

**T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**AKSİLLER LENF DÜĞÜMÜ METASTAZI
VARLIĞININ SENTİNEL LENF
DÜĞÜMÜNDEKİ METASTATİK TÜMÖRÜN
ÖZELLİKLERİ VE MEMEDEKİ PRİMER
TÜMÖR İLE İLİŞKİSİ
"92 OLGU"**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. BÜLENT AKANSU**

**HATAY
2009**



**T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**AKSİLLER LENF DÜĞÜMÜ METASTAZI
VARLIĞININ SENTİNEL LENF
DÜĞÜMÜNDEKİ METASTATİK TÜMÖRÜN
ÖZELLİKLERİ VE MEMEDEKİ PRİMER
TÜMÖR İLE İLİŞKİSİ
"92 OLGU"**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. BÜLENT AKANSU**

**TEZ DANIŞMANLARI
Prof. Dr. TÜLAY CANDA
Prof. Dr. MEHMET YALDIZ**

**HATAY
2009**

TEŞEKKÜR

Patoloji eğitimim boyunca bana yol gösteren, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda çalışma olanağı ve tez konusu almamı sağlayan sayın Rektörümüz ve Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. M. Şerefettin CANDAN başta olmak üzere, hocalarım Prof. Dr. Mehmet YALDIZ, Doç. Dr. Esin ATIK ve Yard. Doç. Dr. Sibel HAKVERDİ'ye,

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda görev yaptığım süre boyunca meme ve nöroendokrin patolojide birlikte çalışma şansı yakaladığım, bu konuda bilgi ve deneyimlerini paylaşmaktan çekinmeyen, tez konumu veren ve beni bu konuya yönlendiren sayın Prof. Dr. Tülay CANDAN'ya, Uz. Dr. Merih Güray DURAK'a ve diğer tüm öğretim üyelerine,

Tezimdeki istatistik çalışmalarında yardımcı olan sayın Doç. Dr. Cahit ÖZER'e, dört yıl boyunca birlikte çalıştığım arkadaşım Uz. Dr. Süleyman ALTINTAŞ'a ve Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Patoloji Bölümü çalışanlarına,

Ayrıca tıp ve uzmanlık eğitimim sırasında manevi desteklerini esirgemeyen sevgili eşim, annem, babam ve kardeşime,

Sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum...

ÖZET

Akansu B., Aksiller Lenf Düğümü Metastazı Varlığının Sentinel Lenf Düğümündeki Metastatik Tümörün Özellikleri ve Memedeki Primer Tümör ile İlişkisi "92 Olgu". MKÜ Tıp Fakültesi. Patoloji Bölümü, Hatay 2009

Meme kanseri, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde kadınlarda en sık görülen, en çok mortalite ve morbiditeye neden olan kanserdir. Cerrahi tedavi uygulamaları içerisinde aksiller lenf düğümü diseksiyonu (ALDD); evreleme, hastalığın lokal kontrolü ve adjuvan tedavi gerekip gerekmediğinin belirlenmesi açısından önemli bir yer tutmaktadır. Ancak, ALDD sonrasında hastalarda lenfödem, seroma, yara enfeksiyonları, omuz hareketlerinde kısıtlılık ve kronik ağrı gibi birçok olumsuz etki ortaya çıkabilmektedir. Sentinel lenf düğümü (SLD), primer tümörün bulunduğu yerden drene olduğu düşünülen ilk lenf düğümü olarak tanımlanmaktadır. SLD pozitif olup non-sentinel lenf düğümü (NSLD) metastazı bulunmayan meme kanserli hastaların önceden belirlenebilmesi, ve primer tümör ile SLD’de bulunan ve NSLD’de metastaz görülüp görülmeyeceğini öngörebilen özelliklerin tanımlanması, bu hasta grubunu gereksiz bir cerrahi yaklaşımdan (ALDD) kurtarıp morbiditeyi önemli ölçüde azaltacağı için son derece önemlidir.

Bu çalışmada, Ocak 1998-Temmuz 2008 tarihleri arasında, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi’nde (DEÜTFH) meme karsinomu tanısı alan ve sentinel lenf düğümü örneklemesi yapılan, lenf düğümünde meme karsinomu metastazı saptanan 92 hastaya ait örnekler incelendi. SLD’ndeki metastatik tümörün özellikleri gruplandırıldı; metastazın anatomik yerleşimi, boyutu ve metastaz alanının lenf düğümü alanına oranı ile NSLD’nde metastaz varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla $p = .028$, $p = .007$ ve $p = .005$). Memedeki primer tümörün boyutu, histopatolojik özellikleri ve lenfovasküler invazyon varlığı ile NSLD metastazı varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi.

Sonuç olarak bu çalışma, SLD’ndeki metastatik tümörün mikroanatomik yerleşimi ve boyutunun, NSLD metastazı varlığı açısından önemli olduğunu ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: Sentinel lenf düğümü, aksiller lenf düğümü, meme kanseri, mikroanatomik yerleşim

ABSTRACT

Akansu, B., Relation of Axillary Lymph Node Metastasis with the Features of Primary Tumor in Breast and Sentinel Lymph Node Metastasis “92 Cases”. MKU Faculty of Medicine. Pathology Department, Hatay 2009

Invasive breast cancer is the most common carcinoma in women in developed and developing countries, that causes significant amount of mortality and morbidity. Axillary lymph node dissection (ALND) is an important surgical procedure for staging and local control of disease, and determines the requirement for adjuvant chemotherapy. Nevertheless, many side effects such as lymphedema, seroma, wound infections, limited shoulder movements, and chronic pain can be seen after this procedure. Sentinel lymph node (SLN) is defined as the first regional lymph node that the primary tumor drains. Determining breast cancer patients who have metastasis in SLN, but do not have metastasis in non-sentinel lymph node (NSLN), and defining some reliable features of the primary tumor and SLN that can affect further NSLN metastasis is very important, since it prevents an unnecessary surgical procedure (ALND) and decreases morbidity.

In this study, histologic sections of 92 patients who were diagnosed as primary breast carcinoma with sentinel lymph node (SLN) metastasis between January 1998 and July 2008 at Dokuz Eylul University Faculty of Medicine were studied. Features of the metastatic tumors in SLNs were grouped; significant statistical correlation was found between features of metastatic tumors in SLNs, such as microanatomical location, size and the ratio of metastatic tumor area to the total SLN area, and NSLN metastasis ($p = .028$, $p = .007$ and $p = .005$, respectively). There was no significant statistical correlation between NSLN metastasis and features of the primary tumor, such as the tumor size and histopathological appearance, and lymphovascular invasion.

In conclusion, this study demonstrates that both microanatomical location and size of the metastatic tumor in SLN are important deterministic factors for NSLN metastasis.

Keywords: Sentinel lymph node, axillary lymph node, breast cancer, microanatomic location

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER ve KISALTMALAR	vii
ŞEKİLLER	viii
TABLolar	ix
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
2.1. Meme Kanserinin Epidemiyolojik ve Etyolojik Özellikleri	3
2.2. Meme Embryolojisi, Histolojisi, Fizyolojisi ve Anatomisi	4
2.3. Memenin Lenfatik Drenajı	6
2.4. Lenf Düğümü Fizyolojisi ve Histolojisi	8
2.5. Meme Kanserinin Genel Klinik Özellikleri	10
2.6. Meme Tümörlerinin Histolojik Tiplendirmesi (DSÖ, 2003)	11
2.7. Meme Karsinomlarının TNM Sınıflaması (DSÖ, 2003)	15
2.7.1. TNM Klinik Sınıflaması	15
2.7.2. pTNM Patolojik Sınıflaması	17
2.8. Meme Karsinomları Evrelemesi	18
2.9. Meme Kanserlerinde Tedavi	19
2.10. Memeye Cerrahi Yaklaşım ve Sentinel Lenf Düğümü Biyopsisinin Tarihsel Süreci ...	19
2.11. Sentinel Lenf Düğümü Biyopsisi Endikasyonları, Teknikleri ve Değerlendirilmesi ...	21
2.11.1. Endikasyonlar ve Kontrendikasyonlar	21
2.11.2. Sentinel Lenf Düğümü Biyopsisi Teknikleri	21
2.11.3. Sentinel Lenf Düğümü Biyopsisinde Patolojik Değerlendirme	23
GEREÇ ve YÖNTEM	26
BULGULAR	30
TARTIŞMA	34
SONUÇ ve ÖNERİLER	46
KAYNAKLAR	47

SİMGELER ve KISALTMALAR

ALDD: Aksiller lenf düğümü diseksiyonu

SLD: Sentinel lenf düğümü

NSLD: Non-sentinel lenf düğümü

TDLÜ: Terminal duktal lobüler ünite

USG: Ultrasonografi

BI-RADS: Breast Imaging Reporting and Data System

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

LKİS: Lobüler karsinoma in-situ

DKİS: Duktal karsinoma in-situ

ALD: Aksiller lenf düğümleri

PCR: Polymerase chain reaction

İTH: İzole tümör hücresi

DEÜTFH: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi

İDK: İnvaziv duktal karsinom

İLK: İnvaziv lobüler karsinom

LVİ: Lenfovasküler invazyon

ER: Östrojen reseptörü

PR: Progesteron reseptörü

ŞEKİLLER**Şekil****Sayfa**

3.1. SLD metastazlarının mikroanatomik yerleşimi	28
---	-----------



TABLolar

Tablo	Sayfa
4.1. SLD metastazının mikroanatomik yerleşimine göre NSLD metastazı varlığı açısından olguların dağılımı	31
4.2. SLD metastazının boyutuna göre NSLD metastazı varlığı açısından olguların dağılımı	31
4.3. SLD metastazı boyutu / SLD alanına göre NSLD metastazı varlığı açısından olguların dağılımı	31
4.4. Metastaz izlenen SLD sayısına göre NSLD metastazı varlığı açısından olguların dağılımı	32

1. GİRİŞ

Meme kanseri, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde, kadınlarda en sık görülen ve en çok mortalite ve morbiditeye neden olan kanserdir. Tüm dünyada her yıl yaklaşık 1.000.000 kadın bu hastalığa yakalanmakta, bunların ise yaklaşık 300.000' i kaybedilmektedir (1,2).

Cerrahi uygulamalar meme kanseri tedavisinde önemli bir yer tutmaktadır. Hastanın durumu ve tümörün özelliklerine göre farklı tedavi şekilleri kullanılabilir. Bu tedavi uygulamaları içerisinde aksiller lenf düğümü diseksiyonu (ALDD); evreleme, hastalığın lokal kontrolü ve adjuvan tedavi gerekip gerekmediğinin belirlenmesi açısından önemli bir yer tutmaktadır. Ancak, ALDD sonrasında hastalarda lenfödem, seroma, yara enfeksiyonları, omuz hareketlerinde kısıtlılık ve kronik ağrı gibi birçok olumsuz etki ortaya çıkabilmektedir (3,4).

Bütün bu olumsuz etkiler göz önüne alındığında, hastaların yararına olabilecek bazı yöntemler üzerinde araştırmalar yapılmaya başlanmıştır. Son yıllarda, primer tümörün bulunduğu yerden drene olduğu düşünülen ilk lenf düğümü olarak tanımlanan “sentinel lenf düğümü” (SLD) üzerine çalışmalar yoğunlaşmıştır. Günümüzde, meme kanserinde SLD örneklemesinin, deneyimli bir ekip tarafından uygun durumlarda yapıldığında aksiller lenf düğümlerinin durumunu yansıttığı, yapılan çok sayıda çalışma tarafından gösterilmiş ve teknik birçok merkez tarafından başarıyla uygulanmaya başlanmıştır.

SLD konusunda yapılmış olan araştırmaların sonuçları incelendiğinde; metastaz açısından SLD pozitif olan ve ALDD yapılan olguların %30-80 inde, SLD dışında metastaz izlenmediği dikkat çekici bir bulgu olarak karşımıza çıkmaktadır (5-16). Bu sonuç, SLD pozitif olan hastaların önemli bir kısmına gereksiz ALDD yapıldığına işaret etmektedir. Bu noktadan hareketle, günümüzde SLD ile ilgili araştırmaların rotası, SLD’nde metastaz olmasına karşın diğer aksiller lenf düğümlerinde (non-sentinel lenf düğümleri-NSLD) metastaz izlenmeyen hasta gruplarını belirlemeye doğru yönelmiştir.

Bu çalışmada bu noktadan hareket edilerek, SLD’nde metastaz izlenen meme kanserli hastalar tekrar incelendi ve SLD’ndeki metastatik tümörün özellikleri ile memedeki primer tümör ya da non-sentinel lenf düğümleri (NSLD) arasındaki

korelasyon ortaya koyulmaya çalışıldı. Bu açıdan memedeki primer tümörlerin özellikleri yanısıra, özellikle SLD’ndeki metastazların boyutu ve mikroanatomik yerleşimi üzerinde duruldu.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Meme Kanserinin Epidemiyolojik ve Etyolojik Özellikleri

Meme kanseri, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde, tüm popülasyonda akciğer kanserinden sonra en sık görülen ikinci kanser türüdür. Kadınlarda ise en sık görülen ve en çok mortalite ve morbiditeye neden olan kanserdir. Tüm dünyada her yıl yaklaşık 1.000.000 kadın bu hastalığa yakalanmakta, bunların ise yaklaşık 300.000'i kaybedilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık 100.000 yeni olgu tespit edilmektedir. Gelişmekte olan tarama ve görüntüleme yöntemlerinin etkisi ile olguların çoğunda tümör çapı 2 cm'nin altında olsa da, tüm dünya geneli göz önüne alındığında, sağ kalım açısından beklenen kazanç elde edilememiştir (1,2).

Meme kanseri açısından risk faktörleri değerlendirildiğinde; yaşanılan coğrafya, aile öyküsü, menstrual ve gebelik durumu (erken menarş, nulliparite, ilk doğum yaşının ileri olması, geç menapoz vb.), eksojen östrojen alımı, kontraseptif ajanlar, iyonize radyasyona maruziyet gibi bazı faktörlerin etkili olabildiği görülmektedir (1,2).

Son yıllarda birçok hastalıkta olduğu gibi meme kanserinde de genetik özellikler en dikkat çeken konulardan birisi olmuştur. Diğer kanser türlerinde olduğu gibi, meme kanserinde de bu açıdan önemli olan iki gen grubu vardır. Onkogen olarak adlandırılan genler, protoonkogen olarak adlandırılan normal yapıdaki genlerden köken alırlar. Protoonkogenler, normal hücre büyümesi ve farklılaşması için önemli olan bazı protein kodlarını içerirler. Herhangi bir sebeple yapılarının bozulması sonucunda, gen kontrolünün ortadan kalkmasına bağlı olarak kontrolsüz hücre bölünmesine neden olurlar. Kanserler açısından önemli diğer gen grubu ise tümör baskılayıcı genlerdir. Bu genlerin görevi, hücresel büyümede fonksiyon gören genleri düzenleyerek kontrolsüz hücre bölünmesini ve tümör oluşmasını engellemektir. Benzer şekilde bu genlerin yapısında meydana gelebilecek bir bozulma da kanser oluşumunu tetiklemektedir. Meme kanseri açısından önemli olan onkogenler arasında epidermal büyüme faktörü reseptörü, C-erb-B2 (HER2/Neu),

Ras, İnt, Myc, steroid reseptörleri, östrojen ve progesteron reseptörü genleri; tümör baskılayıcı genler arasında ise p53 ve RB-1 en dikkat çekici olanlardır (3).

Meme kanserinde ailesel yatkınlık açısından yapılan araştırmalarda özellikle 17q lokalizasyonunda yer alan BRCA1 ve 13q12-13 lokalizasyonunda yer alan BRCA2 genleri ön plana çıkmıştır (1).

2.2. Meme Embryolojisi, Histolojisi, Fizyolojisi ve Anatomisi

Meme bezleri, embryolojik hayatta her iki aksiller bölgeden başlayarak inguinal bölgelere doğru uzanan süt çizgileri üzerinde gelişen modifiye ter bezleridir. Doğum sonrasında erkekte meme gelişimi belirgin değildir ve bezler rudimenter olarak kalır. Kadınlarda ise gelişim devam eder. Puberte öncesinde özellikle duktal yapılar belirginken, pubertede fibroadipöz doku artışı olur, duktus yapıları uzamaya ve küçük areolar tomurcuklanmalar görülmeye başlar. Bu gelişim 20 yaş civarında en üst düzeye ulaşır, ancak tam matürasyon gebelikte olur. 40 yaş ve sonrasında ise atrofik değişiklikler görülmeye başlar. Menstrual döngü boyunca hormonal değişimlere bağlı olarak memede de bazı yapısal değişiklikler görülür. Gebelik ve laktasyon süresince, bez yapılarının artışı ile birlikte fonksiyonel olarak aktivite artar. Hipofiz bezinden salgılanan prolaktin hormonu ve plasentadan salgılanan somatomammotrofin hormonu etkisiyle süt üretimi ve salgısı sağlanır. Perimenapozal ve menapozal dönemde hormon salgısının azalması ve ortadan kalkmasıyla meme dokusu atrofiye uğrar, bez miktarı azalarak yerini bağ ve yağ dokuya bırakır (3).

Meme boyutları kişiden kişiye çok farklılık gösterebilir. Aynı kişide her iki memenin boyutları da birbirinden bir miktar değişiklik gösterebilir. Gelişimini tamamlamış normal bir memenin ağırlığı 30 ila 500 gr arasındadır (17).

Gelişimi tamamlanmış bir kadın memesinin anatomik sınırları boyutlarına göre farklılık gösterse de, genellikle süperior ve inferior olarak 2. ve 6. kaburga kemikleri, medial olarak sternumun kenarı ve lateral olarak orta-aksiller çizgi sınır olarak kabul edilebilir. Memenin yaklaşık 2/3 si pektoralis major kası, 1/3 i ise serratus anterior kası üzerine oturmuştur (18).

Meme dokusu, tubuloalveolar tipte glandüler yapılardan meydana gelen yaklaşık 15-20 adet lobdan oluşur. Loblar arasında fibröz bağ dokusu destek görevi yaparken, aradaki boşluklar yağ dokusu tarafından doldurulur. Derialtı bağ dokusu memeyi çevrelerken, loblar ve lobüller arasına septalar şeklinde uzanım gösterir. İnterlobüler aralıkta yağ dokusu, intralobüler aralıkta ise bağ dokusu daha fazladır. Süperfisyel fasyanın yüzeysel tabakasından meme parankimine doğru uzanım gösteren fibröz doku kalınlaşmalarına “Cooper ligamanları” adı verilir. Bu ligamanlar destek görevi görür ve dermise bağlanırlar (17).

