

# Meme Kanseri Cerrahisinde Minimal İnvaziv Aksiller Girişim: Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi

## MINIMALLY INVASIVE AXILLARY INTERVENTION IN BREAST CANCER SURGERY: Sentinel Lymph Node Biopsy

Dr.Fuat DEDE\*, Dr.Handan KAYA\*\*, Dr.Bahadır M. GÜLLÜOĞLU\*\*\*  
ve Marmara Üniversitesi Meme Hastalıkları Grubu

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, \* Nükleer Tıp, \*\* Patoloji, \*\*\*Genel Cerrahi Anabilim Dalları,  
İSTANBUL

### ÖZET

Bugün için meme kanserinde prognozu belirleyen en önemli faktör tümörün aksilladaki varlığıdır. Bunu belirlemek için standart cerrahi yöntem aksillada level I-II seviyesindeki lenf nodlarının diseksiyonudur. Bu diseksiyon sonucu hastalarda hem lokal kontrol sağlanmış olmakta hem de adjuvan tedavinin gerekli olup olmadığının yanıtı alınmaktadır. Ancak bu yöntem nedeni ile hastalar kısa ve uzun dönemde bir takım sekellere maruz kalmaktadırlar. Bunların içerisinde lenfödem oluşması ve kronik ağrı sendromunun oluşması hastanın yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir. Son yıllarda aksiller lenf nodlarındaki metastazı belirlemek için minimal invaziv bir girişim olan sentinel lenf nodu (SLN) biyopsisi yöntemi ortaya konmuştur. SLN, tümörün lenfatik drenaj yolu ile bölgesel lenf nodlarında ilk ulaştığı lenf nodudur. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda SLN biyopsisinin aksillanın durumunu yansıtmada güvenilir olduğu gösterilmiştir. Halen altın standart olmayan bu yöntem, geniş serilerde prospektif randomize çalışmalarla test edilmektedir. Yöntemle ilgili çeşitlilikler ve endikasyonlar üzerinde tam bir konsensus sağlanamamasına karşın SLN biyopsisinin gelecekte konvansiyonel aksiller cerrahiye ciddi bir alternatif olacağı görülmektedir. Bu yöntemle hastaların aksiller tutulumları kesine yakın şekilde saptanırken minimal komplikasyona yol açılmaktadır. Bu derlemede SLN biyopsisinin tekniği, endikasyonları, yeterliliği, tartışmalı durumları, komplikasyonları ve geleceği üzerinde durulmuş ve okurlara konu hakkında genel bilgi verilmeye çalışılmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Meme kanseri, sentinel lenf nodu, aksilla

### SUMMARY

Modern breast surgery has been evolving over the last century by changing to a less aggressive approach including the less invasive axillary procedures. Today, the major role of axillary surgery is limited to staging and prognostication. Sentinel lymph node (SLN) biopsy is a recently developed, minimally invasive approach for staging the regional nodal basin in the primary management of early-stage breast cancer. By definition, the SLN is the first node to receive direct lymphatic drainage from a primary tumor within the breast and the most likely to contain metastatic disease, if present. Since conventional axillary level I-II dissection results with significant morbidity and decreased quality of life, SLN biopsy has been performed to overcome this problem by obtaining accurate information reflecting axillary status. It has been suggested that this technique avoids the complications associated with more extensive axillary dissection. Many authors have confirmed the high efficacy of SLN in correctly predicting the disease status of the lymph node basins in patients with breast cancer. However, there remain controversial issues which require to be resolved before SLN biopsy becomes



a widely accepted part of breast cancer care. More data are needed before defining the definitive role of SLN biopsy. In this article, the studies pertaining to SLN biopsy procedure were reviewed. The ongoing trials on the role of SLN biopsy in the management of clinically node negative patients are discussed. Altogether, this review covers the rationale, indications, complications, present controversies, validity and prospects of SLN biopsy.

