonun operasyon sabahı yapılması uygun görülmektedir. Enjeksiyon ile operasyon arasında geçen sürenin uzaması, ikincil lenf nodlarının sayısını arttırabileceği düşündürmekle birlikte, 4. saat ve 16-18. saat görüntülerde fark izlenmemiştir (133).

Zemin aktivitenin çok düşük olması nedeniyle lenfosintigrafi görüntüleri, hızla yorumlanabilmektedir. Görüntülerin yorumlanmasında nükleer tıp uzmanları arasında %98 oranında uyum bildirilmiştir. Yapılan araştırmalar, tetkikin tekrarlanabilirliğini ve sonuçların uyumunu %88 olarak göstermiştir (134).

4. Gama Prob:

Gama problemler, gama ışınlarını algılayabilen taşınabilir gama sayaçlardır. Elle kullanılan ilk intraoperatif radyasyon dedektörü olan Geiger-Müller (GM) cihazı, 1940'larda klinik kullanıma girmiştir (135).

Cerrahi amaçlar için kullanılan gama problemler, dedektör, kolimatör, koruyucu kılıf, görüntü ve ses ünitelerinden oluşmaktadır. Gama fotonlarının tespit edildiği dedektörün yapısında ise kristal ve yükselteç bölümleri bulunmaktadır. Şekil 6'de bir gama prob görülmektedir.



Şekil 6: Gama prob; dedektör ve kayıt ünitesi.

Dedektörler sahip oldukları kristalin cinsine göre sintilasyon ve yarı iletken dedektörler olarak gruplandırılırlar. Sintilasyon dedektörleri, genellikle sezyum iyodür (CsI), talyumla zenginleştirilmiş sodyum iyodür (NaI-Tl) veya bizmut germanatdan yapılmaktadır. Foton tespitinde duyarlı olmasına karşın sintilasyon dedektörleri foton çoğaltıcı tüpe gereksinim duyduğu için yarı iletken dedektörlere göre daha kalındır. Bununla birlikte, gama problemlerde çoğunlukla yarı iletken dedektörler kullanılır. Bu dedektörlerde, kristal genellikle kadmium-tellüritten (CdTe, CdZnTe) veya civa iyodürden (HgI) yapılmıştır. Bu dedektörler, fotonların ortaya çıkardıkları elektrikselsel yüklerin kaydedilmesi prensibi temelinde işlev görmektedir. Yarı iletken dedektörler, sintilasyon dedektörlerine göre foton duyarlılığı daha düşüktür. Bununla birlikte, enerji ve uzaysal rezolüsyonu, sintilasyon dedektörlerinden daha iyidir. Ayrıca bu dedektörler, fotoçoğaltıcı tüpe ihtiyaç duymadığı için daha küçük boyutlarda üretilebilir (135-137).

Sentinel lenf nodları, genellikle enjeksiyon aktivitesinin %0.5-2'si oranında düşük aktiviteye sahiptir. Ayrıca 5 cm kadar derin bir alanda yerleşebilmektedir. Bu nedenle, gama problemlerinin hedef alanlarını belirleyebilmesi için duyarlılığının yüksek olması gerekir. Dedektör duyarlılığı, kristalin yapısına, kalınlığına ve genişliğine, koruyucu kılıfa, kolimasyona ve enerji ayırımı yapabilme kapasitesine bağlıdır. Kolimatör ve koruyucu kılıf, saçılma ve zemin aktivite etkisinin azaltılmasını sağlayarak uzaysal rezolüsyonu ve açısal hassasiyeti artırır. Dedektör performansı, dedektör duyarlılığı, uzaysal rezolüsyon, kolimasyon ve radyoaktif saçılma etkisine bağlıdır. Tablo 10'da çeşitli gama problemlerinin özellikleri gösterilmektedir (135-137).

Tablo 10: Ticari gama problemleri.

Gama prob	Kristal	Dedektör çapları
Europrob	CdTe/CsI	14 ve 16 mm
Neoprob	CdZnTe	14 ve 19 mm
Navigator	CdTe	14 mm
C-Trak	NaI (TI)	19 mm
Crystal	CsI	15 mm
Tec Probe	CsI (Na)	15 mm
Node Seeker	LSO	8 mm
Modello2	NaI (TI)	15 mm
Gammed IIB	CdTe/CsI	5 ve 10 mm

Kristal kalınlığı, prob çapı ve hasta gama prob mesafesinin artması, dedektör duyarlılığını arttırmaktadır. Dedektör çapının azalması, kolimatör, koruyucu kılıf ve hasta-dedektör mesafesinin azalması dedektör duyarlılığını azaltmakla beraber uzaysal rezolüsyonu iyileştirir. Yani dedektör duyarlılığı ile uzaysal rezolüsyon ters orantılıdır. Bununla birlikte duyarlılığın mı yoksa rezolüsyonun mu önemli olduğu, gama problemlerinin hangi amaçla kullanıldığına bağlıdır. Tümörün maksimum ölçüde çıkarılması hedefleniyorsa, gama problemlerinin duyarlılığının daha yüksek olması; sentinel lenf nodu çıkarılacak ise, uzaysal rezolüsyonun daha iyi olması gerekir. Böylece dokular, cerrahi işleminden daha az zarar görmektedir (138).

Radyoaktif saçılma ve zemin aktivite, gama problemlerinin, hedefi doğru tespitinde sorunlar oluşturmaktadır. Yaygın uygulamaya göre; radyokolloid enjeksiyonundan 2-3 saat sonra operasyonun yapılması, ilgi alanının lineer veya dairesel olarak taramaktadır. Çıkarılan doku

parçasındaki radyoaktif sayımın, enjeksiyon yerinde alınan sayımın en az 1/10 olması gerekmektedir. Gama probun, periyodik olarak kalibre edilmeleri gerekir. Kalibrasyon için standart Tc99m veya Co57 kaynağı kullanılmalıdır (139).

Gama probun, küçük alanlarda çalışmaya uygun büyüklükte, hafif ve ergonomik olması; ses ve görüntü ünitesinin ise kullanışlı olması gerekmektedir. Aşırı gürültü çıkararak rahatsız edici olmamalıdır. Sentinel lenf nodu uygulamalarının yaygınlaşmasıyla, gama probun klinik kullanımı artmıştır. Aksillanın değerlendirilmesinde mavi boyaya üstünlüğü birçok çalışma ile gösterilmiştir. Kullanımının basit, eğitiminin kolay ve anlaşılır olması nedeniyle gama prob, bu denli çabuk kabul görmektedir. (139).

PET'in yaygınlaşmasıyla, intraoperatif PET probun gelecekte daha yaygın olarak kullanılması muhtemeldir (140).

PET Prob:

İntraoperatif probun, 1990'lardan beri yoğun olarak klinik kullanımda olmasına karşın PET probun klinik kullanımı yenidir. Bu nedenle, standartları konusunda görüşbirliği yoktur (141).

PET prob, PET radyonüklidlerinden yayılan 511 keV gibi yüksek enerjili fotonların tespitine yarayan, bir gama dedektörüdür. İntraoperatif gama probun başarısı, radyofarmasötiklerin doku uptake, vücut klirensi ve probun dedeksiyon etkinliğine bağlıdır. Tümörün normal dokudan, cerrah tarafından ayırt edilebilmesi için hedef/zemin oranının minimum 1,5 olması gerekir. Malign lezyonların ayırıcı tanısında yüksek hassasiyete sahip olan FDG (Flordioksiglukoz), intraoperatif hedef/zemin oranının yüksek olmasını sağlamaktadır. Bundan dolayı PET prob, radyoguided cerrahinin gelişiminde önemli bir aşamadır (142).

Tümör hücrelerinde, glikoz uptake'nin ve metabolizmasının arttığı uzun süreden beridir bilinmektedir. Bu metabolizma, anaerobik yol üzerinden olmaktadır. Bu durum, FDG PET'in tümör görüntüleme ajanı olarak kullanılmasının temelini oluşturmaktadır. Florlanmış glikoz, hücreye kolaylaştırılmış diffüzyon üzerinden alınmakta, hegzokinaz enzimi ile fosforlandıktan sonra hücre içinde hapsolmektedir. FDG PET, tümörlerin evreleme, yeniden evreleme, bölgesel veya sistemik tedavilerinin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Akciğer, baş-boyun, kolorektal, meme, tiroid, lenfoma ve kolorektal tümörlerde yüksek duyarlılık ve spesifiklik bildirilmektedir (143)

Yapılan çalışmalarda, SUV'un (standart uptake değeri) 3'ün ve tümör boyutunun 8 mm nin üzerinde olması, PET prob başarısını arttırmaktadır. Tümörün FDG avid olup

olmaması, lokalizasyonu, enjeksiyon ve operasyon zamanları, cerrahın deneyimi ve probun teknik özellikleri, PET probun başarısını etkileyen faktörlerdir. PET probun, cerrah tarafından görülemeyen veya palpe edilemeyen okült lezyonların çıkarılmasında, faydalı olacağı bildirilmektedir. Özellikle, skarın, fibröz dokuların geliştiği tekrarlayan operasyon durumlarında, mediasten ve abdomen gibi operasyonun komplike olduğu koşullarda, PET prob metastatik veya tekrarlayan tümör odakları için yol gösterici olabilir (144).

Yüksek enerjili gama problar ve beta problar olmak üzere, klinik kullanımda iki tip PET prob mevcuttur. Beta problar, gama problemlerde gözlenen radyoaktif saçılma ve zemin aktivite sorunlarına alternatif olarak geliştirilmiştir.

Gelecekte, thoraks, abdomen ve rerooperitoneal alanda küçük, okült tümörlerin PET prob yöntemi ile minimal invaziv olarak çıkarılması olasıdır.

5. Elle Taşınır Gama Kameralar:

Radyasyon kılavuzluğunda operasyon, radyoaktif madde tutmuş dokuların tespiti ile mümkündür. İntraoperatif gama problar halen bu amaçla kullanılmasına rağmen, operasyon anında cerraha yol gösterecek bir görüntüleme eksikliği, operasyon alanının tümünün cerrah tarafından kontrol edilmesini zorunlu kılmaktadır. Bu durum, zaman kaybına yol açmaktadır. Ayrıca radyoaktif saçılma ve zemin aktivite miktarı, gama problemlerde sorun teşkil ettiğinden son yıllarda intraoperatif gama kamera kullanımı gündeme gelmiştir. İntraoperatif gama kameraların taşınabilir düzeye getirilmesi sonucu, klinik kullanımının artması muhtemeldir (145).

YÖNTEM ve GEREÇLER:

1. Hastalar:

Bölümümüzde, 2000-2007 yılları arasında sentinel lenf nodu tespiti amacıyla lenfosintigrafi yapılan hastalara ait dosyalarının retrospektif olarak incelenmesi sonucu, yaşları 28 ile 80 arasında değişen (ortalama 54,2±11,5) meme kanserli toplam 237 hasta çalışmamıza dahil edilmiştir. Hastalara ait veriler tablo 11’de özetlenmiştir.

Tablo 11: Hastalara ait veriler.

	Kombine enjeksiyon (Peritümöral+intradermal Perikaviter+intradermal)		İntradermal enj		Total	
Hasta sayısı	41	(%17,3)	196	(%82,7)	237	(%100)
Tümör tipi						
İnvaziv duktal	23	(%56,1)	88	(%44,9)	111	(%46,8)
İnv.duktal+lobüler	5	(%12,2)	40	(%20,4)	45	(%19)
İnvaziv lobüler	4	(%9,8)	38	(%19,4)	42	(%17,7)
İn situ karsinom	4	(%9,8)	12	(%6,1)	16	(%6,8)
Diğer ^a	5	(%12,2)	18	(%9,2)	23	(%9,7)
Tümör çapı^b						
T1a	5	(%12,2)	12	(%6,1)	17	(%7,2)
T1b	9	(%22)	21	(%10,7)	30	(%12,7)
T1c	15	(%36,6)	56	(%28,6)	71	(%30)
T2	12	(%29,3)	107	(%54,6)	119	(%50,2)
Tümör yeri^c						
ÜDK	22	(%53,7)	126	(%64,3)	148	(%62,4)
ÜİK	2	(%4,9)	24	(%12,2)	26	(%11)
ADK	6	(%14,6)	17	(%8,7)	23	(%9,7)
AİK	5	(%12,2)	19	(%9,7)	24	(%10,1)
Santral	6	(%14,6)	10	(%5,1)	16	(%6,8)
MB ^d	41	(%100)	69	(%35,2)	110	(%46,4)
ALND ^e	41	(%100)	85	(%43,3)	126	(%53,2)
Eksizyonel bx ^f	30	(%73,2)	136	(%69,4)	166	(%70)

a: Müsinöz ca, medüller ca, tübüler ca, papiller ca vs b: Tümör çapı uzun aksta ölçüm (T1 <2 cm, T2 2cm<..<5 cm, T3 >5 cm) c: Tümörün meme dokusundaki lokalizasyonu ÜDK: Üst dış kadran, ÜİK: Üst iç kadran,ADK:Alt dış kadran, AİK: Alt iç kadran, Santral: retroareolar d: Mavi boya enjeksiyonu yapılan hastalar e: Aksiller lenf nodu disseksiyonu yapılan hastalar f: Eksizyonel biyopsi yapılan hastalar

2. Radyokolloid ve Hazırlanışı:

Hastaların hepsine radyokolloid, olarak Tc-99m nanocolloid enjeksiyonu yapıldı. Nanokolloid (Nanocoll, Amershan Health S.r.l. Milan-ITALY), küçük vialler içinde liyofilize hazır kitler şeklinde sağlanmıştır. Her bir vial 0,5 mg human albumin kolloid partikülü, 0,2 mg kalay klorüd dehidrat, glikoz anhidroz, poloksomer 238, sodyum fosfat dibazik anhidroz, sodyum fitat anhidroz, nitrojen içermektedir. Her bir vialdeki human albumin partiküllerinin en az % 95'inin boyutu, 80 nm'den daha düşüktür.

Nanokolloid işaretlemeye kullanılan Tc99m, teknesyum jeneratöründen sağlanmış ve steril %0.9 NaCl solüsyonu ile seyreltilmiştir. Nanokolloid kiti, oda ısısında (15-25°C) 5 mCi/ml olacak şekilde, jeneratörden sağılan 3 ml (15 mCi) Tc99m perteknetat eklenerek çözüldü. Tc99m ile işaretlenen kit, 20 dk oda ısısında bekletildi.

Kitin bağlanma etkinliği, ITLC-SG (impregnated thin layer chromatography silica gel) kağıtları ile test edildi. Metanol/su (85/15 oranında) karışımında 10-15 dakika bekletildikten sonra fronta giden serbest perteknetat aktivitesi ölçüldü. Serbest perteknetat aktivitesinin miktarı %5 in altında ölçülerek, bağlanma etkinliğinin %95'in üzerinde olduğu görüldü.

Peritümöral veya perikaviter (tümör çıkarıldıktan sonra meme dokusunda oluşan boşluk) enjeksiyon için verilecek dozlar, 0,3-0,5 ml'de 150-200µCi olacak şekilde 26-27 gauge uçlu enjektöre çekilerek hazırlandı. İntradermal enjeksiyon için verilecek dozlar ise 0.1-0.2 ml'de 150-200µCi olacak şekilde, 26-27 gauge uçlu enjektöre çekilerek hazırlandı.

3. Radyokolloidin Organ Dozları:

Tc99m nanokolloidin, 70 kg ağırlığındaki yetişkine subkütan enjeksiyonundan sonra tüm vücut ve çeşitli organlara verilen radyasyon miktarı tablo 12'de gösterilmiştir.

Tablo 12: Tc-99m nanokolloidin subkütan enjeksiyonu sonrası organ radyasyon dozları.

Organ	Absorbsiyon dozu (µGy/MBq)
Enjeksiyon yeri	12000
Lenf nodu	590
Karaciğer	16
Mesane duvarı	9.7
Dalak	4.1
Kırmızı kemik iliği	5.7
Over	5.9
Testis	3.5
Tüm vücut	4.6

3. Radyokolloidin Enjeksiyonu:

Operasyondan iki saat önce, cerrahi ekip ile iletişime geçilerek radyokolloid enjeksiyonu yapılmak üzere, hasta hazırlandı.

Yapılacak işlem konusunda bilgilendirilen hastaların giyisileri çıkarılarak ön tarafı açık hasta önlüğü giydirildi. Daha sonra hastalar hasta sedyesine supin pozisyonda yatırıldı. Tümörün bulunduğu meme açıkta kalacak şekilde hasta cerrahi örtülerle sarıldı. Enjeksiyon yapılacak alan önce elle muayene edildi. Bu alan uygun antiseptiklerle temizlendikten sonra 26-27 gauge uçlu enjektör ile tümör veya kavite çevresine derin ve/veya intradermal olarak enjeksiyon yapıldı. İşlem sonrası radyoaktif kontaminasyona dikkat edilerek, enjeksiyon alanına hafif masaj yapıldı.

Hastalardan 41'ine (%17.3) kombine (perikaviter veya peritümöral+intradermal) enjeksiyon yapıldı. Peritümöral veya perikaviter enjeksiyon, tümör veya kavite belirlendikten sonra tümör ile çevre doku sınırına veya kavite duvarına 0.5 cm uzaklıkta dört noktadan derin enjeksiyon yapıldı. Derin enjeksiyon için, 0.5 ml hacimde 150-200 μ Ci Tc99m nanokolloid kullanıldı. Ayrıca tümör üzerindeki deriye, intradermal olarak tek doz 0.1-0.2 ml hacminde 150-200 μ Ci Tc99m nanokolloid enjeksiyonu yapıldı. Resim 1'de peritümöral enjeksiyon tekniği görülmektedir.