Memeyi meydana getiren loblar, meme başı apeksinde sonlanan birer duktal ağza sahiptir. Meme başı genellikle 4. interkostal aralık hizasında yer alır ve etrafında areola ile çevrilidir. Areola yaklaşık 2-6 cm çapındadır. Doğum yapmamış kadınlarda pembe renktedir. İlk gebeliğin gerçekleşmesi sonucunda rengi kahverengiye döner. Düz kas lifleri ve elastik liflerden meydana gelmiştir. Yüzeyi epidermis ile örtülüdür. Hem meme başı hem de areolada sebace ve apokrin bezler vardır. Areola yüzeyinde izlenen küçük çıkıntılara “Montgomery tüberkülleri” adı verilir. Bu kısımlar, büyük sebace bezler olan montgomery bezlerinin kanallarının areolaya açıldıkları noktalardır. Areola altındaki bu sebace bezler gebelik süresince büyür ve areola ve meme başının nemlenmesini sağlayan yağlı bir sıvı salgırlar (17).

Erişkin bir kadında meme dokusundaki lob yapılarını oluşturan tubuloalveolar glandlar, aslında dermise ait modifiye ter bezleridir. Bu lobların her biri 2-4 mm çaplı laktifer duktus ile sonlanır ve meme başına açılırlar. Bu duktuslar areola altında laktifer sinüs adı verilen genişlemiş bir alan içerirler. Laktasyon döneminde üretilen süt burada depolanır. Laktifer duktuslar subsegmental ve terminal duktusların birleşmesiyle meydana gelir. Terminal duktusların etrafında gevşek bir bağ dokusu bulunur. Kısa terminal duktus ve asinüs bölümü birlikte memenin aktif kısmı olan terminal duktal – lobüler üniteyi (TDLÜ) oluşturur (3,4).

Laktifer duktuslar açılım noktalarına yakın kısımda çok katlı yassı epitel ile döşelidir. Laktifer sinüs kısmında epitel iki sıralı küboidal bir hale döner. Duktus sisteminin geri kalanını tek sıralı kolumnar ya da küboidal epitel hücreleri oluşturur. Bazal membran ile epitel hücreleri arasında myoepitelyal hücreler bulunur. Bazal membranın iç tabakasına bazal lamina adı verilir (3,4).

Memenin sekresyon yapan kısmı yaşa, gebelik ve laktasyon durumuna göre değişiklik gösterir. Menstrüel döngü boyunca meme dokusu çeşitli değişiklikler gösterir. Döngünün başında duktuslar belirgin lümen içermezken, ovülasyon döneminde östrojen etkisiyle sekretuar hücreler yüksek kolumnar bir hal alırlar ve asinüs lümenlerinde az miktarda sekresyon görülmeye başlar. Bağ dokusunda sıvı ve yağ birikimi meydana gelir. Hormonal uyarının ortadan kalkmasıyla meme dokusu inaktif hale geri döner (3,4).

Memenin beslenmesi üç ana arter yoluyla gerçekleşmektedir. Kan akımının çoğu internal torasik (mammaria interna) arterin perforan dalları yoluyla olurken, posterior interkostal arterlerin lateral dalları ve aksiller arterin dalları dolaşıma katkıda bulunur. Memenin venöz dolaşımı metastazlar açısından önemlidir. Ana drenaj doğrultusu aksilla yönündedir. Meme başı çevresindeki venler ise birleşerek sirkulus venozus adı verilen bir anatomik halka oluştururlar. Meme dokusundan ve yüzeyden gelen venler kanı perifere, oradan da internal torasik, aksiller ve internal juguler venlere taşırlar. Memenin innervasyonu ikinci – altıncı interkostal sinirlerin anterior kutanöz dalları ile sağlanır. Memenin süperior kısmında sınırlı bir alanın innervasyonu ise servikal pleksustan gelen dallar tarafından sağlanır (3,4).

2.3. Memenin Lenfatik Drenajı

Meme, lenf akımı yönünden zengin bir organdır ve lenfatik drenaj yolları da venöz dolaşım gibi metastazlar açısından çok önemlidir. Memenin lenfatikleri iki grupta incelenebilir:

- 1- Deri lenfatikleri (yüzeyel lenfatikler)
- 2- Parankim lenfatikleri (derin lenfatikler)

Deri Lenfatikleri: Meme üzerindeki derinin lenfatikleridir. Subepitelyal veya papiller lenfatik pleksus ve subdermal lenfatik pleksus olmak üzere başlıca iki lenfatik pleksustan oluşurlar. Subepitelyal pleksus lenfatikleri valv yapısı içermezler ve buradaki lenf akımı herhangi bir yönde olabilir. Bu pleksusun dalları vertikal yerleşimli kanallar aracılığıyla subdermal lenfatik pleksusa bağlanır. Subdermal

pleksusun lenfatiklerinde ise valv yapısı bulunduğundan akım tek yönlüdür. Areolanın altında subareolar (Sappay's) pleksus bulunur (3,4).

Subareolar pleksus, meme başı ve areoladan lenfatik damarlar almaktadır. Ayrıca subepitelyal ve subdermal pleksus ile de bağlantısı vardır. Memenin yüzeysel lenfatiklerinden ana akım derin lenfatikler yoluyla ALD'ne olur. Ayrıca daha az olarak, mamma interna lenf düğümleri ve subklaviküler lenf düğümlerine de akım olabilir (3,4).

Parankim Lenfatikleri: Periduktal lenfatikler meme lobülleri civarında ince bir şebeke oluştururlar. Bu şebekeden çıkan birçok toplayıcı trunkus bulunmaktadır. Bu trunkuslar meme dokusu içinde laterale ve yukarı doğru uzanım gösterirler ve memenin aksiller uzanım gösteren kısmında fasyayı delerek ALD'nün santral grubuna drene olurlar. Memenin arkasında yer alan bazı toplayıcı trunkuslar pektoral kasları geçerek, bu kasların arkasından yukarı doğru bir yol izlerler ve aksiller ven lenf düğümü grubuna veya subklaviküler lenf düğümlerine ulaşırlar. Günümüzde, yapılmış olan araştırmalar ışığında, memeden geçen lenf sıvısının yaklaşık %97'sinin aksiller lenf düğümlerine, %3'ünün ise mamma interna lenf düğümlerine aktığı düşünülmektedir (3).

Meme drenajının önemli kısmını alan aksiller bölge lenf ganglionları altı grupta incelenebilir:

1-Aksiller ven grubu: Aksiller venin orta ve arka kısmında bulunan 4-6 adet lenf düğümünden oluşur. Lenf sıvısının büyük bölümü ekstremitenin üst bölümünden gelir.

2-Pektoral veya eksternal grup: Pektoralis minör kasının alt kısmında yerleşmiştir. Lenf akımı meme dokusundan gelir.

3-Skapular veya posterior grup: Skapulanın lateral kısmında bulunan 6-7 adet lenf düğümünden oluşur. Gövde ve omuzun arka kısmı ile boyun bölgesinden akım alır. Santral veya subklaviküler lenf düğümlerine dökülür.

4-Santral grup: Aksilla tabanında bulunan 3-4 lenf düğümünden oluşur. Her bölgeden akım alır ve subklaviküler gruba drene olur.

5-Subklaviküler grup: Apikal grup olarak da bilinen bu grup aksilla apeksinde yer alır. 6-12 adet lenf düğümünden meydana gelir. Diğer tüm gruplardan lenf alması

nedeniyle önemlidir. Efferent yolları birleşerek subklavian trunkusu oluşturur. Bu trunkus, internal juguler vene, subklavian vene ya da birleşme noktalarına drene olur. Sol tarafta ise duktus torasikus ile birleşir.

6-İnterpektoral grup: Pektoralis majör ve minör arasındaki birkaç adet lenf düğümünden oluşur. Lenf akımı buradan santral ve subklavian bezlere ulaşır (3,4).

Cerrahi örnekleme açısından lenf düğümleri, pektoralis minör kası ile ilişkilerine göre üç gruba ayrılmıştır:

- 1- Level I: Pektoralis minör kasının dış yanındaki düğümler,
- 2- Level II: Pektoralis minör kasının arka tarafındaki düğümler,
- 3- Level III: Pektoralis minör kasının medial kenarı ile aksiller bölgenin üst kesimi arasındaki düğümler.

Mammaria interna lenf düğümleri memenin lenf akımının yaklaşık %3'ünü almaktadır. Bu düğümlerin sayısı 3-8 arasında değişmekte olup toraks ön duvarında 2-6. interkostal aralıklar hizasında parasternal bölgede yer alırlar. Daha çok memenin santral ve medial bölümünden lenf akımı alırlar. Bu bezlerden gelen akım aksillada sonlanır. Meme dokusunun arkasında yer alan pleksus ise, küçük damarlar yoluyla arkadaki fasyaya drene olur (3).

2.4. Lenf Düğümü Fizyolojisi ve Histolojisi

Lenf düğümleri, vücudun birçok yerinde bulunan, savunma ve immün sistem açısından çok önemli özelliklere sahip oluşumlardır. Histolojik olarak incelendiğinde dört kısım dikkat çekicidir:

- 1- Foliküller: Genellikle kapsüle yakın alanlarda (korteks) yer alan yuvarlak görünümlü yapılar olup daha derin yerleşimli olarak da görülebilirler. Birincil (primer) ve ikincil (sekonder) olmak üzere ikiye ayrılırlar. 'Birincil folikül', içinde germinal merkezin oluşmasıyla 'ikincil folikül' adını alır. İkincil folikül merkezinde lenfoid hücreler, dendritik retikulum hücreleri ve tingible body makrofajlar yer alır. Merkezi çepeçevre saran

mantle zon ve etrafında marjinal zon görülür. Folikülleri oluşturan lenfositler yüzeylerinde IgM ve IgD taşırlar ve B-lenfosit (CD20, CD22, CD24) özelliğindedirler.

- 2- Medüller Kordlar: Lenf düğümünün hilar kısmında sinüslerin arasında bulunurlar. Bu bölgede çoğunlukla B-lenfositler izlenir, ancak arada T-lenfositler, immünoblastlar, plazma hücreleri, makrofajlar ve mast hücreleri gibi değişik hücre türleri de bulunabilir.
- 3- Parakorteks: Endotelyal hücrelerle döşeli değişik büyüklükte damar yapıları lenf düğümünün bu kısmında bulunur. Bu damarlar lenfoid hücrelerin periferik dolaşımdan lenf düğümüne girdikleri oluşumlardır. Bu bölgede bulunan lenfositlerin büyük çoğunluğunu küçük T-lenfositler oluşturur. Nadiren blastlar görülebilir. Ayrıca daha büyük nükleusa sahip 'interdigitating hücreler' de bu kısımda yer alır. Bu hücrelerin lenfositlere antijen sunumunda rol aldığı düşünülmektedir.
- 4- Sinüsler: Sinüsler lenf sıvısını lenf düğümü boyunca afferent lenfatiklerden efferent lenfatiklere taşıyan yapılardır. Afferent lenfatikler subkapsüler sinüse açılırlar. Bu sinüs kısmen de olsa endotelle döşelidir. Bu sinüsler lenf bezini kat edip hilus kısmına doğru yaklaştıkça endotellerini kaybedip makrofajlar tarafından sınırlandırmaya başlarlar. Sinüslerin içinde çoğunlukla makrofajlar izlenir, ancak arada küçük lenfositler de görülebilir (17).

Vücuda yabancı ve antijenik özellik taşıyan maddeler, lenf kanalları aracılığıyla interstisyel ortamdan lenf düğümlerine taşınır. Bu maddeler lenf düğümlerinde tutularak, özelleşmiş immün sistem hücrelerine sunulurlar. Kısaca, lenf sıvısı tekrar genel dolaşıma dönmeden önce lenf düğümleri tarafından filtre edilerek temizlenir. Kanser hücreleri antijenik bazı özellikler taşıdığından, immün sistem tarafından vücuda yabancı olarak algılanır. Birçok kanser türünde bu hücreler dolaşıma lenf sıvısı aracılığıyla taşınırlar. Bu hücreler açısından ilk durak genellikle yakın bölgedeki lenf düğümleridir. Yabancı madde veya kanser hücrelerinin lenf düğümüne ulaşmasıyla burada bazı değişiklikler ortaya çıkar. Bu değişikliklerden

germinal merkezlerde proliferasyon ve sinüslerde genişleme dikkat çekicidir. Bu şekilde lenfatik sıvı akışında ve immünglobülin üretiminde artış gözlenir (3,4).

2.5. Meme Kanserinin Genel Klinik Özellikleri

Mamografi ve ultrasonografi (USG) tekniklerinin gelişmesiyle henüz belirti vermeyen olgular tespit edilebilse de, meme kanseri tanısı alan hastaların çoğu klinik bir belirti ya da bulgu ile doktora başvurur. Hastaların çoğunda ana bulgu ağrılı veya ağrısız kitle varlığıdır. Bunun dışında meme başı akıntısı, çekintisi veya distorsiyonu görülebilir (2,19).

Tanı açısından klinik muayene, özellikle de palpasyon önemlidir. Bununla beraber, mamografi ile tespit edilebilen tümörlerin sadece %60'ı palpe edilebilmektedir. Ayrıca klinik olarak palpe edilen ve metastaz olduğu düşünülen aksiller lenf düğümlerinin yaklaşık %15' inde mikroskopik olarak tümör izlenmemektedir (1).

Görüntüleme yöntemleri arasında mamografi meme kanserinin tespiti için önemli bir yer tutmaktadır, ancak 35 yaşından genç kadınlarda kullanılması pek tercih edilmemektedir (2). Mamografi ile 1-2 mm gibi küçük çaptaki tümörler bile tespit edilebilmektedir. Kalsifikasyon görülmesi teşhis açısından önemli bir bulgudur. Meme kanserlerinin yaklaşık %50 – 60'ında kalsifikasyon görülürken, benign lezyonların da %20'sinde kalsifikasyon görülebileceği akılda tutulmalıdır (1). Birçok merkez raporlamada “Breast Imaging Reporting and Data System” (BI-RADS) olarak adlandırılan sistemi kullanmaktadır. Bunun dışında tanı amaçlı olarak son yıllarda giderek artan oranda manyetik rezonans görüntüleme gibi daha gelişmiş teknikler de kullanılmaktadır. İnvaziv bir yöntem olmaması nedeniyle USG sıklıkla kullanılan bir yöntemdir, ancak mikrokalsifikasyonları göstermemesi dezavantaj olarak düşünülebilir (19). Literatürde, farklı görüntüleme yöntemlerinin birbirine göre üstünlük ve yetersizliklerini ortaya koymak amacıyla yapılmış çalışmalar bulunmaktadır (20).

Patolojik olarak tanı için sitolojik örnekleme, iğne kor biyopsisi, açık biyopsi ve frozen örnekleme kullanılabılır.

Sitolojik olarak, meme başı akıntısı ve lezyondan yapılan ince iğne aspirasyon biyopsisi incelenir. Meme başı akıntısının tanısal değeri tartışmalıdır, ancak uygun olgularda deneyimli ellerde yapılan ince iğne aspirasyonunun güvenilirliği oldukça yüksektir (1).

Son yıllarda iğne kor biyopsisi, lezyonun hem sitolojik hem de yapısal özelliklerini ortaya koymadaki avantajı nedeniyle, ince iğne aspirasyon biyopsisine göre daha ön plana çıkmıştır. Bu teknikle spesifik bir tanı verilme oranı %90'lara kadar yükselebilmektedir (1).

Açık biyopsi, eksizyonel olarak 2,5 cm ve daha küçük tümörlerde, insizyonel olarak ise 2,5 cm nin üzerindeki tümörlerde uygulanabilir (1). Operasyon sırasında yapılan frozen örnekleme, günümüzde birçok merkez tarafından başarıyla uygulanmakta, böylece birçok hastayı ikinci bir operasyondan kurtararak, morbiditede önemli bir azalmaya neden olmaktadır.