**Keywords:** Breast cancer, sentinel lymph node, axillary surgery

## MEME KANSERİ CERRAHİSİNDE AKSİLLER DİSEKSİYONUN YERİ

Meme kanserinin cerrahi tedavisinde aksiller diseksiyon önemli bir yer tutmaktadır. Özellikle erken evre meme kanserinde tümörün lokal kontrolünün sağlanması için memedeki tümörün çıkarılmasına ek olarak ipsilateral aksiller bölgenin de diseksiyonu gerekli görülmektedir (1). Bu şekilde olası lenf nodu tutulumunda aksiller diseksiyonun lokal rekürensisi azalttığı gösterilmiştir (2). Bugün için standart olarak level I ve II düzeyindeki aksiller doku ekzeze edilmektedir (3). Bu şekilde aksiller tutulumun % 97-98 oranında doğru olarak saptanabildiği anlaşılmıştır (4). Aksiller diseksiyonun lenf nodu tutulumu olan hastalara lokal nüksü azalttığı gösterilmesine rağmen süri üzerindeki etkisi tartışmalıdır (5,6). Bunun dışında aksiller diseksiyonun aksiller tutulumu olmayan meme kanseri hastalarında gerek lokal nüks gerekse süri açısından bir avantaj sağlamadığı görülmüştür (7). Bu nedenle aksiller lenf nodlarında metastatik tutulum olmayan hastalara aksiller diseksiyonun yapılması gereksiz olmaktadır. Aksiller nodlarda metastatik tutulumun varlığı hastaların prognozunu ve adjuvan tedavi gerekliliğini belirlemek amacıyla da yapılmaktadır (8,9). Ancak bu konuda da aksiller diseksiyonun gerekliliği konusunda bazı çekişmeler vardır. Bugün için aksillasında metastatik lenf nodu tutulumu olmayan hastalara yine de primer tümörün bazı histolojik özelliklerine (çap, grade, lenfatik invazyon ve östrojen reseptör varlığı) ve hastanın yaşına göre adjuvan kemoterapi verilebilmektedir (10). Ayrıca aksillasında metastatik tutulumu olmayan hastaların yaklaşık 1/3'ünün sürisi aksillasında metastatik tutulumu olan hastalardan farklı olmamaktadır (8). Bu da aslında aksiller tutulumunun yegane prognostik faktör olmadığını düşündürmektedir.

## SENTİNEL LENF NODU (SLN) NEDİR?

Sentinel lenf nodu (SLN) ya da Türkçe çevirisi ile "nöbetçi lenf bezi", vücudun herhangi bir bölgesinin lenfatik akımının ulaştığı ilk lenf bezidir (11). Bugün için lenfatik yayılımın prognostik önemi olan malign melanom, meme, tiroid, ko-

lon ve mide gibi solid tümörlerde olası lenfatik yayılımın olabileceği ilk bölgesel lenf nodunun saptanması amacı ile SLN biyopsisi yapılmaktadır (12,13). Saptanan lenf nod/larının histolojik incelenmesi sonucu buradaki metastatik infiltrasyonun daha ileri yayılıma işaret edebileceği veya tam tersi bir durumun olabileceği varsayımı ile birçok çalışma yapılmıştır. Özellikle malign melanom ve meme kanserinde kullanımının bu tümörlerin cerrahi tedavisinde rasyonel değişikliklere ve dolayısı ile daha sınırlı cerrahi girişimlere yol açtığı görülmüştür (14,15). Meme kanserinde bu amaçla aksiller ve internal mamaryan bölgeden SLN biyopsisi yapılmaktadır.

## TARİHÇE

İlk kez Kett ve arkadaşları (16) 1970 yılında kontrast maddenin memede drene olduğu ilk lenf nodunu göstermiş ve bunu "*sorgiuous node*" olarak adlandırmıştır. Ancak günümüzde kullanılan SLN isimlendirmesi ilk kez 1977 yılında Cabanas'ın (17) penis karsinomunun tedavisi ile ilgili çalışmasında yer almıştır. Cabanas bu çalışmasında SLNyi tamamen el yordamı ile ve herhangi bir lokalizasyon / görüntüleme yöntemi kullanmadan bulmaya çalışmıştır.

İlk kez SLNnin malign tümörlerdeki klinik önemini ortaya koyan geniş çaplı araştırmalar ise 1977 yılında Meyer ve arkadaşlarının yaptığı malign melanom olgularında lenfosintigrafik görüntüleme çalışması ile başlamıştır (18). Bu çalışmada malign melanomun lenfatik drenaj paternini gösterebilmek amaçlı radyoaktif madde infiltrasyonu sonrası lenfosintigrafik görüntüleme yönteminin yararlılığı test edilmiştir. Ardından bir başka çalışmada malign melanom olgularında intraoperatif lenfatik haritalandırma ve SLN biyopsisi ile okült reyonel lenf nodu metastazlarının başarı ile saptanabildiği gösterilmiştir (14).

## SENTİNEL LENF NODU BİYOPSİSİ RASYONEL Mİ?

Bugün için meme kanserinde aksiller tutulum olasılığı düşük hastalarda SLN biyopsisi yapmanın daha rasyonel olduğuna inanılmaktadır. Bu şekilde



aksillertutululum riski düşük olan hastalar içerisinde yalnızca aksiller SLNsi tutulmuş olan hastalara konvansiyonel aksiller diseksiyon yapılmış olmaktadır (19,20). Bu da önemli oranda hastayı daha geniş bir ameliyattan kurtarmaktadır. Aksiller diseksiyonun ardından ortaya çıkan kısa ve uzun dönem sekeller (uzamış lenfatik drenaj, seroma oluşumu, cerrahi alan enfeksiyonu, kol ve toraksın kronik ağrısı, lenfödem oluşumu, düşük omuz gelişmesi, v.b.) hastanın ameliyat sonrası hayat kalitesini oldukça düşürmektedir. Bu tip komplikasyonların 20-60 % oranında oluştuğu saptanmıştır (21). SLN biyopsisi sonrası hastaların bir kısmında aksiller diseksiyonun yapılmaması bu tip sekellerin oluşmasını engellemektedir. Ayrıca yine bilindiği üzere aksiller tutulum olmayan hastalara profilaktik aksiller diseksiyonun yapılması hastaya herhangi bir lokal kontrol veya sürvi avantajı sağlamamaktadır (7). Bugün için aksiller tutulumun varlığını saptamak için aksiller diseksiyon dışında herhangi bir ideal yöntem bulunamamıştır. Gerek primer tümörün histolojik özellikleri, immünohistokimyasal markerlar veya radyolojik görüntüleme yöntemleri bu konuda yetersiz kalmakta ve tatmin edici sonuçlar vermemektedir (22,23). Bu nedenle aksiller tutulumun belirlenmesi ve aksiller cerrahinin gereksiz yere yapılmasını önlemek için aksiller SLN/larının belirlenmesi ve biyopsisi minimal invaziv bir seçenek olarak karşımıza çıkmaktadır.