Hastalardan 196'sına (% 82.7) intradermal enjeksiyon yapıldı. İntradermal enjeksiyon, tümör veya kavite üzerindeki deri içine, dört noktadan ve deride 0,5-1 cm çapında papül oluşturacak şekilde yapıldı. İntradermal enjeksiyon için, 0,1-0.2 ml hacminde 150-200 μ Ci Tc 99m nanokolloid kullanıldı. Resim 2'de intradermal enjeksiyon tekniği yer almaktadır.

2. Görüntüleme:

Hastaların tümü enjeksiyondan hemen sonra, genel amaçlı, düşük enerjili kolimatör kullanılarak gama kamerada (Siemens-MULTISPECT-2, GE 600XR/T ve Philips Forte) görüntüledi. Enjeksiyon yeri ve aynı taraftaki koltukaltı, anterior, lateral ve gerekli durumlarda anterior oblik pozlarda görüntüledi. Lateral görüntüler, hasta memelerinin aşağı doğru sarkmasını sağlayan ve meme hizasında, yan tarafları oyuk sintimamografi yatağı kullanılarak elde edildi. Resim 3 ve 4'te hasta görüntülemesi yer almaktadır.

Çalışmaya dinamik görüntüleme ile başlandı ve statik görüntüleme ile devam edildi. Dinamik çekim 64x64 matrikste, 10-20 saniyelik framelerle toplam 5 dakika; statik çekimler ise 256x256 matrikste 5 dakika olacak şekilde gerçekleştirildi. İki saat süresince hasta, statik görüntülerle takip edildi. Operasyon ekibine gönderilmek üzere, sentinel lenf nodu tespit edilen hastanın vücut konturlarını gösteren işaretli görüntü, radyoaktif kaynak (Tc99m veya

kobalt) kullanılarak elde edildi. Ancak iki saat boyunca sentinal lenf nodu izlenememesi durumunda ise, lenfosintigrafi başarısız olarak kabul edildi. Resim 5-15'te, bazı hastalarımıza ait lenfosintigrafi görüntüleri yer almaktadır.

Görüntüleme işlemi biten hastaların aksiler bölgeleri, gama prob ile tarandı. Hasta sırt üstü yatarak, kollarını yukarı ve koltuk altının taranmasına imkan verecek şekilde cerrahi pozisyonda tutarken, tarama işlemi eksternal olarak gerçekleştirildi. Aksiller bölge, gama prob dedektörü ile linear tarzda düzenli olarak incelendi. Aksillada sentinal lenf nodu olarak tespit edilen odak, 10 sn boyunca sayıldı. Tespit edilen odaktaki sayım, enjeksiyon alanındaki sayımın en az onda biri veya zemin aktivitesinin en az 4-5 katı ise bu alan, sentinel lenf nodu odağı olarak tanımlandı. Tanımlanan odak, cilt üzerinden silinmez kalem ile işaretlendikten sonra hasta operasyon için ameliyathaneye gönderildi.

Resim 16'da, bölümümüzde kullanılan gama prob görülmektedir. Resim 17'de, ise gama prob ile sentinel lenf nodu tespiti yer almaktadır.

3. Mavi Boya Enjeksiyonu:

110 hastaya, radyokolloid enjeksiyona ilave olarak mavi boya enjeksiyonu da yapıldı. Mavi boya olarak 41'inde (%36.9) isosülfan mavi, 63'ünde (%57,6) patent mavi, 6'sında (%5.4) ise metilen mavisi kullanıldı. Yaklaşık 5 ml hacminde mavi boya, cerrah tarafından operasyonun hemen öncesinde yapıldı. Hastaların 80'ine (%72) periareolar, 18'ine (%17) intraparankimal ve 12'sine (%11) periareolar+intraparankimal enjeksiyon yöntemi kullanıldı. Enjeksiyon sonrası, enjeksiyon alanından aynı taraftaki koltukaltına doğru hafifçe masaj uygulandı.

4. Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi ve Aksiller Disseksiyon:

Hastaların hepsine genel anestezi altında SLNB yapıldı. Resim 18'de, intraoperatif gama prob yardımı ile SLNB görülmektedir

Tümör tarafındaki aksilla cerrahi pozisyonda hazırlandıktan sonra, sentinel lenf nodları, gama prob yardımıyla eksternal olarak tespit edildi. Daha sonra transvers bir kesi ile aksillaya girildi. Sentinel lenf nodlarının bulunduğu alan, gama prob yardımıyla internal olarak yeniden tarandı. İnternal olarak sentinel lenf nodu olduğu saptanan odak, zemin aktiviteye ulaşıncaya kadar cerrahi olarak çıkarıldı. Çıkarılan dokunun aktivitesi, eksternal olarak gama prob yardımı ile hastanın en az 1m uzağında sayıldı. Sayımın, zemin aktivitenin en az 4-5 katı olmasına dikkat edildi. Gama prob yardımı ile çıkarılan lenf nodları daha sonra frozen işlemi için patoloji bölümüne gönderildi. Patolog tarafından metastaz tespit edilmesi

halinde, standart aksiller disseksiyon yapıldı. Metastazın negatif olduğu bildirilen hastalarda ise işleme son verildi. Ayrıca gama prob yardımıyla sentinel lenf nodu saptanamayan hastalara, aksiller disseksiyon uygulandı.

Hastaların 237'sinde SLNB yapıldı. Bu hastalardan 126'sına (%53.2) ise standart aksiller disseksiyon yapıldı. Hastanemizde ilk dönem SLNB çalışmalarında, hastaların hepsine aksiller disseksiyon yapılırken; SLNB'de cerrahların klinik ve operasyon deneyimleri arttıkça, standart aksiller disseksiyon, yalnızca sentinel lenf nodunun saptanamadığı ve sentinel lenf nodunda metastazın tespit edilmesi durumlarında yapılmaktadır.

5. Patolojik İnceleme:

Patoloji bölümüne getirilen sentinel lenf nodları, burada en geniş yerinden 2 veya 3 parçaya ayrıldı. Bu parçalar yağ planları ayrıldıktan sonra, 'imprint' adı verilen bir işleme tabi tutuldu. İmprint, kesit parçalarının lam ve lamel arasında tutularak hücreleri lama yapıştırma işlemidir. İmprint plakları, hemotoksilen ve eozin (H&E) ile boyanarak, ışık mikroskopu altında kanser hücreleri arandı.

İmprint işlemi bitirilen parçalar, daha sonra metal bloklar içinde üzerine dondurucu jel sıkılarak donmaya bırakıldı. Donma işlemi tamamlanan sentinel lenf nodları, mikrotom yardımıyla ortalama 2 mm'lik kesitlere ayrıldı. Bu kesitler H&E ile boyanarak, kanser hücreleri arandı. Metastaz yönünden pozitif veya negatif sonuç, operasyon ekibine bildirildi. Resim 19'da, H&E boyama ile sentinel lenf nodu metastazı görülmektedir.

Metastaz yönünden negatif olan kesitler ise daha sonra immünohistokimyasal (IHC) çalışmaya tabi tutulmak üzere saklandı. IHC çalışma, kesitlerin sitokeratin adı verilen bir boya ile boyanması işlemidir. Kesitlerde kanser hücreleri aranıldı; kanser hücresi bulunan alanların boyutu ölçüldü. Resim 20'de, IHC-sitokeratin ile mikrometastaz yer almaktadır.

0.2 mm'nin altında olan tümör dokusu izole tümör hücreleri, 0.2-2 mm arasında olanlar ise mikrometastaz olarak tanımlanmaktadır.

6. İstatistiksel Analiz:

İstatistiksel analiz için, 'SPSS 11.5 for Windows' programı kullanıldı. Karşılaştırmalar, crosstab sekmesinde ikili ve çoklu ki-kare testi alt başlığında yapılarak gruplar arasında anlamlı fark olup olmadığının bakıldı. $P \leq 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

BULGULAR :

Tablo 13'de tüm hastalara ait lenfosintigrafi, gama prob ve mavi boya tekniği sonuçları ile sentinel lenf nodu tespit oranları verilmiştir.

Tablo 13: Lenfosintigrafi, intraoperatif gama prob ve mavi boyanın sentinel lenf nodu tespit edilen hasta sayıları ve başarı oranları.

	Sentinel lenf nodu tespit edildi	Sentinel lenf nodu tespit edilemedi	Başarı oranı
Lenfosintigrafi n:237	228	9	%96.2
Gama prob n:237	225	12	%94.9
Mavi boya n:110	84	26	%76.4

Sentinel lenf nodunu tespit başarı oranı, lenfosintigrafi için %96,2 (228/237), gama prob için %94,9 (225/237) ve mavi boya tekniği için %76,4 (84/110) olarak bulundu. Enjeksiyon tekniğine bakılmaksızın, lenfosintigrafi, gama prob ve mavi boya arasında sentinel lenf nodu tespit oranlarının karşılaştırılmasında, lenfosintigrafi ve gama prob, mavi boyaya oranla anlamlı olarak daha fazla hastada lenf nodunu saptadı ($p=0,01$ ve $p=0,001$). Lenfosintigrafinin sentinel lenf nodu saptadığı hastaların 20'sinde, mavi boya başarılı olmadı. 6 hastada hem lenfosintigrafi hem de mavi boya başarılı olmadı. Mavi boyanın sentinel lenf nodu saptadığı 1 hastada ise lenfosintigrafi başarılı olmadı. Lenfosintigrafi ile gama prob arasında ise sentinel lenf nodu saptamada anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0,2$). Toplam 9 hastada, hem lenfosintigrafi hem de gama prob, sentinel lenf nodu saptayamadı. Lenfosintigrafinin başarılı olduğu 3 hastada ise gama prob başarılı olmadı. Çalışma grubumuz içinde, gama probun lenfosintigrafiye karşı başarılı olduğu bir vakaya rastlanmadı.

Lenfosintigrafinin ve gama probun, sentinel lenf nodunu saptamada başarı oranlarının enjeksiyon grupları arasında dağılımı, Tablo 14'de görülmektedir.

Tablo 14: Kombine ve intradermal enjeksiyon tekniğine göre başarı oranları.

	Kombine n:41	Başarı oranı	İntradermal n:196	Başarı oranı
Lenfosintigrafi	37/41	%90.2	191/196	%96.2
Gama probe	35/41	%85.4	190/196	%94.9

Lenfosintigrafinin başarı oranı, kombine grupta %90.2 (37/41), intradermal grupta ise %96.2'dir (191/196). Gama probun başarı oranı, kombine grupta %85.4 (35/41) ve intradermal grupta ise %95 (190/196) olarak hesaplandı. Lenfosintigrafi ve gama prob sonuçları açısından kombine ve intradermal grupların karşılaştırılmasında, intradermal grupta anlamlı olarak daha fazla hastada sentinel lenf nodu saptandı ($p=0.051$ ve $p=0.002$). Tablo 15 ve 16'da yapılan istatistiksel analiz sonuçları görülmektedir.

Tablo15:Lenfosintigrafinin sonuçları bakımından grupların karşılaştırılması.

	Lenfosintigrafi ile sentinel lenf nodu saptama				Toplam	
	Var		Yok		Sayı	%
	Sayı	%	Sayı	%		
İntradermal	191	97.4	5	2.6	196	100
Kombine	37	90.2	4	9.8	41	100
Toplam	228	96.2	9	3.8	237	100

(χ^2 , Fisher'in kesin testi $p=0,051$)

Tablo16:İntraoperatif gama prob kullanımı bakımından grupların karşılaştırılması.

	Gama prob ile sentinel lenf nodu saptama				Toplam	
	Var		Yok		Sayı	%
	Sayı	%	Sayı	%		
İntradermal	190	97	6	3.1	196	100
Kombine	35	85.4	6	14.6	41	100
Toplam	225	94.9	12	5.1	237	100

(χ^2 , $p=0,002$)

Kombine grupta, 1 hastada aksiller sentinel lenf nodu ile birlikte internal mamarian lenf nodu izlenmiştir. Bu hastada sol iç kadrana yerleşen ve boyutları 14x5 mm olan tümör, SLNB'si ve aksiller disseksiyon sonucu metastaz açısından negatifti. İntradermal grupta ise 1 hastada aksiller sentinel lenf nodu ile birlikte supraklavikular lenf nodu izlenmişti. Sağ üst dış kadrana yerleşen tümörün boyutları 21x10 mm'dir. Bu hastamızın SLNB metastaz açısından negatifti.

Diğer klinik ve patolojik veriler arasında lenfosintigrafinin başarı oranları, Tablo 17’de verilmiştir.

Tablo 17: Klinik ve patolojik veriler arasında lenfosintigrafi başarısı

Lenfosintigrafi n: 237	Lenfosintigrafi ile lenf nodu tespit				X ² testi p*
	Var		Yok		
	Sayı	%	Sayı	%	
Yaş					0.9
40 yaş altı	25	96.2	1	3.8	
40-60 arası	139	96.5	5	3.5	
60 üstü	64	95.5	3	4.5	
Tümör tipi					0.2
İnvaziv duktal	107	96.4	4	3.6	
İnv. duk+inv. lob	41	91.1	4	8.9	
İnv. lobüler	41	97.6	1	2.4	
DICS ve LICS	16	100	0	0	
Diğer	23	100	0	0	
Tümör boyutu					0.3
≤0.5 cm	16	94	1	6	
0.5<...≤1 cm	28	93.3	2	6.7	
1<...≤2 cm	67	94.4	4	5.6	
2 cm<...	117	98.3	2	1.7	
Enjeksiyon yeri					0.1
ÜDK	141	95.3	7	4.7	
ÜİK	24	92.3	2	7.7	
ADK	23	100	0	0	
AİK	24	100	0	0	
Retroareolar	16	100	0	0	
Meme cerrahisi**					0.2
Var	161	97	5	3	
Yok	67	94.4	4	5.6	

* p ≤0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

** Çalışma öncesi eksizyonel biyopsi

Hasta yaşı, tümör histopatolojisi, tümör boyutu, tümör yerleşimi ve çalışma öncesi eksizyonel biyopsi varlığı gibi faktörler arasında, lenfosintigrafi başarısı açısından istatistiksel fark saptanmadı.

Enjeksiyon grupları arasında, sentinel lenf nodlarının ve aksiller disseksiyonun patoloji sonuçları, Tablo 18’de gösterilmiştir.

Tablo 18: Kombine ve intradermal gruplara göre sentinel lenf nodu ve aksiller disseksiyonun patoloji sonuçları.

			ALND		Toplam
			Pozitif	Negatif	
SLNB	Kombine	Pozitif	15	0	15
		Negatif	3	17	20
	İntradermal	Pozitif	69	0	69
		Negatif	7	3	10
Toplam			94	20	114

SLNB ile hasta grubumuz içinde %37.3 (84/225) oranında metastaz saptandı. Hastaların %14’ünde (12/84) yalnızca mikrometastaz mevcuttu. Aksiller disseksiyon sonucu, altın standart olarak alındığında, enjeksiyon grupları arasında SLNB’nin metastazı saptamadaki duyarlılığı, yalancı negatifliği ve testin doğruluğu Tablo 19’de gösterilmiştir.

Tablo 19: Gruplar ve toplamda SLNB için duyarlılık, yalancı negatiflik ve doğruluk oranları verilmiştir.

	Duyarlılık %	Yalancı Negatiflik %	Doğruluk %
SLNB	89,3	10,6	91,2
Kombine	83,3	16,6	91,4
İntradermal	90,7	9,2	91,1

SLNB’nin, en yüksek duyarlılık ve en düşük yalancı negatiflik oranı intradermal grupta saptandı. İntradermal grupta duyarlılık ve yalancı negatiflik sırasıyla %90.7 ve %9.2 olarak hesaplandı.

Sentinel lenf nodu metastazı ile klinik ve patolojik faktörler arasındaki ilişki, Tablo 20’de gösterilmiştir

Tablo 20: Klinik ve patolojik faktörlere göre metastaz dağılımı

n: 225	Sentinel lenf nodu metastazı				X ² testi P* değeri
	pozitif		negatif		
	Sayı	%	Sayı	%	
Yaş					0.1
40 yaş altı	12	48	13	52	
40-60 arası	54	39.7	82	60.3	
60 üstü	18	28	46	72	
Tümör tipi					0.009
İnvaziv duktal	43	41.3	61	58.7	
İnv. Duk+inv. Lob	20	48.8	21	51.2	
İnv. Lobüler	16	39	25	61	
DICS ve LICS	1	6.3	15	93.8	
Diğer	4	17.4	19	82.6	
Tümör boyutu					0.006
≤0.5 cm	2	12.5	14	87.5	
0.5<...≤1 cm	6	22.2	21	77.8	
1<...≤2 cm	26	40	39	60	
2 cm<...	50	42.7	67	57.3	
Enjeksiyon yeri					0.1
ÜDK	49	35.5	89	64.5	
ÜİK	7	29.2	17	70.8	
ADK	14	61	9	39	
AİK	9	37.5	15	62.5	
Retroareolar	5	31.3	11	68.8	

*p ≤0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tümör boyutu ve histopatolojik tipler arasında, sentinel lenf nodu metastaz sıklığı açısından anlamlı bir fark izlenmiştir (p=0.006, p=0.009). Tümör boyutu arttıkça, sentinel lenf nodu metastazı artmaktadır. İstatistiksel olarak, invaziv duktal+invaziv lobüler tümörlerde, sentinel lenf nodu metastazı daha sık görülmektedir (%48.8). En az metastaz, DCIS ve LCIS’da izlenmektedir (%1). Hasta yaşı ile sentinel lenf nodu metastazı arasında artan bir ilişki izlenmemekle birlikte, 40 yaş altı genç hastalarda sentinel lenf nodu metastazı daha sık görüldü (%48). Tümör yerleşimine göre metastaz görülme sıklığı arasında, anlamlı bir ilişki izlenmedi.

