



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**SENTİNEL LENF NODU METASTAZI TESPİT EDİLEN MEME
KANSERLİ OLGULARIN AKSİLLER DİSEKSİYON
SORGULAMASINDA NOMOGRAMIN DEĞERİ**

Dr. Ümit İlker GÜNEYTEPE

UZMANLIK TEZİ

BURSA - 2008



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**SENTİNEL LENF NODU METASTAZI TESPİT EDİLEN MEME
KANSERLİ OLGULARIN AKSİLLER DİSEKSİYON
SORGULAMASINDA NOMOGRAMIN DEĞERİ**

Dr. Ümit İlker GÜNEYTEPE

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Şehsuvar GÖKGÖZ

BURSA - 2008

İÇİNDEKİLER

TÜRKÇE ÖZET.....	ii
İNGİLİZCE ÖZET.....	iii-iv
GİRİŞ.....	1 - 9
GEREÇ VE YÖNTEM.....	10 -13
BULGULAR.....	14 - 19
TARTIŞMA VE SONUÇ.....	20 - 27
KAYNAKLAR.....	28 - 32
TEŞEKKÜR.....	33
ÖZGEÇMİŞ.....	34

ÖZET

Meme kanseri olup sentinel lenf nodu (SLN) metastazı tespit edilen hastalar için, aksiller lenf nodu diseksiyonu (ALND) standart bir tedavi yöntemi olmasına rağmen, vakaların % 40 - 60' ında sentinel dışı lenf nodu (nSLN) metastazı saptanmamaktadır. Bu çalışmanın amacı aksillada SLN dışı metastaz riskini, dolayısı ile ALND' a ihtiyaç olup olmadığını sorgulayan Memorial Sloan - Kettering Cancer Center (MSKCC) nomogramının geçerliliğini göstermektir. Aralık 2004 – Mayıs 2008 tarihleri arasında meme kanseri tanısı ile SLN biyopsisi uygulanan, SLN' si pozitif olup, ALND yapılan 53 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların nSLN metastaz riskinin hesaplanması için MSKCC tarafından geliştirilen 8 değişkenin yer aldığı on-line nomogram kullanıldı. Nomogramın geçerliliğini gösterebilmek için nSLN metastaz riski Receiver Operating Characteristics Curve (ROC) eğrisine ve lojistik regresyon analizine tabii tutuldu. ROC eğrisi altında kalan alan (AUC) 0.79 ($p < 0.001$) olarak tespit edildi. AUC değeri 0.7 – 0.8 arasında kabul edilebilir bir ayırım sağlarken, 0.8' in üzerindeki değerler iyi bir ayırım sağlar. Çalışmadaki gerçek nSLN pozitiflik olasılığı ile nomogramda öngörülen nSLN pozitifliği olasılığı lojistik regresyon analizi ile karşılaştırıldığında nomogramın nSLN pozitifliğine etki eden bağımsız bir risk faktörü olduğu belirlenmiştir [odds ratio (OR): 1.118, ($p = 0.004$)]. Nomogramda öngörülen risk yüzdelere göre hastalar 10 gruba bölündüğünde, her bir risk grubu için öngörülen nSLN metastaz olasılığı, gözlemlenen nSLN metastazı olasılığı ile korelasyon gösterdi [$r: 0.754$, ($p < 0.001$)]. Bu çalışma MSKCC meme kanseri nomogramının geçerliliğini desteklemektedir. Nomogram bireylerin nSLN metastaz riskini tahmin etmede ve ALND uygulamasına karar vermede hastalara ve doktorlara anlamlı bir öngörü sunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Sentinel nod, nomogram, meme kanseri, aksiller lenf nodu diseksiyonu.

SUMMARY

THE SIGNIFICANCE OF NOMOGRAM IN DECISION MAKING REGARDING AXILLARY DISSECTION OF BREAST CANCER CASES WITH SENTINEL LYMPH NODE METASTASES

Although axillary lymph node dissection (ALND) is the standard method of therapy for breast cancer patients with sentinel lymph node (SLN) metastases, non sentinel lymph node (nSLN) metastases can not be detected in 40% to 60% of cases. The aim of this study is to show nSLN metastasis risk in axilla and hence, to show the validity of Memorial Sloan – Kettering Cancer Center (MSKCC) nomogram, which questions whether ALND is necessary. 53 patients in whom SLN biopsy was performed with the diagnosis of breast cancer and in whom ALND was performed as their SLN was positive were included in our study between December 2004 and May 2008. On-line nomogram with 8 variables developed by MSKCC was used in order to calculate the risk of nSLN metastasis of patients. Receiver Operating Characteristics Curve (ROC) and logistic regression analysis was performed on nSLN metastasis risk to validate the accuracy of the nomogram. The area under the ROC curve (AUC) was determined to be 0.79 ($p < 0.001$). AUC values of 0.7 to 0.8 represent reasonable discrimination whereas AUC values exceeding 0.8 represent good discrimination. When the nomogram predicted probability and the actual probability of nSLN involvement in the study was compared using logistic regression analysis, it was determined that nomogram was an independent risk factor affecting nSLN positiveness. When the patients were divided into 10 groups by nomogram predicted percentage risk, predicted probability and observed probability of nSLN metastases for each risk group was correlated [$r: 0.754, (p < 0.001)$]. This study supports the validity of MSKCC breast cancer nomogram. Nomogram

provides significant prediction for doctors and patients in estimating an individual' s risk of nSLN metastasis and in decision making regarding ALND.

Keywords; Sentinel node, nomogram, breast cancer, axillary lymph node dissection.

GİRİŞ

Meme kanseri halen dünyadaki en yaygın kanserlerden biridir ve cerrahi yaklaşım tedavinin temel taşıını oluşturmaktadır (1).

19.yy' in sonlarına doğru W.S. Halsted meme kanserini lokal – bölgesel bir hastalık kabul etmiş ve aksiller lenf nodu diseksiyonunu (ALND) radikal mastektominin bir parçası olarak göstermiştir (2). 1930' lu yıllarda Londra' da D.H.Patey ve R.S.Handley, "Majör pektoral kas tümör tarafından istila edilmedikçe çıkarılmamalı " tezini ortaya atmış ve modifiye radikal mastektomi tekniğini geliştirmiştir. Böylece radikal mastektominin neden olduğu büyük deformitelerin kısmen de önüne geçilmiştir. 1970' li yıllarda Pittsburg' dan B.Fisher meme kanserinin sistemik bir hastalık olduğunu ve sistemik tedavilerin uygulanması gerektiğini belirtmiştir. Böylece meme kanserinin cerrahi tedavisinde aksillaya bakış açısı da değişmiştir. Aksillanın invazif meme kanserinin prognozunu gösteren en önemli indikatör olduğu ve bunun uygulanacak adjuvan tedavilerin belirlenmesinde önemli bir rol aldığı kabul edilmiştir (3).

Son yıllarda meme koruyucu ameliyatlara yönelinmiştir. Yirmi yıldan fazla takip süresi olan çalışmalar sonucunda meme koruyucu cerrahinin mastektomiye eşdeğer sağ kalım sağladığı gösterilmiştir (4). Yüzyılın son çeyreğinde tarama mamografisinin ve gelişmiş tanı yöntemlerinin kullanılmasıyla meme kanserine % 50 oranında erken aşamada tanı konulmaktadır. Erken evre meme kanserinde aksiller tutulumun sık olmaması nedeniyle ALND' nun amaçları ve tekniğin genişliği sorgulanmaya başlanmıştır. "American Joint Committee on Cancer – AJCC " ye göre Evre I ve II kanserlerde aksiller metastaz oranı %4 - %37 kadardır. Sonuçta terapötik kazanç olmadan %63 - %96 oranındaki hastaya ALND uygulanmıştır diyebiliriz (5). Pijpers ve ark. (6) T1/T2 tümörü olan hastaların yaklaşık olarak % 70' inde ALND' nu sonrası histopatolojik incelemenin negatif olduğunu saptamışlardır.

Aksillaya yaklaşımda halen en önemli soru ALND' nun sağ kalım üzerine olumlu etkisi olup olmadığıdır. Genel olarak aksillaya yaklaşımın, özellikle de aksillası klinik olarak negatif olan hastalarda, sağ kalım üzerine belirgin bir etkisi olmadığı düşünülmektedir (7). Orr' un (8) yaptığı bir metaanaliz çalışmasında 6 çalışmaya ait yaklaşık 3000 hastanın verileri incelenmiş ve profilaktik ALND' nun % 5 dolayında sağ kalım avantajı sağladığı gösterilmiştir. Ancak bu heterojen analizde incelenen 6 çalışmanın birbirinden farklı yöntem ve hasta örneklem özelliklerine sahip olması bu metaanalizin bilimsel değerini azaltmaktadır. Bu metaanalize alınan çalışmalardan ALND lehine sağ kalım avantajı olduğunu gösteren bir çalışmanın 15 yıllık son analizinde bu sağ kalım avantajının ortadan kalktığının ortaya konmuş olması (9) ve nihayet kanıt seviyesi yüksek iki yeni çalışmanın (her ikisinde ALND' nun sağ kalım avantajı sağlamadığını gösterdi) yakın zamanda yayınlanmış olması (10,11) artık bu metaanalizin geçerli olmadığını göstermektedir. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B - 04 çalışmasında klinik olarak aksilla negatif hastalarda 25 yıllık takip sonucunda radikal mastektominin (RM; dolayısı ile internal mameryen ve aksiller lenf nodlarının diseke edilmelerinin) total mastektomiye (TM) göre bir sağkalım avantajı sağlamadığı gösterildi (12). Yine Veronesi ve ark. (13) 30 yıllık takip sonucunda internal mameryen lenf nodlarının diseksiyonunun hastalara sağ kalım avantajı sağlamadığını gösterdi.

ALND' nun lenfödem, omuz hareket kısıtlılığı, duyu kaybı gibi önemli komplikasyonlarının olması ve klinik olarak aksillası negatif olan hastaların ancak % 30 - 40 kadarında aksillada metastaz saptanması, bu cerrahi yöntemin uzun süreden beri sorgulanmasına neden olmuştur (12). Bu konuda dikkat edilmesi gereken bir diğer bulgu ise sistemik tedavinin lokorejyonel kontrole anlamlı olarak katkı sağlıyor olmasıdır.