### TEKNİK (13,24,25)

Nükleer tıp açısından SLN, lenfosintigrafi (preoperatif lenfatik haritalama) ve gama prob (intraoperatif lenfnodu saptanması) yöntemi olmak üzere iki ayrı yöntemin ayrı ayrı ya da kombinasyonu ile saptanabilmektedir. İntraoperatif olarak ayrıca mavi boyanın nükleer tıp yöntemlerine ek olarak kullanılması ile SLNnin daha isabetli olarak saptanmasına çalışılmaktadır. Nükleer tıp yöntemleri ve intraoperatif boya yöntemi kısaca şu şekilde uygulanmaktadır:

1. Hastaya gama kamera görüntüleme yatağında supin pozisyonda ve ipsilateral kol başaltında olacak şekilde pozisyon verilir.
2. Radyokolloid enjeksiyonunun yapılacağı bölge steril hale getirilir. 11-15 mBq (aynı gün protokolü) ya da 22-37 mBq (ertesi gün protokolü) Tc-99m radyo-nüklidi ile işaretli kolloid (partikül boyutu ~ 5 nm)(26) optimum hacim (0.3-0.4 ml intradermal için, 4-8 ml intraparenkimal enjeksiyon için) ve teknikte hazırlanarak enjekte edilir. Nonpalpabl tümörlerde radyokolloid madde USG veya mamografi eşliğinde tümörün lokalizasyonu

belirlenerek uygun uzunlukta bir enjektör ile verilebilir.

3. Enjeksiyon ile eş zamanlı olarak lateral pozisyonda 20-30 sn intervallerle 30-45 dk'lık dinamik çekim yapılır. Dinamik çekimi takiben ön ve yan projeksiyonlarda iki statik görüntü alınarak sentinel lenf düğümünün tam lokalizasyonu belirlenir. Gerekliğinde 16-18 saat sonra statik görüntüler tekrarlanabilir. Cilt üzerinde renkli kalem ile radyokolloidin ilk ulaştığı lenf düğümü işaretlenerek hasta operasyon odasına gönderilir.
4. Ameliyathanede anestezi induksiyonunu takiben hastanın tümörünün etrafına, tümörün üzerindeki ciltaltına veya areola altına mavi boya (%2,5 patent mavisi veya %1 izosülfan mavisi) infiltre edilir. Nonpalpabl tümörlerde tercihe göre boya materyali daha önce yerleştirilmiş olan işaretleme telinin cilde girdiği yere veya telin uzunluğu boyunca intraparenkimal olarak etrafına infiltre edilebilmektedir. İzosülfan mavisinin verilmesi tavsiye edilen miktarı ortalama 5 ml'dir. Ancak eğer tümörün lokalizasyonu aksillaya yakın ise bu durumda enjeksiyon miktarının 3 ml olması'e kadar düşürülmesi önerilmektedir. Yaklaşık 5-6 dakika süre ile infiltre edilen alana elle hafif masaj uygulanır. Ancak yine boya materyalinin verildiği yerin aksillaya uzaklığına bağlı olarak bu sürenin 3 ila 10 dakika arasında olması tavsiye edilmektedir. Bu alana masaj yapılması prospektif karşılaştırmalı bir çalışmada SLNnin saptanma oranını artırdığı gösterilmiştir (27).
5. Konulan işaretin rehberliğinde gama prob yardımı ile saniyedeki sayım cinsinden (CPS, count per second) en yüksek aktivitenin olduğu bölge tespit edilerek buraya küçük bir insizyon yapılır ya da sayımdan bağımsız olarak klasik aşağı aksiller insizyon ile aksillaya girilir ve diseksiyon ilerletilir.
6. Diseksiyona iki şekilde yön verilir; ya yine el probu ile en yüksek sayım yapılan alana doğru yönelinir ya da memenin aksilla ile komşu olduğu major pektoral kas kenarından itibaren mavi boya ile boyanmış lenfatikler aranıp ve izlenerek ilk ulaştıkları lenf nodu saptanmaya çalışılır.
7. Tamamen ortaya çıkarılan lenf düğümü ile aksillada, SLNden uzaktaki bir alanda arka alan (*background*) ölçümü için ayrı ayrı CPM cinsinden sayımlar yapılarak kaydedilir.
8. SLNnin saptanması için lenf nodu ile arka alan aktivite oranı hesaplanır. İdeal oran 10:1 olmakla birlikte pratikte 3:1 de tanı koydurucudur.
9. Lenf nodu çıkarıldıktan sonra diseksiyon yeri tekrar prob ile kontrol edilerek başka SLNler



araştırılır.