Çeşitli klinik ve patolojik faktörlere göre lenfosintigrafide saptanan lenf nodu sayılarının dağılımı, Tablo 21’de gösterilmiştir.

Tablo 21: Klinik ve patolojik faktörlere göre sentinel lenf nodu dağılımı

Lenfosintigrafisi n: 228	Sentinel lenf nodu sayısı				X ² testi P* değeri
	Bir		Birden fazla		
	Sayı	%	Sayı	%	
Yaş					0.2
40 yaş altı	16	64	9	36	
40-60 arası	80	57.6	59	42.4	
60 üstü	30	47	34	53.1	
Tümör tipi					0.2
İnvaziv duktal	59	55	48	45	
İnv. Duk+inv. Lob	22	53.7	19	46.3	
İnv. Lobüler	24	58.5	17	41.5	
DICS ve LICS	5	31.3	11	68.8	
Diğer	16	69.6	7	30.4	
Tümör boyutu					0.7
≤0.5 cm	7	43.8	9	56.3	
0.5<...≤1 cm	17	60.7	11	39.3	
1<...≤2 cm	36	53.7	31	46.3	
2 cm<...	66	56.4	51	43.6	
Enjeksiyon tekniği					0.1
İntradermal	109	57	82	43	
Kombine	17	46	20	54	
Enjeksiyon yeri					0.076
ÜDK	88	62.4	53	37.6	
ÜİK	10	41.7	14	58.3	
ADK	11	47.8	12	52.2	
AİK	9	37.5	15	62.5	
Retroareolar	8	50	8	50	
Memede cerrahi**					0.2
Var	93	57.8	68	42.2	
Yok	33	49.3	34	50.7	

* p ≤0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

** Çalışma öncesi eksizyonel biyopsi

Buna göre hasta yaş grupları, tümör histopatolojik tipleri, tümör boyutları, enjeksiyon teknikleri, enjeksiyon yerleri ve çalışma öncesi memede eksizyonel biyopsi geçirenlerle geçirmeyenler arasında, sentinel lenf nodu sayısı açısından anlamlı fark izlenmemiştir.

Lenfosintigrafide, sentinel lenf nodu sayısı ortalaması 1.5 ± 0.6 'dır (1-3). 'Bir' ve 'birden fazla' sentinel lenf nodu oranları ise sırasıyla %55 ve %45'dir. Gama prob kullanımı ile saptanan lenf nodu sayısı, ortalama 2 ± 1 'dir (1-7). 'Bir' ve 'birden fazla' sentinel lenf nodu oranları ise sırasıyla %38 ve %62'dir.

TARTIŞMA :

Aksiller lenf nodlarının histopatolojik durumu, erken evre meme kanserinde güçlü prognostik faktörlerden biridir. Klinik ve tanısal araçlarla yapılan, aksillanın eksternal değerlendirmesi yeterli olmadığından, aksillanın cerrahi olarak değerlendirilmesi gerekmektedir. Düzey I ve Düzey II'deki lenf nodlarının çıkarıldığı ALND, standart cerrahi bir yöntemdir. Ancak morbiditeyi artırması nedeniyle her hastaya yapılması, tartışma konusudur (146-148).

Sentinel lenf nodu biyopsisi, aksillanın evrelemesinde minimal invaziv ve güvenilir bir yöntem olarak rutin aksiller disseksiyonun yerini hızla almış ve meme kanserinin evrelemesinde kullanılmaya başlanmıştır. (149).

Meme kanserinde tümör boyutunun, tümör davranışı hakkında bilgi veren güçlü bir haberci olduğu kabul edilmektedir. Tümör boyutundaki artış ile aksiller lenf nodlarında metastaz olasılığının artması paralellik göstermektedir. SEER verilerine göre, 1973-2000 yılları arasında erken evre meme kanserlerinde, aksiller metastaz oranları T1a, T1b, T1c, T2 ve T3 için sırasıyla, % 7.8, %13.3, %28.5, %50.2 ve %70,1 olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise sentinel lenf nodu biyopsisi yapılan hastaların %37,3'ünde, aksiller metastaz saptanmıştır. Çalışmamızda, metastazın 'T' sınıflamasına göre dağılımı, T1a,T1b, T1c ve T2 için sırasıyla %12.5, %22.5, %40 ve %42.5 oranındadır. Tümör boyutundaki artış ile beraber sentinel lenf nodları metastaz oranları da artmaktadır (p=0,037). Ancak bizim çalışmamız ile SEER verileri arasında yapılan karşılaştırmada; T1a, b ve c'de bizim sonuçlarımızın bir miktar yüksek olduğu saptandı. Hasta verileri tekrar değerlendirildiğinde, bu yüksekliğin nedeni, sentinel lenf nodu metastaz pozitif olarak değerlendirilen hastalardan 12'sinde mikrometastazın tespit edildimiş olması idi. Sitokeratin immünohistokimyasal çalışmalar aksillanın daha doğru değerlendirilmesini sağlayarak, yalancı negatiflik oranlarını düşürmektedir. Guiliano ve arkadaşları, 167 hasta üzerinde IHC yöntemi ile yaptıkları çalışmada, sentinel lenf nodu metastaz oranını %42; H&E boyama ile aksiller disseksiyon sonucu nodal metastaz oranını ise %28 olarak bulmuşlardır. Yazarlar aradaki farkı, sentinel lenf nodlarında saptanan mikrometastaz sayısındaki artışa bağlamışlardı (150). IHC çalışma, yoğun ve uzun zaman gerektirdiği için fazla sayıda lenf nodu çıkarılan rutin ALND'de uygulanmamaktadır. SLNB'de bu sorun ortadan kalkmıştır. Böylece çıkarılan az sayıdaki lenf nodunun, fazla kesitte, derinlemesine çalışılması sağlanmıştır. Cserni metaanaliz çalışmasında, SLN'de (Sentinel lenf nodu) yalnızca mikrometastaz olduğu durumlarda, aksillanın diğer lenf nodlarında metastaz görülme olasılığını %15 olarak hesaplamıştır (151).

Çalışmamızda, sentinel lenf nodu metastazı görülme sıklığı açısından, kanserin histopatolojik tipleri arasında anlamlı fark izlendi ($p= 0.009$). SLN metastazı, en fazla mikst (invaziv duktal+invaziv lobüler), en az ise in situ karsinomda saptandı. İnsitu karsinom, zaman içinde bazal membranı aşarak invaziv tümör haline gelmektedir. Tümör, invazif forma dönüştükçe lenfatik yayılımında artmaktadır. Çalışmamızda, insitu karsinomda metastaz oranını %6.3 olarak bulduk. İnsitu karsinomda metastaz oranı %0.5-2 arasında olduğundan, bulduğumuz sonuç beklediğimizden daha yüksekti. Toplam insitu karsinom vakamız 16 idi. Hasta sayımız yeterli olmadığından dolayı bu konuda kesin yargı oluşturmanın hatalı olabileceğini düşündük. Ayrıca insitu karsinomlar, genellikle invaziv tümörlerle birlikte bulunmaktadır. Bu nedenle, patolojik inceleme bu noktada önem taşımaktadır (152).

Yaş grupları arasında SLN metastazı açısından, istatistiksel fark saptamadık. Literatürde, yaş ile lenfatik metastaz arasında net bir ilişki kaydedilmemekle birlikte, Albain tarafından, genç hastalarda lenfatik invazyonun daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Biz de çalışmamızda, en sık lenfatik metastazın 40 yaş altı genç hasta grubunda olduğunu gördük (153).

Enjeksiyon yerleri arasında, SLN metastazı açısından fark izlemedik. Literatürde ise bu konuda bildirilmiş yayına rastlamadık.

Kombine ve intradermal ayırımı yapmaksızın, SLNB'nin duyarlılığını %89.3, yalancı negatiflik oranını ise %10.6 olarak saptadık. Bu oranların literatürde bildirilen oranlarla uyumlu olduğunu gördük. Krag ve arkadaşları, 443 meme kanserli hasta üzerinde radyokolloid enjeksiyonu uygulayarak yaptıkları sentinel lenf nodu çalışmasında, duyarlılığı %89, yalancı negatiflik oranını ise %11 olarak bildirmişlerdir. 2007 yılında yayınlanan konsensus raporunda, erken evre meme kanserinde SLNB duyarlılığı %70-100 ve yalancı negatiflik oranı ise ortalama %8.4 (0-29) olarak bildirilmiştir (154, 155).

Sentinel lenf nodunu tespitite, radyokolloid, mavi boya veya her ikisi birlikte kullanılmaktadır. Hangisinin daha başarılı olduğu konusunda görüş birliği yoktur. Bir çok araştırma merkezi, radyokolloid ve mavi boyayı birlikte kullanmaktadır. Sentinel lenf nodunu tespit oranlarını %70-100 arasında bildirilen, radyokolloid veya mavi boya ile yapılmış çalışmalar mevcuttur. Gulliano, mavi boya kullanarak yaptığı iki çalışmada, sentinel lenf nodu tespit oranlarını %66 ve %93 olarak bildirmiştir (156). Krag, teknesyum sülfür kolloid kullanarak tespit oranını %98.8 olarak bulmuştur. İkisinin birlikte kullanılması gerektiğini vurgulayan yayınlar da mevcuttur. Borgstein, radyokolloid ve mavi boya kullanarak tespit oranını %100 olarak bulmuştur (157). Biz çalışmamızda, sentinel lenf nodunu tespitite lenfosintigrafinin, gama probun ve mavi boyanın başarı oranlarını sırasıyla %96.2, %94.9 ve

%76.4 olarak bulduk. Testleri birbirleri ile karşılaştırdığımızda ise lenfosintigrafinin ve gama probun, mavi boyaya oranla daha başarılı olduğunu bulduk ($p=0,001$ ve $p=0,002$). Lenfosintigrafi ile gama prob arasında ise anlamlı bir fark yoktu. Radyokolloidin mavi boyaya üstünlüğünün nedenleri arasında, öncelikle mavi boya tekniğinin deneyim gerektiriyor olması sayılabilir. Cox ve arkadaşları, ayda 6'dan fazla SLNB yapan bir cerrahın başarı oranının %86 dan %98'e çıktığını bildirmişlerdir. (158). Radyokolloid ile yapılan çalışmalarda deneyim sorunu daha az önemli olup basit bir eğitimin ardından, kısa sürede başarılı sonuçlar alınabilmektedir. Bizim çalışmamızda mavi boyanın başarısız olduğu vakalar, çoğunlukla ilk dönem vakaları idi. Ayrıca mavi boyanın ortam hemorajisi, hızla lenfatik sistemden uzaklaşması ve doku aralıklarına fazla miktarda yayılması nedeniyle başarısı düşmektedir. Radyokolloidin, doku ortamlarından etkilenmemesi en önemli avantajıdır. Radyokolloid ile mavi boyanın birlikte kullanılması, başarı oranını bir miktar arttırmakla birlikte, maliyet hesabı yapıldığında her iki uygulamanın bir arada yapılması gereksiz olmaktadır. Bu nedenle hastanemizde önceki yıllarda iki madde birlikte kullanılırken, günümüzde yalnızca radyokolloid kullanılmaktadır.

Lenfosintigrafinin ve gama probun sentinel lenf nodunu tespitteki başarısını birçok faktör etkilemektedir. Bunlar arasında, başta radyokolloidler olmak üzere, enjeksiyon tekniği, enjeksiyon hacmi, enjekte edilen aktivite miktarı, kolloid miktarı, çekim protokolü, hasta faktörleri, cerrahi deneyimi, teknik ekipman ve zamanlama gibi bir çok faktör sıralanabilir. Enjeksiyon teknikleri açısından bakıldığında, geçmişten günümüze bir çok teknik uygulanmakla birlikte, intradermal enjeksiyon tekniğinin sentinel lenf nodunu tespitinde daha başarılı olduğunu bildirmektedir. Lin ve arkadaşları, 180 hastada peritümöral ve intradermal radyokolloid enjeksiyonunu karşılaştırmış, intradermal başarı oranını % 97, peritümöral başarı oranını ise %78 olarak bulmuşlardır (159). McMasters 2206 hastayı kapsayan çok merkezli çalışmasında, peritümöral, subdermal ve intradermal radyokolloid enjeksiyon tekniklerini karşılaştırmıştır. Sentinel lenf nodunu tespit oranlarını sırasıyla %89.9, %95.3 ve %98; yalancı negatiflik oranlarını ise sırasıyla %8.3, %7.8 ve % 6.5 olarak bulmuştur (160). İntradermal enjeksiyon ile yapılan başarılı çalışmalara karşın, hala bir çok araştırmacı tümörün kendi doğal koşullarında enjeksiyon yapılmasının, memenin lenfatik haritasını gerçek anlamda ortaya çıkaracağını düşünmektedir. Bu noktadan hareketle yapılan çalışmalarda, peritümöral enjeksiyon tekniği ile yüzeysel enjeksiyon tekniklerinin benzer başarı oranlarının olduğunu bildirilmiştir. Sofiane, aynı hasta üzerinde peritümöral ve subareolar enjeksiyonu karşılaştırmıştır. Her iki teknik, benzer sonuçlar göstermektedir (161). Derin ve yüzeysel enjeksiyonun kombine kullanıldığı çalışmalarda mevcuttur. Kombine

enjeksiyon yönteminde, gerçek sentinel lenf noduna ulaşılabilme amacı ile meme parankim ve yüzeysel lenfatiklerinin birlikte kullanılması söz konusudur. Ayrıca parankimal enjeksiyon ile daha fazla oranda aksilla dışı lenf nodunun saptanabilme olasılığı, kombine enjeksiyonun tercih edilmesinin bir diğer gerekçesini oluşturmaktadır. Feezor ve arkadaşları, radyokolloid kullanarak 118 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, kombine, intradermal ve peritümöral enjeksiyon tekniklerini karşılaştırmışlardır. SLN saptama oranlarını sırasıyla %100, %98.5 ve %83.3 olarak bildirmişlerdir. Ayrıca bu çalışmada saptanan internal mamarian lenf nodlarının sayısı, sırasıyla 14, 3 ve 1 adettir (162). Bekiş.R. ve arkadaşları, peritümöral ve intradermal enjeksiyon tekniğini bir arada kullanarak yaptıkları SLNB çalışmasında, sentinel lenf nodu tespit oranını %91 olarak bildirmişlerdir (74). Biz lenfosintigrafi çalışmamızda, kombine ve intradermal enjeksiyon tekniklerinin, sentinel lenf nodu tespit oranlarını sırasıyla %90.2 ve %97.4 olarak bulduk. Gama prob için ise bu oranlar bir miktar düşük olmakla birlikte, lenfosintigrafi ile benzer sonuçları işaret etmektedir. Gama prob sonuçları, sırasıyla %85.4 ve %96.9'du. İstatistiksel olarak her iki çalışmada da intradermal enjeksiyon tekniği, anlamlı olarak daha fazla sentinel lenf nodunu tespit etti ($p=0,05$ ve $p=0,02$). Veriler, intradermal enjeksiyon tekniğinin daha başarılı olduğunu göstermektedir. Bunun nedenleri arasında intradermal enjeksiyonda daha düşük dozlar kullanıldığından radyoaktif saçılma etkisinin derin enjeksiyona göre daha az olması, radyokolloid hacminin düşük oluşu ile radyokolloidin hızla lenfatik sisteme geçmesi ve sentinel lenf nodunda daha fazla aktivite birikmesi gibi faktörler sıralanabilir. Bununla birlikte kombine enjeksiyonda, ilave olarak tek doz intradermal enjeksiyon yapılması, sonucun benzer çıkması gerektiğini düşündürebilir. Kombine enjeksiyon çalışmasında, aktivitenin çoğunluğunu tümör alanının çevresine, derin enjeksiyon şeklinde vermiş olmamız nedeni ile intradermal enjeksiyon yapmamıza karşın fazla başarılı olamadık. Burada, gerek radyoaktif saçılma gerekse de aktivite veya kolloid miktarının yetersiz olabileceği düşünülebilir. Ayrıca, biz çalışmamızda, literatürde bildirilenlerin aksine internal mamarian lenf lenf nodunu yalnızca 1 hastada saptadık. İnternal mamarian lenf nodları, çoğunlukla memenin alt iç kadranına enjeksiyon yapıldığında ortaya çıkmaktadır. Bizim olgumuzda da enjeksiyon alt iç kadran yapılmıştı. Kombine enjeksiyon yapılan hastalarımız arasında, alt iç kadrana enjeksiyon yapılan hasta sayısının 4 olması nedeni ile, internal lenf nodlarının saptanmasında hasta sayısının yetersizliğinin, sonuçlarımızı etkilediğini düşündük.