Aksiller lenf nodu diseksiyonu temiz yara olarak kabul edilmektedir. Ancak bazı çalışmalarda sıklığı % 19' a ulaşan ve nedeni açıklanamayan infeksiyon oranı bildirilmektedir (14). Mastektominin rutin olarak uygulandığı dönemlerde meme kanserinin en majör morbiditesi memenin total kaybı

olduğu için ALND' na bağlı olarak ortaya çıkan problemlere dikkat edilmezdi. Oysa meme koruyucu cerrahi sonrası hem erken, hem de geç dönem morbiditenin en önemli nedeni ALND' dur. Hastaların % 50 – 70' inde ALND' nuna bağlı değişik şiddette şikayetlerin olacağı tahmin edilmektedir. Bunlar arasında omuz hareketlerinde kısıtlılık (% 4 – 45), kolda ödem (% 6 – 49), ağrı (% 16 – 56), hissizlik – karıncalanma hissi (% 7 – 75) ve güçsüzlük (% 19 – 35) sayılabilir (15). ALND sonrası uzun dönem sekeller arasında hayat kalitesini en fazla bozan kol lenfödemidir. Lenfödem gelişme riski yaşam boyu sürmekte olup, takip süresi arttıkça toplam insidans da artmaktadır. Meriç ve ark. (16) lenfödemin ortalama 17 ayda (1 – 109 ay) ortaya çıktığını saptamışlardır. Lenfödemin gelişmesini etkileyebilecek birçok risk faktörü bildirilmektedir. Bunlar içinde başlıcaları aksiller diseksiyon yapılıp yapılmaması ve genişliği, çıkarılan lenf nodu sayısı, vücut kitle endeksi, kolda enfeksiyon öyküsü, tümörün çapı, postoperatif radyoterapi öyküsüdür (17).

Sentinel lenf nodu (SLN) biyopsisi gibi daha konservatif girişimlerden sonra bu tip ciddi komplikasyonlar görülmemekte veya çok daha nadir ortaya çıkmaktadır. SLN biyopsisinden sonra kolda hissizlik, ağrı, lenf ödem ve omuz eklemine hareket kısıtlılığı gibi şikayetlerin gelişim riskinin daha az olduğu gösterilmiştir ve hastaların günlük hayata uyumu daha kolay olmaktadır (15,18). Lenf ödem sıklığının SLN biyopsisinde, aksiller diseksiyona göre 5 – 7 kat daha düşük olduğu bildirilmiştir (19,20).

Sentinel Lenf Nodülü Biyopsisi

SLN biyopsisi aksiller tutulum ve prognoz hakkında bilgi veren bir yöntemdir. SLN primer tümör bölgesindeki lenfatik drenajı alan ilk lenf nodülü olarak tanımlanır. Tümörden lenfatik yayılım olduğu zaman ilk olarak bu lenf nodülünün tutulacağı kabul edilir. SLN' nda metastatik tutulumun olmaması durumunda teorik olarak, aksillada bulunan ve sentinel olmayan lenf nodülleri (nSLN) olarak adlandırılan diğer lenf nodüllerinde de metastazın olmayacağı

düşünülmektedir (21). Günümüzde meme, malign melanom, tiroid, kolorektal, mide gibi solid tümörlerde SLN biyopsisi yapılmaktadır.

Kett 1970 yılında kontrast maddenin memede drene olduğu ilk lenf nodülünü göstermiştir. Günümüzde kullanılan SLN terimi ilk kez Cabanas tarafından 1977 yılında penil karsinomlarda yaptığı çalışmalarda tanımlanmıştır. 1992' de ilk olarak malign melanomlu hastalarda Morton mavi boya kullanarak lenfatik haritalama yapmıştır. Meme kanserinde SLN biopsisinin ilk yayınlandığı çalışma 1993 yılında Krag ve ark. (22) tarafından yapılmıştır. Bu araştırmacılar tümör çevresine Tc 99m ile işaretli filtre edilmemiş sülfür kolloid enjeksiyonu yaparak 22 hastanın 18' inde sentinel lenf nodülünü bulmuşlardır. Meme kanserinde SLN biyopsisinde ilk kez mavi boya yönteminin kullanıldığı çalışma 1994 yılında John Wayne Enstitüsü'nden Giuliano ve ark. (23) tarafından yayınlanmıştır. Albertini ve ark. (24) 62 hastalık bir çalışmada mavi boya ve radyoaktif madde tekniklerini birarada kullanmışlardır.

Aksillada sentinel lenf nodülü biyopsisi için kullanılan yöntemler

SLN' yi belirlemek için bu güne kadar mavi boya, lenfosintigrafi ve gama prob yöntemleri geliştirilmiştir. Yapılan çalışmalar bu yöntemlerin bir arada uygulandığında, tek tek uygulanmasına nazaran çok daha başarılı sonuçlar elde edildiğini göstermiştir (25).

Lenfosintigrafi ve gama prob

İlk kez 1953 yılında, Sherman ve Ter-Pogossian' ın nükleer tıp yöntemleri ile lenfatik sistemi göstermelerinden bu yana lenfosintigrafi giderek gelişmiş ve lenfatik akımı görüntülemek, lenfatik sistemi etkileyen lenf nodülü metastazlarını ve diğer patolojik durumları saptamak için kullanılan klinik bir yöntem haline gelmiştir.

Radyoaktif madde spesifik organı çevreleyen dokuya veya ekstrasellüler alanına enjekte edilir. Görüntüleme zamanı; kullanılan radyofarmasötüğün cinsine, çalışmanın endikasyonuna ve beklenen lenfatik drenaj yönüne göre değişir. Lenfosintigrafide erken dinamik görüntüler lenfatiklerde radyonüklid hareketini, geç statik görüntüler ise lenf nodüllerini gösterir.

Lenfosintigrafi lenfatik drenaj yönündeki bütün lenf nodüllerini gösterdiği gibi, normal akımda tıkanıklık varsa ters akım ile alternatif lenf nodüllerini de görünür hale getirebilir. Klasik lenfosintigrafide kullanılan ajanlar; Teknesyum – 99m (Tc - 99m) ile işaretli insan serum albümini nanokolloid ile Tc – 99m sülfür kolloiddir. Bu maddeler subdermal veya intradermal olarak enjekte edildiklerinde lenf damarları boyunca, damarların endotelial filamentleri yardımıyla ilerleyerek lenf bezine ulaşırlar. Burada bulunan makrofajlar veya lenfositler tarafından fagosite edilerek lenf bezinin görülür hale gelmesini sağlarlar. Bu maddelerin partikül çapları çok büyük olmadığından bir kısmı bu lenf bezini geçerek sonraki lenf bezlerini de görünür hale getirirler. SLN' de kullanılacak radyofarmasötik maddenin bazı özellikleri olması gerekir. Radyofarmasötik madde kolay hazırlanabilmeli, düşük maliyetli olmalı, lenf bezinde yüksek oranda tutulmalı, lenfatiklerden hızlı taşınmalıdır. Bu özellikler kullanılacak maddenin çapı ile yakın ilişki gösterir. Partikül çapı küçüldükçe lenf bezleri daha hızlı ve çok sayıda görülür. Partikül çapı arttıkça lenf bezinin görülme zamanı uzar ve sayısı azalır. Lenfosintigrafi için uygun partikül çapı 100-200 nm' dir.

SLN tespiti için ideal kabul edilen enjeksiyon tekniği yoktur. En çok kullanılan subdermal ve peritümöral teknikler olmasına rağmen, intradermal, subareolar, intratümöral ve perareolar enjeksiyon teknikleri de uygulanmaktadır (26,27).

Görüntüleme yapılması için hastaya gama kamera görüntüleme yatağında supin pozisyonda ve ipsilateral kol başın altında olacak şekilde pozisyon verilir. Radyokolloid enjeksiyonun yapılacağı bölge steril hale getirilir. Hazırlanan radyofarmasötik madde intraparankimal veya subdermal

teknikle enjekte edilir. Enjeksiyon ile eş zamanlı olarak 20-30 sn intervallerle 30-45 dk'lık dinamik çekim yapılır. Dinamik lenfosintigrafi lenf nodüllerinin lokalizasyonunu kronolojik sırada gösterir. Erken görüntüler, sentinel nodüle uzanan lenfatik kanalı ve birden fazla sayıdaki SLN'yi saptamada yardımcı olur. Dinamik çekimi takiben ön ve yan projeksiyonlarda iki statik görüntü alınarak sentinel lenf nodülünün tam lokalizasyonu belirlenir. Subdermal enjeksiyon yöntemiyle SLN daha hızlı görünür hale gelirken, peritümöral görüntüleme için ortalama iki saat süre geçmesi gerekmektedir. Eğer iki saatte lenf nodülü görülmezse yeterli vakit varsa 18 saate kadar görüntü alınması gerekebilir. Saptanan lenf nodülü cilt üzerinde silinmez kalem ile işaretlenerek ameliyathaneye gönderilir.

Gama prob; ucunda yüzeye çarpan gama fotonları algılayacak bir dedektör bulunan, elle tutularak kullanılan bir cihazdır. Sentinel lenf nodüllerini saptamada kullanılan çeşitli firmaların ürettiği gama problemler mevcuttur; Europrobe (Surgical Probe Europrobe System, Strasburg, France), Navigator (USSC, Norwalk, CT), Neoprobe (Neoprobe, Dublin, Oh), C-Trak (CareWise Medical, MA). Gama prob ile intraoperatif sentinel lenf bezi lokalizasyonu, radyofarmasötik enjeksiyonundan sonraki 2 - 18 saat içinde yapılabilir. Operasyonda hasta uyutulduktan sonra, gama prob aksiller bölgeye tutularak veya ameliyat öncesi lenfosintigrafi ile işaretlenen yerlerden radyoaktivite sayımları alınarak, en yüksek aktivite olan yerden aksiller insizyon yapılır. Steril kılıf içerisine konulan gama prob yardımı ile aksiller yatakta en yüksek aktivite veren yöne doğru diseksiyon yapılır. Bu sırada probu radyofarmasötik madde enjeksiyonu yapılan bölgeye doğru tutmamak gerekir, yansıma sonucunda yanlış yüksek aktivite alınabilir. En yüksek sayım alınan nodül sentinel lenf nodülüdür. Bu nodülden en az on saniye süre ile radyoaktivite sayımı toplanır. Kullanılan radyoaktif maddeler farklı olduğundan prob kullanımında SLN için bir konsensus bulunmamaktadır. Gama prob kullanımı hem cerrahinin süresini hem de insizyonun kısa olmasını sağlar (27).