Üç şekilde lenf nodunun "sentinel" olduğuna karar verilir (28); 1. mavi boya ile boyanmış olması, 2. probe ile yüksek radyoaktif sayım alınması, 3. gerek yüksek radyoaktif sayım alınmayan gerekse mavi ile boyanmamış ancak mavi ile boyanan lenfatiklerin bir lenf nodunda sonlanması. Bir SLN hem mavi ile boyanmış hem de yüksek radyoaktif sayıma sahip olabilmektedir.

## ENDİKASYONLAR

Daha önce belirtildiği gibi meme kanserinde SLN biyopsisi yöntemi aksiller lenfatik metastaz olasılığı düşük olan hastalara uygulanmalıdır. Bu nedenle de klinik olarak aksillada ele gelen patolojik boyutta lenf nodu olmaması gerekmektedir (19,20). Bilindiği üzere aksillaya metastaz olması memedeki primertümörün boyutu ile doğru orantılıdır (29). O nedenle boyutu 4 veya 5 cm'e kadar olan primer tümöre sahip hastalara bu yöntemin uygulanması daha uygun olmaktadır. Burada unutulmaması gereken bir durum ise bu yöntemin henüz altın standart olmadığı ve her cerrahın bu konudaki yeterliliğini ispatladıktan sonra rutin uygulamaya geçmesi gerektiğidir. O nedenle tüm işlem bir prospektif çalışma çerçevesinde yapılmalı ve tekniğin uygulanması düşünülen hastalardan mutlaka onam alınmalıdır (24). Onam alınmamış veya çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalara bu prosedür uygulanmamalıdır.

## KONTRENDİKASYONLAR(30)

1. İnflamatuvar meme kanseri
2. Daha önce geçirilmiş aksiller cerrahi girişim varlığı
3. Daha önce memeye ve/ya aksillaya radyoterapi uygulanmış olması.
4. Prepektoral alana protez yerleştirilmiş olması

## TARTIŞMALI DURUMLAR

1. **Multisentrik tümör varlığı:** Çoğu araştırmacı tarafından kontrendikasyon olarak kabul edilmekle birlikte 19 hastalık yeni bir çalışmada multisentrik tümörlerde SLN saptanabilme oranı % 100, yanlış negatiflik oranı ise %0 olarak saptanmıştır. Ancak bu çalışmada hasta sayısının az olması sonuçlara dikkatli yaklaşmayı gerektirmektedir (31).

2. **Duktal karsinoma in situ:** Konvansiyonel aksiller diseksiyon sonucu bu hastalarda aksiller tutulum daha önceleri yaklaşık % 1 olarak rapor edilmiştir. Ancak SLN yöntemi sonucu SLNlerin immünohistokimyasal olarak incelenmesi ile bu tutulum oranının %9'a kadar çıktığı saptanmıştır (32).

3. **T3 ve T4 tümörler:** SLN yönteminde rasyonel yaklaşımın aksine aksiller tutulum oranının yüksek olduğu büyük tümörlerde bu uygulamanın yapılmasının ne kadar gerçekçi olduğunu zaman gösterecektir. Bugün çoğu araştırmacı için hem yukarıdaki sebepten hem de büyük tümörlerde SLN saptama oranının düşük olmasından ötürü T3 ve T4 tümörler SLN biyopsisi yöntemi için endikasyon kriterleri içerisinde yer almamaktadır (30). Daha önce yapılmış bir çalışmada SLN biyopsisinin güvenilirliği %95 olarak gösterilmiş ve T1 tümörlerde bu oran %98 iken T2 ve T3 tümörlerde %82 olması nedeniyle T1 tümörlerde SLN biyopsisinin daha güvenilir olduğu belirlenmiştir. Buna karşın evre 2 (tümör çapı = 2-5cm) olgularda yapılan bir çalışmada ise olguların %59'unda SLN pozitifliği, tümör çapı 3 cm'den büyük olan hastalarda SLN pozitifliği %62.5 olarak saptanmıştır (33).

Diğer tartışmalı durumlar arasında daha önce memeye eksizyonel biyopsisi yapılmış olması, eksizyonel biyopsi sonrası gerilememiş hematoma varlığı, tümör ile aksilla arasında geniş cerrahi eksizyon yapılmış olması ve gebelik yer almaktadır (30).

## KOMPLİKASYONLAR(34)

Genel olarak SLN biyopsisi sonrası %5'in altında bir oranda komplikasyon görülmektedir. Konvansiyonel aksiller diseksiyon sonrası sıklıkla görülen lenfödem, kronik ağrı ve kol/omuz uyumsuzluğu bu prosedür sonrası görülmemektedir (35). SLN biyopsisi sırasında ve sonrasında oluşan komplikasyonlar;

1. **Alerji:** Hastalarda % 1.5 oranında kullanılan mavi boyaya karşı basit ürtikerden anafilaktik şoka kadar olan geniş bir yelpazede alerjik reaksiyonlar gelişebilmektedir (36).