SLNB'nin aksiller disseksiyonun yerine geçen diagnostik bir test olabilmesi için yalancı negatiflik oranının %5'in altında olması gerekir (163). Krag, peritümöral radyokolloid enjeksiyon sonrası yalancı negatiflik oranını %11.4 olarak bildirmiştir. Motomura,

intradermal enjeksiyon için duyarlılığı %90.5 ve yalancı negatiflik oranını %9.5 olarak bildirmiştir (164). Biz de çalışmamızda, literatür ile uyumlu olarak, kombine enjeksiyon tekniği için duyarlılığı ve yalancı negatifliği sırasıyla %83.3 ve %16.6, intradermal enjeksiyon tekniği için ise %90.7 ve %9.2 oranında saptadık. Literatürde derin enjeksiyon yapılan gruplarda yalancı negatiflik oranı %0-15.2 arasında bildirilmektedir. İntradermal ve peritümöral enjeksiyonlar arasında yalancı negatiflik oranları benzer olmakla birlikte intradermal grupta bu oran nispeten daha düşüktür. İntradermal enjeksiyon grubunda radyoaktif saçılma etkisi az olacağından aksiller bölgede, gama prob ile çalışmanın daha kolay olabileceği düşünülmüştür (165).

Ayrıca çalışmamızda, enjeksiyon tekniği dışında, lenfosintigrafinin başarısını etkileyebilecek hasta yaşı, tümör tipi, tümör boyutu, enjeksiyon yeri ve çalışma öncesi eksizyonel biyopsi yapılmış olması gibi diğer klinik ve patolojik faktörleri de inceledik.

Biz çalışmamızda, lenfosintigrafinin sentinel lenf nodunu saptama başarısı açısından yaş grupları arasında fark izlemedik. Ancak literatürde hasta yaşının lenfosintigrafiyi etkilediği bildirilmiştir. Özellikle post menapozal dönemdeki kadınlarda meme lenfatiklerinin atrofiye uğradığı, bu nedenle lenfatik akımın yavaşladığı bildirilmiştir. Cox ve arkadaşları 1356 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, hasta yaşı arttıkça sentinel lenf nodunda sayımın düştüğünü tespit etmişler. Tanis, postmenapozal dönemde lenfosintigrafinin başarısının düştüğünü bildirmiştir (166). Yaşla birlikte lenfatik sistemde değişiklikler olması muhtemel olmakla birlikte klinik deneyimlerimizden bunun lenfosintigrafiyi fazlaca etkilemediğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda tümör histopatolojisi, tümör boyutu, daha önce memeye müdahale ve enjeksiyon yerleri arasında lenfosintigrafinin başarısı açısından istatistiksel olarak fark saptamadık. Tanis, meme kadransına göre lenfosintigrafinin başarısının değişmediğini bildirmiştir. Çalışmamızda benzer sonuca ulaşmakla birlikte, lenfosintigrafide başarısız olduğumuz olgular çoğunlukla üst dış kadranda ve üst iç kadranda bulunmaktaydı. Diğer kadranslara yapılan enjeksiyonlarda ise %100 başarılıydık. Enjeksiyon yerlerinin aksillaya çok yakın olması nedeniyle, radyoaktif saçılmanın bu noktada başarıyı etkilediğini düşündük.

Herhangi bir bölgeye yapılan cerrahi girişimin, bölgenin lenfatik akımını bozduğu bilinmektedir. Ancak bozulan alanda yeni lenfatikler kısa sürede oluşmaktadır. Biz çalışmamızda, memeye cerrahi girişimin lenfosintigrafiyi etkilemediğini gördük. Nason ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada, eksizyonel biyopsinin ve tümör büyüklüğünün lenfosintigrafinin başarısını etkilemediğini tespit etmişlerdir (167). Ancak bu noktada cerrahi girişimin ne zaman yapıldığı, büyüklüğü ve hangi doku katmanlarını etkilediği gibi bir dizi

etken tartışma konusu olmaktadır. Çalışmamız retrospektif olduğundan, operasyon ve SLNB arasında geçen zaman konusunda yeterli veri toplayamadık. Bununla birlikte hastalarımız arasında geniş çaplı bir operasyon geçirmiş olgu tespit etmedik.

Tümör tipinin, beklendiği gibi lenfosintigrafinin başarısı üzerine etkisini izlemedik.

SLNB çalışmalarında birden fazla lenf nodunun tespit edildiği bilinmektedir. Kimi olgularda fazla sayıda sentinel lenf nodu çıkarıldığı halde, genellikle ortalama 2 lenf nodu çıkarılmaktadır. SLNB’de 4 veya daha fazla sayıda sentinel lenf nodu çıkarılması olasılığı %10 civarındadır. Bununla birlikte, ne kadar fazla sentinel lenf nodu çıkarılırsa morbidite o ölçüde artmakta, neredeyse aksiller disseksiyonda bildirilen oranlara yaklaşmaktadır. Elde edilen bu sonuçlar, SLNB’nin alternatif bir yöntem olarak gerekçesini ortadan kaldırmaktadır. Bu nedenle, kimi yazarlar 4’den az sentinel lenf nodu çıkarılması önermektedir (168, 169). Hangi faktörlerin sentinel lenf nodu sayısını etkilediği, yeterince aydınlatılmış bir konu değildir. Radyokolloidler, enjeksiyon tekniği, enjeksiyon zamanı, hastaya ait faktörler ve cerrahi deneyim gibi bir dizi faktör, sentinel lenf nodu sayısının artmasında rol oynayabilir. Chagpar ve arkadaşları, cerrahın SLNB konusunda deneyimsiz oluşunun, palpabl tümörlerin ve enjeksiyon tekniğinin, sentinel lenf nodu sayısını arttıran bağımsız faktörler olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca yazarlara göre intradermal enjeksiyonda, peritümöral enjeksiyona oranla daha fazla sentinel lenf nodu çıkması olasıdır (170). Biz lenfosintigrafi ile ortalama 1.5 ± 0.6 (1-3) ve gama prob ile ortalama 2 ± 1 (1-7) sentinel lenf nodu saptadık. Yaş, tümör büyüklüğü, tümör tipi, enjeksiyon tekniği, enjeksiyon yeri ve eksizyonel biyopsi gibi faktörler arasında, sentinel lenf nodu sayısı açısından istatistiksel olarak fark izlenmedi. Bizden farklı olarak, Chagpar ve arkadaşları tümörün büyük ve palpabl olması ile lenf nodu sayısının arttığını, yaşla birlikte lenf nodu sayısının ise azaldığını tespit etmişlerdir. Ancak neden-sonuç ilişkisi henüz net olarak anlaşılamadığından, varılan sonuçlar tartışmaya açıktır. Bu nedenle yeni verilerin ortaya çıkmasını beklemek gerekmektedir.

Bununla birlikte çalışmamızda, gama probun saptadığı lenf nodu sayısı lenfosintigrafiye göre daha fazlaydı. Lenfosintigrafide, 1 adet sentinel lenf nodu saptanan olgular %55 oranında olmasına karşın gama prob çalışmasında olguların %63’ünde birden fazla lenf nodu saptandı. Deneyimi olmayan cerrahlar hataya düşmemek için fazla sayıda lenf nodu çıkarmaktadır. Zaman içinde cerrahın gama prob kullanımındaki deneyiminin artması çıkarılan lenf nodu sayısını aşağı çekmektedir (170). Enjeksiyon zamanı ile operasyon arasındaki süre uzadıkça, ikincil lenf nodlarının çıkma olasılığı artmaktadır. Yakın gelecekte intraoperatif gama kameraları veya görüntü özelliği bulunan problemlerin devreye girmesi, operasyon esnasında enjeksiyon yapılmasını sağlayacaktır. Böylece, gerçek sentinel lenf

nodunu yakalama olanağını kazanmış olacağız (171). Ayrıca gama kameraların düşük rezolüsyonu göz önünde bulundurulduğunda, tek lenf nodu olarak saptadığımız görünüm birden fazla lenf nodundan meydana gelmiş bir grup olabilmektedir.

Sonuç olarak SLNB, erken evre meme kanserinde aksillanın durumunu göstermede duyarlı, pratik ve minimal invaziv bir testtir. %9.2 yalancı negatiflik oranı ile aksillayı değerlendirme imkanı vermektedir. Mikrometastazların daha fazla tespit edilmesini sağlar. Lenfosintigrafi ve gama prob, mavi boyaya göre lenfatik haritalamada daha başarılıdır. İntradermal enjeksiyon basit, hızlı ve duyarlı bir enjeksiyon tekniğidir. Aksillanın durumunu doğruya yakın yansıtmaktadır. Tümör tipi ve büyüklüğü, sentinel lenf nodunda metastaz görülme sıklığını arttırmaktadır. Sentinel lenf nodu sayısı, gerçek sentinel lenf nodunu yakalamak için, üzerinde çalışılması gereken konulardan biri olarak durmaktadır.

KAYNAKLAR :

1. Schwartz's Manual of SURGERY 8. edition 2006;351-352.
2. Prof. Dr. Ayfer Haydaroglu I. Ulusal Meme Kanseri Konsensusu İZMİR 2007;29-30.
3. Prof. Dr. İ. Sayek Temel Cerrahi 3. baskı, 895-896.
4. Gann PH, et al. Factors associated with axillary lymph node metastasis from breast carcinoma : descriptive and predictive analyses. Cancer 1999;(86);1511-9.
5. American Society of Clinical Oncology Guideline Recommendations for Sentinel Lymph Node Biopsy in Early-Stage Breast Cancer. Journal of Clinical Oncology, 2005;(vol 23)
6. Alexander H, et al. Axillary web syndrome after axillary dissection The American Journal of Surgery 2001;(181);434-439.
7. Wong SL, et al. Optimal use of sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection in patients with breast carcinoma: a decision analysis. Cancer. 2002 Aug 1;95(3):478-87.
8. Krag DN, et al. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. Surgical Oncology 1993;2:335-339.
9. Neumayer L, et al. Canadian Association of General Surgeons and American College of Surgeons Evidence Based Reviews in Surgery. 23. ASCO recommended guidelines for sentinel lymph node biopsy for early-stage breast cancer Can J Surg, 2007(Vol. 50)
10. Erika A, et al. Lymphatic Mapping Techniques and Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer. Surgical Clinics of North America 2007;(87);353-364.
11. K Aukland, RK Reed. Interstitial-lymphatic mechanisms in the control of extracellular fluid volume. Physiol Rev 1993;(73):1-78.
12. GW Schmid-Schonbein, et al. Microlymphatics and lymph flow. Physiol Rev 1990;(70);987-1028.
13. NP Reddy, et al. Lymphatic circulation: physiology, pharmacology and biomechanics. CRC Crit Rev Biomed Eng 1986;(14):45-91.
14. F Ikomi, GL Hanna, GW Schmid-Schonbein. Mechanism of colloidal particle uptake into the lymphatic system: basic study with percutaneous lymphography. Radiology, 1995;(196):107-113.
15. Kari Alitalo, et. al, Tuomas Lymphangiogenesis in development and human disease. Nature 2005;(438);946-953 www.nature.com/.../images/nature04480-f1.2.jpg
16. J.S. Thompson. Core Textbook of Anatomy; Lippincott Company , 1985.

17. Henry Gray. Gray's Anatomy of the human body, 20ed; 2000. NEW YORK: bartbely.com
18. Harold Ellis. Clinical Anatomy 11 th edition BlackWell Publishing 2006; 159-162.
19. Pieter J Tanis, et al. Anatomy and Physiology of Lymphatic Drainage of the Breast from the Perspective of Sentinel Node Biopsy 200;Vol. 192, No. 3.
20. Giuliano Mariani, et al. Radioguided Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer Surgery J Nucl Med 2001;(42):1198–1215.
21. E Vendrell-Torne and et al. Study of normal lymphatic drainage using radioactive isotopes. J Nucl Med 1972;(13):801–805.
22. Turner –Warwick RT, The lymphatics of the breast. Br J surg 1959;46:574-82.
23. Halsel JT and et al. Lymphatic drainage of the breast demonstrated by vital dye staining and radiography. Ann Surg 1965;162:221.
24. Todd W. Bauer, Subareolar and Peritumoral Injection Identify Similar Sentinel Nodes for Breast Cancer, Annals of Surgical Oncology, 2002;(9):169–176.
25. Hultborn KA. and et al. The lymph drainage from the breast to the axillary and parasternal nodes, studied with the aid of colloid Au¹⁹⁸ Acta radiol 1955;43:52-64.
26. Thomas JM. and et al. The spreads of breast cancer: the importance of the intrathoracic lymphatic route and its relevance to treatment. Br J Cancer 1979;40:540-7
27. Ismail J. and et al. Atlas of Breast Surgery Springer 2006;83-84.
28. Ahmedin Jemal. Cancer Statistics, 2007 CA Cancer J Clin 2007;57:43–66.
29. Feig S.A. Role and evaluation of mammography and other imaging methods for breast cancer detection, diagnosis and staging. Seminars in Nuclear Medicine 1999;XXIX:3-15.
30. AJCC Cancer Staging Atlas. Springer Science+Business Media, Inc 2006;219-233.
31. Surveillance, Epidemiology and End Result(SEER) program. Public use data(1973-2000). National cancer institute. Htt://www.seer.cancer.gov.
32. Fitzgibbons PL, et al:Prognostic factors in breast cancer: College of American Pathologists Consensus Statement 1999. Arch Pathol Lab Med 2000;124:966-978.
33. Cianfrocca M, et al. Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer. Oncologist. 2004;9(6):606-16. Review.
34. Witt A. Et al. Axillary lymph node dissection in pT1 breast cancer: a retrospective analysis of 315 and review of the literature. Wien Klin Wochenschr 2002;114(10/11):387-390.

35. Huvos AG, Hutter RVP, Berg JW. Significance of axillary macrometastases and micrometastases in mammary cancer. *Ann Surg*. 1971;173:44–46.
36. International (Ludwig) Breast Cancer Study Group. Prognostic importance of occult axillary lymph node micrometastases from breast cancers. *Lancet*. 1990;335:1565–1568.
37. ACS Surgrey Principles and Practice, 6 th edition 2007.
38. Gerard M. Curent Esentials of Surgery. Lange medical boks/McGraw-Hill 2005.
39. Greenall MJ, et al. Why I favor axillary node sampling in themanagement of breast cancer. *Eur JSurg Oncol* 1995;21:2–7.
40. McLean RG, Ege GN. Prognostic value of axillary lymphoscintigraphy in breast carcinoma patients. *J Nucl Med* 1986;27:1116–24.
41. Crowe JP, et al. Shenk RR, Sunshine J. Positron emissiontomography and breast masses: comparison with clinical,mammographic and pathological findings. *Ann Surg Oncol* 1994;1:132–40.
42. Tate J, et al. Ultrasound detection of axillary lymph node metastases inbreast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1989;15:139–42.
43. Kiricuta CI, et al. A mathematical model of axillarylymph node involvement based on 1446 complete axillary dissections in patients with breast carcinoma. *Cancer* 1992;69:2496–501.
44. Bulak H. Aksiller disseksiyon. *T Klin J Med Sci* 2000, 20:20-26.
45. Lin PP, et al. Impact of axillary lymph node dissection on the therapy of breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1993;11:1536-44.
46. Kissin MW, et al. Risk of lymphoedema following the treatment of breast cancer. *Br J Surg* 1986;73:580-4.
47. Yeoh EK, et al. Primary breast cancer.Complications of axillary surgery. *Acta Radiol Oncol* 1986;25:105-8.
48. Silverstein MJ, et al. Axillary lymph node dissection for T1a breast carcinoma: is it indicated? *Cancer*1994;73:664–667.
49. Chontos AJ, et al. Axillary lymph node dissection: is it required in T1a breast cancer? *J Am Coll Surg* 1997;184:493–498.
50. Fein DA, et al. Identification of women with T1–T2 breast cancer at low risk of positive axillary nodes.*J Surg Oncol* 1997;65:34–39.
51. Mincey BA et al. Role of axillary node dissection in patients with T1a and T1b breast cancer: Mayo Clinic experience. *Arch Surg* 2001 Jul;136(7):779-82

52. Jackson et al. A Decision Analysis of the Effect of Avoiding Axillary Lymph Node Dissection in Low Risk Women with Invasive Breast Carcinoma *CANCER* April 15, 2000 / Volume 88 / Number 8.
53. Cady B, et al. The need to reexamine axillary lymph node dissection in invasive breast cancer. *Cancer* 1994;73:505–8.
54. Orr RK, et al. The impact of prophylactic axillary node dissection on breast cancer survival: a Bayesian meta-analysis [abstract]. In: *Proc 51st SSO Annual Cancer Symposium & 1st World Congress of Surgical Oncology*; San Diego, CA: Society of Surgical Oncology; 1998:7.
55. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977;39(2):456-466.
56. Morton DL, Duan-Ren W, Wong JH, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Archives of Surgery* 1992;127(4):392-399.
57. Omgo E. Nieweg. *Lymphatic Mapping and Probe Applications in Oncology*; 2000 by Mercel Dekker AG.
58. Steven T. Rosen, *Selective sentinel lymphadenectomy for human solid cancers* 2005 Springer.
59. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbanks JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surgical Oncology* 1993;2:335-339.
60. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Annals of Surgery* 1994;220(3):391-401.
61. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al: A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 2003;349:546-553.
62. Canavese G, et al. Technical issues and pathologic implications of sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer patients. *J Surg Oncol* 2001;77:81-87.
63. Albertini J. et al: Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *JAMA* 276. 1996;(22): 1818-1822.
64. McMasters K.M., et al: Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: a suitable alternative to routine axillary dissection in multi-institutional practice when optimal technique is used. *J Clin Oncol* 2000;18(13): 2560-2566.