Mavi boya tekniği

Mavi boya tekniği için dünyada en çok % 1' lik lymphazurine (izosulfan mavisini) kullanılmasına rağmen, Simmons ve ark. (28) sentinel lenf nodülünü bulmada izosulfan mavisine göre daha düşük molekül ağırlıklı olan % 1' lik metilen mavisinin, izosulfan mavisini ile aynı başarıyı sağladığını göstermişlerdir.

3 – 5 ml mavi boya tümör etrafındaki meme parankimine, eksizyonel biyopsi yapılan hastalarda kavite duvarlarına enjekte edilir. Bass ve ark. (29) enjeksiyon sonrası yapılan masajın mavi boyayla SLN saptama oranını % 73.0' dan % 88.3' e çıkardığını göstermişlerdir. Masaj tümörden aksillaya doğru yapılır. Masaj süresi tümörün aksillaya yakınlığına göre 5 - 10 dakika arasında değişmektedir. Masaj sonrasında aksiller kıl çizgisinin 1 cm altından yaklaşık 2 - 3 cm' lik bir insizyon yapılır. Klavipektoral fasya geçilerek mavi ile boyanan lenfatik kanal takip edilerek SLN bulunmaya çalışılır, mavi ile boyalı lenf kanalının kesilmemesine zen göstermelidir. Bazı durumlarda lenf nodülüne geçişi tümör hücrelerinin tıkaması sonucu, lenf bezi mavi ile boyanmayabilir. Böyle bir durumda lenf nodülüne gelen mavi boyalı kanalın varlığında, o lenf nodülü SLN olarak kabul edilebilir. Bazı hastalarda birden fazla SLN bulunabileceğinden birinci SLN çıkarıldıktan sonra başka nodüller araştırılmalıdır. Nadir de olsa boyaya karşı alerjik reaksiyon bildirilmiştir. Ayrıca idrar boyaması ve ciltte tatuaj oluşması gibi yan etkileri mevcuttur.

SLN biyopsisinin geçerliliği çeşitli çalışmalarda doğrulanmış, (24,30 - 33) ve bölgesel lenf nodu tutulumunu doğru bir şekilde değerlendirdiği bulunmuştur. Veronisi ve ark. (34) SLN biyopsisi sonrası biyopsi sonucu ne olursa olsun ALND yapılan grup ile, biyopsi sonucuna göre (SLN biyopsisi pozitif ise) ALND veya (SLN negatif ise) ileri diseksiyon yapılmayan grup (sadece SLN biyopsisi) arasında sağkalım farkı olmadığını göstermiştir. SLN biyopsisi histopatolojik olarak negatif olanlarda, "gözden kaçırılmış" aksiller hastalık riski oldukça azdır (35). Bu yüzden aksiller lenf nodu disseksiyonu yapılmaksızın tek başına yapılan SLN biyopsisi, morbiditeyi önlemenin yanı

sıra aksillayı evrelemenin doğru bir yöntemi olarak da bir çok enstitüde kabul görmüştür. Mansel ve ark. (36) klinik olarak aksilla negatif olup SLN biyopsisi yapılan hastaların yaşam kalitesinin standart ALND yapılan hastalara göre daha iyi olduğunu, kol ve omuza ait problemlerin daha az görüldüğünü göstermişlerdir. SLN metastazı olan meme kanserli hastaların standart tedavisi hala ALND olmasına rağmen, birçok merkez özellikle de ek metastaz riskinin düşük olduğu öngörülen hastalar olmak üzere, SLN metastazı tespit edilen her hastada ALND yapılmasının gerekliliğini sorgulamaktadır (37,38).

SLN biyopsisi pozitif saptananlarda ALND yapılmasını savunanlar, tedavi için daha detaylı aksiller diseksiyon yapılmasının önemli olduğunu ileri sürmektedirler. Tutulan nod sayısı toplamı önemli bir prognostik bilgidir (pozitif lenf nodlarının sayısı arttıkça, sağkalım daha kötüye gittiği için) (39). Hastanın evresini ifade eden pozitif lenf nodu sayısı, American Joint Committee on Cancer (AJCC) 6. edisyon evreleme sistemine dahil edilmiştir. SLN pozitif olduğunda komplet ALND yapılmasını savunanlar, ek bilginin kemoterapi kararı verilmesine yol göstererek, hastaya yarar sağlayabileceğini savunmaktadırlar. Komplet ALND yapılması potansiyel rekürrens bölgesini ve sonuç olarak bir uzak metastaz kaynağını ortadan kaldıracığı için, (yani aksillanın lokal ve rejyonel kontrolünü sağlayacağı için) bu işlemin sağ kalımı etkileyebileceği savunulmaktadır (39).

SLN pozitif olarak saptanan hastalarda ALND yapılmasına karşı çıkanlar, ALND' nun terapötik yararının minimal olduğunu savunmaktadırlar. Ayrıca, pozitif SLN' si olan hastaların yaklaşık % 40 ila % 60' ında başka lenf nodu metastazı olmadığı bulunmuştur (5,23,24,30-33,39-46). Yani, bir çok hastaya, ek bir terapötik yarar veya daha ileri evreleme bilgisi sağlamayan, gereksiz ALND uygulaması yapılmaktadır. Ayrıca, herhangi bir ek nod tutulumu varlığına bakılmaksızın SLN metastazı olan hastalara genellikle sistemik tedavi verileceği için, herhangi bir rezidüel hastalık tespit edilmesinin tedavi seçimini etkilemeyeceği ve varsa da sistemik tedavi ile ortadan kaldırılabilmesi savunulmaktadır (39,41,42). Sentinel lenf nodu biyopsisi tekniği aksillayı değerlendirmede olduğu gibi lokal kontrolü sağlamada da

oldukça başarılı bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu işlem sonrası aksiller rekürrens oldukça düşüktür (47).

NSABP B - 04 çalışmasında tedavi edilmeyen ek mikroskopik aksiller nodal tutulumun, genel sağ kalımı olumsuz yönde etkilemediği belirtilmiştir. Ayrıca ALND uygulanan hastaların hayat kalitesini olumsuz yönde etkileyen, erken veya geç morbiditeyi de arttırdığı bilinmektedir (42).

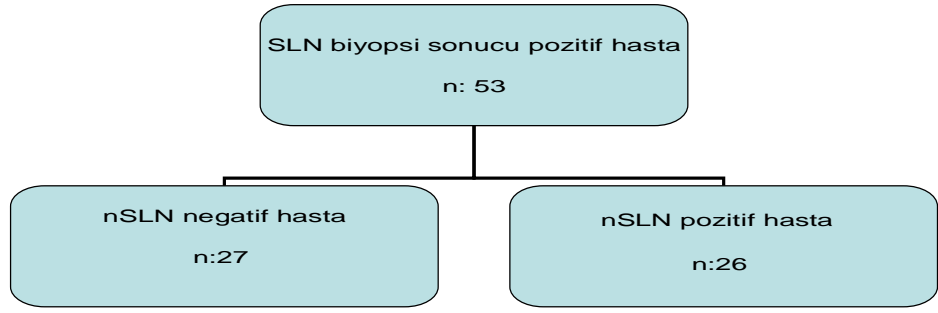
Birçok araştırmacı SN metastazı olan ama ek SLN metastazı bulunma riski düşük olan hastaları öngörmeye yarayacak faktörleri belirlemeye çalışmışlardır. Bu amaçla Memorial Sloan - Kettering Cancer Center (MSKCC)' de pozitif SLN biyopsili hastaların nSLN metastaz riskini değerlendirmek için bir nomogram geliştirilmiştir. Bu nomogram invazif karsinomun boyutu, tümör tipi, nükleer grade' i, lenfovasküler invazyon varlığı, primer tümörün multifokalitesi, östrojen reseptörü durumu, SLN metastazlarını tespit etme yöntemi, pozitif ve negatif SLN sayısı olmak üzere 8 adet klinik - patolojik faktörle ilişkilidir.

Sentinel lenf nodu metastazı olmayan olgularda aksiller yayılım olasılığı çok düşüktür. Sentinel lenf nodu örneklemeleri sayesinde aksiller diseksiyonun morbiditesi de oldukça azalmıştır. Mevcut nomogramın geçerliliğinin gösterilmesi sayesinde sentinel lenf nodu yayılımı olan hastalar içinde düşük risk grubu belirlenebilecek ve bu sayede hastaların üzerindeki morbidite yükü azaltılmış olacaktır. Hastaya özgü öngörü sayesinde hem hekim, hem de hasta aksiller diseksiyonun yapılmasını daha iyi değerlendirebileceklerdir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Aralık 2004 - Mayıs 2008 tarihleri arasında meme kanseri tanısıyla SLN biyopsisi uygulanan ve sonucu pozitif olan 53 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Aksillası klinik olarak pozitif olanlar, daha önce sistemik tedavi uygulananlar ve erkek hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya alınan hastaların dağılımı şekil – 1’ de gösterilmiştir.

Çalışma öncesi Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurul onayı alındı (Tarih: 09 Ekim 2007, No: 2007 – 16 / 29).