2.6. Meme Tümörlerinin Histolojik Tiplendirmesi (DSÖ, 2003)

- Epitelyal Tümörler

- İnvaziv Duktal Karsinom (NOS)

- Mikst Tip Karsinom
- Pleomorfik Karsinom
- Osteoklastik Dev Hücreli Karsinom
- Koriokarsinomatöz Özellikler Gösteren Karsinom
- Melanotik Özellikler Gösteren Karsinom

- İnvaziv Lobüler Karsinom

- Tubuler Karsinom

- İnvaziv Kribriiform Karsinom

- Medüller Karsinom

- Müsinöz Karsinom ve Yaygın Müsin İçeren Diğer Tümörler

- Müsinöz Karsinom
- Kistadenokarsinom ve Kolumnar Hücreli Müsinöz Karsinom
- Taşlı Yüzük Hücreli Karsinom

- Nöroendokrin Tümörler

- Solid Nöroendokrin Karsinom
- Atipik Karsinoid Tümör
- Küçük Hücreli / Oat Cell Karsinom
- Büyük Hücreli Nöroendokrin Karsinom
- **İnvaziv Papiller Karsinom**
- **İnvaziv Mikropapiller Karsinom**
- **Apokrin Karsinom**
- **Metaplastik Karsinomlar**
 - Saf Epitelyal Metaplastik Karsinomlar
 - Yassı Hücreli Karsinom
 - İğsi Hücre Metaplazili Adenokarsinom
 - Adenoskuamöz Karsinom
 - Mukoepidermoid Karsinom
 - Mikst Epitelyal / Mezenkimal Metaplastik Karsinomlar
- **Lipidden Zengin Karsinom**
- **Sekretuar Karsinom**
- **Onkositik Karsinom**
- **Adenoid Kistik Karsinom**
- **Asinik Hücreli Karsinom**
- **Glikojenden Zengin Berrak Hücreli Karsinom**
- **Sebaseöz Karsinom**
- **İnflamatuar Karsinom**
- **Lobüler Neoplazi**
 - Lobüler Karsinoma İn-Situ (LKİS)
- **İntraduktal Proliferatif Lezyonlar**
 - Duktal Hiperplazi (Usual)
 - Flat Epitelyal Atipi
 - Atipik Duktal Hiperplazi
 - Duktal Karsinoma İn-Situ (DKİS)
- **Mikroinvaziv Karsinom**
- **İntraduktal Papiller Neoplaziler**
 - Santral Papillom

- Periferal papillom
- Atipik Papillom
- İntraduktal Papiller Karsinom
- İntrakistik Papiller Karsinom

-Benign Epitelyal Proliferasyonlar

- Adenozis İçeren Varyantlar
 - Skleroze Adenozis
 - Apokrin Adenozis
 - Blunt Dukt Adenozis
 - Mikroglandüler Adenozis
 - Adenomyoepitelyal Adenozis
- Radial Skar / Kompleks skleroze lezyon
- Adenomlar
 - Tubuler Adenom
 - Laktasyonel Adenom
 - Apokrin Adenom
 - Pleomorfik Adenom
 - Duktal Adenom

- Myoepitelyal Lezyonlar

- Myoepitelyozis
- Adenomyoepitelyal Adenozis
- Adenomyoepitelyoma
- Malign Myoepitelyoma

- Mezenkimal Tümörler

- Hemanjiom
- Anjiomatozis
- Hemanjioperisitom
- Pseudoanjiomatöz Stromal Hiperplazi
- Myofibroblastom
- Fibromatozis (agresif)
- İnflamatuar Myofibroblastik Tümör

- Lipom

- Anjiolipom
- Granüler Hücreli Tümör
- Nörofibrom
- Schwannom
- Anjiosarkom
- Liposarkom
- Rabdomyosarkom
- Osteosarkom
- Leiomyom
- Leiomyosarkom

- Fibroepitelyal Tümörler

- Fibroadenom
- Filloid Tümör
 - Benign
 - Borderline
 - Malign
- Periduktal Stromal Sarkom, Düşük Dereceli
- Hamartom

- Meme Başının Tümörleri

- Meme Başı Adenomu
- Syringomatöz Adenom
- Meme Başının Paget Hastalığı

- Malign Lenfoma

- Diffüz Büyük B-Hücreli Lenfoma
- Burkitt Lenfoma
- MALT Tipi Ekstranodal Marjinal-Zone-B-Hücreli Lenfoma
- Folliküler Lenfoma

- Metastatik Tümörler
- Erkek Memesinin Tümörleri
 - Jinekomasti
 - Karsinom
 - İnvaziv
 - İn-Situ

2.7. Meme Karsinomlarının TNM Sınıflaması (DSÖ, 2003)

2.7.1. TNM Klinik Sınıflaması

T - Primer Tümör

TX. Primer tümör değerlendirilemiyor

T0. Primer tümöre ait bulgu yok

Tis. İn situ kanser

Tis (DKIS). Duktal karsinoma in situ

Tis (LKIS). Lobüler karsinoma in situ

Tis (Paget). Tümör olmaksızın meme başının Paget Hastalığı

Not: Tümör ile birlikte görülen Paget Hastalığı'nda tümör boyutu dikkate alınır.

T1. En geniş tümör çapı 2 cm ve altında

T1mic. Mikroinvaziv tümör çapı $\leq 0,1$ cm

Not: Mikroinvazyon, kanser hücrelerinin bazal membrandan itibaren komşu doku içine invazyonunun 0,1 cm'i aşmaması durumudur. Birkaç adet mikroinvazyon odağı varsa, en derin olan invazyon noktası dikkate alınmalıdır. İnvazyon gösteren alanların tümündeki derinlik matematiksel olarak toplanmamalıdır, ancak birden fazla odak izlendiği mutlaka bildirilmelidir.

T1a. Tümör çapı $> 0,1$ cm ancak $\leq 0,5$ cm

T1b. Tümör çapı $> 0,5$ cm ancak ≤ 1 cm

T1c. Tümör çapı > 1 cm ancak ≤ 2 cm

T2. Tümör çapı > 2 cm ancak ≤ 5 cm

T3. Tümör çapı > 5 cm

T4. Göğüs duvarı ya da cilde yayılım göstermiş herhangi bir boyuttaki tümör

Not: Göğüs duvarı; kaburga kemikleri, interkostal kaslar ve serratus anterior kasını

içermektedir. Pektoral kas dahil değildir.

T4a. Göğüs duvarına uzanım

T4b. Meme derisinde ödem, ülser ya da satellit deri nodülleri

T4c. T4a ve T4b nin birlikte olması

T4d. İnflamatuvar karsinom

N – Bölgesel Lenf Düğümleri

NX. Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemiyor (Daha önce çıkarılmış vb...)

N0. Bölgesel lenf düğümü metastazı yok

N1. Aynı taraf aksillada bir veya daha fazla hareketli lenf düğümünde metastaz

N2. Aynı taraf aksillada bir veya daha fazla birbirine veya çevreye yapışık lenf düğümünde metastaz

N2a. Birbirine veya çevreye yapışık lenf düğümü metastazı

N2b. Klinik olarak aksillada lenf düğümü metastazı olmamakla birlikte aynı taraf mamma interna lenf düğümünde metastaz varlığı

N3. Aynı taraf aksiller veya infraklaviküler lenf düğümü metastazı, ALD metastazı ile birlikte aynı taraf mamma interna lenf düğümü metastazı, mamma interna ve ALD metastazı varlığında veya yokluğunda aynı taraf supraklaviküler lenf düğümü metastazı

N3a. Aynı taraf aksiller ve infraklaviküler lenf düğümü metastazı

N3b. Aynı taraf aksiller ve mamma interna grubu lenf düğümü metastazı

N3c. Aynı taraf supraklaviküler lenf düğümü metastazı

M – Uzak Metastaz

MX. Uzak metastaz değerlendirilemiyor

M0. Uzak metastaz yok

M1. Uzak metastaz var

2.7.2. pTNM Patolojik Sınıflaması

pT – Primer Tümör

pT kategorileri klinik olarak düzenlenmiş T kategorileri ile uyumludur.

pN – Bölgesel Lenf Düğümleri

pNX. Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemiyor (Daha önce çıkarılmış vb.)

pN0. Bölgesel lenf düğümü metastazı yok

pN1mi. Mikrometastaz (en geniş boyutu > 0.2 mm, ancak ≤ 2 mm)

pN1. Aynı taraf ALD'lerinin 1-3'ünde metastaz, ve/veya klinik olarak beligin olmayan, SLD diseksiyonu ile tespit edilen mikroskopik metastazı olan mamma interna lenf düğümü varlığı

pN1a. En az birinde 2 mm den büyük olmak üzere, aynı taraf ALD'lerinin 1-3'ünde metastaz varlığı

pN1b. Klinik olarak belirgin olmayan, SLD diseksiyonu ile tespit edilen mikroskopik metastazı olan mamma interna lenf düğümü varlığı

pN1c. Aynı taraf ALD'lerinin 1-3' ünde metastaz ve klinik olarak belirgin olmayan, SLD diseksiyonu ile tespit edilen mikroskopik metastazı olan mamma interna lenf düğümü varlığı

pN2. Aynı taraf ALD'lerinin 4-9'unda metastaz veya ALD metastazı olmaksızın, klinik olarak belirgin aynı taraf mamma interna lenf düğümü metastazı varlığı

pN2a. En az birinde 2 mm den büyük olmak üzere, aynı taraf ALD'lerinin 4-9'unda metastaz varlığı

pN2b. ALD'nde metastaz olmaksızın, aynı taraf mamma interna lenf düğümünde klinik olarak belirgin metastaz varlığı

pN3. Aynı taraf ALD'lerinin 10 ya da fazlasında metastaz, veya aynı taraf infraklaviküler lenf düğümü metastazı, veya 1 ya da fazla ALD metastazı varlığında, aynı taraf mamma interna lenf düğümünde klinik olarak belirgin metastaz varlığı, veya 3'den fazla ALD metastazı varlığında, klinik olarak negatif, ancak mikroskopik

metastaz izlenen aynı taraf mamma interna lenf düğümü metastazı varlığı, veya aynı taraf supraklaviküler lenf düğümü metastazı varlığı

pN3a. En az birinde 2’mm den büyük olmak üzere ALD’lerinin 10 ya da fazlasında metastaz veya infraklaviküler lenf düğümü metastazı

pN3b. ALD metastazı varlığında, klinik olarak belirgin mamma interna lenf düğümü metastazı varlığı, veya 3’den fazla ALD metastazı varlığında, klinik olarak negatif, ancak SLD diseksiyonu ile mikroskopik metastaz izlenen mamma interna lenf düğümü metastazı varlığı

pN3c. Supraklaviküler lenf düğümü metastazı varlığı

Not: Klinik olarak belirgin ifadesi; görüntüleme yöntemleri (lenfosintigrafi dışında) veya fizik muayene ile tespit edilen lenf düğümleri için kullanılmaktadır.

pM – Uzak Metastaz

pM kategorileri klinik olarak düzenlenmiş M kategorileri ile uyumludur.

2.8. Meme Karsinomları Evrelemesi

Evre 0	T(is)	N0	M0
Evre I	T1	N0	M0
Evre IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Evre IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Evre IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1,N2	M0
Evre IIIB	T4	N0,N1,N2	M0
Evre IIIC	Herhangi T	N3	M0
Evre IV	Herhangi T	Herhangi N	M1

2.9. Meme Kanserlerinde Tedavi

Günümüzde meme kanserinde, hastanın durumu ve tümörün özelliklerine göre farklı tedavi şekilleri uygulanmaktadır. Cerrahi olarak sık kullanılan yöntemlerden biri mastektomidir. Areolar kompleksi de içerecek şekilde tüm meme dokusu, pektoralis fasyası ve level I-II lenf düğümlerinin çıkarılması tekniğine ‘modifiye radikal mastektomi’ adı verilir ve günümüzde en çok kullanılan mastektomi türüdür. Sadece meme dokusunun çıkarılması durumunda bu uygulama ‘basit mastektomi’, daha geniş bir diseksiyon yapılması durumunda ise ‘radikal mastektomi’ adını alır. Bunların dışında kadrantektomi, parsiyel mastektomi ve lumpektomi gibi ‘meme koruyucu cerrahi’ uygulamaları da yapılabilir (19).

Memeye yönelik uygulamalar dışında, evreleme ve lokal kontrol amaçlı olarak ALDD yapılmaktadır. Aksillada lenf düğümü metastazı olup olmadığının tespiti, adjuvan tedavi uygulaması açısından da çok önemlidir. Yıllar içerisinde kazanılan deneyimler doğrultusunda, hastalığın genellikle lenf düğümlerinde belli bir düzen içinde yayıldığı anlaşıncı, hasta açısından daha az morbidite yaratmak amacıyla klasik yaklaşımda bazı değişiklikler gündeme gelmiştir. Aksiller bölge lenf düğümleri level I-II ve III olarak ayrılarak, bu seviyelere göre farklı yaklaşımlar benimsenmiştir. Ayrıca günümüzde birçok merkez tarafından, koltuk altında ilk tutulumun olduğu lenf düğümünü tespit ederek, diğer lenf düğümleri hakkında bilgi sahibi olunabileceği düşüncesinden yola çıkılarak ‘sentinel lenf düğümü biyopsisi’ yaklaşımı kabul görmüş ve uygulanmaya başlamıştır. Bu teknik sayesinde birçok hasta gereksiz ALDD’ndan kurtarılarak, morbidite açısından önemli kazanımlar elde edilmiştir (3,4).

Cerrahi uygulamalar dışında meme kanserinin tedavisinde radyoterapi, kemoterapi ve hormon tedavisi de kullanılmaktadır (19).

2.10. Memeye Cerrahi Yaklaşım ve Sentinel Lenf Düğümü Biyopsisinin Tarihsel Süreci

ALDD’nun meme kanseri açısından önemi ilk olarak 18. yy. da Alman bir cerrah olan Lorenz Heister tarafından sorgulanmıştır. Daha sonra 1894 yılında

Halsted, meme kanserinin ALD aracılığıyla yayıldığı düşüncesini savunan 'Halsted Hipotezi'ni öne sürmüştür (21). Ayrıca radikal mastektomi uygulaması da bu dönemlerde yapılmaya başlanmıştır. Halsted, yapmış olduğu ameliyatların gözlemlerine dayanarak 1907 yılında, lenf düğümlerinde belirgin tutulum olan olgularda lenf düğümlerinin çıkarılmasının, yaşam süresini belirgin oranda etkilemediği görüşünü öne sürmüştür. Daha sonraki dönemlerde ALDD'nun kapsamı genişletilerek supraklaviküler, mamma interna ve mediastinal lenf düğümlerinin de diseksiyonu gündeme gelse de, bunun hasta açısından çok fayda getirmediği kabul edilmektedir (3,4).

Yapılan birçok bilimsel çalışma, ALDD'nun hastada yaşam süresi ve rekürrens açısından çok getirisinin olmadığını ortaya koymuş olup bu uygulama giderek tedaviden ziyade evreleme açısından önemli bir hale gelmiştir (16,22,23). Gereksiz yapılan aksiller diseksiyon hasta açısından lenfödem, seroma, yara enfeksiyonları, omuz hareketlerinde kısıtlılık ve kronik ağrı gibi birçok olumsuzluk ve komplikasyonu beraberinde getirmektedir (3,11,13,14,24-27).

1970'li yıllarda, aksiller diseksiyonun hasta açısından olumsuz etkileri dikkate alınarak cerrahi açıdan daha kozmetik teknikler ve radyoterapi uygulaması gündeme gelmeye başlamıştır (3). Aynı dönemde ilk defa Cabanas, penis kanserinde mavi boya kullanarak lenf düğümü tespitinde bulunmuş ve bunu 'sentinel lenf düğümü' olarak adlandırmıştır. Bu tekniğin bölgesel lenf düğümü diseksiyonu açısından yol gösterici olarak kullanılabileceğini öne sürmüştür (3,4).

1990'lı yıllara gelindiğinde, tıbbi teknolojinin gelişmesi ve kanser fizyopatolojisinin daha iyi anlaşılmasıyla birlikte Morton ve arkadaşları, erken evre malign melanomlarda lenfatik boyama ve örneklemeyi tarif etmişlerdir (3,26). 1993 yılında David Krag ve ark., teknesyum 99m ile işaretli filtre edilmemiş sülfür kolloidi tümöre enjekte etmiş ve gama prob kullanarak SLD tespitinde bulunmuşlardır (4,28). 1994 yılında ise Guillano ve ark., erken evre meme kanserinde izosulfan mavi boya kullanarak lenfatik haritalama yapılmasının teknik detaylarını ve SLD örnekleme yaptıkları hastalardan elde ettikleri sonuçları açıklamışlardır (3,4,28,29). Daha sonrasında birçok merkez tarafından mavi boya ve lenfosintigrafi yöntemi bir arada kullanılmaya başlanmış ve SLD biyosisi yaygınlaşmıştır.

2.11. Sentinel Lenf Düğümü Biyopsisi Endikasyonları, Teknikleri ve Değerlendirilmesi

2.11.1. Endikasyonlar ve Kontrendikasyonlar

Tümörün bulunduğu yerden drene olduğu düşünülen ilk lenf düğümüne 'Sentinel Lenf Düğümü' adı verilir (26,30). Genel olarak bu lenf düğümünün tümör içermemesi durumunda, diğer lenf düğümlerinin de tümör içermediği kabul edilir.

SLD biyopsisinin endikasyonları; aksiller lenf düğümleri klinik olarak negatif olan T1 ve T2 evre tümörler, N1 evre olan hastalarda preoperatif olarak uygulanan kemoterapi sonrasında N0 evre gözlenmesi ve invazyon şüphesi olan duktal karsinoma in-situ hastaları olarak sayılabilir. SLD biyopsisi klinik olarak N1 evre hastalarda, multisentrik tümör varlığında, inflamatuvar kanserde, daha önce aksiller cerrahi geçiren, radyoterapi alan veya primer tümör ve aksilla arasında cerrahi uygulanan hastalarda, prepektoral meme implantı olan hastalarda ve tespitite kullanılan maddelere karşı alerjisi olan hastalarda önerilmezken; gebelik, önceden geçirilmiş lumpektomi veya redüksiyon mamoplastisi, eksizyonel biyopsi yapılmış olması ve primer tümörün aksillanın kuyruk kısmında olması durumunda tartışmalıdır (3,4).

2.11.2. Sentinel Lenf Düğümü Biyopsisi Teknikleri

SLD'nün tespiti için günümüzde iki yöntem kullanılmaktadır. Bunlardan ilki mavi boya kullanımı, diğeri ise lenfosintigrafi ile gama probu kullanımıdır. Birçok merkez daha güvenilir olması nedeniyle bu iki tekniği bir arada kullanmaktadır. Literatürde farklı tekniklerin birbirine göre avantaj ve dezavantajlarını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (30-33).

Mavi boya tekniğinde, dokuları mavi renge boyayan izosulfan mavisi ve patent blue-V adı verilen özel boyalar kullanılır. Bu boyalar steril olarak memedeki primer tümör çevresine dört kadrandan olmak üzere yaklaşık 4 cc civarında enjekte edilirler. Enjeksiyondan yaklaşık 5-10 dakika sonra aksiller bölge diseke edilerek boyanan lenf düğümü çıkarılır. Aksiller bölge diseksiyonunun gecikmesi durumunda

mavi boyanın lenfatikler aracılığıyla ilerleyerek, diğer lenf düğümlerini de boyaması olasıdır. Sıkıntısı, diseksiyon öncesinde lenf düğümünün görülebilmesi nedeniyle aksiller diseksiyonun uzaması ve kanama nedeniyle lenf düğümünün tespitinde zorluk yaşanabilmesidir. Boyaya karşı alerjik reaksiyon görülmesi, idrarda ve deride boyanma yapması gibi yan etkileri vardır (3,4).

Lenfosintigrafik görüntüleme yapabilmek amacıyla Teknesyum 99m ile bağlanan antimon veya renyum sülfid kolloidi kullanılır. Bazı açılardan tartışmalı olmakla birlikte intradermal, subdermal, intratümöral, peritümöral, subareolar veya periareolar olarak enjekte edilebilen bu maddelerde görüntüleme zamanı, enjeksiyon şekli ve bölgesine göre farklılıklar gösterebilir. Enjeksiyonu takiben bu maddeler lenf damarları boyunca ilerleyerek, lenf düğümlerine ulaşırlar. Burada makrofajlar veya lenfositler tarafından fagosite edilerek tutulur ve böylelikle lenf düğümünü görünür hale getirirler. Maddenin bir kısmının lenfatikler boyunca ilk lenf düğümünü geçmesi ve diğer lenf düğümlerine ulaşması SLD'nün tespitini zorlaştırabilir ki bu da SLD biyopsisi açısından istenmeyen bir olaydır. Bu nedenle kullanılan radyofarmasötik maddenin bazı özellikler taşıması gerekir. Bu madde lenfatiklerden hızlı taşınmalı, lenf düğümü tarafından tutulmalı ve burada kalıcı olmalıdır. Bu özellikler enjekte edilen kolloid maddenin çapı ile yakından ilişkilidir. İdeal çap, lenfatiklerde hızlı harekete izin verecek kadar küçük, sistemik dolaşıma karışmayacak kadar büyük olmalıdır. Bu açıdan uygun partikül çapı 100-200 nanometre arasındadır (3,4).