65. Veronesi U. et al: Sentinel lymph node biopsy and axillary dissection in breast cancer: results in a large series. *J Natl Cancer Inst* 1999;91(4): 368-373.
66. Giuliano A.E. et al: Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994;220(3): 391-398.
67. Cox C.E. et al: Guidelines for sentinel node biopsy and lymphatic mapping of patients with breast cancer. *Ann Surg* 1998;227(5): 645-651.
68. Bedrosian I. et al: Accuracy of sentinel lymph node biopsy in patients with large primary tumors. *Cancer*, 2000;88;2540-2545.
69. Haigh P.I. et al: Biopsy method and excision volume do not affect success rate of subsequent sentinel lymph node dissection in breast cancer. *Ann Surg Oncol*, 2000;7(1): 21-27.
70. Wong S.L. et al: The effect of prior breast biopsy method and concurrent definitive breast procedure on success and accuracy of sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol*, 2002;9(3): 272-277.
71. Krag D. et al: The sentinel node in breast cancer—a multicenter validation study. *N Engl J Med* 1998;339(14): 941-946.
72. O'Hea B.J. et al: Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: initial experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *J Am Coll Surg* 1998;186(4): 423-427.
73. Guenther J.M. Axillary dissection after unsuccessful sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Am Surg* 1999;65(10): 991-994.
74. Bekiş R. et al. Detection of sentinel lymph node in breast carcinom using combined injection technique. *Turk J Nucl Med* 2007,16:1-6.
75. American Society of Clinical Oncology Guideline Recommendations for Sentinel Lymph Node Biopsy in Early-Stage Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2005;Vol 23, No 30 (October 20).
76. Stearns V, et al: Sentinel lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer may reliably represent the axilla except for inflammatory breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2002;9:235-242.
77. Kumar R, Jana S, Heiba SI, et al: Retrospective analysis of sentinel node localization in multifocal, multicentric, palpable, or nonpalpable breast cancer. *J Nucl Med* 2003;44:7-10.
78. Port ER, et al: Reoperative sentinel lymph node biopsy: A new option for patients with primary or locally recurrent breast carcinoma. *J Am Coll Surg* 2002;195:167-172.

79. Schijven M. P. Comparison of morbidity between axillary lymph node dissection and sentinel node biopsy *EJSO* 2003; 29: 341-350.
80. Karen K. Comparison of Side Effects Between Sentinel Lymph Node and Axillary Lymph Node Dissection for Breast Cancer *Ann Surg Oncol*, 2002; Vol. 9, No.8.
81. Bergkvist L., Axillary Recurrence Rate After Negative Sentinel Node Biopsy in Breast Cancer *Ann Surg* 2008;247: 150–156.
82. Chung MA et al. Clinical axillary recurrence in breast cancer patients after a negative sentinel node biopsy. *Am J Surg*. 2002;184:310 –314.
83. Veronesi U et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med*. 2003;349:546 –553.
84. Blanchard DK, et al. Relapse and morbidity in patients undergoing sentinel lymph node biopsy alone or with axillary dissection for breast cancer. *Arch Surg*. 2003;138:482– 488.
85. Naik AM, Fey J, Gemignani M, et al. The risk of axillary relapse after sentinel lymph node biopsy for breast cancer is comparable with that of axillary lymph node dissection. *Ann Surg*. 2004;240:462– 471.
86. Reitsamer R, et al. 200 Sentinel lymph node biopsies without axillary lymph node dissection—no axillary recurrences after a 3-year follow-up. *Br J Cancer*. 2004;90:1551–1554.
87. Imoto S, et al. Prognosis of breast cancer patients treated with sentinel node biopsy in Japan. *Jpn J Clin Oncol*. 2004;34:452–456.
88. van der Vegt B, et al. Axillary recurrence after sentinel lymph node biopsy. *Eur J Surg Oncol*. 2004;30:715–720.
89. Zavagno G, et al. Axillary recurrence after negative sentinel lymph node biopsy without axillary dissection: a study on 479 breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol*. 2005;31:715–720.
90. Veronesi U, et al. Sentinel node biopsy in breast cancer: early results in 953 patients with negative sentinel node biopsy and no axillary dissection. *Eur J Cancer*. 2005;41:231–237.
91. Kokke MC, et al. Incidence of axillary recurrence in 113 sentinel node negative breast cancer patients: a 3-year follow-up study. *Eur J Surg Oncol*. 2005;31:221–225.
92. Haid A, et al. Medium-term follow-up data after sentinel node biopsy alone for breast cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2006;32:1180 –1185.

93. Palesty JA, et al. Axillary recurrence in women with a negative sentinel lymph node and no axillary dissection in breast cancer. *J Surg Oncol.* 2006;93:129–132.
94. Cox et al. Learning Curves for Breast Cancer Sentinel Lymph Node Mapping Based on Surgical Volume Analysis *J Am Coll Surg* 2001;Vol. 193, No:6
95. Rufino AC, et al. Identification of the sentinel lymph node stained with blue dye in breast cancer patients. *Eur J Gynaecol Oncol* 2003;24(5):387–90.
96. Cserni G, et al. Comparison of vital dye-guided lymphatic mapping and dye plus gamma probe-guided sentinel node biopsy in breast cancer. *World J Surg* 2002;26(5):592–7.
97. Simmons R. Et al. Methylene blue dye as an alternative to isosulfan blue dye for sentinel lymph node localization. *Breast J* 2001;7(3):181-3.
98. Albo D, Wayne et al: Anaphylactic reactions to isosulfan blue dye during sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Am J Surg* 2001;182:393-398.
99. Montgomery LL, et al: Isosulfan blue dye reactions during sentinel lymph node mapping for breast cancer. *Anesth Analg* 2002;95:385-388.
100. Robert E. Henkin, *Nuclear Medicine* 1996; p1505.
101. Giuliano Mariani et al. Radioguided Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer Surgery *J Nucl Med* 2001; 42:1198–1215.
102. Bartolomei M, et al. Sentinel node localization in cutaneous melanoma: lymphoscintigraphy with colloids and antibody fragments versus blue dye mapping. *Eur J Nucl Med.* 1998;25:1489–1494.
103. Moghimi SM, et al. Differential properties of organ-specific serum opsonins for liver and spleen macrophages. *Biochim Biophys Acta.* 1989;984:379–383.
104. Moghimi SM, et al. Surface engineered nanospheres with enhanced drainage into lymphatics and uptake by macrophages of the regional lymph nodes. *FEBS Lett.* 1994;344:25–30.
105. Atkins HL, Hauser W, Richards P. Factors affecting distribution of technetium sulfur colloid. *J Reticuloendothel Soc.* 1970;8:176–184.
106. Sherman A, et al. Lymph node concentration of radioactive colloidal gold following interstitial injection. *Cancer* 1953;6:1238-1240,
107. Ilse Zole. *Technetium 99m pharmaceuticals* Springer Berlin Heidelberg 2007.
108. Abraham J. Wilhelm. Radiopharmaceuticals in sentinel lymph-node detection – an overview. *Eur J Nucl Med,* 1999;26 (Suppl): S36–S42.

109. Strand SE, Persson BRR. Quantitative lymphoscintigraphy: basic concepts for optimal uptake of radiocolloids in the parasternal lymph nodes of rabbits. *J Nucl Med.* 1979;20:1038–1046.
110. P Sharkey, et al. Comparison of radiopharmaceuticals utilized in lymphoscintigraphy (abstr). *Melanoma* 1997;Res 7(Suppl 1):S87,
111. Dennis W Chicken. Allergy to technetium-labelled nanocolloidal albumin for sentinel node identification *Ann R Coll Surg Engl* 2007; 89.
112. Omgo E. Et al. Rationale for Superficial Injection Techniques in Lymphatic Mapping in Breast Cancer Patients *Journal of Surgical Oncology* 2004;87:153–156.
113. Giuliano AE. Lymphoscintigraphic and intraoperative detection of the sentinel lymph node in breast cancer patients: the nuclear medicine perspective. *J Surg Oncol.* 2004 Mar;85(3):112.
114. Roumen RMH, Valkenburg JGM, Geuskens LM. Lymphoscintigraphy and feasibility of sentinel node biopsy in 83 patients with primary breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1997; 23:495–502.
115. Krag DN, Ashikaga T, Harlow SP, et al. Development of sentinel node targeting technique in breast cancer patients. *Breast J* 1998; 4:67–74.
116. Cox E et al. Age and body mass index may increase the chance of failure in sentinel lymph node biopsy for women with breast cancer. *The breast journal* vol 8 no 2 2002, 88-91.
117. Alazraki NP, et al. Sentinel node staging of early breast cancer using lymphoscintigraphy and the intraoperative gamma-detecting probe. *Semin Nucl Med.* 2000;30:56–64.
118. Kevin M Lin et al, Intradermal Radioisotope Is Superior to Peritumoral Blue Dye or Radioisotope in Identifying Breast Cancer Sentinel Nodes *J Am Coll Surg* 2004;199: 561–566.
119. McMasters M et al. Dermal Injection of Radioactive Colloid Is Superior to Peritumoral Injection for Breast Cancer Sentinel Lymph Node Biopsy: Results of a Multiinstitutional Study *Annals of Surgery*, 2001;Vol. 233, No. 5, 676–687
120. Mirzaei S et al. Sentinel lymph node detection with large human serum albumin colloid particles in breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2003 Jun;30(6):874-8. Epub 2003 Apr 04.
121. Reitsamer R et al. *World J Surg.* 2003 Dec;27(12):1291-4. Epub 2003 Oct 28.

122. Krynycky BR ve ark. Areolar-cutaneous "junction" injections to augment sentinel node count activity. *Clin Nucl Med*. 2003 Feb;28(2):97-107.
123. Cox CE et al: The role of selective sentinel lymph node dissection in breast cancer. *Surg Clin of North America* 2000;80: 1759-1776.
124. Robert E. Henkin, *Nuclear Medicine* 1996; p1505.
125. Giulliano M. Lymphoscintigraphic and Intraoperative Detection of the Sentinel Lymph Node in Breast Cancer Patients: The Nuclear Medicine Perspective *Journal of Surgical Oncology* 2004;85:112–122.
126. Renato A. Lymphoscintigraphy in oncology: a rediscovered challenge *Eur J Nucl Med*, 1999;26 (Suppl): S2–S10
127. JJ Albertini, et al. Intraoperative radiolymphoscintigraphy improves sentinel node identification for patients with melanoma. *Ann Surg* 1996;223:217–224.
128. Brenot-Rossi I, et al. Nonvisualization of axillary sentinel node during lymphoscintigraphy: is there a pathologic significance in breast cancer? *J Nucl Med* 2003;44:1232–7.
129. Moffat F, Gulec S, Sittler S, et al. Unfiltered sulfur colloid and sentinel node biopsy for breast cancer: technical and kinetic considerations. *Ann Surg Oncol* 1999;6:746–755.
130. Omgo E. Nieweg. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in breast cancer *Eur J Nucl Med*, 1999;26 (Suppl): S11–S16.
131. Kern and Rosenber. Preoperative Lymphoscintigraphy During Lymphatic Mapping for Breast Cancer: Improved Sentinel Node Imaging Using Subareolar Injection of Technetium 99m Sulfur Colloid *J Am Coll Surg*, 2000;Vol. 191, No. 5.
132. R Pijpers, et al. Transport and retention of colloidal tracers in regional lymphoscintigraphy in melanoma: influence on lymphatic mapping and sentinel node biopsy. *Melanoma Res* 1999;8:413–418.
133. Gildy V. Babiera. Lymphatic Drainage Patterns on Early Versus Delayed Breast Lymphoscintigraphy Performed after Injection of Filtered Tc-99m Sulfur Colloid in Breast Cancer Patients Undergoing Sentinel Lymph Node Biopsy *Clinical Nuclear Medicine* • 2005;Volume 30, Number 1.
134. BAE Kapteijn. Reproducibility of lymphoscintigraphy for lymphatic mapping in patients with cutaneous melanoma. *J Nucl Med* 37:1996;972–975
135. Edward J. Hoffman, Intraoperative probes and imaging probes *European Journal of Nuclear Medicine* 1999;Vol. 26, No. 8.

136. Barber HB, et al. Comparison of NaI(Tl), CdTe and HgI₂ surgical probes: physical characterization. *Med Phys* 1991;18:373-81.
137. Aya Abe, Performance evaluation of a hand-held, semiconductor(CdZnTe)-based gamma camera *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2003;30:805–811.
138. Raghuveer K Halkar; Intraoperative probes. *Journal of Nuclear Medicine Technology*; Sep 1999; 27, 3.
139. Giuliano Mariani. Ideal probe for radioguided surgery. Mariani et al. *The Journal of nuclear medicine*, 2005;Vol(46)3.
140. Stanley P.L Leong(editor). *Atlas of selective sentinel lymphadenectomy for melanom, breast cancer and colon cancer 2002 Kluwer Academic Publishers.*
141. Molina M, Use of PET probe in surgical oncology. *Jour. Surg. Onco.*Nov 2007.
142. Gulec SA, PET probe-guided surgery: applications and clinical protocol. *World J Surg Oncol.* 2007 Jun 7;5:65.
143. Peter E. Valk, *Positron emission tomography : clinical practice*Springer-Verlag London Limited 2006.
144. Gulec SA, PET-Probe: Evaluation of Technical Performance and Clinical Utility of a Handheld High-Energy Gamma Probe in Oncologic Surgery. *Ann Surg Oncol.* 2006;Jul 24.
145. Doron Kopelman. A newly developed intra-operative gamma camera: performance characteristics in a laboratory phantom study, *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2005;32:1217–1224
146. Patrick L. Fitzgibbons,Prognostic Factors in Breast Cancer College of American Pathologists Consensus Statement 1999 *Arch Pathol Lab Med—Vol 124*, July 2000
147. J. Michael Guenther, Axillary Dissection Is Not Required for All Patients With Breast Cancer and Positive Sentinel Nodes *Arch Surg* 2003;(vol 138).
148. F Peintinger Comparison of quality of life and arm complaints after axillary lymph node dissection vs sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients *British Journal of Cancer*, 2003;(89);648–652.
149. John R Benson. Managment of the axilla in women with breast cancer. *Lancet Oncol.*2007;8:331-48.
150. AE Giuliano, RC Jones,MBrennan, R Statman. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:2345–2350.

151. Cserni G, et al. Non sentinel node metastases associated with micrometastatic sentinel nodes in breast cancer: metaanalysis of 25 studies. *Br J Surg* 2004;91:1245-52.
152. Paul J. van Diest, Pathological investigation of sentinel lymph nodes. *Eur J Nucl Med*, 1999;26 (Suppl): S43–S49.
153. Albain KS, et al. Breast cancer outcome and predictors of outcome; are there age differentials? *J Natl Cancer Inst Monogr*; 1994;16:35.
154. Krag D, et al. The sentinel lymph node in breast cancer: a multicenter validation study. *N Engl J Med* 1998;339:941–946.
155. Giuliano AE, Jones RC, Brennan M, Statman R. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:2345–2350.
156. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg*, 1994;220:391–401.
157. Borgstein PJ, Meijer S, Pijpers R. Intradermal blue dye to identify sentinel lymph node in breast cancer. *Lancet* 1997;349:1668–1669.
158. Cox et al. Learning Curves for Breast Cancer Sentinel Lymph Node Mapping Based on Surgical Volume Analysis *J Am Coll Surg* 2001(Vol. 193).
159. Kevin M Lin et al. Intradermal Radioisotope Is Superior to Peritumoral Blue Dye or Radioisotope in Identifying Breast Cancer Sentinel Nodes *J Am Coll Surg* 2004;199: 561–566.
160. McMasters M et al. Dermal Injection of Radioactive Colloid Is Superior to Peritumoral Injection for Breast Cancer Sentinel Lymph Node Biopsy: Results of a Multiinstitutional Study *Annals of Surgery* 2001;vol. 233, No. 5, 676–687.
161. Sofiane Maza et al. Peritumoral versus subareolar administration of technetium-99m nanocolloid for sentinel lymph node detection in breast cancer: preliminary results of a prospective intra-individual comparative study *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2003;30:651–656.
162. Robert J Feezor et al. Sequential dermal-peritumoral radiocolloid injection for sentinel node biopsy. *The American Surgeon*; Aug 2002; 68, 8.
163. Hill ADK, Mann GB, Borgen PI, et al. Sentinel lymphatic mapping in breast cancer. *J Am Coll Surg* 1999; 188:545–549.
164. Motomura K, Komoike Y, Hasegawa Y, Kasugai T, Inaji H, Noguchi S, Koyama H: Intradermal radioisotope injection is superior to subdermal injection for the identification of the sentinel node in breast cancer patients. *J Surg Oncol* 2003;82:91-96.

165. McMasters M. Dermal Injection of Radioactive Colloid Is Superior to Peritumoral Injection for Breast Cancer Sentinel Lymph Node Biopsy: Results of a Multiinstitutional Study *Annals of Surgery* 2001;vol. 233, No. 5, 676–687.
166. P.J. Tanis et al. The hidden sentinel node in breast cancer *Eur J Nucl Med* 2002;29:305–311.
167. Katie S. Nason, Increased False Negative Sentinel Node Biopsy Rates after Preoperative Chemotherapy for Invasive Breast Carcinoma *CANCER* December 1, 2000 / Volume 89 / Number 11.
168. Low KS, Littlejohn DR. Optimal number of sentinel nodes after intradermal injection isotope and blue dye. *ANZ J Surg* 2006;76:472–5.
169. Sabel MS, Kleer CG, Diehl KM, et al. How many sentinel nodes should be removed in breast cancer (abstr)? *Ann Surg Oncol* 2006;13:27.
170. Anees B. Chagpar. Factors influencing the number of sentinel lymph nodes identified in patients with breast cancer, *The American Journal of Surgery* 2007;194 860–865
171. Doron Kopelman et al. A newly developed intra-operative gamma camera: performance characteristics in a laboratory phantom study *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2005;32:1217–1224

RESİMLER:



Resim 1: Peritümöral Enjeksiyon Tekniği: Tümör elle belirlendikten sonra, tümörün çevresinden 0.5 cm uzaklıkta derin enjeksiyon yapılır.