Şekil – 1: Çalışma hastalarının dağılımı

SLN’ nin histopatolojik inceleme sonuçlarının pozitif olması durumunda aksiller diseksiyon uygulandı. SLNB, yalnız Tc 99m nanokolloid (n: 53) veya mavi boya ile Tc 99m nanokolloid kombinasyonu (n: 18) kullanılarak yapıldı. Hastalara eğer sabah opere edileceklerse 15 – 16 saat önce, o gün öğleden sonra opere edileceklerse operasyondan 4 - 6 saat önce periareolar iki kadrandan 0.1 cc Tc 99m nanokolloid 0.3 mci, ilaveten hava ile toplam 0.2 cc hacimde intradermal enjeksiyon yapıldı. Ayrıca intraparankimal (subareolar ve peritümöral alanda) 2 - 3 cc hacimde Tc 99m nanokolloid 0.5 miliküri (mci) enjeksiyonu yapıldı. Lenfosintigrafi, çift başlı gama kamera ile düşük enerjili ve yüksek rezolusyonlu kalimatör kullanılarak 128 x 128 matrikste gereken sürelerle 20’ şer saniyelik dinamik ve 256 x 256 matrikste anterior, anterior oblik ve lateral pozisyonda statik çekimler uygulandı. İlk 30 dakikada SLN tespit edilemeyen vakalarda 4. saate kadar

statik çekime devam edildi. Lenfosintigrafi ile tespit edilen SLN, gama prob (Surgical probe europrobe system, Strasburg, France) ile cilt işaretleme yapılarak lokalize edildi. Hastaların 18' ine ameliyattan hemen önce 5 cc mavi boya (Blue dye veya metilen mavisi) periareolar enjeksiyonu yapıldı. Takiben memeye 10 dakika masaj uygulandı. Aksillada koltuk altı çizgisi bitim yerinden yapılan 1 – 2 santimlik insizyon sonrası prob aksillada ileri geri hareket ettirilerek, en yüksek sayım veren lenf bezi (sıcak nodül – hot spot) veya kombine teknik kullanıldı ise mavi boyalı ve en yüksek sayımı veren lenf bezi çıkarıldı. Sentinel lenf nodülü diseksiyonuna radyoaktivite sayımı alınıncaya kadar devam edildi. Hastalara meme koruyucu cerrahi veya mastektomi girişimini takiben ameliyat sonlandırıldı.

SLN' nin Histopatolojik Değerlendirilmesi

Tüm hastaların SLN biyopsilerine intra – operatif olarak frozen kesit uygulandı. SLN uzun eksene paralel ikiye bölündü. Her iki parça dondurularak 4 – 5 mikronluk, 4 – 6 kesit alındı. Kesitler Hemotoksilen Eozin (H&E) ile boyandı ve incelendi. Eğer kesit pozitif ise ALND yapıldı. Frozen artığı dokular (lenf nodülünün her iki parçası) % 10' luk formal takibinden sonra rutin işleme alındı. Frozen sonucu negatif olan lenf nodu örneklerinden rutinde 100 mikron aralıklarla doku bitene kadar kesitler yapıldı. H&E inceleme sonucunda şüpheli olanlara sitokeratin ile immunhistokimyasal (İHK) inceleme yapıldı.

Nomogram Analizi

MSKCC tarafından pozitif SLN' li meme kanseri hastalarında nSLN metastaz olasılığını tahmin etmek için geliştirilen nomogram, kurumun web sitesinden (www.mskcc.org/nomograms) indirildi. Nomogram hesaplaması için sekiz ayrı veri gerekmektedir; santimetre cinsinden invaziv karsinomun

boyutu, tümör tipi (duktal veya lobuler karsinoma), nükleer grade (I: nükleusun boyutunda ve şeklinde hafif değişiklik veya değişiklik yok, II: şekilde ve boyutta orta derecede değişiklik, III: boyutta ve şekilde belirgin değişiklik), lenfovasküler invazyon varlığı (lenfatik veya vasküler yapılarda bir veya daha fazla tümör hücresi olması), primer tümörün multifokalitesi (primer tümör dışında karsinom odakları), östrojen reseptörü (ER) durumu (negatif; pozitif boyanan hücrelerin sayısı <%10), SLN metastazlarını tespit etme yöntemi (frozen kesit analizi [frozen], rutin histopatoloji [rutin], IHK), pozitif ve negatif SLN sayısı. Lobüler karsinomlar genellikle nükleer bir grade'e göre ayrılmadıkları için, tümör tipi ve nükleer grade 4 kategoride incelendi; duktal karsinoma nükleer grade I, duktal karsinoma nükleer grade II, duktal karsinoma nükleer grade III ve lobüler karsinoma. Miks lobuler ve duktal kanserler için dominant olan histolojik tip kabul edildi.

İstatistiksel Analiz

Çalışmanın analizinde SPSS for Windows 13.0 (Chicago, IL) paket programı kullanılmıştır. Çalışmada sürekli değer alan değişkenler ortalama, standart sapma, max - min değerleriyle birlikte verilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğunu test etmek için Shapiro - Wilk testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerden normal dağılım gösteren değişkenlerde iki grup arası karşılaştırmalar parametrik testlerden bağımsız örneklem t testiyle, normal dağılım göstermeyenler değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmaları Mann – Whitney U testiyle yapılmıştır. Kategorik değer alan değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında Pearson Ki-kare ve Fisher' in kesin ki - kare testi kullanılmıştır. NSLN' nin pozitif olmasına neden olan risk faktörlerini belirlemek için lojistik regresyon analizi kullanılmıştır. NSLN grubunda nomograma ilişkin modelin ayırım yapabilme kabiliyeti Receiver Operating Characteristics (ROC) eğrisinin altında kalan alan kullanılarak değerlendirilmiştir. Özgüllük, duyarlılık değerleri, nomograma ilişkin eğri altında kalan alanlarla birlikte verilmiştir. Nomogram öngörülerine

göre kadınlar desillere ayrılmıştır. Her desil için nomogramla öngörülen ortalama olasılık, gerçekten pozitif SLN dışı metastazı olan (gerçek olasılık) kadınların oranı ile karşılaştırılmıştır. Sürekli değer alan değişkenler arasındaki ilişkiye korelasyon analiziyle bakılıp, pearson korelasyon katsayısıyla ilişki incelenmiştir. Çalışmada $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya meme kanseri tanısı konulmuş ve SLN biyopsi sonucu pozitif olan aksiller diseksiyon uygulanmış 53 hasta dahil edilmiştir. Hastaların 26' sı (% 49.1) nSLN pozitif, 27' si (% 50.9) nSLN negatifti. Hastaların yaş ortalaması 50.77 ± 13.42 (25 - 83) ve 34 (% 64.2) hasta 50 yaş ve altında idi. NSLN pozitif hastaların yaş ortalaması 48.38 ± 14.0 , nSLN negatif hastaların yaş ortalaması 53.07 ± 12.58 idi. Primer tümör 35 (% 66) hastada dış kadranda, 13 (% 24.5) hastada iç kadranda ve 5 (% 9.4) hastada santralde yerleşmişti. 2002 TNM sınıflandırmasına göre 27 (% 50.9) hasta T1, 26 (% 49.1) hasta T2 evresinde idi. NSLN pozitif hastaların 11' i (% 40.7) T1 iken, 16' sı (% 59.3) T2, nSLN negatif hastaların 16' sı (% 61.5) T1 iken, 10' u (% 38.5) T2 idi.

Tümör çapı ortalama 2.21 ± 0.80 cm idi. (0.80 - 3.50 cm arasında değişiyordu). NSLN pozitif grupta tümör çapı ortalaması 2.49 ± 0.80 , nSLN negatif grupta tümör çapı ortalaması 1.94 ± 0.71 idi. Hastaların 4' ü (% 7.5) lobüler karsinoma, 49' u (% 92.5) invaziv duktal karsinoma idi.

Ortalama çıkarılan SLN sayısı 2.98 ± 1.76 (1 - 9) ve çıkarılan metastatik SLN sayısı ortalaması 1.64 ± 1.06 (1 - 6) idi. ALND ile çıkarılan ortalama lenf nodu sayısı 16.92 ± 8.86 , nSLN pozitif hastalarda ortalama ALND ile çıkarılan lenf nodu sayısı 17.50 ± 10.18 , nSLN negatif hastalarda ortalama ALND ile çıkarılan lenf nodu sayısı 14.40 ± 7.26 ' idi.

Çalışma popülasyonunun tanımlayıcı özellikleri Tablo - 1' de gösterilmiştir.

Tablo – 1: SLN pozitif hasta popülasyonunun tanımlayıcı karakterleri

	nSLN negatif	nSLN pozitif
Yaş	n(%)	n(%)
<=50	15(%55.6)	19(%73.1)
>50	12(%44.4)	7(%26.9)
Patolojik Boyut (cm)		
0.6-1	4(%14.8)	1(%3.8)

1.1-2	13(%48.1)	10(%38.5)
2.1-3	10(%37)	8(%30.8)
3.1-5	0(%0)	7(%26.9)
Tümör tipi ve nükleer grade		
ductal1	4(%14.8)	1(%3.8)
ductal2	16(%59.3)	10(%38.5)
ductal3	6(%22.2)	11(%42.3)
lobüler	1(%3.7)	4(%15.4)
Lenfovasküler invazyon		
yok	23(%85.2)	17(%65.4)
var	4(%14.8)	9(%34.6)
Multifokalite		
yok	24(%88.9)	17(%65.4)
var	3(%11.1)	9(%34.6)
Östrojen Reseptör		
negatif	9(%33.3)	9(%34.6)
pozitif	18(%66.7)	17(%65.4)
Tespit Yöntemi		
IHC	3(%11.1)	0(%0)
Rutin H&E	24(%88.9)	26(%100)
Pozitif SLN		
1	21(%77.8)	13(%50)
2	4(%14.8)	5(%19.2)
3	1(%3.7)	6(%23.1)
≥4	1(%3.7)	2(%7.7)
Negatif SLN		
1	4(%22.2)	10(%58.8)
2	9(%50)	6(%35.3)
3	2(%11.1)	1(%5.9)
≥4	3(%16.7)	0(%0)

n: Hasta Sayısı, SLN: Sentinel lenf nodülü, nSLN: Sentinel olmayan lenf nodülü, IHC: İmmünohistokimyasal, H&E: Hemotoksilen – Eozin

Sentinel olmayan lenf nodülü metastazını etkileyen klinik ve patolojik özellikler Tablo - 2' de gösterilmiştir. Yapılan istatistiksel analizde tümör çapı, multifokalite, pozitif SLN ve negatif SLN sayısının nSLN metastazını etkileyen en önemli faktörler olduğu saptandı.