Enjeksiyonu takiben hasta nükleer tıp bölümünce takibe alınmalıdır. Enjeksiyonun şekli ve yerine göre görüntüleme süresi farklılıklar gösterebilir. Peritümöral enjeksiyonlarda bu süre yaklaşık 2 saat kadardır. Bazen bu süre çok uzayabilir, ancak lenf düğümünün nükleer tıp tarafından tespiti ve işaretlenmesi, özellikle aksilla dışında tutulmuş olabilecek lenf düğümü saptanması açısından önemlidir. Hasta uyutulduktan sonra peritümöral alana mavi boya uygulaması yapılabilir. Böylelikle diseksiyon esnasında hem mavi boyanın görülmesi hem de gama prob ile radyoaktif alanın tespit edilebilmesi imkanı doğmuş olur. Gama prob kullanımı sayesinde insizyon hattının kısa olması ve cerrahi sürenin kısılması sağlanabilir (3,4).

Son yıllarda yapılan çalışmalar, bu tekniklerin tecrübeli ellerde doğru uygulanması ile başarısının yüksek olduğunu göstermiştir. Farklı tekniklerin birbirine

göre üstün ve yetersiz olduğu noktaları ortaya koyan çalışmalar vardır (31,32). Birçok çalışmaya göre her iki tekniğin birlikte uygulanması, tek başına bir tekniğin uygulanmasına göre daha başarılı bulunmuştur (9, 25,31,34-37).

SLD biyopsisinde başarı açısından etkili olabilecek çok fazla faktör vardır. Enjekte edilen radyofarmasötüğün kolloid çapı, yoğunluğu, hacmi, radyoaktivite miktarı, enjeksiyon yeri ve sayısı başarıyı çok etkilemektedir. Bütün bu faktörler ideal olsa bile %100 başarı elde edilememektedir. Bunun sebeplerinden biri, SLD'nün tamamen metastatik hücreler ile tutulmuş olması ve bu nedenle radyoaktif maddenin burada tutulamamış olmasıdır. Bunun yerine farklı bir lenf düğümünün SLD olarak algılanması yanlış negatif sonuç verebilmektedir. Ancak bu durumun çoğunlukla ileri evre hastalarda ortaya çıkması olasıdır (3,4).

SLD'nün aksilla dışında, özellikle de internal mammarian bölge gibi farklı bir alanda olabileceği ihtimali düşünüldüğünde, sintigrafi çekmeden sadece prob ile çalışmanın sorun yaratabileceği açıktır.

Bütün bu faktörlerin yanında belki de başarı açısından en önemli olanı, uygulamayı yapan cerrahi, nükleer tıp ve patoloji uzmanının bu konuda yeterli deneyim ve beceriye sahip olmasıdır. Bu açıdan SLD biyopsisi uygulamasını yapacak merkezlerde görev alacak ekip elemanları, gerekli tecrübeyi kazanabilmek için 'öğrenme eğrisi' olarak adlandırılan bir süreçten geçmelidir. SLD biyopsisi açısından başarıyı belirleyen faktörler; SLD saptanabilme oranı, yanlış negatiflik, tanısal kesinlik ve komplikasyon oranıdır. Genel düşünceye göre, deneyimli kabul edilmesi açısından cerrahi uygulamayı yapan cerrahın en az 30 olguyu bizzat kendisinin yapmış olması gerekmektedir. Başarı oranlarının tecrübenin artması ile yükseldiğini gösteren çalışmalar vardır (3,15,25,38,39).

2.11.3. Sentinel Lenf Düğümü Biyopsisinde Patolojik Değerlendirme

Meme kanseri olan hastada aksiller bölgede metastaz olup olmaması, evreleme ve sonrasında verilecek tedavi açısından önemlidir. Günümüzde meme kanserinin aksillada belli bir düzen içinde yayılım yaptığı düşünülmektedir. Bu düşünceden yola çıkarak uygulamaya alınan SLD biyopsisi yaklaşımı sonucunda

diseke edilen sentinel lenf bezi ya da bezlerinin, patolojik açıdan dikkatli bir şekilde incelenmesi önemlidir.

Cerrah tarafından diseke edilen SLD sayısı 1 ya da daha fazla olabilir. Literatürdeki bazı çalışmalarda birden fazla SLD diseke edilmesinin yanlış negatiflik oranlarını düşürdüğü bildirilirken (30,34), bazılarında fark gözlenmediği belirtilmiştir (8).

Literatürdeki araştırmaların çoğunda, SLD biyopsisinin ALD durumunu yansıtmak açısından başarılı olduğu ortaya konmuştur. Ancak nadiren de olsa SLD'nde metastaz izlenmediği bildirilen olgularda, NSLD'nde metastaz olabildiği bildirilmiştir (11,34,40).

SLD biyopsisinin bir avantajı da, patolog açısından inceleme yapılması gereken lenf düğümü sayısının aksiller diseksiyona oranla daha az olmasından dolayı, daha detaylı değerlendirme yapılabilmesine imkan vermesidir.

SLD'nün mikroskopik olarak incelemeye hazırlanması ve bloklanması açısından farklı çalışmalarda farklı uygulamalar yapılsa da, genel olarak 0.5 cm başına bir blok yapılması önerilmektedir (5).

SLD'nde izlenen metastazlar, boyutlarına göre farklı şekilde isimlendirilmişlerdir. Boyutu 2 mm'nin üzerinde olan metastazlar 'makrometastaz', 0.2-2 mm arasındakiler 'mikrometastaz', 0.2 mm'nin altındakiler de 'izole tümör hücresi' (İTH) metastazı olarak adlandırılır. İTH metastazı tek hücreden oluşabileceği gibi, birkaç hücreden de meydana gelebilir.

SLD biyopsisinde yanlış negatiflik, başta metastaz olmadığı düşünülmesine rağmen seri kesit ya da immunohistokimyasal boya gibi yöntemlerle sonraki değerlendirmelerde metastaz tespit edilen olgu sayısını ve oranını ifade eder. Genel olarak kabul edilen değere göre bu oran %5' in altında olmalıdır (25,41). Tümör boyutu büyüdükçe bu oranın yükseldiğini gösteren çalışmalar vardır (25).

Rutin olarak hematoksilin-eozin boyalı kesitler yanı sıra, özellikle İTH veya mikrometastazların belirlenebilmesi için sitokeratin immünohistokimyasal boyama yöntemi ve PCR (polymerase chain reaction-polimeraz zincir reaksiyonu) tekniği kullanılabilir. Ancak genel olarak SLD'ne immünohistokimyasal çalışma ve PCR yapılması önerilmemektedir (4).

Bazı merkezler tarafından intraoperatif olarak SLD örneklerine frozen çalışılmaktadır. Elde edilen kimi verilere göre frozen örneklemeinde makrometastazlar açısından oldukça yüksek oranda başarı elde edilebilmesine rağmen, beklendiği üzere İTH ve mikrometastazlarda tanıda sorunlar yaşanabilmektedir (8,42). Kesit alınması yanı sıra, imprint ile sitolojik inceleme yapılması, tanı koymanın zor olabileceği invaziv lobüler karsinom gibi durumlarda bile yardımcı olabilmektedir (43). Literatürdeki çalışmalarda çok farklı sonuçlar elde edilmiştir. Frozen incelemesi ve imprint örneklemei açısından başarı oranları sırasıyla %79-98 ve %77-99 olarak saptanmışken, yanlış negatiflik sırasıyla %9-52 ve %5-70 olarak bulunmuştur (8,25,42,44,45).

Klinik açıdan İTH ve mikrometastazların önemi halen tartışma konusudur (42,46). İTH metastazları TNM sistemine göre gerçek anlamda metastaz olarak kabul edilmemekte ve evrelemede bu yönde bir değişiklik yapmamaktadır (47).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu retrospektif çalışmada, Ocak 1998- Temmuz 2008 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde (DEÜTFH) meme karsinomu tanısı alan, SLD örnekleme yapılan ve lenf düğümünde meme karsinomu metastazı saptanan 92 hastaya ait histolojik kesitler yeniden incelenmiştir.

Olgularda SLD'nün belirlenmesi amacıyla mavi boya (patent blue-V) ve radyonükleer izotop olarak Teknesyum 99m kullanıldı. Olguların tümüne intraoperatif frozen incelemesi yapıldı. Boyutu 3 mm ye kadar olan lenf düğümleri tek parça halinde, daha büyük boyuttakiler ise 2-3 mm lik dilimler halinde incelemeye alındı. SLD ve diğer aksiller lenf düğümlerinde hematoxilen-eozin ile hazırlanan kesitlerde metastaz izlenmemesi durumunda örneklere immünohistokimyasal boyama (pan-sitokeratin) yapıldı.

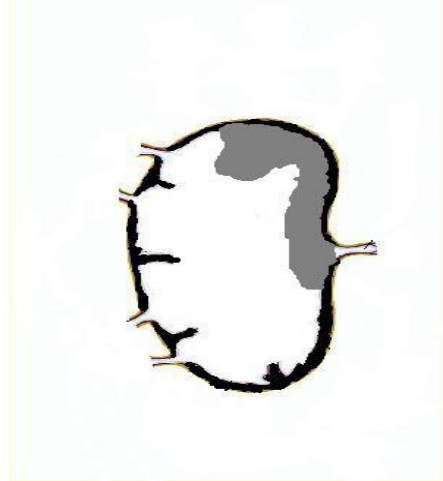
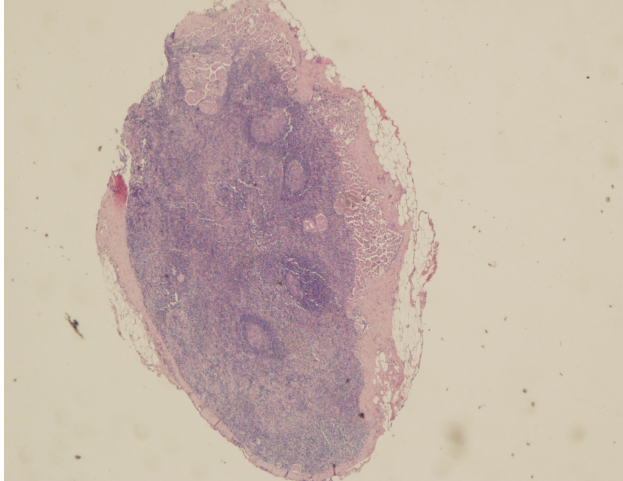
SLD'nde meme karsinomu metastazı bulunan 100 olgudan 92'si çalışmaya alındı. Bilgilerine herhangi bir nedenle ulaşılamayan olgular çalışma dışında bırakıldı. Tüm olguların lenf düğümlerine ait hematoxilen-eozin boyalı ve immünohistokimyasal olarak sitokeratin kullanılarak hazırlanmış olan kesitleri yeniden değerlendirildi. Birden fazla SLD örnekleme yapılan hastalarda metastazın en yaygın olduğu lenf düğümü dikkate alınarak değerlendirme yapıldı.

İncelenen lenf düğümleri, metastazın lenf düğümü üzerindeki anatomik lokalizasyonu, boyutu ve sayısı açısından şematize edilerek uygun gruplara ayrıldı.

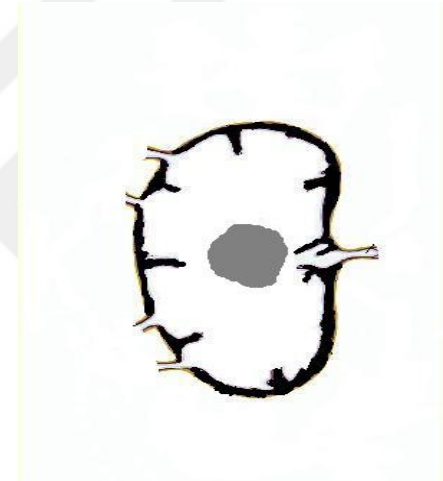
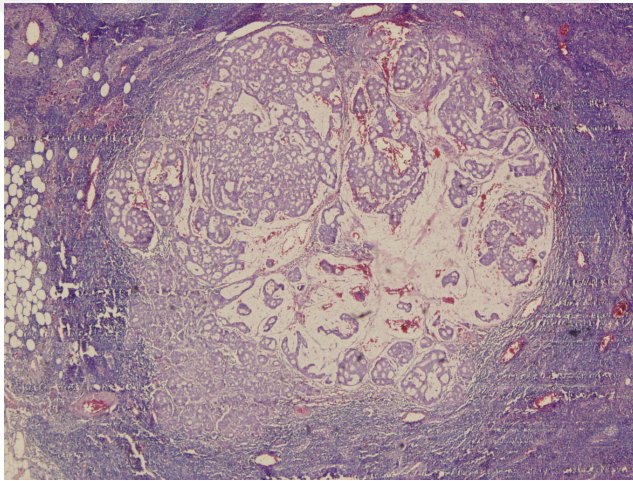
Lenf düğümleri anatomik lokalizasyon açısından subkapsüler, parankimal, subkapsüler ve parankimal (tek odak), multifokal ve ekstensif olarak 5 grup altında toplandı (Örnek olguların fotoğraf ve şematize edilmiş halleri şekil 3.1.'de gösterilmiştir). Boyutuna göre ise; 0,2 mm ve altında İTH metastazı olan tek odak, 0,2-2 mm arası tek odak, 2 mm ve üzeri tek odak (lenf düğümünün %50 sinden azını tutmuş), multifokal ve yaygın (lenf düğümünün %50 sinden fazlasını tutmuş) olmak üzere 5 grupta incelendi. Ayrıca herbir lenf düğümü en geniş 2 boyutu dikkate alınacak şekilde milimetrik olarak ölçüldü. Benzer şekilde preparat üzerinde işaretlenmiş metastaz odakları mikroskop altında milimetrik olarak ölçülerek, uygun biçimde çizimler üzerine yerleştirildi. Tespit edilen metastazların en geniş iki boyutu birbiriyle çarpılarak kapladığı alan hesaplandı. Birden fazla metastaz olan olgularda

her odak ayrıca hesaplandı ve birbiriyle toplandı. Lenf düğümlerine ait en geniş iki boyutun birbiriyle çarpılması ile en geniş kesit yüzü alanları saptandı. Toplam metastaz alanının, lenf düğümünün en geniş kesit yüzü alanına oranı 100 ile çarpılarak metastaz yoğunluğu yüzde olarak hesaplandı. Olgular %1 ve altı, %2-25, %26-50, %51-90 ve %91 ve üzeri olacak şekilde 5 ayrı grup altında toplandı (48-52).

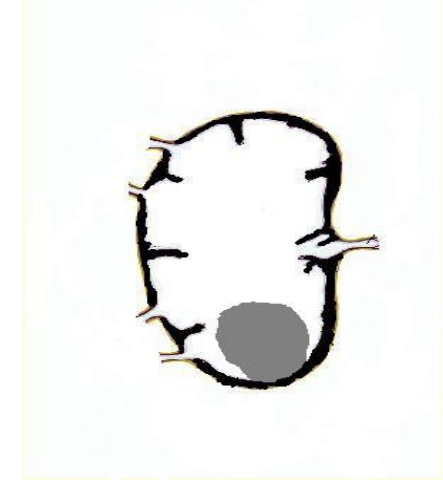
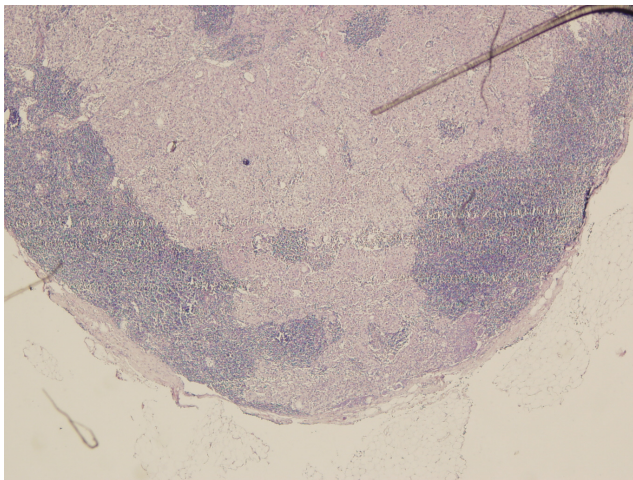
Gruplar arasında NSLD metastazı varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olup olmadığı araştırıldı. Ayrıca primer tümörün boyutu, histolojik tipi, lenf damarı invazyonu ve metastaz izlenen SLD sayısının, NSLD metastazı ile ilişkisi de incelendi. Çalışmada veriler SPSS for Windows 11.0 istatistik paket programı kullanılarak düzenlendi. İstatistik hesaplamaları için Pearson χ^2 testi kullanıldı ve $p \leq .05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



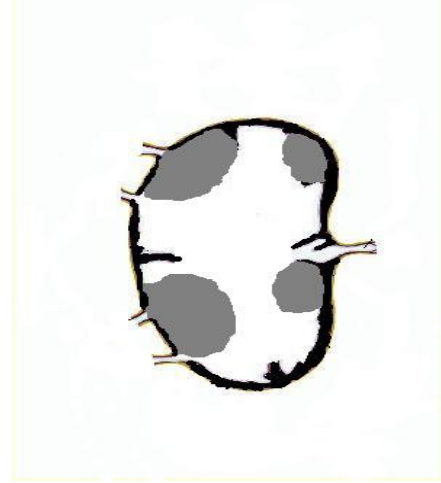
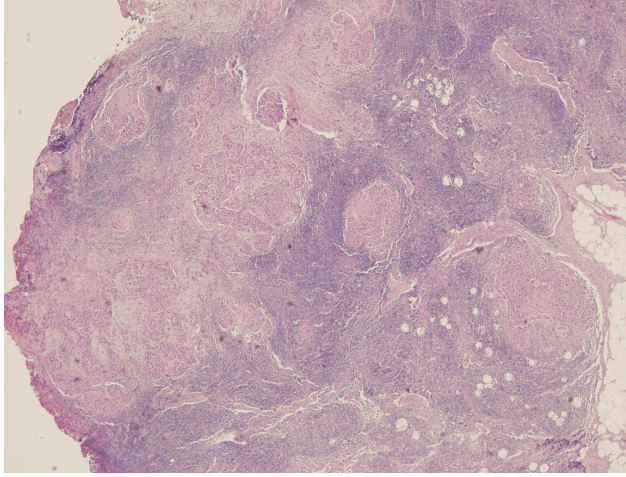
1-Subkapsüler