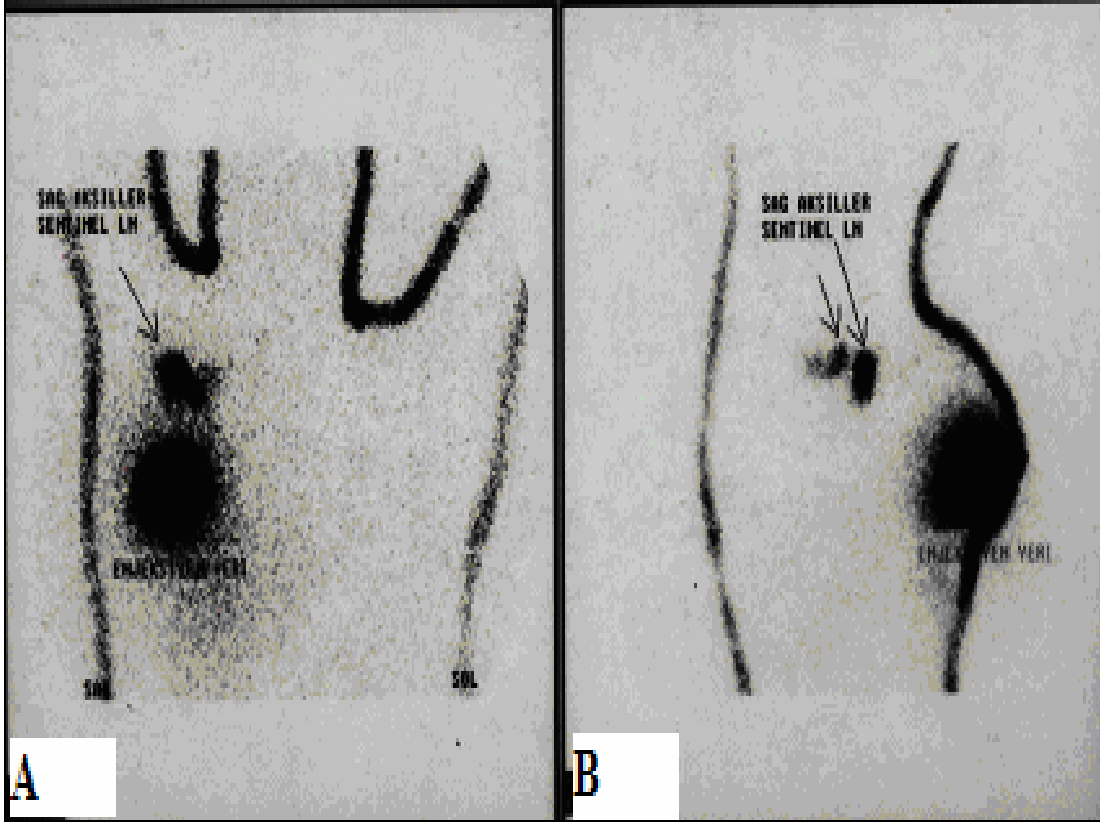
Resim 2: İntadermal Enjeksiyon Tekniği: Tümör zerindeki deri içine, 0.5 cm çapında papül oluşturacak şekilde enjeksiyon yapılır.



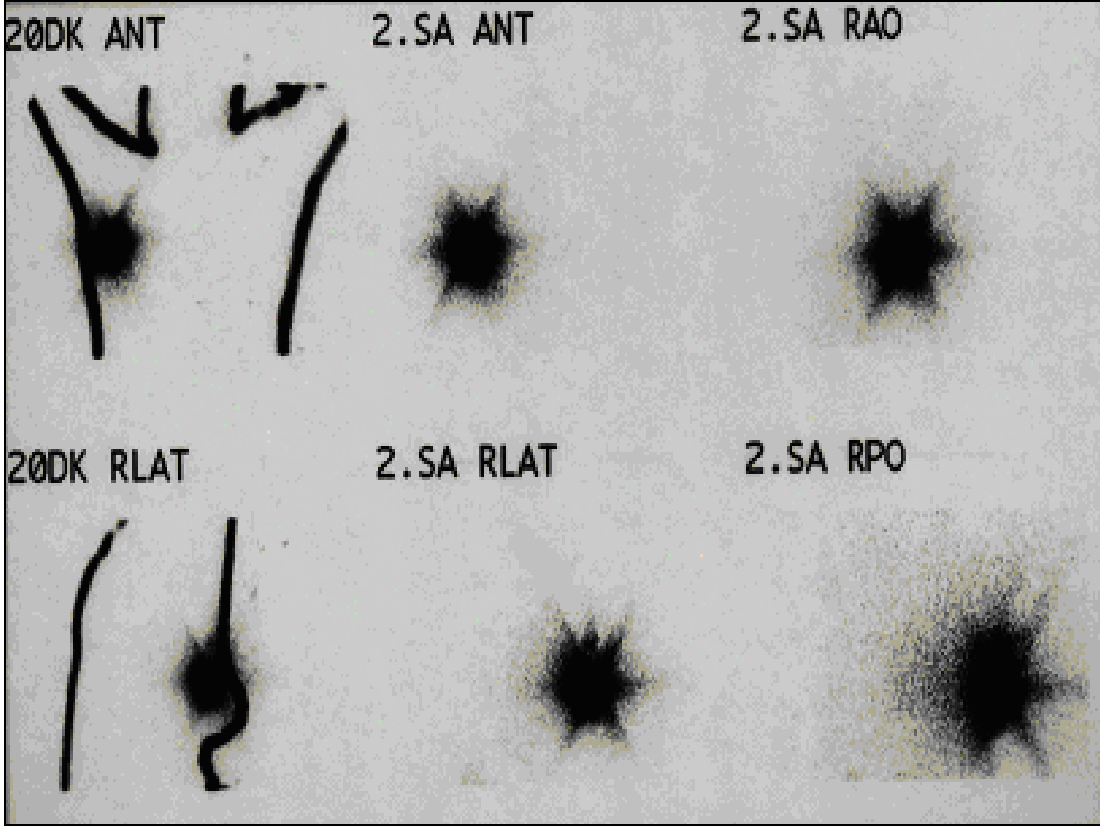
Resim 3: Gama kamera ve hasta yatağı. Lateral poz için hasta, meme hizasında yanları oyuk sintimamografi yatağına pron pozisyonda uzanır. Memenin oyuklardan aşağı sarkması sağlanır.



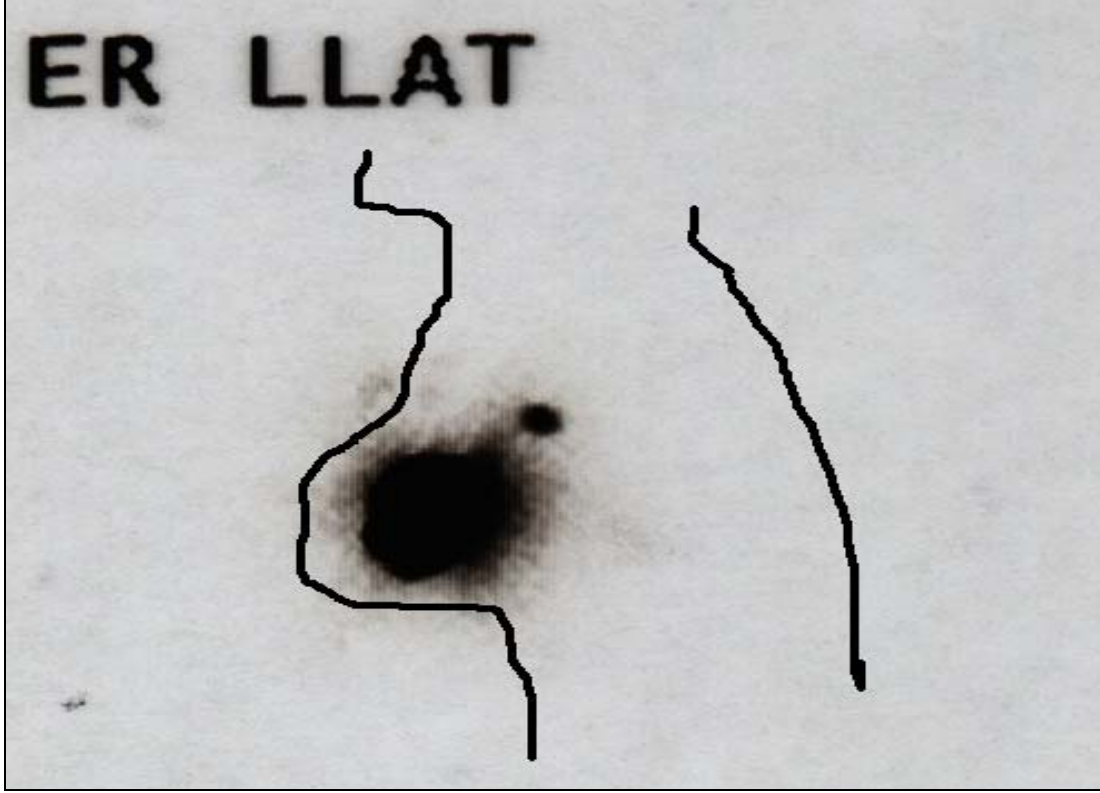
Resim 4: Hastanın lateral pozisyonunda görüntülemesi yapılmaktadır. Düşük enerjili genel amaçlı kolimatör kullanılır. Dedektör, enjeksiyon tarafında, yanda bulunur. Dinamik görüntü, 64x64 matrikste 10 sn'den 30 frame; statik görüntü ise 256x256 matrikste 5 dk veya 500 kcount olacak şekilde gerçekleştirilir.



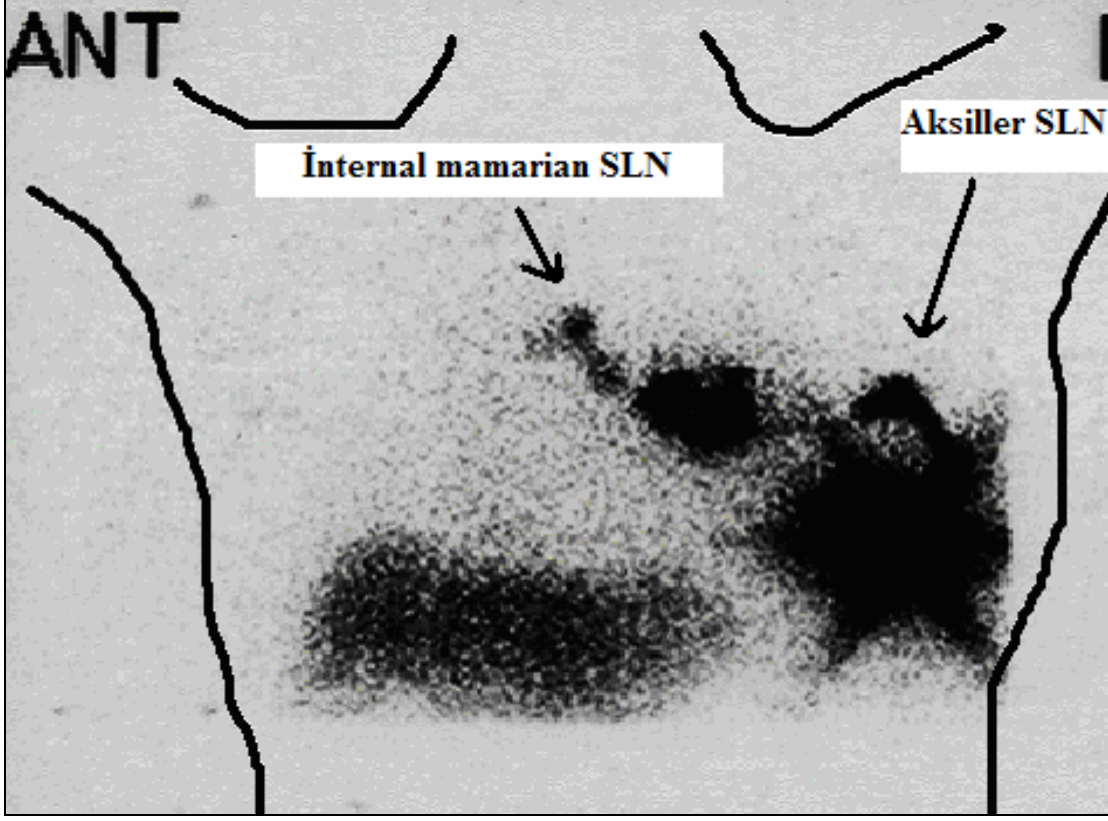
Resim 5: Sağ meme ÜDK'da, invaziv duktal karsinom tanısı almış 53 yaşında hastaya, SLNB için Tc99m nanokolloid, kombine enjeksiyon tekniği ile verildi. 30. dk anterior(A) ve lateral(B) görüntüde, 2 adet sentinel lenf nodu tespit edildi. Ayrıca, hastaya operasyon öncesi izosülfan mavisini periareolar yoldan verildi. İntraoperatif gama prob ile 5 adet sentinel lenf nodu çıkarıldı. Mavi boya ise başarısız oldu. Patoloji, 2 adet sentinel lenf nodunda metastaz bildirdi. Primer tümör boyutu 14 mm olan hastaya yapılan AD, ek patoloji bildirmedi.



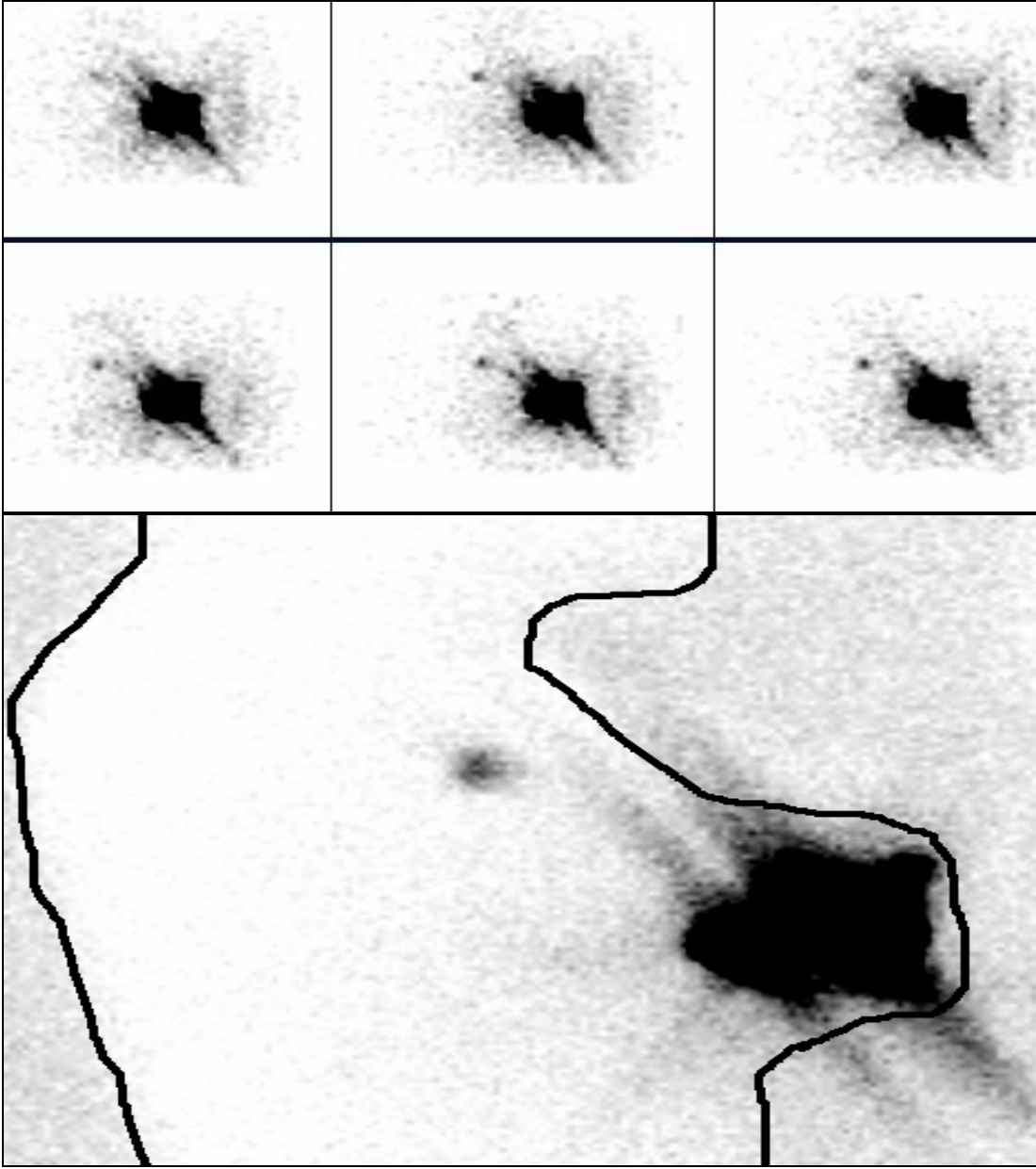
Resim 6: Sağ meme ÜDK'da, invaziv duktal+invaziv lobüler karsinom tanısı almış 62 yaşında hastaya, SLNB için Tc99m nanokolloid, kombine enjeksiyon tekniği ile verildi. 2 saatlik takipte SLN saptanmadı. Operasyon öncesi izosülfan mavisi periareolar yoldan verildi. Ancak başarısız oldu. AD yapılan hastada 3 adet metastatik lenf nodu çıkarıldı. Primer tümör boyutu 30 mm idi.