Tablo - 2: SLN pozitif hastalarda nSLN metastazını etkileyen faktörler

	nSLN negatif	nSLN pozitif	p
Hasta Sayısı	n=27	n=26	
Yaş			
(ortalama)	53,07	48,38	p>0,05
(standart sapma)	12,58	14,09	
Tümör Boyutu(cm)			
(ortalama)	1,98	2,47	0,025
(standart sapma)	0,72	0,85	
Pozitif SLN Sayısı			
(ortalama)	1,33	1,96	0,026
(standart sapma)	0,73	1,25	
Negatif SLN Sayısı			
(ortalama)	1,78	0,88	p=0,05
(standart sapma)	1,89	0,86	
Tümör Tipi ve Nükleer Grade			
ductal1	4(% 14.8)	1(%3.8)	p>0,05
ductal2	16(% 59.3)	10(%38.5)	
ductal3	6(%22.2)	11(%42.3)	
lobüler	1(%3.7)	4(%15.4)	
Lenfovasküler Invazyon			
yok	23(%85,2)	17(%65,4)	p>0,05
var	4(%14,8)	9(%34,6)	
Multifokalite			
yok	24(%88,9)	17(%65,4)	0,041
var	3(%11,1)	9(%34,6)	
Östrojen Reseptör			
negatif	9(%33,3)	9(%34,6)	p>0,05
pozitif	18(%66,7)	17(%65,4)	
tespit yöntemi			
IHC	3(%11,1)	0(%0)	p>0,05
rutin H&E	24(%88,9)	26(%100)	
mavi boyama			
uygulanmayan	17(%63)	18(%69,2)	p>0,05
uygulanan	10(%37)	8(%30,8)	
Tümör lokalizasyonu			
santral	2(%7,4)	3(%11,5)	p>0,05
iç kadran	6(%22,2)	7(%26,9)	
dış kadran	19(%70,4)	16(%61,5)	

SLN: Sentinel lenf nodülü, nSLN: Sentinel olmayan lenf nodülü, IHC: İmmünohistokimyasal, H&E: Hemotoksilen – Eozin

Verilerin çok değişkenli lojistik regresyon analizinde multifokalite ve negatif SLN sayısı, nSLN metastazını etkileyen bağımsız risk faktörleri

olarak belirlendi. Analiz sonucuna göre multifokalite varlığı nSLN' nin pozitif olmasını 8.935 kat arttırırken (OR: 8.935, P= 0.025, % 95 G.A. 1.322 - 60.417), negatif SLN sayısı nSLN pozitif olma riskini azaltan bağımsız bir risk faktörü olarak belirlenmiştir (OR: 0.497, p= 0.021, %95 G.A. 0.275 - 0.889).

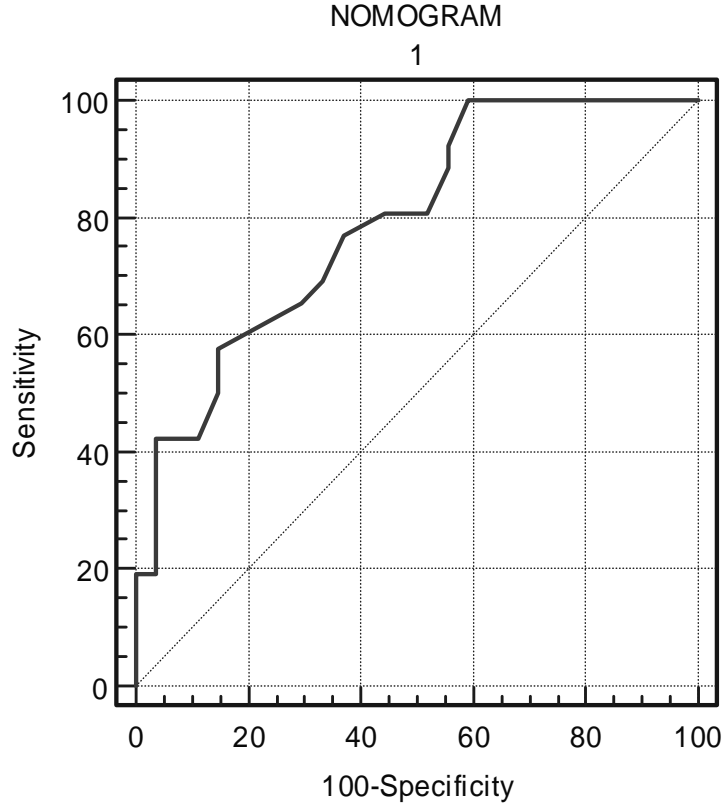
Tablo - 3: NSLN' nin pozitifliğinde tümör ve SLN karakterlerinin çok değişkenli lojistik regresyon analizi

Faktör	Odds Ratio(OR)	Güven Aralığı(G.A.) (%95)	p
Tümör Boyutu (cm)	1,575	0,583-4,258	0,371
IDK1-ILK	0,785	0,050-12,313	0,863
IDK1-IDK2	2,849	0,151-53,846	0,485
IDK1-IDK3	39,785	0,006-258574	0,411
LVI	4,324	0,640-29,189	0,133
Multifokalite	8,935	1,322-60,417	0,025*
Östrojen Reseptör	0,876	0,150-5,104	0,883
Tespit Yöntemi (Rutin H&E-IHC)	3,691	0,004-3676	0,711
Pozitif SLN Sayısı	2,049	0,792-5,299	0,139
Negatif SLN Sayısı	0,497	0,275-0,899	0,021*

* : p<0,05, Odds Ratio: Risk Katsayısı, IDK: İnvaziv Duktal Karsinom, ILK : İnvaziv Lobüler Karsinom, LVI : Lenfovasküler İnvazyon, H&E : Hemotoksilen - Eozin, IHC : İmminohistokimyasal

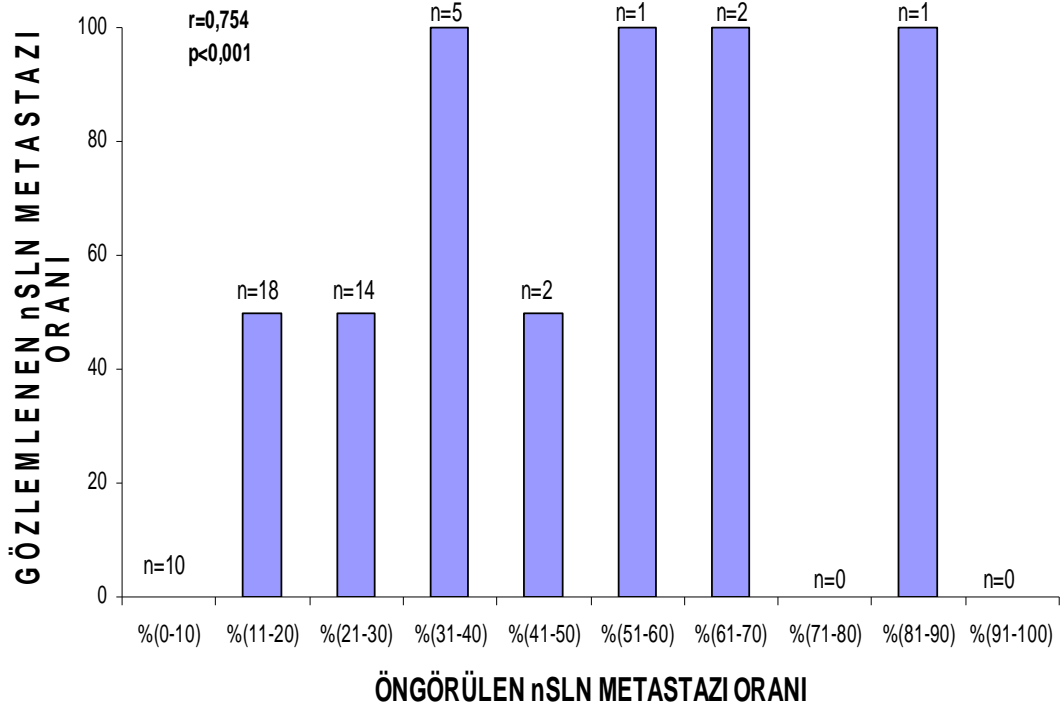
Nomogramın nSLN pozitifliğini öngörmedeki etkinliği ROC analizi kullanılarak hesaplandı. Bu analizde eğri altında kalan alanın büyüklüğü testin etkinliğini göstermektedir. Eğri altında kalan alan 0.79 olarak tespit edilmiştir ve bu değer istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.001) (Şekil – 2).

Çalışmadaki gerçek nSLN pozitiflik olasılığı ile nomogramda öngörülen nSLN pozitifliği olasılığı lojistik regresyon analizi ile karşılaştırıldığında, nomogramın nSLN pozitifliğine etki eden bağımsız bir risk faktörü olduğu belirlenmiştir (OR: 1.118, p= 0.004, %95 G.A. 0.036 -1.206).



Şekil - 2: Nomogram değerlerine ilişkin ROC eğrisi

Nomogramda öngörülen risk yüzdelerine göre hastalar 10 gruba bölündü (yani; % 0 -% 10, %11 - %20...gibi). Her bir risk grubu için öngörülen nSLN metastaz olasılığı, gözlemlenen nSLN olasılığı ile yüksek derecede korelasyon gösterdi ($r: 0.754$, $p < 0.001$) (Şekil - 3).



n: Nomogramla hesaplanan her bir risk grubuna düşen hasta sayısı

Şekil – 3: Nomogramla her bir risk grubu için öngörülen ortalama nSLN metastaz olasılığı ile (yatay eksen), gözlemlenen nSLN metastaz yüzdesi (dikey eksen) arasındaki ilişki.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Meme kanseri cerrahisi günümüzde gereksiz hasta morbiditesini önlemek için daha konzervatif olmaya yönelmiştir. Meme kanseri cerrahisinde aksiller cerrahinin önemi giderek artmıştır. Çünkü hastanın adjuvan tedavisine karar vermede ve kanseri evrelendirmede aksilla tutulumu önemlidir.

Erken evre meme kanserinde aksiller lenf nodu metastazı rekürrens ve sağ kalım açısından en önemli prognostik faktördür. Bununla birlikte aksiller metastaz saptanmayan hastaların yaklaşık % 25' inde tanı ve tedaviyi takip eden 5 – 10 yıllık süre içerisinde nüks ve / veya hastalığa bağlı ölüm görülmektedir (48).

Nodal yayımlı kanserlerde kanser hücrelerinin önce SLN' na daha sonrada nSLN' a yayıldığı gösterilmiştir (21). Erken evre meme kanseri oranı tarama mamografilerinin yaygınlaşması ve hastaların bilinçlenmesi nedeni ile artarken, klinik olarak aksillası negatif hasta oranı da artmıştır. Son yıllarda klinik olarak aksillası negatif olan erken evre meme kanserli hastalarda gereksiz aksiller lenf nodu diseksiyonundan kaçınmak için morbiditesi az, aksiller diseksiyon kadar prognostik bilgi verebilen bir yöntem olan SLN biyopsisi uygulanmaya başlanmıştır (49).