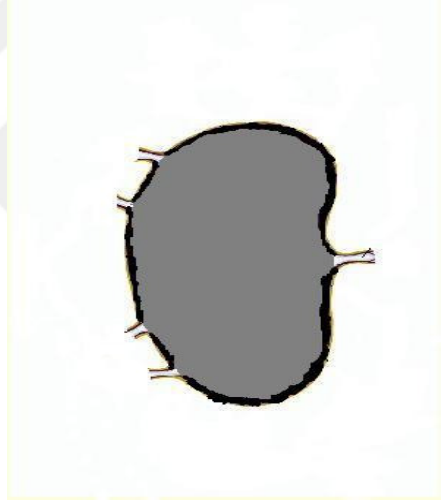
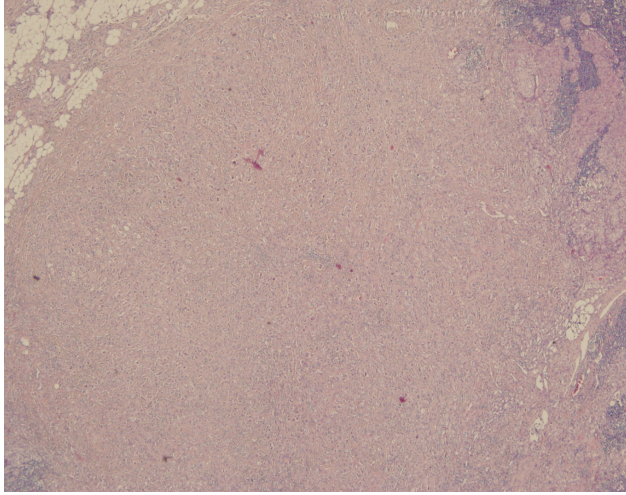
2-Parankimal



3-Subkapsüler+Parankimal



4-Multifokal



5-Ekstensif

Şekil 3.1. SLD metastazlarının mikroanatomik yerleşimi

4. BULGULAR

Demografik veriler değerlendirildiğinde, çalışmaya alınan toplam 92 olgunun tümü kadın hastalardı ve yaşları 28 ile 80 arasında değişmekteydi (ortalama yaş, 50.66 ± 11.19). NSLD metastazı saptanan 49 hastanın (%53.3) yaş ortalaması 50.05 ± 10.36 , NSLD metastazı izlenmeyen 43 hastanın (%46.7) yaş ortalaması 51.20 ± 11.96 olarak hesaplandı. Olgular primer tümörün histopatolojik türüne göre gruplandırıldığında, 29 olgudan (%31.5) oluşan invaziv duktal karsinom (İDK) ilk sırada yer almaktaydı. 27 olguda (%29.3) invaziv duktal karsinom ve invaziv lobüler karsinom komponenti bir arada izlenirken, 20 olguda (%21.7) invaziv lobüler karsinom (İLK) ve 16 olguda (%17.4) diğer meme kanseri türleri (medüller, atipik medüller, invaziv mikropapiller, taşlı yüzük hücreli ve mikroinvaziv duktal karsinoma in situ) izlendi.

Olgulardan 1-7 arasında değişen sayıda SLD örnekleme yapıldı. Metastaz izlenen SLD sayısı 1-4 arasında değişmekteydi. SLD haricinde ALDD ile çıkarılan lenf düğümü sayısı 6-29 arasındaydı.

Bu çalışmada, SLD'ndeki metastatik tümörün özellikleri açısından metastazın anatomik yerleşimi, boyutu ve metastaz alanının lenf düğümü alanına oranı incelendi. Gruplandırılan bu metastaz özellikleri ile NSLD'de metastaz varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (anatomik yerleşim için $p = .028$, metastaz boyutu için $p = .007$, metastaz alanının lenf düğümü alanına oranı için $p = .005$). Olguların dağılımı sırasıyla tablo 4.1., tablo 4.2. ve tablo 4.3.'te gösterilmiştir.

Tablo 4.1. SLD metastazının mikroanatomik yerleşimine göre NSLD metastazı varlığı açısından olguların dağılımı ($p = .028$).

SLD METASTAZININ MİKROANATOMİK YERLEŞİMİ	NSLD METASTAZI (+) OLGU SAYISI VE YÜZDESİ	NSLD METASTAZI (-) OLGU SAYISI VE YÜZDESİ	TOPLAM OLGU SAYISI VE YÜZDESİ
Subkapsüler	4 (%50.0)	4 (%50.0)	8 (%8.6)
Parankimal	2 (%20.0)	8 (%80.0)	10 (%10.9)
Subkapsüler + Parankimal	13 (%54.2)	11 (%45.8)	24 (%26.1)
Multifokal	7 (%38.9)	11 (%61.1)	18 (%19.6)
Ekstensif	23 (%72.0)	9 (%28.0)	32 (%34.8)

Tablo 4.2. SLD metastazının boyutuna göre NSLD metastazı varlığı açısından olguların dağılımı ($p = .007$).

SLD METASTAZININ BOYUTU	NSLD METASTAZI (+) OLGU SAYISI VE YÜZDESİ	NSLD METASTAZI (-) OLGU SAYISI VE YÜZDESİ	TOPLAM OLGU SAYISI VE YÜZDESİ
İTH (≤ 0.2 mm)	1 (%50.0)	1 (%50.0)	2 (%2.2)
Tek Odak (0.2 - 2 mm)	3 (%30.0)	7 (%70.0)	10 (%10.9)
Tek Odak (> 2 mm)	9 (%40.9)	13 (%59.1)	22 (%23.9)
Multifokal	4 (%28.6)	10 (%71.4)	14 (%15.2)
Yaygın (%50 ve üzeri)	32 (%72.7)	12 (%27.3)	44 (%47.8)

Tablo 4.3. SLD metastazı boyutu / SLD alanına göre NSLD metastazı varlığı açısından olguların dağılımı ($p = .005$).

SLD METASTAZI BOYUTU / SLD ALANI (%)	NSLD METASTAZI (+) OLGU SAYISI VE YÜZDESİ	NSLD METASTAZI (-) OLGU SAYISI VE YÜZDESİ	TOPLAM OLGU SAYISI VE YÜZDESİ
%1 ve altı	4 (%66.7)	2 (%33.3)	6 (%6.6)
%1 - 25	7 (%25.9)	20 (%74.1)	27 (%29.3)
%26 - 50	8 (%47.1)	9 (%52.9)	17 (%18.5)
%51 - 90	12 (%70.6)	5 (%29.4)	17 (%18.5)
%91 ve üstü	18 (%72.0)	7 (%28.0)	25 (%27.2)

Metastaz izlenen SLD sayısı ile NSLD'de metastaz varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p = .927$). Olguların dağılımı tablo 4.4.'te gösterilmiştir.

Tablo 4.4. *Metastaz izlenen SLD sayısına göre NSLD metastazı varlığı açısından olguların dağılımı ($p = .927$).*

METASTAZ İZLENEN SLD SAYISI	NSLD METASTAZI (+) OLGU SAYISI VE YÜZDESİ	NSLD METASTAZI (-) OLGU SAYISI VE YÜZDESİ	TOPLAM OLGU SAYISI VE YÜZDESİ
1	33 (%53.2)	29 (%46.8)	62 (%67.4)
2	13 (%56.5)	10 (%43.5)	23 (%25.0)
3	2 (%40.0)	3 (%60.0)	5 (%5.4)
4	1 (%50.0)	1 (%50.0)	2 (%2.2)

Primer tümör özellikleri dikkate alındığında, tümör boyutu olarak 1 olgu (%1.1) T1a, 5 olgu (%5.4) T1b, 34 olgu (%37.0) T1c, 39 olgu (%42.4) T2 ve 1 olgu (%1.1) T3 evresindeydi. Hasta kayıtlarından 12 hastanın (%13.0) tümör boyutuna ulaşamadı. T3 evresinde olan 1 olguda NSLD metastazı saptandı. Geriye kalan 79 olgu T1 ve T2 evre olmak üzere iki grupta incelendi [T1 evre hasta sayısı: 40 (%50.6) , T2 evre hasta sayısı: 39 (%49.4)]. Bu iki grup arasında NSLD metastazı varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p = .909$). T1a ve T1b evre hasta sayısının az olması nedeniyle, bu grupların ayrı olarak değerlendirilmesinin istatistiksel olarak anlamlı olmayacağı düşünüldü.

5 olguda hasta kayıtlarından primer tümörde lenfovasküler invazyon (LVİ) olup olmadığı bilgisine ulaşamadı. Geriye kalan 87 olgunun 82'sinde (%94.2) primer tümörde LVİ pozitif olarak izlenirken, 5 olgu (%5.8) negatif olarak değerlendirildi. Bu iki grup arasında NSLD metastazı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p = .781$).

Olgular primer tümörün histopatolojik özelliklerine göre değerlendirildiğinde, gruplar arasında NSLD metastazı varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p = .691$). Histopatolojik olarak İDK özelliği gösteren 56 olgu (%60.9) bir grupta, kalan 36 olgu (%39.1) diğer grupta toplanarak NSLD metastazı varlığı açısından değerlendirildiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark

saptanmadı ($p = .881$). Benzer şekilde, invaziv lobüler komponenti olan 47 olgu (%51.1) bir grupta, kalan 45 olgu (%48.9) diğer grupta toplandığında, NSLD metastazı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p = .411$).



5. TARTIŞMA

Meme kanserinde primer tümörün özellikleri (tümör boyutu, derecesi, ER ve PR durumu vb.) prognostik açıdan önemli olmakla birlikte, lenf düğümü tutulumunun olup olmaması, yaşam beklentisi ve rekürrens açısından en önemli belirleyicilerden biridir. (11,40). ALD'nün durumu tümörün agresif özelliklerini de yansıtabileceğinden, tedaviyi etkileyebilmektedir (40).

Geleneksel olarak ALD'nün durumu geniş ALDD ile belirlense de, daha az morbiditeye sahip olması nedeniyle günümüzde SLD örnekleme yaklaşımı giderek kabul görmeye başlamıştır (27). Aksiller diseksiyonun prognoza katkısından ziyade, evreleme açısından önemli olduğu konusunda yaygınlaşmış bir düşünce vardır (6,16,21,23,44,53-56). Öte yandan bazı çalışmalarda, ALDD'nun bölgesel kontrol sağladığı için yaşam süresi açısından önemli olduğu da öne sürülmektedir (6,57) .

SLD, primer tümörden lenfatik drenajı alan ilk lenf düğümü ya da düğümleri olarak tanımlanabilir. Günümüzde meme kanseri açısından doğru yapılan SLD örneklemesinin ALD durumunu yansıttığı kabul edilmektedir (16,26,58-62). Bununla beraber, primer tümör çapının büyük olması gibi bazı durumlarda SLD örneklemesinin geçerliliği ve güvenilirliği tartışmalı bir konudur (58,63).

SLD örnekleme gün geçtikçe daha fazla merkez tarafından kabul görmekte ve uygulamaya alınmaktadır. SLD uygulaması yaygınlaştıkça bu konuda yapılan çalışmalarda da gözle görülür bir artış olmuştur. İlk çalışmalarda genellikle SLD metastazını etkileyen faktörler araştırılmış olsa da (30,43,44,64-70), günümüzde ilgi NSLD metastazlarını etkileyen faktörler üzerinde yoğunlaşmıştır. Meme kanseri açısından yapılan bu araştırmaların benzerleri çeşitli araştırmacılar tarafından, başta malign melanom olmak üzere, diğer kanser türleri açısından da yapılmaktadır (51,60,71-75).

Tarayıcı mamografi uygulaması yaygınlaştıkça meme kanseri daha erken evrelerde yakalanmaya başlamış ve lenf düğümü metastazı olan hasta sayısı giderek azalmıştır. Ancak günümüzde SLD pozitif olan hastaların tümüne ALDD yapılmasına sıcak bakılmaktadır. Literatürdeki birçok çalışmada elde edilen sonuçlara göre ise bazı SLD pozitif hastalara ALDD gerekmediği düşüncesi gündeme gelmektedir (5-10,15,16,76).

SLD örnekleme tekniği günümüzde meme kanseri yanı sıra malign melanom, penis kanseri, kolorektal kanser gibi birçok kanser türünde uygulanmaktadır (51,60,77). Metastaz açısından SLD negatif olan olgulara ileri lenf düğümü diseksiyonu yapılmamakta, pozitif olan olgularda ise diseksiyona devam edilmektedir. Meme kanserleri açısından literatür incelendiğinde, SLD pozitif olan ve ALDD yapılan olguların %30-80' inde SLD dışında metastaz izlenmediği bildirilmiştir (5-16). Ayrıca radyoterapi ve sistemik kemoterapinin ALD'nde metastaz izlenen birçok hasta açısından tedavi edici yönünün olması, SLD metastazı izlenen hastalardan hangilerinin ALDD'ndan fayda göreceğinin tartışılmasına yol açmıştır (54). Bu nedenle günümüzde araştırmalar, SLD pozitif olan ancak SLD dışında lenf düğümlerinde metastaz izlenmeyen hasta gruplarını belirlemek üzerinde yoğunlaşmıştır. Çalışmamızda bu noktadan hareketle, SLD pozitif olan olgularda, SLD'ndeki metastatik tümörün özellikleri ile NSLD metastazı arasındaki ilişki araştırıldı. Bunun yanı sıra NSLD metastazı açısından primer tümör özelliklerinden bazıları da incelendi.

Demografik özellikler açısından NSLD metastazı izlenen ve izlenmeyen hasta grupları açısından çok belirgin farklılık izlenmedi. İki gruptaki hasta sayısı ve hasta yaşlarının ortalamaları açısından belirgin farklılık yoktu. Bu da gruplar arasındaki karşılaştırmaların anlamlı olması için önemli bir özellikti.

SLD'ndeki metastatik tümörün özellikleri olarak anatomik yerleşimi, metastazın boyutu ve metastaz alanının lenf düğümü alanına oranı incelendi. Tüm bu özellikler ile NSLD metastazı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlemlendi. Bu özellikler arasında en kuvvetli ilişki metastaz alanının lenf düğümü alanına oranı ile saptandı ($p = .005$). Literatürde de benzer sonuçların elde edildiği çalışmalara rastlanmaktadır (16,78). Çalışmamızdaki bulgulara göre, metastaz alanının lenf düğümü alanına oranı büyüdükçe NSLD metastazı olması ihtimali artmaktadır. %25 ve altında değere sahip olgular dikkate alındığında; 22 olguda (%66.7) NSLD metastazı izlenmezken, 11 olguda (%33.3) metastaz izlenmekteydi. Bulgularımızın içerisinde şaşırtıcı olan, %1 den daha küçük orana sahip toplam 6 olgudan 4 ünde metastaz izlenmesiydi. Bu olgular detaylı olarak incelendiğinde; metastaz izlenen gruptaki 4 olgudan birinde invaziv duktal, birinde invaziv lobuler, birinde invaziv duktal ve invaziv lobuler karsinom bir arada görülürken, son olguda invaziv duktal

ve invaziv papiller paternin birlikte yer aldığı izlenmekteydi. Metastaz olmayan 2 olgudan birinde invaziv duktal karsinom görülürken, diğerinde invaziv duktal ve invaziv lobuler karsinom birlikte izlenmekteydi. Bu iki grup arasında primer tümörün histopatolojik türü açısından belirgin bir fark olmamasına rağmen, primer tümörün boyutu açısından değerlendirildiğinde dikkat çekici bir farklılık göze çarpıyordu. Metastaz izlenen 4 olgudan 3'ünde tümör evresi T2 iken, birinde T1c idi. Metastaz izlenmeyen gruptaki her iki olgu da T1b evresindeydi. Bu bulgumuz, primer tümör boyutunun NSLD metastazı açısından önemli olabileceğini desteklemektedir. Literatürde Van Deurzen ve ark.'nın çalışmasında, SLD metastatik tümör alanı / SLD boyutu $<6\%$, $6-80\%$, $>80\%$ olan olgularda NSLD tutulumu sırasıyla 20% , 46% ve 75% olarak bulunmuştur ve hiçbir hasta alt grubunda bu oranın 20% 'nin altında olmadığı özellikle belirtilmiştir. Ayrıca olgu sayısı az olsa da, primer tümör boyutu $0,5$ cm ve daha küçük olan ve SLD tümör alanı / SLD boyutu $<6\%$ olan olguların hiçbirinde NSLD metastazı izlenmediği belirtilmektedir (49). Bu çalışmanın ortaya koyduğu bulgular bizim çalışmamızla uyumlu olup, primer tümörün boyutu ve SLD tümör alanı / SLD boyutu hesaplaması birlikte değerlendirildiğinde, NSLD metastazları açısından önemli olabileceğine işaret etmektedir. Literatürde, malign melanom olgularında da SLD'ndeki metastaz alanı hesaplanmasının önemli olabileceğini gösteren çalışmalar vardır (49,50). Scolyer ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada, SLD'lerinde metastazın kapladığı alanın artmasıyla NSLD metastazı arasında anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir (50).