2. **Ciltte iz kalması (tatuaj):** Kullanılan mavi boyanın özellikle memekoruyucu cerrahi yapılması sonrasında meme derisinde uzun süre iz bırakabilmektedir.

3. **Radyasyona maruz kalma:** Şu ana kadar bu konuda herhangi bir yan etki rapor edilmemiştir. Hastaların maruz kaldığı radyasyon miktarı yapılan bir çalışmada cerrahi yapan doktor, ameliyata eşlik eden hemşire ve spesimen ile ilgilenen patologların güvenilir sınırlar içerisinde radyasyona maruz kaldığı rapor edilmiştir. Bu çalışma sonucunda ameliyatı yapan cerrahın bir yıl içerisinde bu prosedürü güvenli bir şekilde 2 190 saat süre ile yapabileceği hesaplanmıştır. Bu rakamlar hemşire için 33 333 saat, patolog için ise 14 705 saat olarak belirlenmiştir (37).



4. **Cerrahi alan enfeksiyonu:** SLN prosedürü sonrası aksillada yaklaşık olarak %1 oranında görülmektedir.
5. **Seroma oluşumu:** %10 hastada uzun süreli ponksiyon gerektirmeyen seroma oluşumu rapor edilmiştir.

#### SENTİNEL LENF NODU PROSEDÜRÜNÜN YETERLİLİĞİNİN TEST EDİLMESİ

SLN biyopsisinin klinik cerrahi uygulamada yeterliliği dört alanda saptanan oranlar ile test edilmektedir (28);

1. **Sentinel lenf nodunun saptanabilme oranı:** Çalışmaya alınan hastaların ne kadarında en az bir adet sentinel lenf nodunun saptandığı hesaplanır.
2. **Yanlış negatiflik:** SLNde tümöral infiltrasyon saptanmayan ancak aksillasından eksize edilen diğer lenf nodlarının en az birinde tümöral infiltrasyon olan hastaların aksillasında histolojik olarak tümör saptanan tüm hasta sayısına oranını gösterir.
3. **Tanısal kesinlik:** SLN histolojisi aksillanın genel durumunu doğru olarak yansıtan hastaların tüm en az bir adet SLN saptanan toplam hasta sayısına oranıdır.
4. **Komplikasyon oranı:** Çalışmaya alınan tüm hastalarda yöntem nedeni ile gelişen komplikasyonların oranıdır.

#### YANLIŞ POZİTİFLİK VE SAPTANABİLME ORANLARI ÜZERİNDEKİ ETMENLER

1. **Cerrahin tecrübesi:** Yapılan çalışmalarda ortalama bir cerrahin SLN prosedüründe yukarıda belirtilen yeterlilik testlerinde yeterli oranlara ulaşabilmeleri için yaklaşık 30 adet işlemi bizzat gerçekleştirmeleri gerektiği öne sürülmektedir (24). Cox ve arkadaşlarının raporunda ortalama 23 hasta sonrasında SLNyi saptama oranı %90, 53 hasta sonrasında ise bu rakam %95'e çıkmaktadır (38). Başka bir çalışmada ise ilk 6 hasta çalışma dışı bırakılacak olursa yanlış negatiflik oranı %5, eğer ilk 15 hasta dışlanırsa bu oran %2'e inmektedir (39).
2. **Hastanın yaşı:** 50 yaş üzerindeki hastalarda SLNnin saptanabilme oranlarının düştüğünü öne süren araştırmacıların yanı sıra yaşın anlamlı bir etmen olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (30,40).
3. **Aksillada metastatik lenf nodu bulunması:** Aksilladaki lenf nodlarında metastaz bulunmasının SLN biyopsisinin yanlış pozitifliğini artırdığını belirten çalışmalar vardır (41). Gerçek SLNnin tümöral hücre ile infiltre olmasının mavi boya veya radyonüklidın başka bir lenf noduna kanalize

olmasına neden olduğu öne sürülmektedir.