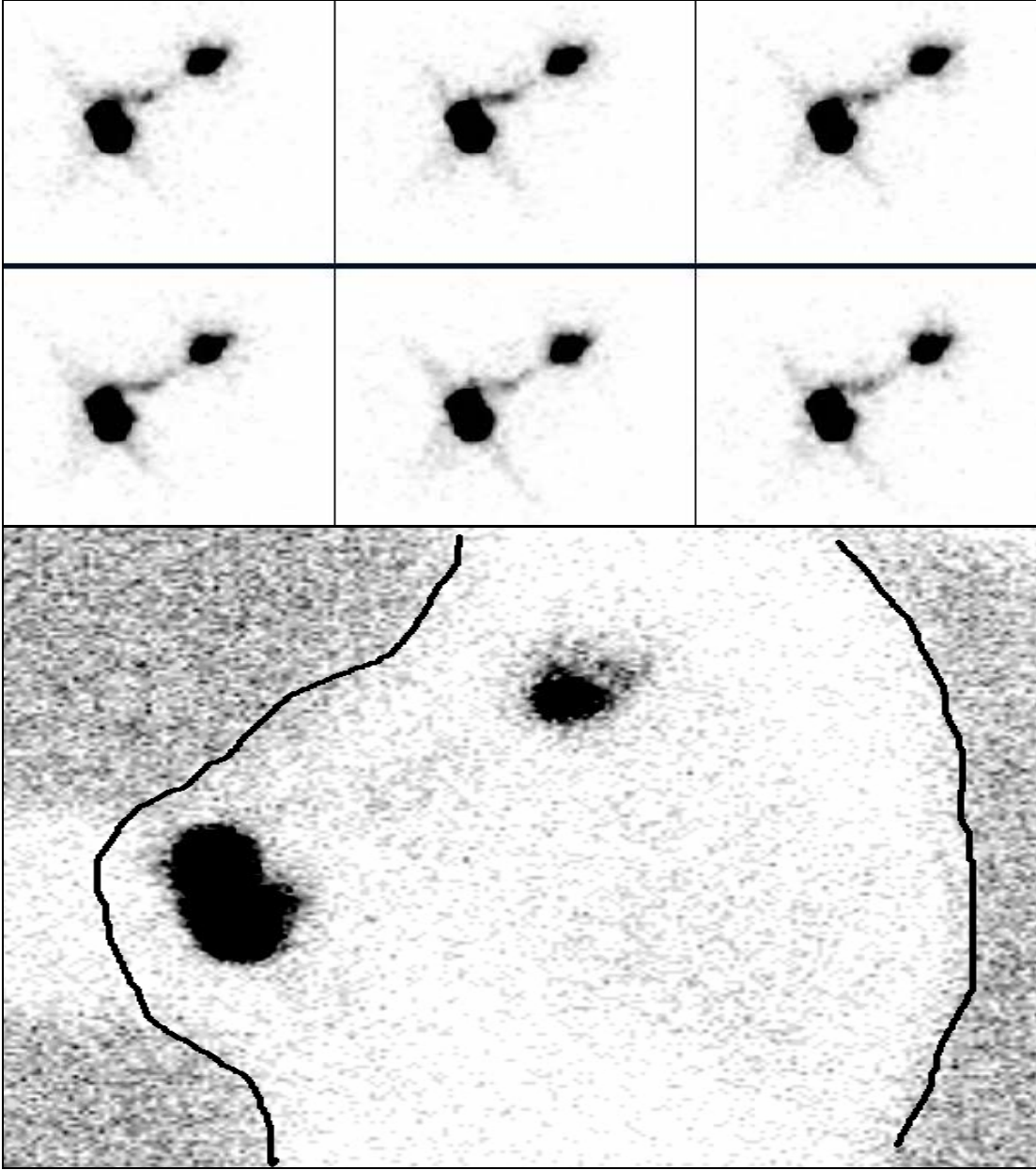
Resim 7: Sol meme ÜDK'da, invaziv duktal karsinom tanısı almış 54 yaşında hastaya, SLNB için Tc99m nanokolloid, kombine enjeksiyon tekniği ile verildi. 5.dakika lateral görüntüde SLN saptandı. Gama prob ve izosülfan mavisi bir adet SLN saptadı. Patoloji metastaz saptamadı. AD yapılan hastanın diğer nodüllerinde metastaz izlenmedi. Primer tümör boyutu 9mm idi.



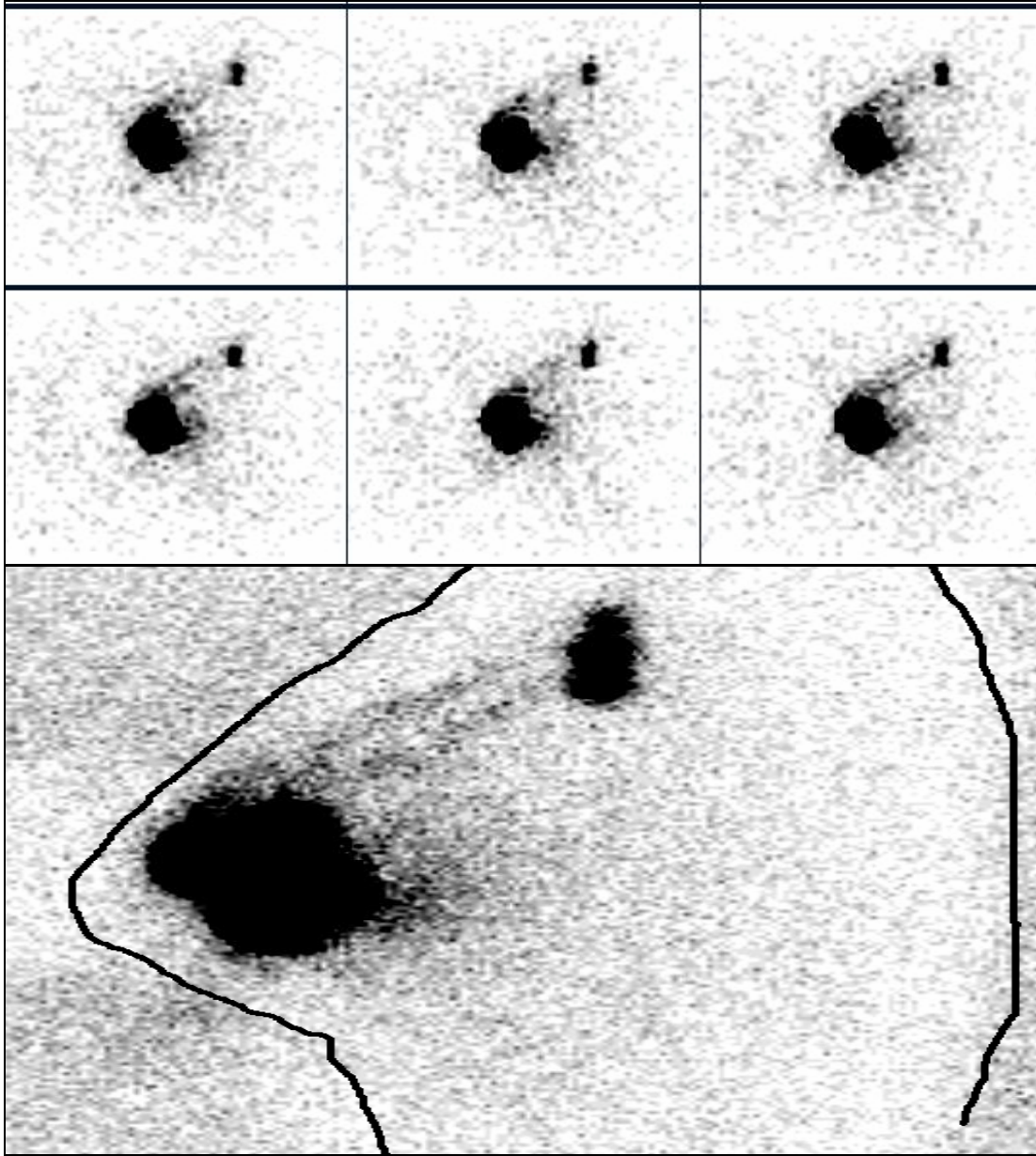
Resim 8: Sol meme AİK'da, müsinöz karsinom tanısı almış 72 yaşında hastaya, SLNB için Tc99m nanokolloid, kombine enjeksiyon tekniği ile verildi. Anterior görüntüde aksiller ve internal mamarian SLN'leri saptandı. Ayrıca, yoğun karaciğer aktivitesi mevcuttu. Gama prob aksiller bölgede 2 adet SLN saptadı. Patoloji metastaz bildirmedi. AD yapılan hastanın diğer nodüllerinde metastaz izlenmedi. Primer tümör boyutu 5 mm idi.



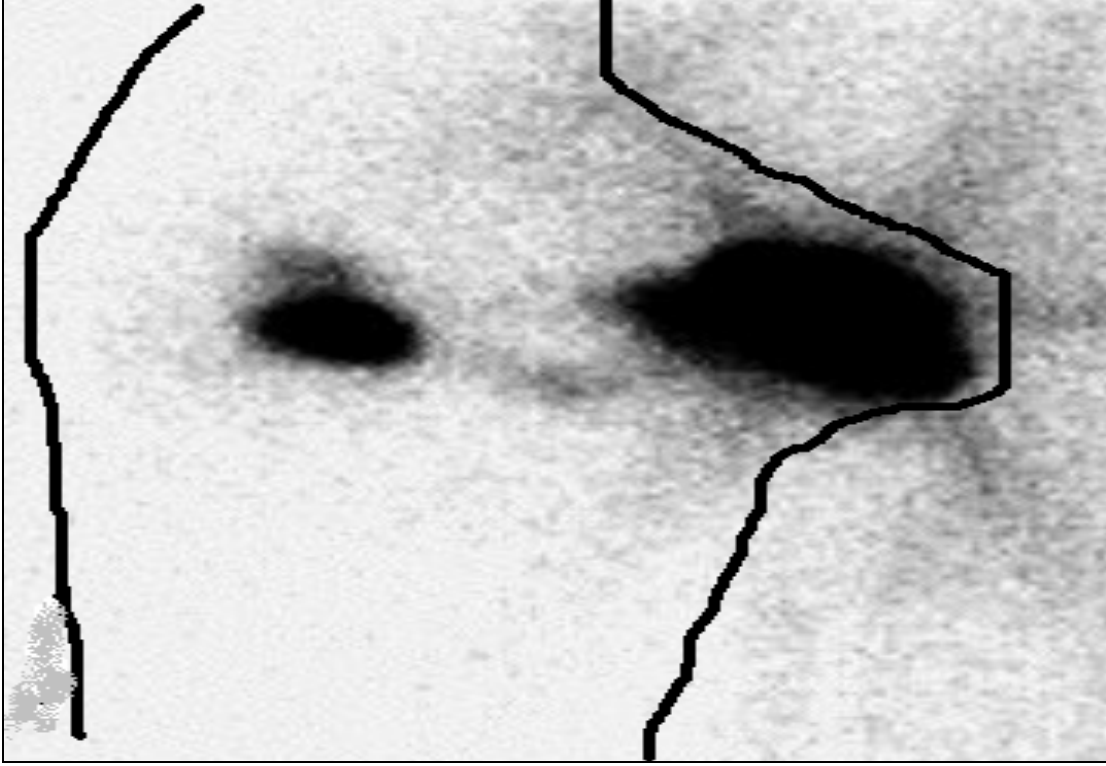
Resim 9: Sağ meme ADK'da, invaziv duktal karsinom tanısı almış 48 yaşında hastaya, SLNB için Tc99m nanokolloid, intradermal enjeksiyon tekniği ile verildi. Dinamik ve statik görüntülerde bir adet aksiller SLN saptandı. Gama prob aksiller bölgede 2 adet SLN saptadı. Mavi boya kullanılmadı. Patoloji frozenda 2 adet lenf nodu metastazı bildirince, AD yapılan hastada bir lenf nodunda daha metastaz saptandı. Primer tümör boyutu 14 mm idi.



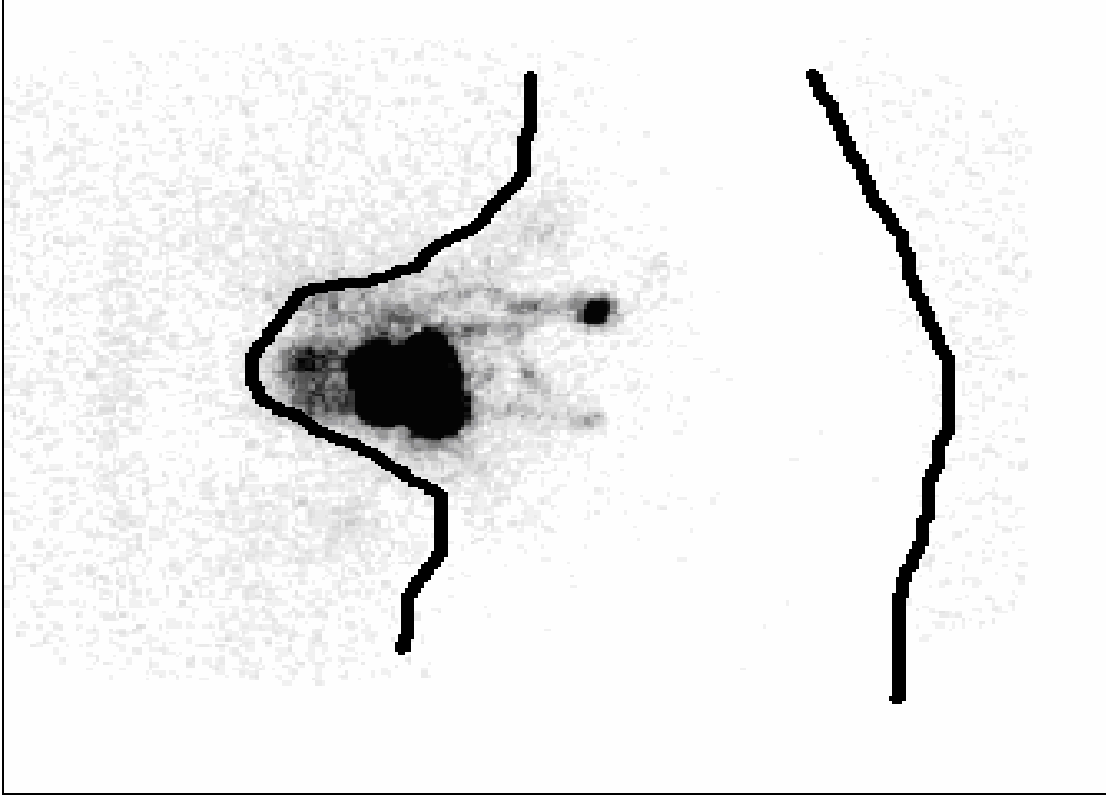
Resim 10: Sol meme ÜDK'da, invaziv duktal karsinom tanısı almış 44 yaşında hastaya, SLNB için Tc99m nanokolloid, intradermal enjeksiyon tekniği ile verildi. Dinamik ve statik görüntülerde bir adet aksiller SLN saptandı. Gama prob ile aksiller bölgede bir adet SLN bulundu. Mavi boya kullanılmadı. Patoloji, metastaz saptanmadığını bildirince hastaya ek işlem yapılmadı. Primer tümör boyutu 21 mm idi.