SLD'ndeki metastaz boyutu açısından olgular İTH (≤ 0.2 mm), tek odak ($0.2 - 2$ mm), tek odak (> 2 mm), multifokal ve yaygın (lenf düğümü alanının 50% ve fazlasını kaplayan metastatik tümör) olmak üzere 5 ayrı grup altında toplandı. Bu gruplar arasında NSLD metastazı varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görüldü ($p = .007$). Gruplar detaylı olarak incelendiğinde en dikkat çekici bulgunun yaygın metastaz grubunda olduğu görüldü. Bu gruptaki 44 olgunun 12'sinde (27%) NSLD metastazı izlenmezken, 32'sinde (73%) metastaz izlendi. Yaygın ve İTH (≤ 0.2 mm) metastazı grupları hariç diğer tüm gruplarda, metastaz izlenmeyen olgu sayısı, izlenen olgu sayısından fazlaydı. İTH (≤ 0.2 mm) grubunda incelenen 2 olgudan birinde NSLD metastazı izlenirken, diğerinde izlenmedi. Bu grubu oluşturan olgu sayısının az olması nedeniyle değerlendirmede çok fikir

vermesi beklenmese de, şaşırtıcı olan, metastaz izlenen olguda diseke edilen 21 NSLD'nden 7'sinde metastaz izlenmesiydi. Bu olgumuzda tümör invaziv lobüler karsinom özelliği taşımaktaydı ve T2 evre olarak tanı almıştı. NSLD metastazı izlenmeyen olguda ise tümörün histopatolojik tipi invaziv duktal karsinomdu ve hasta T1b evresinde tanı almıştı. Literatürde, SLD'nde mikrometastaz olmasına rağmen, NSLD metastazı izlenen olguların çoğunda tümör evresinin T1b den büyük olduğu bildirilmiştir (69,79). SLD'nde İTH (≤ 0.2 mm) metastazı veya mikrometastaz (0.2 - 2 mm) izlenen ve NSLD metastazı izlenmeyen toplam 8 olgunun tümünde tümör invaziv duktal karsinom komponenti taşımaktaydı. SLD'ndeki metastazın boyutu ile NSLD metastazı arasındaki ilişki çok sayıda araştırmacı tarafından araştırılmıştır. Bu araştırmalar arasında bu iki özellik açısından arada anlamlı ilişki olduğunu gösteren çok sayıda çalışma vardır (5,15,28,29,35,40,49,54,65,70,78-88). Bu çalışmalarda, özellikle SLD'nde İTH (≤ 0.2 mm) metastazı ve mikrometastaz (0.2 - 2 mm) görülüyor ise, NSLD'de metastaz olma ihtimalinin oldukça düşük olduğu üzerinde durulmaktadır (5-9,11-13,16,21,22,34,56,64,65,76,79,83,85,89-93). Viale ve ark.'nın çalışmasında, SLD'nde İTH (≤ 0.2 mm) metastazı ve mikrometastaz (0.2 - 2 mm) izlenen gruplar arasında, NSLD metastazı varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı, ancak bu gruplarla, makrometastaz (> 2 mm) izlenen grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu bildirilmiştir (76). Ayrıca SLD'nde mikrometastaz izlenen ancak ALDD yapılmayan olgular incelendiğinde, aksiller rekürrens ve prognoz açısından belirgin farklılık olmadığı öne sürülmektedir (5,64,94). Bununla beraber, literatürdeki diğer bazı çalışmalara göre ise, SLD'nde mikrometastaz izlenen hastaların %7-53'ünde NSLD metastazı izlendiği bildirilmiştir (9,15,24,35,41,48,49,64,70,87,95,96). Van Deurzen ve ark.'nın çalışmasına göre SLD'nde İTH metastazı ya da mikrometastaz olsa bile, NSLD'nde makrometastazlara rastlanabileceğinin de altı çizilmektedir (49). Literatürde benzer sonuçlar ortaya koyan çalışmalar vardır (49,69,70,81). Bu bulgular, en büyük tümör kitlesinin SLD'nde olması gerektiğini savunan görüşlere aykırı bir duruma işaret etmektedir. Elbette bu sonucun, örnekleme tekniği, patolojik inceleme veya biyolojik kökenli olabilecek birçok açıklaması olabileceği de göz ardı edilmemelidir.

Literatürdeki çalışmalarda, SLD'nde hematoksilen-eozin incelemesinde negatif olduğu bildirilen olguların % 4–47'sinde immünohistokimya (sitokeratin) ile pozitiflik tespit edildiği bildirilmiştir (6,65,69,87,94,97). Bununla beraber, SLD'nde İTH saptanmasının teşhis ve klinik açıdan etkisi tam olarak bilinmemektedir ve bu konuda literatürde çelişkili çalışmalara rastlanmaktadır (15,21,89,94,95,98). Kimi çalışmalarda SLD'ndeki İTH'nin rejyonel rekürrensler açısından çok etkili görülmediği bildirilmiş olup bu hastalara NSLD diseksiyonu yerine, risk kategorilerine göre adjuvan tedavi verilmesinin daha yararlı olabileceği düşüncesi ortaya atılmıştır (94,99).

Son dönemlerde, gerek meme kanseri, gerekse malign melanom açısından, SLD'ndeki metastazın anatomik yerleşimin önemli olabileceğini ortaya koyan çalışmalara rastlanmaktadır (48,51,52,74,100). Çalışmamızda SLD'ndeki metastazın anatomik yerleşimi açısından olgular subkapsüler (tek odak), parankimal (tek odak), subkapsüler ve parankimal (subkapsüler yerleşimli ve parankime 1 mm den fazla derinliği olan tek odak), multifokal, ekstensif (tek yaygın tutulum) olmak üzere 5 grupta değerlendirildi. Bu gruplar arasında NSLD metastazı varlığı açısından, çok kuvvetli olmasa da istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görüldü ($p = .028$). Bu gruplar arasında en dikkati çeken sonuçlardan biri, parankimal özellikte metastazın izlendiği gruptu. Toplam 10 olgudan 8'inde NSLD metastazı izlenmezken, 2 olguda metastaz izlenmekteydi. Metastaz izlenen olguların her ikisi de invaziv lobüler karsinomdu ve T2 evresindeydi. Bu olgulardan birisinde makrometastaz izlenirken, diğerinde İTH metastazı dikkati çekmekteydi. Metastaz izlenmeyen 8 olgudan sadece 1'i invaziv lobüler karsinom özelliği taşımaktaydı ve T1b evresindeydi. Subkapsüler yerleşimli olgular incelendiğinde, 4 olguda NSLD metastazı olduğu, 4 olguda ise olmadığı görüldü. Bu iki grup detaylı incelendiğinde, tümörlerin diğer özellikleri açısından belirgin farklılık göze çarpmadı. Ekstensif metastaz izlenen grup dikkate alındığında, 32 olgudan 23'ünde (%72.0) NSLD metastazı izlenmekteydi. Son dönemlerde literatürde benzer biçimde SLD'ndeki metastazın anatomik yerleşimi ile NSLD metastazı varlığı arasında ilişki olup olmadığını araştıran çalışmalara rastlanmaktadır. Van Deurzen ve ark.'nın çalışmasında olgular metastazın yerleşimine göre 4 ayrı grupta toplanmış ve NSLD metastazı sıklığı araştırılmıştır. Bu çalışmada olgular subkapsüler, subkapsüler +

parankimal (çok sayıda odak), parankimal ve ekstensif olarak gruplandırılmış olup NSLD'nde metastaz izlenme ihtimali en büyük grup, %54 ile ekstensif metastaz izlenen olgulardan oluşan grup bulunmuştur. İhtimalin en düşük olduğu grup ise, %25 ile subkapsüler metastaz izlenen grup olarak tespit edilmiştir (48). Bizim çalışmamızda da SLD'nde ekstensif metastaz izlenen grup, NSLD metastazı varlığı açısından %72.0 (23/32 olgu) ile en yüksek ihtimal taşıyan grup olarak dikkati çekmekteydi. Çalışmamızda subkapsüler metastaz izlenen grupta NSLD metastazı varlığı, Van Deurzen ve ark.'nın çalışmasına göre daha yüksek bir oranda izlendi (%50.0, 4/8 olgu). Benzer gruplar arasında farklı oranların izlenmesinin sebebi, çalışmamızda bu grubu oluşturan olgu sayısının az olması ya da her iki çalışmadaki olguların diğer özellikleri arasında bazı farklılıkların olması olabilir. Burada üzerinde durulması gereken önemli nokta, her iki çalışmada da, hiçbir alt grup açısından metastaz varlığı oranının yeterince düşük olarak izlenmemiş olmasıdır. Van Deurzen ve ark., çalışmalarında tümör metastazının anatomik yerleşimi dışında, lenf düğümü kapsülünden derinliğini de değerlendirmişler ancak ölçüm yaparken bazı güçlüklerle karşılaştıklarının altını çizmişlerdir (48). Literatürde malign melanom için de SLD metastazlarına benzer anatomik gruplamalar yapılarak NSLD metastazları ile ilişkisini ortaya koymaya çalışan çalışmalar vardır (51,52). Govindarajan ve ark.'nın çalışmasında olgular subkapsüler, parankimal, sinüzoidal olarak gruplara ayrılmış ancak gruplar arasında NSLD metastazı varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmediği bildirilmiştir (52). Bu sonuçlar dikkate alındığında; sadece anatomik yerleşimin değil, diğer bazı tümör özelliklerinin de metastaz açısından önemli olabildiği bir kez daha görülmektedir.

Literatürdeki farklı sonuçlara rağmen, SLD'ndeki metastaz özelliklerinin NSLD metastazı varlığı üzerine etkili olabildiği kabul edilmesi gereken bir durumdur. Ancak terminolojide ortak bir dilin kullanılması ve bazı tanımlamaların tekrar gözden geçirilmesi, araştırmalarda elde edilen sonuçların karşılaştırılabilmesi için önemlidir (97). Ayrıca mikroskopik olarak yapılan ölçümlerin 2 boyutlu olması, metastazların ise aslında 3 boyutlu olması da sıkıntı yaratabilecek bir durum olarak karşımıza çıkmaktadır (97).

Metastaz izlenen SLD sayısı ile NSLD metastazı varlığı karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenmedi ($p = .927$). Literatürde bizim

sonuçlarımızla uyumlu bulgular içeren çalışmalar yanısıra (80), metastaz izlenen SLD sayısı ile NSLD metastazı varlığı arasında anlamlı ilişki olduğunu bildiren çalışmalara da rastlanmaktadır (7,8,10,12,15,16,28,46,48,49,76,79,81,85,101,102). Wada ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada, tek SLD metastazı olan ve birden fazla metastazı olan olgular karşılaştırıldığında; NSLD metastazı açısından anlamlı fark bulunmamıştır, ancak metastaz izlenen SLD sayısı / çıkarılan SLD sayısı iki grup (x/y : %100 ve x/y : < %100) halinde incelendiğinde, NSLD metastazı açısından anlamlı fark bulunmuştur (8). Literatürdeki bazı çalışmalarda da benzer bulgular izlendiği bildirilmiştir (10,28,101).

Primer tümör boyutuna göre yapılan incelemede, çalışmaya alınan olguların 12'sinde çeşitli nedenlerle tümör boyutu belirlenemedi. Bir olguda tümör 5.4 cm (T3) çapındaydı ve NSLD metastazı saptanmıştı. Tek olgu olması nedeniyle istatistiksel değerlendirmeye alınmasının anlamsız olacağı düşünüldüğünden, kalan 79 olgu incelemeye alındı. İlk olarak olgular T1 ve T2 evre olacak şekilde gruplanarak incelendi ve bu iki grup arasında NSLD metastazı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p = .909$). T1 evresindeki olgular detaylı incelendiğinde; T1a evresinde tek olgu bulunduğu ve bu olguda NSLD metastazı izlenmediği görüldü. T1b evresindeki toplam 5 olgudan 3'ünde metastaz izlenmezken, 2 olguda metastaz izlenmekteydi. T1c evresindeki 34 olgunun ise 18'inde metastaz görüldü. T1a ve T1b grupları az sayıda olgu içerdiğinden, diğer gruplarla karşılaştırılmalarının çok anlamlı olmayacağı düşünüldü. Literatürde, primer tümör boyutu arttıkça NSLD metastazı görülme ihtimalinin arttığını ortaya koyan pek çok çalışma vardır (5-8,12,14-16,21,28,29,40,46,48,54,65,77,79,81,82,85, 87,88,90,91,95,101,103). Bazı çalışmalarda ise böyle bir ilişki olmadığı bildirilmiştir (10,13,49,64,78,80,104). Hung ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada T1 evre tümörlerde NSLD metastazı görülme ihtimalinin azalmadığı tespit edilmiştir (9). Bu bulgu çalışmamızdaki bulgularla uyumludur. Hung ve ark., 3 cm'lik primer tümör boyutunu sınır (cut-off) değeri olarak aldıklarında anlamlı sonuca ulaşmışlardır (9). Nos ve ark.'nın çalışmasına göre ise 2 cm'nin sınır değeri olarak kabul edilmesi anlamlı bulunmuştur (46). Bir diğer çalışmada sınır değeri 18 mm olarak kabul edildiğinde, NSLD metastazı oranı %10'un altında bulunmuştur, ancak bu çalışmadaki olgu sayısının düşük olması dikkat çekicidir (88).

Diğer bazı çalışmalara göre T2 evre tümörlerde aksiller yayılım %50'lere, T3 evre tümörlerde ise %80'lere ulaşmaktadır (25,82). Bolster ve ark.'nın yapmış olduğu bir çalışmada, primer tümör boyutu 10 mm'nin altında olan 24 hastadan hiçbirinde NSLD metastazı izlenmezken, primer tümör boyutu 50 mm'den büyük olan olguların %67'sinde NSLD metastazı izlendiği bildirilmiştir (70). Benzer şekilde Chu ve ark.'nın çalışmasında da 50 mm'nin üzerinde primer tümörü olan olguların %79'unda NSLD metastazı olduğu, 10 mm'nin altındaki tümörlerde bu oranın %20'lere düştüğü rapor edilmiştir (79).

Çalışmamızda, tümör içi ve çevresinde LVİ 92 olgunun 82'sinde pozitif olarak izlendi. 5 olguda LVİ izlenmedi. Çeşitli sebeplerden dolayı 5 olguda bu bilgiye ulaşılamadı. Literatürde LVİ ile NSLD metastazı varlığı arasında ilişki olduğunu gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır (8,13-15,24,28,46,54,64,76,79-81,85,87,102,103). Bütün bu çalışmaların aksine, çalışmamızda LVİ ile NSLD metastazı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p = .781$), ancak literatürde bizim bulgularımızla uyumlu sonuç bildiren çalışmalar da vardır (5,9,10,12,16,91,95). Çalışmamızda incelenen hasta gruplarında LVİ izlenmeyen olgu sayısının 5 olgu ile küçük bir grup oluşturmuş olması, değerlendirmede dikkat çekici bir nokta olarak görünmektedir.

Histopatolojik tiplerine göre tümörler sınıflandırıldığında, en büyük grubu 29 olgu (%31.5) ile invaziv duktal karsinomun oluşturduğu görüldü. İnceleme ve değerlendirmede birbiriyle karşılaştırmak amacıyla farklı gruplamalar yapıldı. İlk gruplamada, nadir görülen tümörler tek grupta olacak şekilde toplanarak, invaziv duktal karsinom, invaziv lobüler karsinom ve invaziv duktal ve lobüler komponenti bir arada bulunduran olgular ayrı gruplarda olacak şekilde düzenlendi. Bütün bu gruplar arasında NSLD metastazı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p = .691$). Histopatolojik tipler açısından bu gruplama dışında, invaziv duktal karsinom komponenti olan tüm olgular bir grupta, diğerleri ayrı grupta olacak şekilde incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p = .881$). Benzer şekildeki bir gruplama invaziv lobüler karsinom komponenti olan olgular için yapıldığında da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi ($p = .411$). Literatürde bizim bulgumuzla uyumlu olarak, primer tümörün histopatolojik tipi ile NSLD metastazı varlığı arasında ilişki olmadığını gösteren

çalışmalar vardır (5,48,49,76,95). Wong ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada, invaziv duktal karsinomlu hastalarda %35 oranında, invaziv lobüler karsinomlu hastalarda %40 oranında ALD metastazı izlendiği bildirilmiştir. Daha az görülen meme kanseri türlerinde ise bu oran %11 olarak saptanmış ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu az görülen türler arasında ise en yüksek metastaz yapma oranının medüller karsinomda görüldüğü bildirilmiştir (34). Literatürdeki diğer bazı yayınlarda da tubuler ve medüller karsinomlarda, invaziv duktal karsinoma göre daha az oranda ALD metastazı olduğu bildirilse de (98), genel olarak hiçbir alt grubun, aksiller evrelemeyi etkileyecek oranda düşük aksiller metastaz oranına sahip olmadığına altı çizilmektedir (105).

Bazı çalışmalarda ise, mikst tipte özellik gösteren karsinomlarda, NSLD metastazı varlığı olasılığının arttığı öne sürülmektedir (87). Bütün bu bulgulardan yola çıkıldığında, özellikle daha az sıklıkta görülen meme kanseri türleri açısından daha büyük ve homojen hasta gruplarının oluşturulması gerektiği sonucu karşımıza çıkmaktadır. Bu grupların kendi içlerinde ve daha sık görülen diğer türler ile karşılaştırılması, önemli bazı sonuçların elde edilmesini ve bazı hasta gruplarının SLD örneklemesinden daha fazla fayda görmesini sağlayacaktır (35,106,107).

Metastazlar açısından yapılmış birçok çalışmada SLD'nde kapsül dışı yayılım olmasının NSLD metastazını nasıl etkilediği araştırılmıştır. Bu çalışmalarda genel olarak kapsül dışı yayılımın, istatistiksel olarak ihtimali artırdığı yönünde sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir (5,11,13-16,29,46,48,49,57,65,78,81,83,86,88,103). Cserni ve ark.'nın çalışmasında SLD'nde makrometastaz izlenen ve kapsül dışı uzanım olan grupta olguların %59'unda NSLD tutulumu saptandığı ve kapsül dışı uzanım olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla oranda NSLD metastazı görüldüğü rapor edilmiştir. Bununla birlikte, SLD'nde mikrometastaz olan olgular açısından belirgin bir farklılık izlenmediğinin altı çizilmiştir (108). Biz çalışmamızda SLD'nü bu açıdan değerlendirmedik. Kapsül dışı uzanım varlığı tümör hücrelerinin daha agresif bir tavır sergilemesiyle ilişkili olabilir. Bu durum dikkate alındığında, NSLD'nün tutulma ihtimalinin daha fazla olması beklenmeyen bir sonuç olmayacaktır.

Yukarıda bahsetmiş olduğumuz ana özellikler dışında, literatürde hasta yaşı, primer tümörün histopatolojik derecesi, lokalizasyonu, mitotik indeksi, multifokal

olması, östrojen ve progesteron reseptörü durumu, HER-2/neu onkoprotein ekspresyonu gibi NSLD tutulumunu etkileyebileceği düşünülen pek çok konuda yapılmış araştırmalar vardır. (10,14,40,46,48,49,63,76-78,80,83,85,87,88,95,101). Bu araştırmalarda birbiriyle uyumlu ve farklı sonuçlar ortaya konmuştur. Bu konularda çelişkili bulgularla karşılaşılması ve kesin sonuçların ortaya konulmasında zorluklar yaşanması, daha uzun yıllar boyunca konunun güncelliğini koruyacağını ve çok tartışılacağını bir göstergesidir.