4. **Tümörün çapı:** Tümörün boyutu arttıkça SLNnin saptanma oranının düştüğünü bildiren çalışmaların yanısıra bunun önemli bir etmen olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (33,40,41,42).
5. **Preoperatif lenfatik haritalandırmanın başarısı:** Ameliyat öncesi lenfosintigrafide aksiller SLNnin görüntülenebilmesi intraoperatif olarak SLNnin bulunması ve örneklenebilmesi için en önemli prediktif etmen olduğu gösterilmiştir. Saptanabilme oranının, lenfosintigrafide SLNnin görüntülenmesi ile doğru orantılı olarak arttığı saptanmıştır (19).
6. **Enjekte edilen radyoaktivite miktarı ve hacmi:** Yüksek doz ve büyük hacimde yapılan enjeksiyonlar "shine through" diye isimlendirilen artefakta neden olarak lezyona yakın yerleşimli SLNnin ayırt edilmesini zorlaştırabilirler. Düşük doz ise kötü radyoaktivite sayım istatistiğine neden olmaktadır (30).
7. **Radyokoloid enjeksiyonunun yolu ve yeri:** İntradermal enjeksiyon, intraparenkimal enjeksiyona göre daha erken ve daha iyi sonuç verdiğini öne süren çalışmalar mevcuttur (43).
8. **Radyokoloid materyalin verilme zamanı:** Radyokoloidin SLNye ulaşması için yeterli süre (~ 15-20dk) beklenmelidir. Ancak bundan sonraki işlemler zamandan bağımsızdır.
9. **Görüntüleme tekniği:** Dinamik görüntüleme- siz elde edilen geç statik görüntülerde radyokoloidin ilk ulaştığı lenf nodu ayırt edilemeyeceğinden doğru sentinel lenf diseksiyonu yapılamayabilir. Ancak dinamik ve erken statik görüntülerin SLNyi gösteremediği durumlarda da geç statik görüntüler anahtar rol oynar.
10. **Seçilen probun tipi:** Prob dışarıdan gelen istenmeyen radyoaktivite için iyi zırhlanmış ve kollime edilmiş olmalıdır. İşitsel uyarı sistemi ile sayısal ekranı uyum içinde ve doğru çalışmalı, enerji/uzaysal rezolüsyonu ile sensitivitesi standartlara uygun olmalıdır (44).
11. **Geçirilmiş meme cerrahisi:** Memedeki tümörün eksizyonel veya insizyonel biyopsi ile çıkarılmış olması kimi araştırmacılar tarafından SLN yönteminin etkinliğini azalttığını öne sürülürken birçok çalışmada ise bunun bir dezavantaj olmadığı görülmüştür (40,45,46). Ancak gerek yeni geçirilmiş girişim sonrası gerilememiş hematoma varlığı gerekse tümör ile aksilla arasındaki alanda geniş rezeksiyon geçirmiş hastalarda SLN saptanabilmesinin güçleştiği bildirilmiştir (30).
12. **Tümörün lokalizasyonu:** Üst dış kadranda



özellikle aksiller kuyrukta yerleşik tümörlerin etrafına verilen radyoaktif maddenin ışımalarının aksiller bölgeye yakınlığı nedeni ile yanlış negatiflik oranının yükselmesine neden olduğu gösterilmiştir (30,47). Yine aynı çalışmada iç kadrantlarda yerleşik tümörlerde aksiller SLNnin saptanma oranlarının düştüğü saptanmıştır. Ancak mavi boyanın beraberinde verilmesi bu problemi ortadan kaldırmaktadır (48).

## ÇÖZÜLMİYEN SORUNLAR

1. **Aksilla dışında diğer alanlara olan drenaj;** Internal mamaryan lenf nodlarına metastaz olması meme kanserinde olumsuz prognostik faktörlerden birisidir. Meme kanseri hastalarının—aksiller bölgedeki metastaz gözönüne alınmaksızın—yaklaşık %20-25'inde bu bölgeye metastaz olduğu saptanmıştır (49,50). Bu bölgenin rutin olarak diseksiyonunun hastanın sürvisine bir katkıda bulunmadığı da bilinmektedir (51). Bu durumda gerek radyonüklid tutulum gerekse mavi boyanın takibi ile internal mamaryan alana olan drenaj saptanarak SLNnin histolojik olarak incelenmesi adjuvan tedavinin planlanması için yeterli olabilmektedir. Yapılan çalışmalarda lenfositigrafilerde bu bölgede yaklaşık % 12-18 oranında tutulum görülmüştür. Hastaların %5'inde ise sadece bu bölgede tutulum izlenmiştir (19,25,52). Buradaki güçlük daha çok teknik anlamda bu alandaki SLNnin diseksiyon ile bulunamamasıdır. Bu tip drenajlarda internal mamaryan SLNnin eksize edilebilme oranı düşük kalabilmektedir (19). İlginç olarak da eksize edilebilen nodlarda ise metastaz saptanmamıştır (47,52). Bütün bunların ışığında preoperatif veya intraoperatif olarak internal mamaryan lenf grubuna drenaj saptandığı ancak SLNnin teknik nedenlerle eksize edilememesi durumunda adjuvan tedavinin gerekliliği ve çeşidi konusunda tartışmalar sürmektedir. Ayrıca bugüne kadarki SLN çalışmaları bu bölgenin tamamlayıcı diseksiyonu yapılmadığından yanlış negatiflik oranları konusunda da kesin bilgi yoktur.

2. **Tamamlayıcı (konvansiyonel) aksiller cerrahi gereksinimi;** Bugüne kadar yapılan çalışmalarda klinik olarak T1-2 ve N0 olan hastalarda eksize edilen SLNde metastaz saptanan hastaların %40-60'ında tamamlayıcı aksiller cerrahi yapılmasına rağmen nonsentinel lenf nod (NSLN)larında metastaz saptanmamıştır (53). NSLN'da metastaz bulunma olasılığı primer tümörün çapının artması ile ve birden fazla sentinel lenf nodunda metastaz saptanması ile arttığı gösterilmiştir (54). Yine bir başka çalışmada primer tümör çapının büyük-