Meme kanserli hastalarda SLN biyopsi uygulamasının geçerli bir metod olduğunu gösteren birçok çalışma yapılmıştır (24,30-33). SLN biyopsisi ile aksillayı doğru olarak evrelendirmek mümkün olmaktadır. ALND' nun yalancı negatiflik oranı % 2 – 3' dür. SLN biyopsisi yalancı negatiflik oranı % 2 – 5 arasındadır (50).SLN biyopsisi aksillayı değerlendirmede olduğu gibi lokal kontrolü sağlamakta da oldukça başarılı bir yöntemdir. Bu işlem sonrası aksiller rekürrens oldukça düşüktür (47). SLN' u histopatolojik olarak negatif olan hastalar için bölgesel lenf nodu tutulumu riski az olduğundan birçok merkezde bu hastalara ALND artık uygulanmamaktadır (41). SLN biyopsisi pozitif olan hastalarda ise halen ALND' u standart bir

yöntemdir. Ancak SLN metastazlı hastaların sadece % 40 - 60' ında nSLN metastazı saptanmıştır (5,23,24,30-33,39-46). Çalışmamızda da nSLN pozitifliği oranı % 49.1 dir.

Bölgesel lenf nodu metastazı olan hastalarda ALND' nun yararı bilinmezliğini korumaktadır ve gelişen ciddi morbiditeler nedeni ile ALND uygulaması sorgulanmaya başlanmıştır. Çünkü bu hastalar genelde SLN metastazını esas alan sistemik kemoterapi tedavisi alırlar (41).

Meme kanserli hastalarda nSLN metastaz riskini hem primer tümör hem de metastazlarının çeşitli patolojik özellikleri etkilemektedir. Primer tümörün boyutu ve en büyük SLN metastazının boyutunun nSLN metastazı açısından bağımsız prognostik faktörler olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (37,51,52). Belirlenmiş diğer bağımsız prognostik faktörler arasında lenfovasküler invazyon, multifokalite, östrojen reseptör durumu, SLN tespit yöntemi, histolojik grade'in ve pozitif lenf nodlarının sayısının nSLN metastaz riskini etkilediği gösterilmiştir (5,53-56).

Primer tümörün çapı arttıkça aksillada metastatik lenf nodu oranının da arttığı belirtilmektedir (37,51,53,54,56). Çalışmamızdaki 53 hastanın 5' inde tümör çapı 1 cm ve altında idi. Bu hastaların birinde (% 3.8) nSLN pozitif iken, tümör çapı 3 cm üzeri olan 7 hastanın tamamında (% 100) nSLN pozitif saptandı. Bu sonuçlar bize tümör çapı arttıkça nSLN tutulumunda arttığını gösterdi.

Lenfovasküler invazyonu olan 13 hastanın 9' unda (%69.2) nSLN pozitifliği mevcutken, 4' ünde (%30.8) nSLN negatifti. Lenfovasküler invazyon bulunması halinde nSLN metastatik tutulumunun arttığını gözlemledik.

Çalışmamızdaki bağımsız prognostik faktörlerden olan multifokalite nSLN metastazı olan 12 hastanın 9' unda (%75) saptanmıştır. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde multifokalite varlığının nSLN' nin pozitifliğini 8.9 kat arttırdığını saptadık (OR: 8.935, p= 0.025).

Östrojen reseptörü 35 hastada pozitif ve nSLN metastaz tutulumunu anlamlı olarak etkilememekteydi.

Çıkarılan SLN'lerin operatif inceleme tekniği konusunda henüz ortak bir görüş birliği yoktur. İmprint histolojii önerenler mükemmel sitolojik detay bildirmekte, frozen kesit taraftarları ise nodal yapının daha iyi görüldüğünü savunmaktadır (57). Çalışmamızda intraoperatif frozen kesit incelemesi rutin olarak uygulanmıştır. Teknik konular da frozen kesit analizlerinin doğruluk oranlarını etkileyebilmektedir. SLN'nin çıkarılırken parçalanması, kapsülünün hasara uğraması özellikle mikrometastazların saptanmasını güçleştirmektedir. Bu nedenle SLN çok dikkatli diseke edilmeli ve afferent yol parçalanmadan çıkarılmalıdır. Kesit alınması işlemi sırasında da dokunun bir bölümü kaybedilebilmekte ve bu da teşhisi olumsuz etkileyebilmektedir.

ABD' deki cerrahi patoloji laboratuvarları direktörleri birliğinin lenf nodülü incelemelerinde immunohistokimya (İHK) uygulamasının, mecburi olmadığı belirtilmiştir (58). Nisan 2001' de yapılan SLN konsensus toplantısında da İHK uygulamasının mecburi olup olmaması konusunda kesin sonuca varılamamıştır. Ancak American Joint Cancer Committee (AJCC) tarafından Aralık 2002' de yayınlanan (59) yeni meme kanseri evrelemesinde, SLN biyopsisi yapılan hastalarda immunohistokimyasal ve moleküler inceleme ile saptanan metastazlara evrelemede ayrı bir yer verilmesi bu uygulamanın önemini arttırmıştır. Bizim çalışmamızda da lenf nodu şüpheli olan 3 hastaya İHK uyguladık. Ancak nSLN pozitifliğinin saptanmasında İHK ile H&E arasında anlamlı bir fark gösterilememiştir.

Histolojik grade arttıkça aksillada metastatik lenf nodunun artacağı belirtilmektedir(56). Çalışmamızdaki 53 hasta içinde duktal karsinoma grade I tümürlü 5 hastanın 1' inde (% 3.8) nSLN tutulumu pozitif saptandı. Duktal karsinoma grade II tümürlü 26 hastanın 10 'unda (% 38.5) nSLN tutulumu pozitif iken, duktal karsinoma grade III tümürlü 17 hastanın 11' inde (% 42.3) nSLN pozitif saptandı. Histolojik grade arttıkça nSLN tutulumunun da arttığı gözlemlenmiştir.

Tümör lokalizasyonu açısından değerlendirildiğinde dış kadran yerleşimli olanların, anlamlı olarak daha fazla lenf nodu tutulumu gösterdiği belirtilmektedir (60). Çalışmamızdaki 53 hastanın 35' inde (% 66) tümörün dış

kadranda olduğu ve bu hastaların 16' sında (% 45.7) nSLN pozitifliği saptanmıştır. Çalışmamızda tümör lokalizasyonu nSLN metastaz oranını anlamlı olarak etkilememektedir.

Çalışmamızda pozitif SLN sayısının da nSLN metastazını etkileyen en önemli faktörlerden olduğunu saptadık. NSLN negatif hastalarda ort. 1.33 pozitif lenf nodu çıkarılırken, nSLN pozitif hastalarda ort.1.96 pozitif lenf nodu çıkarıldı.

ALND ile en az 10 lenf nodunun çıkarılması gerektiği belirtilmektedir (39,45). Çalışmamızda nSLN pozitif hastalarda ort. Çıkarılan lenf nodu 17.5, nSLN negatif hastalarda ise ort.14.4 idi.

SLN' yi belirlemek için halen mavi boya, radyoizotop yöntemleri kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda bu yöntemlerin bir arada uygulanması durumunda SLN tespitinde çok daha başarılı sonuçlar elde edilmiştir (59-61). Çalışmamızda 18 hastaya kombine yöntem uygulanmış, kombine yöntemle tek başına radyoizotop tekniği arasında nSLN metastaz tespiti açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Literatür aracılığı ile bir hastada SLN dışı ek metastaz riskini hesaplamak zordur. Öncelikle herhangi bir özellik için yapılan risk hesaplamaları çalışmalar arasında oldukça değişkenlik göstermektedir. İnsidansın yayınlar arasında değişkenlik göstermesi örnek boyutunun rölatif olarak küçük olmasına veya riski etkileyen diğer değişkenler arasında farklılık olmasına bağlı olabilir. Yine literatürde genellikle tek değişkenli ifade yöntemi olmasından dolayı risk tahminlerinde çeşitli hasta özelliklerinin eş zamanlı olarak değerlendirilmesi zordur.

MSKCC' den Van Zee ve arkadaşları yayınlanmış risk tahminlerini kullanarak SLN biyopsisi pozitif olan hastalarda SLN dışı metastaz olasılığını ngren bir nomogram geliştirdi. Nomogram farklı histopatolojik prognostik faktörleri kombine ederek SLN dışı aksiller metastaz riskinin hesaplanmasını sağlayan yeni bir istatistiksel yaklaşımdır. On - line olarak mevcut MSKCC nomogramının kullanılması kolaydır ve postoperatif dönemde pozitif SLN olan hastalarda prospektif olarak kullanılabilir. Bu yaklaşım ALND' a bağlı

risklerin yararlarından fazla olabileceği, düşük riskli hastaların belirlenmesini sağlayabilecek bir öngörü sunabileceği gibi, tersine klinik olarak düşük riskli gibi görünse bile cerrahın ALND yapmayı seçeceği, ek nodal hastalık riski yüksek olan hastaların belirlenmesini de sağlayabilir (39).

Nomogramın ayırım gücü ROC eğrisi altında kalan alan (AUC) hesaplanarak değerlendirilir. ROC eğrisi bir hastalığın veya bir durumun pozitifliğini tanımlayan tüm muhtemel sınır değerleri için bir testin sensitivitesi ve yanlış pozitiflik (1 – spesifite) oranı arasındaki ilişkiyi göstermektedir. AUC bir testin tüm muhtemel pozitif sınır değerleri için hastalıklı bölgenin, hastalıklı olmayan bölgeden ayırma kapasitesini gösteren ROC' un bir özetidir. Genel olarak 0.7 – 0.8 arasındaki AUC değerleri kabul edilebilir bir ayırım sağlarken, 0.8' in üzerindeki AUC değerleri oldukça iyi bir ayırım sağlar. MSKCC nomogramının geçerliliği ROC analizi uygulanarak çeşitli merkezlerde doğrulanmıştır (39,42,62-64). Smidt ve ark. (64) nomogramın orijinal olarak hesaplandığı popülasyonlardan farklı hasta popülasyonlarında da geçerli olabileceğini belirtmişlerdir.