Literatürde ayrıca SLD tutulumu pozitif olan hasta grubunda bazı özellikleri dikkate alarak, NSLD tutulumu varlığını tahmin etmeye yönelik skorlama sistemleri oluşturmak amacıyla yapılmış bazı çalışmalar vardır (28,91,101,103,109,110). Bu çalışmalar içerisinde Hwang ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada, risk teşkil ettiği tespit edilen faktörlerden tümör boyutu, çıkarılan lenf düğümü sayısı, SLD'ndeki metastaz boyutu ve LVI varlığı göz önüne alınarak bir skorlama sistemi oluşturulmaya çalışılmıştır. Oluşturulan puanlamaya göre; -2 ve 4 arasında skorlama yapıldığında, skoru 0 ve altında olan hastaların hiçbirinde NSLD metastazı saptanmazken, skoru 4 olan hastaların tümünde NSLD metastazı izlendiği bildirilmiştir (91). Bu sonuçlara rağmen bu çalışmada değerlendirmeye alınan hasta sayısının az olmasının, skorlamanın genel anlamda kabul edilebilmesi açısından bir sıkıntı yaratabileceği düşünülebilir. Barranger ve ark.'nın yapmış olduğu bir başka çalışmada; metastaz izlenen SLD sayısı / çıkarılan SLD sayısı, SLD makrometastazı ve primer tümör boyutu kullanılarak bir skorlama sistemi geliştirilmeye çalışılmıştır. 0-7 arasında bir skorlama sonucunda 3,5 veya altında skor alan hastaların %97.3'ünde NSLD metastazı izlenmemiştir (28). Benzer çalışmalardan Cho ve ark.'nın çalışmasında, aksillanın operasyon öncesi USG bulguları, LVI, patolojik tümör evresi, metastaz pozitif SLD sayısı ve metastaz negatif SLD sayısı üzerinde durulmuştur (109). Bu skorlama sistemleri açısından ortak problem, NSLD metastazı üzerine etkili olabilecek bazı faktörlerin dışarıda bırakılmış olması gibi görünmektedir. Birçok çalışmada, SLD örneklemesi yapılan olgularda SLD'nün bazı özelliklerinin, NSLD metastazı açısından önemli olduğu ortaya konmuştur. Bu sebepten dolayı SLD özelliklerini değerlendirme dışında bırakmak eksik bir yaklaşım gibi görünmektedir. Ayrıca çalışmanın yapıldığı hasta sayısının sınırlı olması yanında, homojenliğinin de tartışmalı olması soru işareti yaratabilecek bazı noktalar

olarak karşımıza çıkmaktadır. Düşüncemize göre, sonucu etkileyebilecek çok sayıda faktörün olması, bu şekilde bir skorlama sistemi meydana getirilmesini oldukça zor bir hale getirmektedir.

Literatürde İTH veya mikrometastazların oluşumu ve hastanın prognozu üzerine etkileri ile ilgili çelişkili yayınlar bulunmaktadır. Bazı yayınlara göre immünohistokimya ile tespit edilebilen metastazlar benign bir transport sonrasında oluşabilmektedir ve belirgin prognostik özellik taşımamaktadır (42). Bunun yanında artmış rekürrens oranları ve düşük yaşam süresi olduğunu bildiren yayınlar da vardır (40,46). Ancak son dönemde bu hastalar, lenf düğümü metastazı olmadığı tespit edilen hastalara benzer şekilde tedavi edilmektedirler (42). Bazı yazarlara göre mikrometastaz izlenen hastalara yaklaşımda, sosyokültürel durum gibi, hastanın önerilere uyması ve kontrollerine düzenli olarak gelmesine etki edebilecek faktörlerin de dikkate alınması bu hastalara yarar getirebilecektir (15).

Literatürde İTH ve mikrometastaz izlenen hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda, rekürrens ve sağkalım açısından çelişkili sonuçlara rastlanması, meme kanserindeki kök hücreler (stem cell) üzerine kurulan bir hipotez ile açıklanmaya çalışılmıştır. Günümüzde birçok kanser türü açısından, kimi mikroskopik metastazların hiçbir zaman klinik olarak belirgin hale gelmemesinden yola çıkılarak ortaya atılan bu hipoteze göre; meme kanseri hücreleri iki tip hücre çeşidinden oluşmaktadır. Bunlardan birisi kanser progresyonuna sebep olan kök hücreleri iken, diğeri daha fazla sayıda olan ve kök hücre özelliği taşımayan kanser hücreleridir. Buna göre metastaz olan yerde bu kök hücrelerinin bulunması metastazın büyümesi açısından önemlidir. Eğer kök hücresi yoksa, metastaz büyümeyip kaybolabilecektir (67).

Bazı merkezlerde intraoperatif olarak SLD örneklerine frozen çalışılmaktadır. Literatürdeki bazı çalışmalara göre; frozen örneklemede 2 mm'nin üzerinde olan makrometastazlar açısından oldukça yüksek oranda başarı elde edilebilmesine rağmen, İTH ve mikrometastazlarda tanıda sorunlar yaşanabilmektedir. Bu durumda yapılan seri kesitler sonucunda başarı oranının arttığını gösteren çalışmalar vardır ancak bu işlemin çok zaman kaybına neden olması ve sınırlı sayıda personel ile çalışmakta olan birimlerde bazı sıkıntılar yaşanabileceği gerçeği nedeniyle bunu uygulamak zordur (22,47). Bu olumsuz

noktalara karşın, frozen sonucunda metastaz tanısı alan hastalar hemen opere edilebildiği ve ikinci bir operasyona gerek kalmadığı için, morbidite açısından önemli bir kazanç sağlandığı noktası akılda tutulması gereken önemli bir sonuçtur. Mitchell ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada, operasyon sırasında frozen çalışılması sonucunda 185 hastadan 153'ü, metastaz izlendiği için tek operasyon geçirmişlerdir. Bu çalışmada hiç yanlış pozitif tanı konulan hasta olmadığı göz önüne alındığında, frozen çalışılmasının hastaların yararı yönünde sonuçlandığı anlaşılmaktadır (42). Aynı çalışmada kesin tanı verilemeyen 16 olgu için “atipik frozen kesiti” ifadesi kullanılmış ve bu hastaların sadece 3'ünde rutin incelemede metastaz olduğu görülmüştür. Bu şartlar altında, değerlendirmede şüphe olması durumunda tanının rutin incelemeye bırakılması uygun olacaktır.

6.SONUÇ ve ÖNERİLER

Sonuç olarak, çalışmamız SLD'ndeki metastazın yerleşimi ve boyutunun, NSLD metastazı açısından önemli olduğunu ortaya koymaktadır. Meme kanserli olgularda SLD pozitif olmasına rağmen, NSLD metastazı izlenmeyen hastaların belirlenebilmesi ve geçerli bir takım parametrelerin ortaya konabilmesi, bu hasta grubunu gereksiz bir cerrahi yaklaşımdan kurtaracak ve morbiditeyi önemli ölçüde azaltacaktır. Bununla birlikte, rutin uygulamada kullanılabilecek bu özelliklerin, frozen incelemesi gibi hızlı ve çabuk sonuç verilmesi gereken durumlarda ne kadar pratik ve kullanılabilir olduğu tartışmaya açık bir konudur. Gelecekte, literatürde bulunan araştırmalar ışığında, daha büyük hasta grupları ile yapılacak çalışmalar sonucunda, klinik ve patolojik açıdan kullanımı kolay olan parametrelerin net olarak ortaya konabilmesi ve belki de güvenilir skorlama sistemlerinin geliştirilebilmesi mümkün olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Rosai J. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 9th ed., Philadelphia, Elsevier Inc., 2004; 1763-1876.
2. Tavassoli FA, Devilee P (Eds). World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. Lyon, IARC Press, 2003; 9-112.
3. Filiz Aİ. Erken evre meme kanserli hastalarda sentinel lenf nodu biyopsisi rutin aksiller diseksiyonun yerini alabilir mi? (Klinik çalışma). Tıpta Uzmanlık Tezi. İstanbul, 2003.
4. Baylan E. Meme kanserli hastalarda sentinel lenf nodu patolojik tayini ve prognostik önemi. Tıpta Uzmanlık Tezi. İstanbul, 2007.
5. Kapur U, Rubinas T, Ghai R, Sinacore J, Yao K, Rajan PB. Prediction of nonsentinel lymph node metastasis in sentinel node-positive breast carcinoma. Ann Diagn Pathol 2007; 11(1): 10-12.
6. Wong SL, Edwards MJ, Chao C, Tuttle TM, Noyes RD, Woo C, Cerrito PB, McMasters KM; University of Louisville Breast Cancer Sentinel Lymph Node Study Group. Predicting the status of the nonsentinel axillary nodes: a multicenter study. Arch Surg 2001; 136(5): 563-568.
7. Yu JC, Hsu GC, Hsieh CB, Sheu LF, Chao TY. Prediction of metastasis to non-sentinel nodes by sentinel node status and primary tumor characteristics in primary breast cancer in Taiwan. World J Surg 2005; 29(7): 813-819.
8. Wada N, Imoto S, Yamauchi C, Hasebe T, Ochiai A. Predictors of tumour involvement in remaining axillary lymph nodes of breast cancer patients with positive sentinel lymph node. Eur J Surg Oncol 2006; 32(1): 29-33.
9. Hung WK, Chan MC, Mak KL, Chong SF, Lau Y, Ho CM, Yip AW. Non-sentinel lymph node metastases in breast cancer patients with metastatic sentinel nodes. ANZ J Surg 2005; 75(1-2): 27-31.
10. Tan YY, Fan YG, Lu Y, Hwang S, Ewing C, Esserman L, Morita E, Treseler P, Leong SP. Ratio of positive to total number of sentinel nodes predicts nonsentinel node status in breast cancer patients. Breast J 2005; 11(4): 248-253.

11. Abdessalam SF, Zervos EE, Prasad M, Farrar WB, Yee LD, Walker MJ, Carson WB, Burak WE Jr. Predictors of positive axillary lymph nodes after sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Am J Surg* 2001; 182(4): 316-320.
12. Zavagno G, De Salvo GL, Bozza F, Scalco G, Marconato R, Valletta S, Racano C, Burelli P, Nitti D, Lise M. Number of metastatic sentinel nodes as predictor of axillary involvement in patients with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2004; 86(2): 171-179.
13. Samoilova E, Davis JT, Hinson J, Brill YM, Cibull ML, McGrath P, Romond E, Moore A, Samayoa LM. Size of sentinel node tumor deposits and extent of axillary lymph node involvement: which breast cancer patients may benefit from less aggressive axillary dissections?. *Ann Surg Oncol* 2007; 14(8): 2221-2227.
14. Rivers AK, Griffith KA, Hunt KK, Degnim AC, Sabel MS, Diehl KM, Cimmino VM, Chang AE, Lucas PC, Newman LA. Clinicopathologic features associated with having four or more metastatic axillary nodes in breast cancer patients with a positive sentinel lymph node. *Ann Surg Oncol* 2006; 13(1): 36-44.
15. Rubio IT. Positive sentinel lymph node: New controversies regarding axillary node dissection. *J Surg Oncol* 2006; 93(7): 517-518.
16. Goyal A, Douglas-Jones A, Newcombe RG, Mansel RE; ALMANAC Trialists Group. Predictors of non-sentinel lymph node metastasis in breast cancer patients. *Eur J Cancer* 2004; 40(11): 1731-1737.
17. McCarty Jr KS, Nath M. Breast (Chapter 4). In Sternberg SS (Ed.): *Histology for Pathologists*. 2nd ed., Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1997; 71-82.
18. Moore KL. *Clinically Oriented Anatomy*. 3rd ed., Baltimore, Williams & Wilkins, 1992, 45-48.
19. Kihtir S. Meme Hastalıkları, Meme Kanseri (Bölüm 3). Bilgel H (Ed.): *Genel Cerrahi*, 1. Baskı, Avrupa Tıp Kitapçılık Ltd.Şti, 2007, İstanbul, 319-332.

20. Specht MC, Fey JV, Borgen PI, Cody HS 3rd. Is the clinically positive axilla in breast cancer really a contraindication to sentinel lymph node biopsy?. *J Am Coll Surg* 2005; 200(1): 10-14.
21. Guenther JM, Hansen NM, DiFronzo LA, Giuliano AE, Collins JC, Grube BL, O'Connell TX. Axillary dissection is not required for all patients with breast cancer and positive sentinel nodes. *Arch Surg* 2003; 138(1): 52-56.
22. Schrenk P, Hatzl-Griesenhofer M, Shamiyeh A, Waynad W. Follow-up of sentinel node negative breast cancer patients without axillary lymph node dissection. *J Surg Oncol* 2001; 77(3): 165-170.
23. Reitsamer R, Peintinger F, Prokop E, Menzel C, Cimpoca W, Rettenbacher L. Sentinel lymph node biopsy alone without axillary lymph node dissection--follow up of sentinel lymph node negative breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol* 2003; 29(3): 221-223.
24. Langer I, Marti WR, Guller U, Moch H, Harder F, Oertli D, Zuber M. Axillary recurrence rate in breast cancer patients with negative sentinel lymph node (SLN) or SLN micrometastases: prospective analysis of 150 patients after SLN biopsy. *Ann Surg* 2005; 241(1): 152-158.
25. Lelievre L, Houvenaeghel G, Buttarelli M, Brenot-Rossi I, Huiart L, Tallet A, Tarpin C, Jacquemier J. Value of the sentinel lymph node procedure in patients with large size breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2007; 14(2): 621-626.
26. Sabel MS, Zhang P, Barnwell JM, Winston JS, Hurd TC, Edge SB. Accuracy of sentinel node biopsy in predicting nodal status in patients with breast carcinoma. *J Surg Oncol* 2001; 77(4): 243-246.
27. Langer I, Guller U, Berclaz G, Koechli OR, Schaer G, Fehr MK, Hess T, Oertli D, Bronz L, Schnarwyler B, Wight E, Uehlinger U, Infanger E, Burger D, Zuber M. Morbidity of sentinel lymph node biopsy (SLN) alone versus SLN and completion axillary lymph node dissection after breast cancer surgery: a prospective Swiss multicenter study on 659 patients. *Ann Surg* 2007; 245(3): 452-461.

28. Barranger E, Coutant C, Flahault A, Delpech Y, Darai E, Uzan S. An axilla scoring system to predict non-sentinel lymph node status in breast cancer patients with sentinel lymph node involvement. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 91(2): 113-119.
29. Stitzenberg KB, Meyer AA, Stern SL, Cance WG, Calvo BF, Klauber-DeMore N, Kim HJ, Sansbury L, Ollila DW. Extracapsular extension of the sentinel lymph node metastasis: a predictor of nonsentinel node tumor burden. *Ann Surg* 2003; 237(5): 607-613.
30. Schrenk P, Rehberger W, Shamiyeh A, Wayand W. Sentinel node biopsy for breast cancer: does the number of sentinel nodes removed have an impact on the accuracy of finding a positive node?. *J Surg Oncol* 2002; 80(3): 130-136.
31. Goyal A, Newcombe RG, Chhabra A, Mansel RE; ALMANAC Trialists Group. Factors affecting failed localisation and false-negative rates of sentinel node biopsy in breast cancer--results of the ALMANAC validation phase. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 99(2): 203-208.
32. Kuru B. Sentinel lenf nodu biyopsisinde metilen mavisi ile başarı oranı. *Meme Sağlığı Dergisi* 2008; 4(1): 1.
33. Tosun S, Büyüker F, Özçelik A, Yalman H, Eren DA, Baysal H. Mavi boya yöntemiyle sentinel nod biyopsisi. *Göztepe Tıp Dergisi* 2002; 17(4): 211-213.
34. Wong SL, Edwards MJ, Chao C, Tuttle TM, Noyes RD, Carlson DJ, Cerrito PB, McMasters KM. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: impact of the number of sentinel nodes removed on the false-negative rate. *J Am Coll Surg* 2001; 192(6): 684-691.
35. Gipponi M, Bassetti C, Canavese G, Catturich A, Di Somma C, Vecchio C, Nicolò G, Schenone F, Tomei D, Cafiero F. Sentinel lymph node as a new marker for therapeutic planning in breast cancer patients. *J Surg Oncol* 2004; 85(3): 102-111.
36. Aygen M, Mudun A, Cantez S, Bozfakioğlu Y, Müslümanoğlu M, Özmen V, İçgi A. Meme kanserinde aksillar sentinal lenf nodunun araştırılmasında lenfosintigrafi, mavi boya ve gama probun değerlendirilmesi. *Turkish Journal of Nuclear Medicine* 2001; 10(2): 57-66.

37. Eser M, Kaptanoğlu L, Sıkar HE, Küçük HF, Menteş CV, Tatal F, Uzun H, Kurt N. Erken evre meme kanserinde sadece mavi boya klavuzluğunda yapılan sentinel lenf nodu biyopsisinin yeri: Dr. Lütü Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3. Cerrahi Kliniği'nin geçerlilik çalışması. *Meme Sağlığı Dergisi* 2007; 3(3): 131-135.
38. Genç V, Ensari C, Şeker D, Kulaçoğlu H. Meme kanserinde sentinel lenf nodu biyopsisi. *Meme Sağlığı Dergisi* 2008; 4(1): 2.
39. Acun Z, Alıç B. Lenfatik haritalamanın cerrahi tedavideki yeri. *MN-Klinik Bilimler & Doktor* 2000; 6(5): 612-617.
40. Kamath VJ, Giuliano R, Dauway EL, Cantor A, Berman C, Ku NN, Cox CE, Reintgen DS. Characteristics of the sentinel lymph node in breast cancer predict further involvement of higher-echelon nodes in the axilla: a study to evaluate the need for complete axillary lymph node dissection. *Arch Surg* 2001; 136(6): 688-692.
41. Leidenius MH, Krogerus LA, Toivonen TS, von Smitten KA. Sentinel node biopsy is not sensible in breast cancer patients with large primary tumours. *Eur J Surg Oncol* 2005; 31(4): 364-368.
42. Mitchell ML. Frozen section diagnosis for axillary sentinel lymph nodes: the first six years. *Mod Pathol* 2005; 18(1): 58-61.
43. Jonjic N, Mustac E, Dekanic A, Marijic B, Gaspar B, Kolic I, Coklo M, Sasso F. Predicting sentinel lymph node metastases in infiltrating breast carcinoma with vascular invasion. *Int J Surg Pathol* 2006; 14(4): 306-311.
44. Cao Y, Paner GP, Rajan PB. Sentinel node status and tumor characteristics: a study of 234 invasive breast carcinomas. *Arch Pathol Lab Med* 2005; 129(1): 82-84.
45. Khalifa K, Pereira B, Thomas VA, Mokbel K. The accuracy of intraoperative frozen section analysis of the sentinel lymph nodes during breast cancer surgery. *Int J Fertil Womens Med* 2004; 49(5): 208-211.
46. Nos C, Harding-MacKean C, Fréneaux P, Trie A, Falcou MC, Sastre-Garau X, Clough KB. Prediction of tumour involvement in remaining axillary lymph nodes when the sentinel node in a woman with breast cancer contains metastases. *Br J Surg* 2003; 90(11): 1354-1360.