lüğüne ek olarak sentinel lenf nodundaki metastatik tümör hacminin de fazla olmasının (makrometastaz) da NSLN'da metastaz ile infiltre olma ihtimalini artırdığı ortaya konulmuştur (55). Bu durumda SLN'da metastatik olan ancak tamamlayıcı aksiller diseksiyona gerek görülmemeyen önemli oranda hasta grubu söz konusu olmaktadır. Bu hasta grubunun saptanabilmesi gereksiz geniş aksiller cerrahi olasılığını ortadan kaldırmaya çalışılmaktadır. Bunun dışında SLNnin metastatik olması ile hastanın prognozu ve adjuvan tedavi gereksinimi ortaya konulmaktadır. Geri kalan aksiller dokunun lokal kontrolü ise radyoterapi gibi cerrahi ile eşit etkinlikte bir tedavi modalitesi ile sağlanabileceği (7) de gözönüne alındığında tamamlayıcı aksiller cerrahinin gerekliliği tartışılmaktadır.

3. **Tekniğin standardizasyonu;** Gerek mavi boyanın çeşidi, verilme yeri gerekse radyoaktif maddenin çeşidi ve zamanlaması konusunda çok farklı uygulamalar mevcuttur. Her iki metodun ayrı ayrı veya kombine kullanılması da ayrı bir tartışma konusudur. Mavi boya veya radyoaktif maddenin işaretleme için kullanılmasının birbirlerine olan üstünlükleri halen tartışmalı olup Miltenburg ve arkadaşlarının yaptığı ve çoğu karşılaştırmaz çalışmaları içeren meta analizde her iki yöntemin kombine olarak kullanılmasının daha üstün sonuçlar verdiği saptanırken (56), başka bir randomize prospektif karşılaştırmalı çalışmada mavi boyanın tek başına kullanılması ile her iki yöntemin kombine kullanılması arasında fark görülmemiştir (48). Başarı oranları %93-98'lere ulaşmış olsa da halen sentinel lenf nodunun sintigrafik olarak saptanmasında bir çok merkezde farklı radyofarmasötik ve enjeksiyon/görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. İdeal özelliklere sahip radyofarmasötiklerin rutin kullanıma girmesi, görüntüleme ve gama probun kullanılmasına mavi boya enjeksiyonunun kombine edilmesinin yaygınlaşmasıyla başarı da %100'e ulaşabilecektir. Halen elde edilen en iyi sonuçlar da preoperatif görüntüleme, intraoperatif gama prob kullanımı ile mavi boya tekniklerinin kombine edildiği merkezlerden gelmektedir (57). Gerek radyoaktif maddenin gerekse mavi boyanın nereye infiltre edilmesi gerektiği üzerinde çeşitli çalışmalar vardır. Bu konuda farklı gruplar üç ayrı yöntemi tercih etmektedirler; 1. tümörün etrafına, 2. tümörün üzerindeki cilt altına veya 3. tümörün lokalizasyonu neresi olursa olsun areola altına maddeler verilmektedir. Her üç yöntemle de SLN saptama konusunda yüksek başarı sağlandığı bildirilmektedir (15,25,38).



4. **Öğrenme eğrisi:** Cerrahin deneyimi ile SLN yönteminin başarıyla yapılması arasında doğru bir ilişki olduğu daha önce de belirtilmişti. Ancak bunun için gerekli olan öğrenme sürecinin ne kadar sürmesi gerektiği veya kaç adet olgu gerektirdiği konusu halen tartışmalıdır (58).

5. **Yalnızca immunhistokimyasal boya ile saptanan SLN metastazı:** SLN yöntemi ile ilgili yayınlarda yalnızca immünhistokimyasal yöntemle SLN metastazı saptanan hastalarda nonsentinel nodlarda metastaz saptanmamıştır (53). Konvansiyonel yöntemle saptanan aksiller mikrometastazların sürvi üzerindeki olumsuz etkileri bilinmekle birlikte (59) yalnızca immünhistokimyasal yöntemle saptanan SLN'nun prognostik önemi konusuna bir açıklık gelmemiştir.

6. **SLN'nin intraoperatif olarak histolojik incelenmesi:** SLN biyopsisinin güvenilirliğini araştıran çalışmalarda SLNlerin frozen incelemelerinde %87 oranında sensitivite, %100 oranında ise spesifisite (%0 yalancı pozitiflik), imprint yöntemi ile ise bu oranlar %62 ve %100 olarak gözlenmiştir. %10 oranındaki mikrometastazlar ise parafin kesitlerde tespit edilmiştir. Bu çalışmanın sonuçları yalancı pozitifliğin hiç olmaması nedeniyle SLN metastazını saptamada intraoperatif frozen kesitlerin güvenilir bir yöntem olduğunu desteklemektedir (60). Meme kanserli hastaların %45 inde SLN metastazının saptandığı bir başka çalışmada ise parafin bloklardan hazırlanan seri kesitlerde ise bu rakam %55'e yükselmiştir (61). Bu çalışmanın sonuçları klinik olarak aksillası negatif olan ileri evre meme tümörlerinde de doğru evreleme ve tedaviyi yönlendirme açısından SLN biyopsisinin güvenilirliğini desteklemektedir.