Çalışmamızdaki bütün sonuçlar istatistiksel olarak nomogramın öngörü geçerliliğini doğrulamaktadır. ROC analizindeki AUC değeri 0.79 ile istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.001$) (şekil - 2). Van Zee ve ark. (39) retrospektif çalışma grubunda AUC değerini 0.76, prospektif çalışma grubunda ise 0.77 olarak saptamışlardır. Çalışmamızdaki gerçek nSLN pozitifliği olasılığı ile nomogramda öngörülen nSLN pozitifliği olasılığını karşılaştıran lojistik regresyon analizinde, nomogramın nSLN pozitifliğini etkileyen bağımsız bir risk faktörü olduğu belirlenmiştir (OR: 1.118, $p = 0.004$). Nomogram sonucu ile belirlenen risk yüzdelerine göre 10 gruba ayrılan hastalarda her bir risk grubu için öngörülen nSLN metastaz olasılığı, gözlemlenen nSLN olasılığı ile korelasyon göstermiştir ($r: 0.754$, $p < 0.001$) (Şekil - 3).

MSKCC nomogramı özellikle Kuzey Amerika ve Avustralya popülasyonunda yararlı bir öngörü aracı olarak değerlendirilmekle birlikte Avrupa' daki sonuçları çeşitlilik göstermektedir. Buradaki farklılıkların SLN'

nun tespiti, çıkarılması, patolojik incelenmesi ve boyanması ile ilgili olabileceği savunulmaktadır (45).

Patolojik değerlendirme yöntemleri gruplar arasında farklılıklar gösterebilmektedir. Lambert ve ark. (41) SLN' nun intraoperatif olarak değerlendirilmesinde touch imprint cytology (TIC) kullanılarak nomogram bulgularının doğruluğunu göstermişlerdir. Nomogram için frozen kesiti yerine TIC' in uygun olabilirliliğini öne sürmüşlerdir. Öte yandan Kocsis ve ark. (63) TIC kullanmışlar ancak kendi gruplarında nomogramın geçerliliğini doğrulayamamışlardır. Kocsis IHC dışındaki yöntemlerde daha ince kesitlerin kullanılması ve daha detaylı örnekleme ile metastazların tespit edilebilirliğinin arttığını savunmuştur.

Mikrometastatik SLN' nun prognoz açısından önemi literatürlerde tartışmalıdır. Dowlathahi ve ark. (57) yaptıkları geniş çaplı literatür taramasında mikrometastatik hastalığın sağ kalımda anlamlı bir azalmaya neden olduğunu saptamışlardır. Chapgar ve ark. (65) SLN' deki IHC ile tespit edilen mikrometastazların genel sağ kalımı etkilemediği ve negatif SLN ile karşılaştırıldığında metastaz riskini de etkilemediğini belirtmişlerdir. Günümüzde bazı merkezlerde mikrometastatik SLN'unda diseksiyon uygulanmamaktadır (43). Özmen ve ark. (66) tümör çapı 1 cm' den küçük olan ve SLN' de mikrometastaz saptanan hastalarda nSLN metastaz oranlarının düşük olması nedeni ile ALND' dan kaçınılabileceğini belirtmişlerdir. Alran ve ark. (43) MSKCC nomogramının geçerliliğini saptamışlardır (0.72). Ancak bu çalışmadaki 588 hastanın % 35' inde mikrometastaz vardı ve nomogramın bu hasta grubundaki öngörüsü zayıftı (0.53). Buna karşın Kohrt ve ark. (67)' nin çalışmasında mikrometastaz oranı % 93' tü ve MSKCC nomogramının geçerliliği doğrulanmıştı (0.77).

Van Zee ve ark. prediktif olarak SLN metastaz boyutunu nomogramlarında kullanmamıştır. Bu durum çalışmalarındaki bir kısıtlılık olarak belirtilmiştir (39). Bununla birlikte lenf nodu içindeki malign hücrelerin dağılım paterninin bir çok vakada farklılık gösterdiğini, bazı lenf nodlarında kanser hücrelerinin tek veya multipl küçük hücre kümeleri şeklinde yayılmış

olduklarını ve metastaz boyutunu ölçmenin yanlış bir değerlendirme olabileceğini belirtilmişlerdir. İdeal olanın her SLN metastazının hacminin doğru bir şekilde hesaplanması olduğu, ancak bunun da oldukça zaman alıcı ve pratik olmayan bir yöntem olduğu savunmuşlardır. Van Zee ve ark. (39) SLN metastazı tespit yöntemi ile SLN metastazı boyutu arasında korelasyon olduğunu ve bu yüzden de tekrarlanabilir bir hesaplama yöntemi elde etmek için, nodal metastazı tespit etme yönteminin metastaz boyutunun bir göstergesi olarak nomograma dahil edildiğini belirtmişlerdir.

Farklı çalışmalarda çıkarılan SLN sayıları da farklılıklar göstermektedir. Bazı gruplar belli sayıdaki SLN' nun çıkartılmasından sonra sonlandırmayı savunurken, MSKCC bütün sıcak ve mavi nodların çıkarılmasını savunmaktadır (41). Kocsis ort. 1.5 SLN çıkartırken, Lambert ort. 2.0 SLN çıkartmıştır. Daha az SLN çıkarılmasının pozitif nSLN sayısını arttırdığı kabul edilir (45). Bu da Kocsis' in yayınındaki yanılmayı açıklayabilir. Axilla Management Consensus Group' a göre SLN biyopsisinin amacının mavi, sıcak, mavi – sıcak ve palpabl şüpheli olan bütün lenf nodlarının çıkarılması olmalıdır (68). Çalışmamızda çıkarılan SLN sayısı ort. 2.98 idi ve protokole uygun olarak lenf nodları çıkarılmıştı. Ayrıca çıkarılan negatif SLN sayısının nSLN pozitif olma riskini azaltan bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanmıştır (OR: 0.497, p= 0.021) (tablo 3).

Nomogramın öngörülen olasılık değeri % 50 ve üzerinde olan SLN biyopsi sonucu pozitif hastalarda ALND uygulanmasına karar verme hasta ve hekim açısından zor olmamasına rağmen daha düşük öngörülü hastalarda karar vermek zorlaşacaktır. Çalışmamızda 10 hastanın nomogram öngörüsü % 10 ve altında idi. Bu gruptaki hiçbir hastada nSLN metastazı pozitif saptanmadı. % 10' luk öngörü değerinde sensitivitenin % 100 ve spesifitenin % 37 olduğunu tespit ettik. Çalışma popülasyonunda öngörülen % 10 düzeyinde % 100' lük bir sensitivite şu anlama gelir; eğer nomogramla öngörülen olasılığı % 10 ve üzeri hastalara ALND uygulanırsa nSLN metastazı olan tüm hastaların % 100' üne ALND yapılmış olacak ve nSLN metastazı olan hastaların % 0' ına ALND yapılmayacaktı. Spesifite açısından bakıldığında % 10' luk öngörülen olasılık düzeyinde % 37' lik spesifite şu

anlama gelir; eğer nomogramla öngörülen % 10 ve üzeri tüm hastalara ALND uygulanırsa nSLN metastazı olmayan hastaların % 63' ü ALND olacakken, nSLN metastazı olmayan hastaların % 37' sine ALND yapılmayacaktı.

Nomogram hangi hasta ALND olmalı veya olmamalıyı önermemesine rağmen, nSLN metastazının bireysel riski açısından hastalara ve doktorlara anlamlı bir araç sunmaktadır.

Çalışmamız nomogramın geçerliliğini desteklemektedir. Ancak her kurumun SLN tespit tekniği, çıkarılması ve patolojik tespitinde izlenen yol farklılıklarından dolayı nomogramı hastalarına tavsiye etmeden önce geçerliliğini göstermeleri gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Luini A, Gatti G, Galimberti V, et al. Conservative treatment of breast cancer: its evolution. *Breast cancer research and treatment* 2005; 94: 195-8.
2. Halsted WS. The results of radical operations for the cure of carcinoma of the breast. *Ann Surg* 1907; 46: 1-9.
3. Fisher B, Andersen S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Eng J med* 2002; 347: 1233-41.
4. Cready D, Holloway C, Shelley W, et al. Surgical management of early stage invasive breast cancer: a practice guideline. *Can J Surg* 2005; 48: 185-94.
5. Abdessalam SF, Zervos EE, Prasad M, et al. Predictors of positive axillary lymph nodes after sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Am J Surg* 2001; 182: 316-20.
6. Pijpers R, Meijer S, Hoekstra OS, et al. Impact of lymphosintigraphy on sentinel node identification with technetium-99m-colloidal albumin in breast cancer. *J Nucl Med* 1997; 38: 366-8.
7. Bembenek A, Schlag PM. Lymph-node dissection in breast cancer. *Langenbeck's Arch Surg* 2000; 385: 236-45.
8. Orr RK. The impact of prophylactic axillary node dissection on breast cancer survival-a Bayesian meta analysis. *Ann Surg Oncol* 1999; 6: 109-16.
9. Louis C, Clough K, Asselain B, et al. Axillary treatment in conservative management of operable breast cancer: dissection or radiotherapy? Results of a randomized study with 15 years of follow-up. *J Clin Oncol* 2004; 22: 97-101.
10. Martelli G, Boracchi P, De Palo M, et al. A randomized trial comparing axillary dissection to N0 axillary dissection in older patients with T1N0 breast cancer. Results after 5 years of follow-up. *Ann Surg* 2005; 242: 1-6.
11. Rudenstam CM, Zahrieh D, Forbes JF, et al. Randomized trial comparing axillary clearance versus no axillary clearance in older patients with breast cancer: First results of International Breast Cancer Study Group Trial . *J Clin Oncol* 2006; 24: 337-44.
12. Fisher B, Jeong J, Anderson S, et al. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Eng J Med* 2002; 347: 567-75.
13. Veronesi U, Marubini E, Mariani L, Valagussa B, Zucali R. The dissection of internal mammary nodes does not improve the survival of breast cancer patients. 30 year results of a randomised trial. *Eur J Cancer* 1999; 35: 1320-5.
14. Rodstein C, Ferguson G, Cummings KM, et al. Determinants of clean surgical wound infections for breast procedures at an oncology center. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992; 13: 207-14.
15. Swenson KK, Nissen MU, Cernovsky C, et al. Comparison of side effects between sentinel lymph node and axillary node dissection for breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2002; 9:745-53.