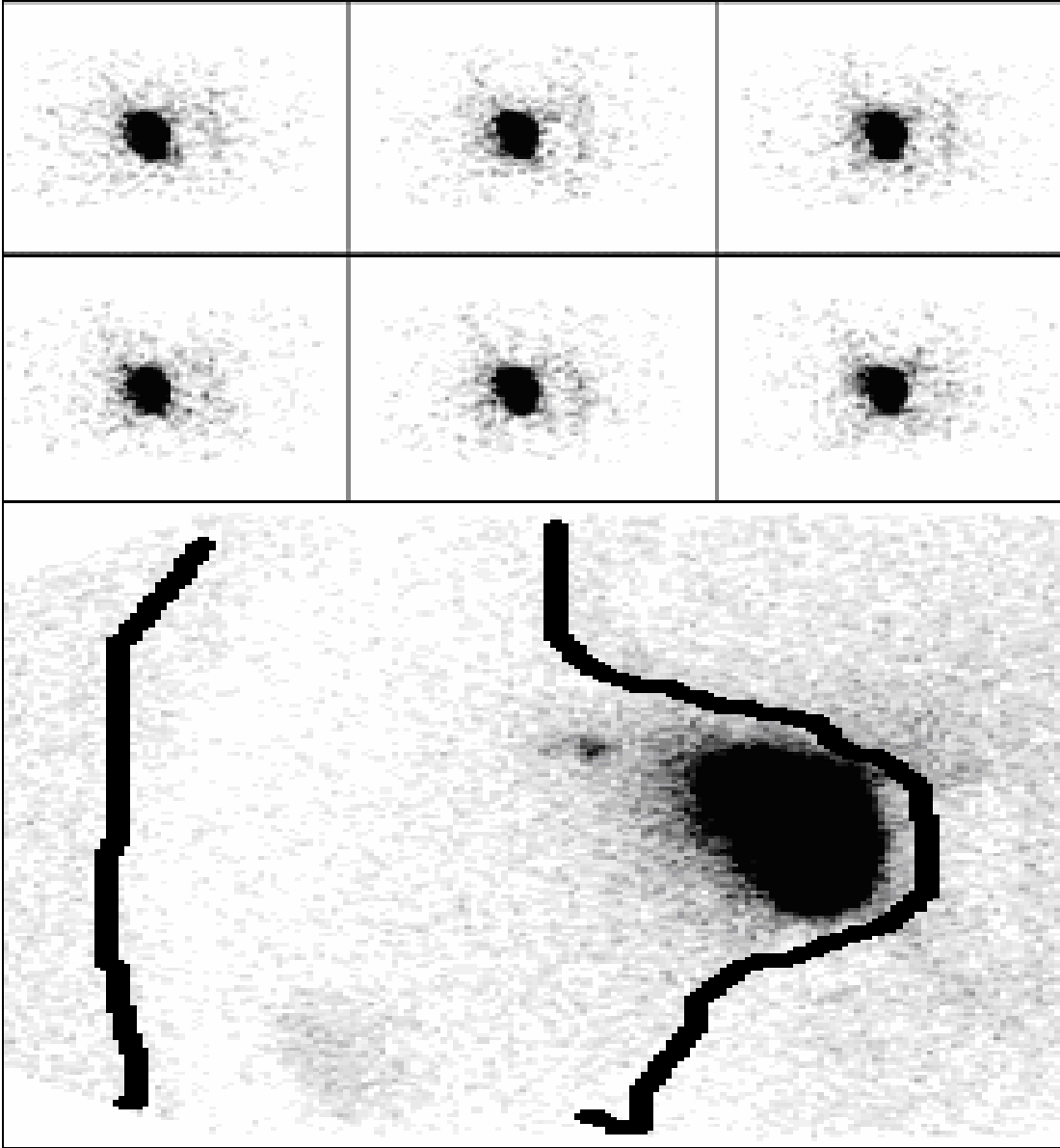
Resim 11: Sol meme AİK'da, DCIS karsinom tanısı almış 46 yaşında hastaya, SLNB için Tc99m nanokolloid, intradermal enjeksiyon tekniği ile verildi. Dinamik ve statik görüntülerde birbirinden ayırt edilemeyen 3 adet aksiller SLN saptandı. Ayrıca, 2 ayrı lenfatik yol dikkati çekti. Gama prob aksiller bölgede 3 adet SLN saptadı. Mavi boya kullanılmadı. Patoloji, metastazın saptanmadığını bildirince hastaya ek işlem yapılmadı. Primer tümör boyutu 2 mm idi.



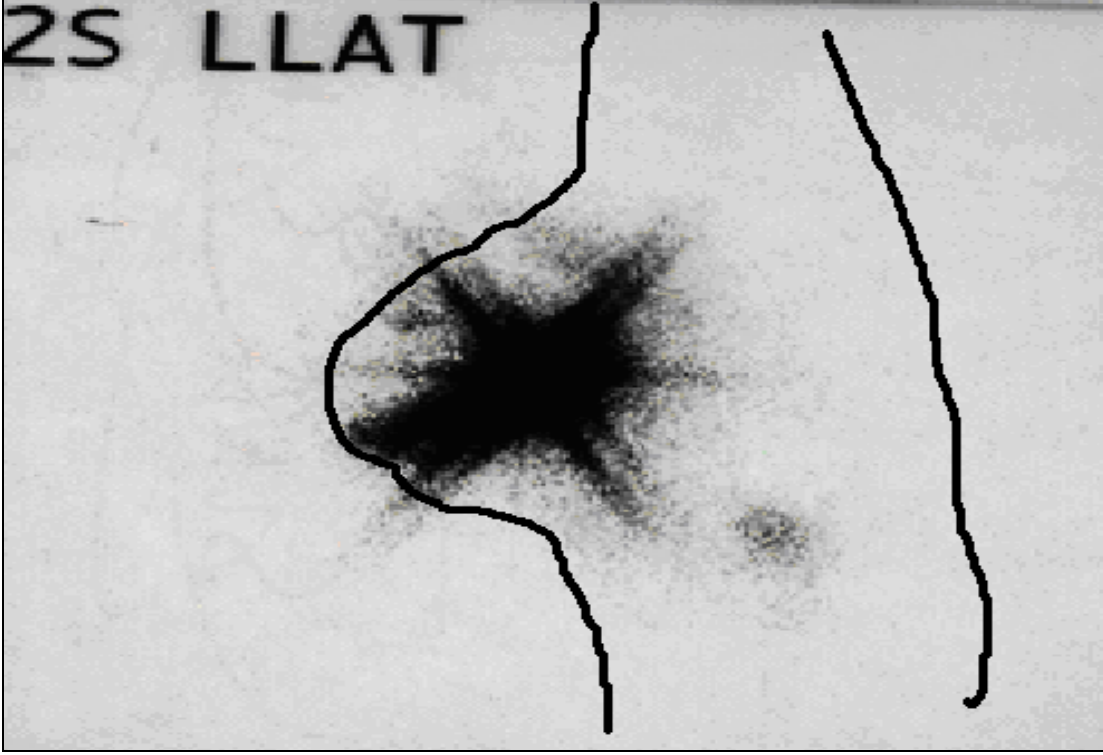
Resim 12: Sağ meme ÜİK’da, invaziv duktal+invaziv lobüler karsinom tanısı almış 37 yaşında hastaya, SLNB için Tc99m nanokolloid, intradermal enjeksiyon tekniği ile verildi. Erken statik görüntülerde birbirinden ayırt edilemeyen birden fazla aksiller SLN saptandı. Gama prob ile aksiller bölgede 3 adet SLN çıkarıldı. Mavi boya kullanılmadı. Frozen metastaz açısından negatif olmasına karşın, IHC+sitokeratin çalışmasında 2 adet SLN’de mikrometastaz saptandı. AD ek patoloji bildirmedi. Primer tümör boyutu 15 mm idi.



Resim 13: Sol meme ÜDK'da, multisentrik invaziv duktal karsinom tanısı almış 49 yaşında hastaya, SLNB için Tc99m nanokolloid, intradermal enjeksiyon tekniği ile verildi. Erken statik görüntüde birden fazla lenfatik yolak ve SLN izlenmektedir. Gama prob aksiller bölgede 3 adet SLN saptadı. Ayrıca, patent mavisi kullanıldı ve SLN tespit edildi. Patoloji, negatif sonuç bildirmesine karşın AD yapıldı ancak metastaz saptanmadı. Primer tümör boyutu 28 mm idi.



Resim 14: Sağ meme ÜDK'da, invaziv lobüler karsinom tanısı almış 50 yaşında hastaya, SLNB için Tc99m nanokolloid, intradermal enjeksiyon tekniği ile verildi. Erken statik görüntüde SLN izlenmedi. 1. saat sonunda aksillada SLN'ye ait hafif düzeyde aktivite izlenmektedir. Gama prob aksiller bölgede 1 adet SLN saptadı. Mavi boya kullanılmadı. Patoloji SLN'de metastaz bildirmesine karşın, AD ek patoloji bildirilmedi. Primer tümör boyutu 10 mm idi.



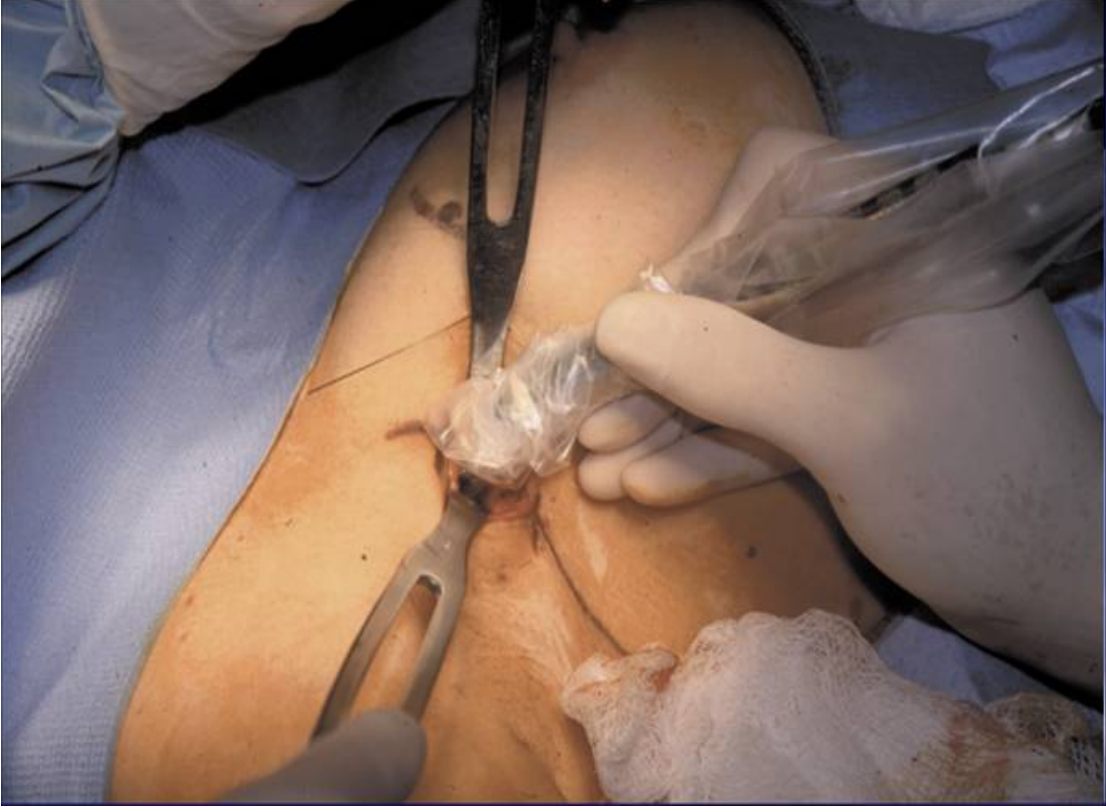
Resim 15: Sol meme ÜDK'da, invaziv duktal+invaziv lobüler karsinom tanısı almış 43 yaşında hastaya, SLNB için Tc99m nanokolloid, intradermal enjeksiyon tekniği ile verildi. 2 saatlik görüntüde SLN izlenmedi. Böbreğe ait aktivite izlenmektedir. Operasyon öncesi yapılan mavi boya başarısız oldu. AD yapılmasına karşın metastaz izlenmedi. Primer tümör boyutu 9 mm idi.



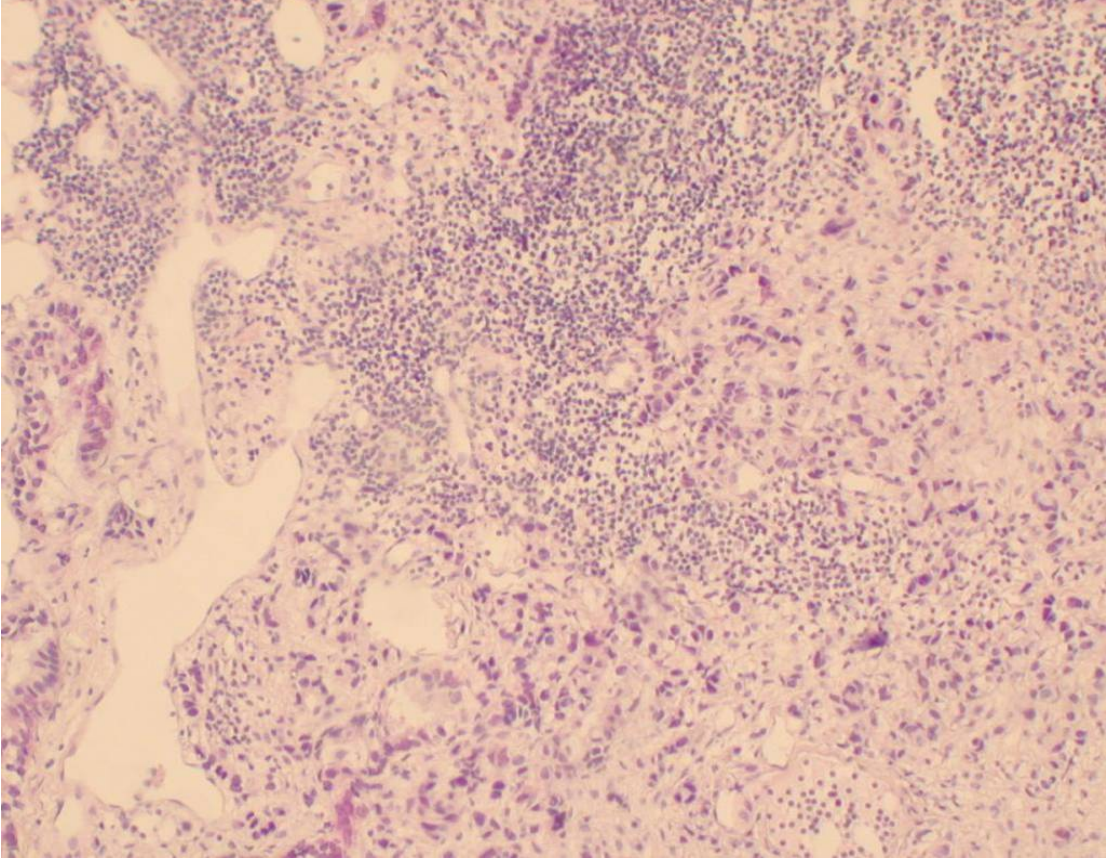
Resim 16: Bölümümüzde kullanılan *Europrobe* marka gama prob ile dedektörü izlenmektedir.



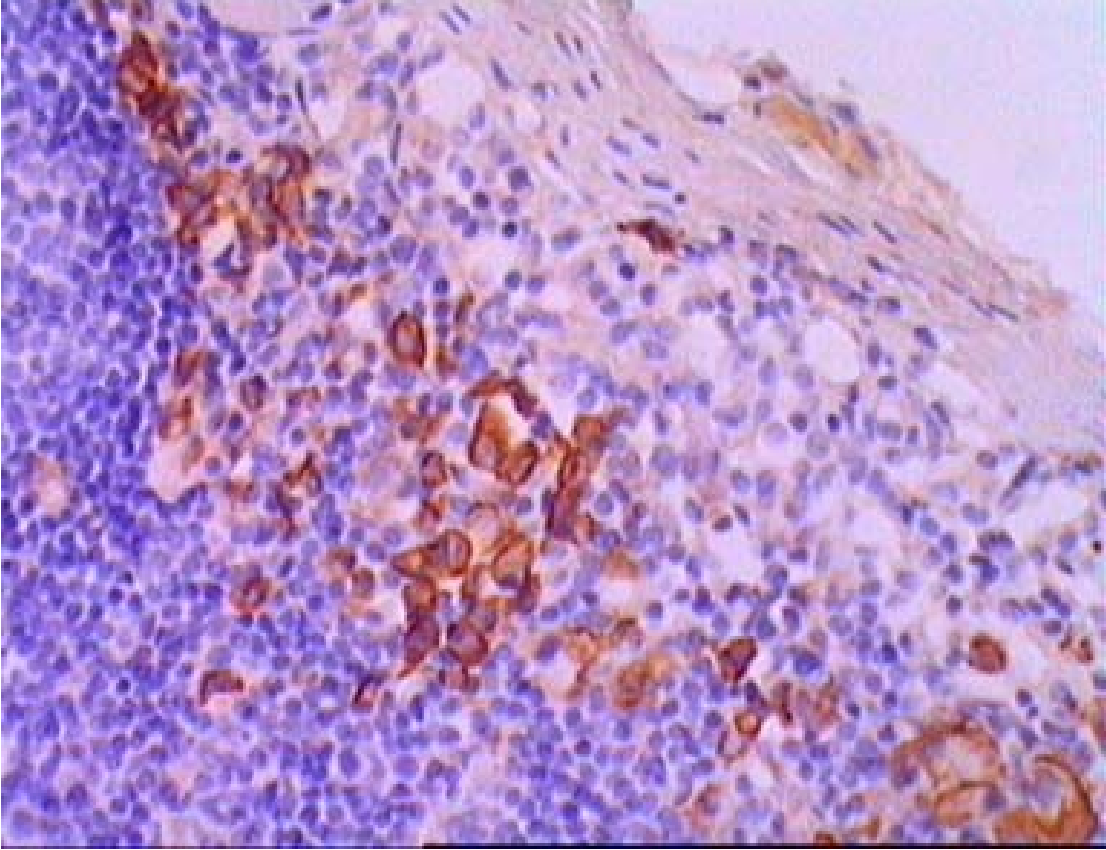
Resim 17: Hasta aksillası, gama prob ile eksternal taranmaktadır. Dedektör yönü enjeksiyon alanına bakmayacak şekilde ilgi alanı linear veya dairesel tarzda düzenli olarak taranır. Yüksek sayımın olduğu odak, 10 saniye süresince sayılır. Hedef sayımı/enjeksiyon, alanın sayımı $1/10^3$ 'nun üzerinde ise sentinel lenf nodu odağı olarak belirlenir. Bu alan silinmez kalem ile işaretlenir.



Resim 18: Sentinel lenf nodu biyopsisi ve intraoperatif gama prob kullanımı görülmektedir. Küçük bir kesi ile lenf nodu çıkarılmaktadır.



Resim 19: Sentinel lenf nodunda, H&E boyama ile yaygın metastaz izlenmektedir.



Resim 20: Sentinel lenf nodunda, IHC-Sitokeratin ile mikrometastaz izlenmektedir.