47. Cserni G. What is a positive sentinel lymph node in a breast cancer patient? A practical approach. *Breast* 2007; 16(2): 152-160.
48. Van Deurzen CH, Seldenrijk CA, Koelemij R, van Hillegersberg R, Hobbelink MG, van Diest PJ. The microanatomic location of metastatic breast cancer in sentinel lymph nodes predicts nonsentinel lymph node involvement. *Ann Surg Oncol* 2008; 15(5): 1309-1315.
49. Van Deurzen CH, Van Hillegersberg R, Hobbelink MG, Seldenrijk CA, Koelemij R, van Diest PJ. Predictive value of tumor load in breast cancer sentinel lymph nodes for second echelon lymph node metastases. *Cell Oncol* 2007; 29(6): 497-505.
50. Scolyer RA, Li LX, McCarthy SW, Shaw HM, Stretch JR, Sharma R, Thompson JF. Micromorphometric features of positive sentinel lymph nodes predict involvement of nonsentinel nodes in patients with melanoma. *Am J Clin Pathol* 2004; 122(4): 532-539.
51. Dewar DJ, Newell B, Green MA, Topping AP, Powell BW, Cook MG. The microanatomic location of metastatic melanoma in sentinel lymph nodes predicts nonsentinel lymph node involvement. *J Clin Oncol* 2004; 22(16): 3345-3349.
52. Govindarajan A, Ghazarian DM, McCready DR, Leong WL. Histological features of melanoma sentinel lymph node metastases associated with status of the completion lymphadenectomy and rate of subsequent relapse. *Ann Surg Oncol* 2007; 14(2): 906-912.
53. Van Der Vegt B, Doting MH, Jager PL, Wesseling J, de Vries J. Axillary recurrence after sentinel lymph node biopsy. *Eur J Surg Oncol* 2004; 30(7): 715-720.
54. Turner RR, Chu KU, Qi K, Botnick LE, Hansen NM, Glass EC, Giuliano AE. Pathologic features associated with nonsentinel lymph node metastases in patients with metastatic breast carcinoma in a sentinel lymph node. *Cancer* 2000; 89(3): 574-581.

55. Badgwell BD, Povoski SP, Abdessalam SF, Young DC, Farrar WB, Walker MJ, Yee LD, Zervos EE, Carson WE 3rd, Burak WE Jr. Patterns of recurrence after sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2003; 10(4): 376-380.
56. Heuts EM, van der Ent FW, Hulsewé KW, Heeren PA, Hoofwijk AG. Incidence of axillary recurrence in 344 sentinel node negative breast cancer patients after intermediate follow-up. A prospective study into the accuracy of sentinel node biopsy in breast cancer patients. *Acta Chir Belg* 2007; 107(3): 279-283.
57. Palamba HW, Rombouts MC, Ruers TJ, Klinkenbijl JH, Wobbes T. Extranodal extension of axillary metastasis of invasive breast carcinoma as a possible predictor for the total number of positive lymph nodes. *Eur J Surg Oncol* 2001; 27(8): 719-722.
58. Schüle J, Frisell J, Ingvar C, Bergkvist L. Sentinel node biopsy for breast cancer larger than 3 cm in diameter. *Br J Surg* 2007; 94(8): 948-951.
59. Torrença H, Fabry H, van der Sijp JR, van Diest PJ, Pijpers R, Meijer S. Omitting axillary lymph node dissection in sentinel node negative breast cancer patients is safe: a long term follow-up analysis. *J Surg Oncol* 2004; 88(1): 4-8.
60. Demirbaş S, İnce M, Baloğlu H, Çelenk T. Kolorektal kanserli hastalarda sentinel lenf nodu çalışması yapılmalı mıdır?. *The Turkish Journal of Gastroenterology* 2004; 15(1): 39-44.
61. Bulak H, Eroğlu E, Kalaycı M, Üstün İ, Türkmen M, Eraslan H, Uysal B, Köse G, Oral S. Meme kanserinde lenfatik haritalama ve sentinel lenfadenektomi. *Türkiye Klinikleri Cerrahi Dergisi* 1999; 4(4): 250-255.
62. Gürleyik G, Gürleyik E, Küçükercan D, Ünalmışer S. İnvazif meme kanserli olgularda sentinel lenf nodu biopsisi. *Ulusal Cerrahi Dergisi* 2000; 16(4): 212-216.
63. Aktekin A, Güneş P, Sağlam A. Meme karsinomlu ve sentinel lenf nodu tutulumu olan hastalarda sentinel olmayan lenf nodu tutulumunu etkileyen faktörler. *Meme Sağlığı Dergisi* 2008; 4(1): 34-37.

64. Schrenk P, Konstantiniuk P, Wölfl S, Bogner S, Haid A, Nemes C, Jagoutz-Herzlinger M, Redtenbacher S. Prediction of non-sentinel lymph node status in breast cancer with a micrometastatic sentinel node. *Br J Surg* 2005; 92(6): 707-713.
65. Fleming FJ, Kavanagh D, Crotty TB, Quinn CM, McDermott EW, O'Higgins N, Hill AD. Factors affecting metastases to non-sentinel lymph nodes in breast cancer. *J Clin Pathol* 2004; 57(1): 73-76.
66. Tan YY, Wu CT, Fan YG, Hwang S, Ewing C, Lane K, Esserman L, Lu Y, Treseler P, Morita E, Leong SP. Primary tumor characteristics predict sentinel lymph node macrometastasis in breast cancer. *Breast J* 2005; 11(5): 338-343.
67. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrada S, Galimberti V, Intra M, Veronesi P, Maisonneuve P, Gatti G, Mazzarol G, De Cicco C, Manfredi G, Fernández JR. Sentinel-lymph-node biopsy as a staging procedure in breast cancer: update of a randomised controlled study. *Lancet Oncol* 2006; 7(12): 983-990.
68. Chen M, Palleschi S, Khoynenezhad A, Gecelter G, Marini CP, Simms HH. Role of primary breast cancer characteristics in predicting positive sentinel lymph node biopsy results: a multivariate analysis. *Arch Surg* 2002; 137(5): 606-610.
69. Dabbs DJ, Fung M, Landsittel D, McManus K, Johnson R. Sentinel lymph node micrometastasis as a predictor of axillary tumor burden. *Breast J* 2004; 10(2): 101-105.
70. Bolster MJ, Peer PG, Bult P, Thunnissen FB, Schapers RF, Meijer JW, Strobbe LJ, van Berlo CL, Klinkenbijl JH, Beex LV, Wobbes T, Tjan-Heijnen VC. Risk factors for non-sentinel lymph node metastases in patients with breast cancer. The outcome of a multi-institutional study. *Ann Surg Oncol* 2007; 14(1): 181-189.
71. Sabel MS, Griffith K, Sondak VK, Lowe L, Schwartz JL, Cimmino VM, Chang AE, Rees RS, Bradford CR, Johnson TM. Predictors of nonsentinel lymph node positivity in patients with a positive sentinel node for melanoma. *J Am Coll Surg* 2005; 201(1): 37-47.

72. Cochran AJ, Wen DR, Huang RR, Wang HJ, Elashoff R, Morton DL. Prediction of metastatic melanoma in nonsentinel nodes and clinical outcome based on the primary melanoma and the sentinel node. *Mod Pathol* 2004; 17(7): 747-755.
73. Wagner JD, Gordon MS, Chuang TY, Coleman JJ 3rd, Hayes JT, Jung SH, Love C. Predicting sentinel and residual lymph node basin disease after sentinel lymph node biopsy for melanoma. *Cancer* 2000; 89(2): 453-462.
74. Murray CA, Leong WL, McCreedy DR, Ghazarian DM. Histopathological patterns of melanoma metastases in sentinel lymph nodes. *J Clin Pathol* 2004; 57(1): 64-67.
75. Starz H, Balda BR, Krämer KU, Büchels H, Wang H. A micromorphometry-based concept for routine classification of sentinel lymph node metastases and its clinical relevance for patients with melanoma. *Cancer* 2001; 91(11): 2110-2121.
76. Viale G, Maiorano E, Prunerì G, Mastropasqua MG, Valentini S, Galimberti V, Zurrida S, Maisonneuve P, Paganelli G, Mazzarol G. Predicting the risk for additional axillary metastases in patients with breast carcinoma and positive sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg* 2005; 241(2): 319-325.
77. Den Bakker MA, Van Weeszenberg A, de Kanter AY, Beverdam FH, Pritchard C, Van Der Kwast TH, Menke-Pluymers M. Non-sentinel lymph node involvement in patients with breast cancer and sentinel node micrometastasis; too early to abandon axillary clearance. *J Clin Pathol* 2002; 55(12): 932-935.
78. Farshid G, Pradhan M, Kollias J, Gill PG. A decision aid for predicting non-sentinel node involvement in women with breast cancer and at least one positive sentinel node. *Breast* 2004; 13(6): 494-501.
79. Chu KU, Turner RR, Hansen NM, Brennan MB, Giuliano AE. Sentinel node metastasis in patients with breast carcinoma accurately predicts immunohistochemically detectable nonsentinel node metastasis. *Ann Surg Oncol* 1999; 6(8): 756-761.

80. Travagli JP, Atallah D, Mathieu MC, Rochard F, Camatte S, Lumbroso J, Garbay JR, Rouzier R. Sentinel lymphadenectomy without systematic axillary dissection in breast cancer patients: predictors of non-sentinel lymph node metastasis. *Eur J Surg Oncol* 2003; 29(4): 403-406.
81. Degnim AC, Griffith KA, Sabel MS, Hayes DF, Cimmino VM, Diehl KM, Lucas PC, Snyder ML, Chang AE, Newman LA. Clinicopathologic features of metastasis in nonsentinel lymph nodes of breast carcinoma patients. *Cancer* 2003; 98(11): 2307-2315.
82. Chung MH, Ye W, Giuliano AE. Role for sentinel lymph node dissection in the management of large (> or = 5 cm) invasive breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2001; 8(9): 688-692.
83. Changsri C, Prakash S, Sandweiss L, Bose S. Prediction of additional axillary metastasis of breast cancer following sentinel lymph node surgery. *Breast J* 2004; 10(5): 392-397.
84. Bedrosian I, Reynolds C, Mick R, Callans LS, Grant CS, Donohue JH, Farley DR, Heller R, Conant E, Orel SG, Lawton T, Fraker DL, Czerniecki BJ. Accuracy of sentinel lymph node biopsy in patients with large primary breast tumors. *Cancer* 2000; 88(11): 2540-2545.
85. Chu KU, Turner RR, Hansen NM, Brennan MB, Bilchik A, Giuliano AE. Do all patients with sentinel node metastasis from breast carcinoma need complete axillary node dissection?. *Ann Surg* 1999; 229(4): 536-541.
86. Trentini F, Saint-Aubert B, Quenet F, Gutowski M, Bibeau F, Simony-Lafontaine J, Chateau MC, Pourquier D, Eslimani M, Delfour C, Gourgou S, Thezenas S, Rouanet P. Positive sentinel node biopsy in breast cancer: is axillary surgery necessary in all cases?. *Bull Cancer* 2007; 94(7): 700-704.
87. Houvenaeghel G, Nos C, Mignotte H, Classe JM, Giard S, Rouanet P, Lorca FP, Jacquemier J, Bardou VJ; Groupe des Chirurgiens de la Federation des Centres de Lutte Contre le Cancer. Micrometastases in sentinel lymph node in a multicentric study: predictive factors of nonsentinel lymph node involvement--Groupe des Chirurgiens de la Federation des Centres de Lutte Contre le Cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24(12): 1814-1822.

88. Cserni G. Sentinel lymph-node biopsy-based prediction of further breast cancer metastases in the axilla. *Eur J Surg Oncol* 2001; 27(6): 532-538.
89. Weaver DL. Sentinel lymph nodes and breast carcinoma: which micrometastases are clinically significant?. *Am J Surg Pathol* 2003; 27(6): 842-845.
90. Mignotte H, Treilleux I, Faure C, Nessah K, Bremond A. Axillary lymph-node dissection for positive sentinel nodes in breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol* 2002; 28(6): 623-626.
91. Hwang RF, Krishnamurthy S, Hunt KK, Mirza N, Ames FC, Feig B, Kuerer HM, Singletary SE, Babiera G, Meric F, Akins JS, Neely J, Ross MI. Clinicopathologic factors predicting involvement of nonsentinel axillary nodes in women with breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2003; 10(3): 248-254.
92. Calhoun KE, Hansen NM, Turner RR, Giuliano AE. Nonsentinel node metastases in breast cancer patients with isolated tumor cells in the sentinel node: implications for completion axillary node dissection. *Am J Surg* 2005; 190(4): 588-591.
93. Carcoforo P, Bergossi L, Basaglia E, Soliani G, Querzoli P, Zambrini E, Pozza E, Feggi L. Prognostic and therapeutic impact of sentinel node micrometastasis in patients with invasive breast cancer. *Tumori* 2002; 88(3): 4-5.
94. Imoto S, Ochiai A, Okumura C, Wada N, Hasebe T. Impact of isolated tumor cells in sentinel lymph nodes detected by immunohistochemical staining. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32(10): 1175-1179.
95. Li J, Rudas M, Kemmner W, Warnick P, Fischer J, Gnant M, Schlag PM, Bembenek A. The location of small tumor deposits in the SLN predicts Non-SLN macrometastases in breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34(8): 857-862.
96. Cserni G, Gregori D, Merletti F, Sapino A, Mano MP, Ponti A, Sandrucci S, Baltás B, Bussolati G. Meta-analysis of non-sentinel node metastases associated with micrometastatic sentinel nodes in breast cancer. *Br J Surg* 2004; 91(10): 1245-1252.

97. Amin BD, Hoda SA. Minimal metastatic disease in sentinel lymph nodes in breast carcinoma: some modest proposals to refine criteria for "isolated tumor cells". *Adv Anat Pathol* 2006; 13(4): 185-189.
98. Grube BJ, Hansen NM, Ye X, Giuliano AE. Tumor characteristics predictive of sentinel node metastases in 105 consecutive patients with invasive lobular carcinoma. *Am J Surg* 2002; 184(4): 372-376.
99. Hwang RF, Gonzalez-Angulo AM, Yi M, Buchholz TA, Meric-Bernstam F, Kuerer HM, Babiera GV, Tereffe W, Liu DD, Hunt KK. Low locoregional failure rates in selected breast cancer patients with tumor-positive sentinel lymph nodes who do not undergo completion axillary dissection. *Cancer* 2007; 110(4): 723-730.
100. Di Tommaso L, Arizzi C, Rahal D, Destro A, Roncalli M, Alloisio M, Orefice S, Rubino A, Morengi E, Masci G, Santoro A, Del Prato I, Sacco R. Anatomic location of breast cancer micrometastasis in sentinel lymph node predicts axillary status. *Ann Surg* 2006; 243(5): 706-707.
101. Chagpar AB, Scoggins CR, Martin RC 2nd, Carlson DJ, Laidley AL, El-Eid SE, McGlothlin TQ, McMasters KM; University of Louisville Breast Sentinel Lymph Node Study. Prediction of sentinel lymph node-only disease in women with invasive breast cancer. *Am J Surg* 2006; 192(6): 882-887.
102. Bauerfeind IG, Kahlert S, Himsel I, Sorokina Y, Ruehl IM, Lebeau A, Linke R, Untch M, Friese K. The risk of non-sentinel metastases in primary breast cancer. *Anticancer Res* 2007; 27(4A): 1929-1932.
103. Saidi RF, Dudrick PS, Remine SG, Mittal VK. Nonsentinel lymph node status after positive sentinel lymph node biopsy in early breast cancer. *Am Surg* 2004; 70(2): 101-105.
104. Kebudi A, İşgör A, Atay M, Yetkin G, Yazıcı D, Yıldız Aa. İnvazif meme kanserinde sentinel lenf nodu biopsisinin değeri. *Ulusal Cerrahi Dergisi* 2002; 18(1): 19-23.

105. Wong SL, Chao C, Edwards MJ, Carlson DJ, Laidley A, Noyes RD, McGlothlin T, Ley PB, Tuttle T, Schadt M, Pennington R, Legenza M, Morgan J, McMasters KM; University of Louisville Breast Cancer Study Group. Frequency of sentinel lymph node metastases in patients with favorable breast cancer histologic subtypes. *Am J Surg* 2002; 184(6): 492-498.
106. Moran CJ, Kell MR, Flanagan FL, Kennedy M, Gorey TF, Kerin MJ. Role of sentinel lymph node biopsy in high-risk ductal carcinoma in situ patients. *Am J Surg* 2007; 194(2): 172-175.
107. Tan JC, McCready DR, Easson AM, Leong WL. Role of sentinel lymph node biopsy in ductal carcinoma-in-situ treated by mastectomy. *Ann Surg Oncol* 2007; 14(2): 638-645.
108. Cserni G. Axillary sentinel lymph node micrometastases with extracapsular extension: a distinct pattern of breast cancer metastasis?. *J Clin Pathol* 2008; 61(1): 115-118.
109. Cho J, Han W, Lee JW, Ko E, Kang SY, Jung SY, Kim EK, Moon WK, Cho N, Park IA, Chung JK, Hwang KT, Kim SW, Noh DY. A scoring system to predict nonsentinel lymph node status in breast cancer patients with metastatic sentinel lymph nodes: a comparison with other scoring systems. *Ann Surg Oncol* 2008; 15(8): 2278-2286.
110. Unal B, Gur AS, Kayiran O, Johnson R, Ahrendt G, Bonaventura M, Soran A. Models for predicting non-sentinel lymph node positivity in sentinel node positive breast cancer: the importance of scoring system. *Int J Clin Pract* 2008; 62(11): 1785-1791.