16. Meric F, Buchholz TA, Mirza NQ, et al. Long-term complications associated with breast-conservation surgery and radiotherapy. *Ann Surg Oncol* 2002; 9: 543-9.
17. Kebudi A, Uludağ M, Yetkin G, Çitgez B, İşgör A. Meme kanseri tedavisinde modifiye radikal mastektomi sonrası lenfödem: insidans ve risk faktörleri. *Meme Sağlığı Der* 2005; 1: 1-5.
18. Burak WE, Hollenbeck ST, Zervos EE, et al. Sentinel lymph node biopsy results in less postoperative morbidity compared with axillary lymph node dissection for breast cancer. *Am J Surg* 2002; 183: 23-7.
19. Schijven MP, Vingerhoets AJ, Rutten HJ, et al. Comparison of morbidity between axillary lymph node dissection and sentinel node biopsy. *Eur J Surg Oncol* 2003; 29: 341-50.
20. Golshan M, Martin WJ, Dowlatshahi K. Sentinel lymph node biopsy lowers the rate of lymphedema when compared with standart axillary lymph node dissection. *Am Surg* 2003; 69:209-11.
21. Pal A, Pronzano E, Duffy SW, Pinder SE, Purushotham AD. A model for predicting non-sentinel lymph node metastatic disease when the sentinel lymph node is positive. *Br J Surg* 2008; 95: 302-9.
22. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, et al. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol* 1993; 2: 335-9.
23. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, et al. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994; 220: 391-8.
24. Albertini JJ, Lyman GH, Cox C, et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *Jama* 1996; 276: 1818-22.
25. Kim T, Giuliano AE, Lyman GH. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early stage breast carcinoma. *BMC Cancer* 2006; 106: 4-16.
26. Pelosi E, Baiocco C, Ala A, et al. Lymphatic mapping in early stage breast cancer: comparison between periareolar and subdermal injection. *Nucl Med Commun* 2003; 24: 519-23.
27. Mateos JJ, Vidal-Sicart S, Zanon G, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients: subdermal versus peritumoural radiocolloid injection. *Nucl Med Commun* 2001; 22: 17-24.
28. Simmons R, Smith SM, Osborne MP. Methylene blue dye as an alternative to isosulfan blue dye for sentinel lymph node localization. *Breast J* 2001; 7: 181-3.
29. Bass SS, Cox CE, Salud CJ, et al. The effects of post injection massage on the sensitivity of lymphatic mapping in breast cancer. *J Am Coll Surg* 2001; 192: 9-16.
30. Giuliano AE, Jones RC, Brennan M, Statman R. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2345-50.
31. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, et al. Sentinel node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet* 1997; 349: 1864-7.
32. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al. Sentinel lymph node biopsy and axillary dissection in breast cancer: results in a large series. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 368-73.

33. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, et al. The sentinel node in breast cancer – a multicenter validation study. *N Engl J Med* 1998; 339: 941-6
34. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al. A randomized comparison of sentinel node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Eng J Med* 2003; 349; 546-53.
35. Giuliano AE, Haigh PI, Brennan MB, et al. Prospective observational study of sentinel lymphadenectomy without further axillary dissection in patients with sentinel node negative breast cancer. *J Clin. Oncol* 2000; 18: 2553-9.
36. Mansel RE, Fallowfield L, Kisin M, et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer. *J Natl Cancer* 2006; 98: 599-609.
37. Chu KU, Turner RR, Hansen NM, et al. Do all patients with sentinel node metastasis from breast carcinoma need complete axillary node dissection? *Ann Surg* 1999; 229: 536-41.
38. Kamath VJ, Giuliano R, Dauway EL, et al. Characteristics of the sentinel lymph node in breast cancer predict further involvement of higher-echelon nodes in the axilla. *Arch Surg* 2001; 136: 688-92.
39. Van Zee KJ, Manasseh DM, Bevilacqua JL, et al. A nomogram for predicting the likelihood of additional nodal metastases in breast cancer patients with a positive sentinel node biopsy. *Am Surg Oncol* 2003; 10: 1140-51.
40. Cripe MH, Beran LC, Liang WC, Sickel-Santonello B J. The likelihood of additional nodal disease following a positive sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients: validation of a nomogram. *Am J Surg* 2006; 192: 484-7.
41. Lambert L, Ayers G, Hwang R, et al. Validation of a breast cancer nomogram for predicting nonsentinel lymph node metastases after a positive sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 310-20.
42. Degnim A, Reynolds C, Pantvaidya G, et al. Nonsentinel node metastasis in breast cancer patients: assessment of an existing and a new predictive nomogram. *Am J Surg* 2005; 190: 543-50.
43. Alran S, De Rycke Y, Fourchette V, et al. Validation and limitations of use of a breast cancer nomogram predicting the likelihood of non sentinel node involvement after positive sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 2195-201.
44. Coutant C, Rouzier R, Fondrinier E, et al. Validation of the Tenon breast cancer score for predicting non-sentinel lymph node status in breast cancer patients with sentinel lymph node metastasis: a prospective multicenter study. *Breast Can Res Treat* 2008; 8: 9967-77.
45. Klar M, Jochmann A, Foeldi M, et al. The MSKCC nomogram for prediction the likelihood of non-sentinel node involvement in a German breast cancer population. *Breast Can Res Treat* 2008; 7: 9884-91.
46. Barrenger E, Morel O, Coutant C. Axilla scoring systems predicting risk of non-sentinel node metastasis in breast cancer patients with a positive sentinel node. *Ann of Surg Oncol* 2008; 15: 1261-2.
47. Özbaş S, Koçak S. Meme kanserinin cerrahi tedavisinde aksiller lenf nodu diseksiyonu. *Meme Sağlığı Der* 2006; 2: 59-63.

48. Braun S, Pantel K, Muller P, et al. Cytokeratin-positive cells in the bone marrow and survival of patients with stage I, II, or III breast cancer. *N Engl J Med* 2000; 342: 525-33.
49. Renwick SB: Can axillary dissection in breast cancer be avoided? *World J Surg* 2001; 25: 759-60.
50. Keshtgar MRS, Baum M. Axillary dissection over the years: where to from here? *World J Surg* 2001; 25: 761-6.
51. Hwang RF, Krishnamurthy S, Hunt KK, et al. Clinicopathologic factors predicting involvement of nonsentinel axillary nodes in women with breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 248-54.
52. Weiser MR, Montgomery LL, Tank LK, et al. Lymphovascular invasion enhances the prediction of non sentinel node metastases in breast cancer patients with positive sentinel nodes. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 145-9.
53. Turner RR, Chu KU, Qi K, et al. Pathologic features associated with nonsentinel lymph node metastases in patients with metastatic breast carcinoma in a sentinel lymph node. *Cancer* 2000; 89: 574-81.
54. Sachdev U, Murphy K, Derzie A, et al. Predictors of nonsentinel lymph node metastasis in breast cancer patients. *Am J Surg* 2002; 183: 213-7.
55. Rahusen FD, Torrenga H, Van Diest PJ, et al. Predictive factors for metastatic involvement of nonsentinel nodes in patients with breast cancer. *Arch Surg* 2001; 136: 1059-63.
56. Reynolds C, Mick R, Donohue JH, et al. Sentinel lymph node biopsy with metastasis: can axillary dissection be avoided in some patients with breast cancer? *J Clin Oncol* 1999; 17: 1720-6.
57. Dowlatshahi K, Fan M, Snider HC, et al. Lymph node micrometastases from breast carcinoma. *Cancer* 1997; 80: 1188-97.
58. Yavuz E, Sentinel lenf ganglionunun patolojik değerlendirilmesi. *Cerrahi Onkoloji Derg* 2002; 3: 34-7.
59. Singletary SE, Alired C, Ashley P, et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 17: 3628-36.
60. Kroman N, Wohlfahrt J, Henning T, et al. Influence of tumor location on breast cancer prognosis. *Int J Cancer* 2003; 105: 542-5.
61. Zumda S, Mazzarol G, Galimberti V, et al. The problem of the accuracy of intraoperative examination of axillary sentinel nodes in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 817-20.
62. Soni NK, Carmalt HL, Gillette DJ, et al. Evaluation of a breast cancer nomogram for prediction of nonsentinel lymph node positivity. *Eur J Surg Oncol* 2005; 31: 958-64.
63. Kocsis L, Svebis M, Cserni G, et al. Use and limitations of a nomogram predicting the likelihood of non-sentinel node involvement after a positive sentinel node biopsy in breast cancer patients. *Am Surg* 2004; 70: 1019-24.
64. Smidt ML, Kuster M, Strobbe LJA, et al. Can the memorial Sloan –Kettering Cancer Center nomogram predict the likelihood of sentinel lymph node metastases in breast cancer patients in the Netherlands? *Ann Surg Oncol* 2005; 12: 1066-72.
65. Chapgar A, Middleton LP, Hunt KK, et al. Clinical outcome of patients with lymph node-negative breast carcinoma who have sentinel lymph node

- micrometastases detected by immunohistochemistry. *Cancer* 2005; 103: 1581-6.
66. Özmen V, Karanlık H, Asoğlu O, ark. Sentinel lenf nodülünde mikrometastaz olan meme kanserli hastalarda aksiller diseksiyon gerekli midir? *Meme Sağlığı Der* 2005; 1: 12-7.
67. Kohrt HE, Olshen RA, Bermas HR, et al. New models and online calculator for predicting non-sentinel lymph node status in sentinel lymph node positive breast cancer patients. *BMC Cancer* 2008; 8: 66-81.
68. Benson JR, della Rovere GQ and the Axilla Management Consensus Group, Management of the axilla in women with breast cancer. *Lancet Oncol* 2007; 8: 331-48.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimi aldığım süre içinde her konuda bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım tđm Genel Cerrahi AD. Öğretim üyelerine, tez çalıőmam sırasında yardımlarından dolayı Prof.Dr. Eray Alper ve Prof.Dr. Őahsine Tolunay' a teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

1971 yılında Adıyaman' da doğdum. İlk-orta ve lise öğrenimimi Tekirdağ' da tamamladım. 1988 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakülte'sinde tıp eğitimine başladım. 1995 yılında mezun oldum. Iğdır-Tuzluca, Tekirdağ merkez ve Barbaros' da pratisyen hekim olarak çalıştım. 03.03.2003 tarihinde Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi AD.' da araştırma görevlisi olarak uzmanlık eğitimime başladım. Evliyim ve iki kızım var.