Tekniklerin uygulanması ile yöntemin sensitivitesini daha da artırmak mümkündür. SLN biyopsisinde hemotoksilen-eozin kesitlerde saptanamayan mikrometastazların immünhistokimyasal yöntemlerle epitelyal hücrelere özgün siterkeratinlerin uygulanması ile saptanabilmesi de mümkündür (62). Bu yöntemlerin yardımı ile mikrometastazlar saptanabilir ve yalancı negatiflik ihtimali de en aza indirilebilir. Oysa yapılan çalışmalar göstermektedir ki konvansiyonel aksiller diseksiyon ile elde edilen ortalama 15-20 lenf nodunda rutin histopatolojik inceleme genellikle tek kesitte yapıldığından özellikle mikrometastazların değerlendirilmesi yetersiz kalmaktadır (63). Tüm lenf nodlarına seri kesit ve immünhistokimya yönteminin uygulanması evrelemenin tam ve doğru olmasını sağlamakla birlikte maliyetin yüksek olması nedeniyle rutin olarak uygulanması tartış-

malıdır. SLN biyopsisi ile elde edilen 1-3 lenf nodunun incelenmesinde tüm teknik olanaklar kullanılarak daha kesin değerlendirme mümkün olabilmektedir.

#### SENTİNELLENFNODU BİYOPSİSİNİN GELECEĞİ

Şuan dört ayrı prospektif çalışma SLN prosedürü konusunda çeşitli tartışmalı duruma açıklık getirmek için yürütülmektedir (64):

1. **Amerikan Cerrahlar Koleji Onkoloji Grubu (ACSOG) Z0011 çalışması:** Meme kanseri hastalarında SLN'da metastaz saptanan hastalar iki gruba randomize edilmekteler. Birinci grupta tamamlayıcı aksiller diseksiyon yapılmakta, diğer grupta ise bu diseksiyon yapılmamaktadır. Bu çalışmada yaklaşık 2000 hasta randomize edilmektedir. Gruplarda lokal rekürens ve sürvi hesaplaması yapılacak ve gruplar karşılaştırılacaktır.

2. **Bay Bölgesi Sentinel Nod Çalışması:** SLN biyopsisi için yalnız mavi boya ve mavi boya + radyokolloid kullanımının karşılaştırıldığı bu prospektif çalışmada toplam 1200 hasta iki gruba randomize edilmektedir. Bu çalışmanın amaçları arasında tekniklerin karşılaştırılmasının yanısıra ortalama bir cerrahın öğrenme sürecini belirlemek yer almaktadır. Bunların dışında bu çalışma, SLN biyopsisinin hangi hasta grubunda daha uygun bir işlem olduğu sorusuna yanıt aramaktadır.

3. **Moffit Kanser Merkezi/Savunma Departmanı Çalışması:** Prospektif nonrandomize olan bu çalışmada hastalara SLN yöntemi uygulanmaktadır. SLNsi metastatik olan hastalara aksiller diseksiyon yapılırken, SLNsinde tümör saptanmayan hastalarda ise konvansiyonel diseksiyon uygulanmaktadır. Yaklaşık 700 hastanın alındığı bu çalışmada her iki grup arasındaki lokal rekürens, sürvi ve komplikasyon oranları karşılaştırılacaktır.

4. **Vermont Üniversitesi/ Ulusal Cerrahi Adjuvan Meme ve Bağırsak Projesi (NSABP)–32 Çalışması:** Klinik olarak N0 olan hastalar iki gruba randomize edilmektedir. Bir grupta hastalara klasik konvansiyonel aksiller Level-II diseksiyon uygulanırken diğer gruptaki hastalara ise SLN yöntemi uygulanmakta ve SLNnin histolojik bulgularına göre aksiller cerrahi yönlendirilmektedir. Toplam 3600 hasta bu çalışma için randomize edilmektedir. Yine her iki grup lokal nüks, sürvi ve komplikasyon oranları açısından karşılaştırılacaktır.

Tüm bu çalışmalar, önümüzdeki 7-8 yıl sonunda SLN yöntemi hakkındaki birçok tartışmalı ve merak edilen konuya açıklık getirecektir. Bu şekilde de yöntemin kaderi belirlenecektir.



## SONUÇ

Meme kanserinin tedavisi inter ve intradisipliner ekip çalışmasını; patoloji, cerrahi, radyoloji, nükleer tıp, medikal ve radyasyon onkolojisi dallarının sürekli işbirliğini gerektirmektedir. SLN biyopsisi konusundaki araştırmalar SLNdeki metastaz varlığı veya yokluğunun diğer aksiller lenf nodlarının durumu ile ilgili güvenilir bir belirleyici olduğunu desteklemektedir. Bu yöntemle SLNsi metastaz içermeyen hastalara aksiller lenf nodu diseksiyonunun yapılmaması birçok yönden kazanç sağlamaktadır. Yüksek saptanabilirlik ve tanısal kesinlik ile düşük yanlış pozitiflik ve komplikasyon oranlarının elde edilmesi ile SLN biyopsisi konvansiyonel aksiller cerrahinin yerini almaktadır. Halen yürütülen birçok çalışma bu yöntemin ideal olup olmadığını test etmektedir. Bugün için standartları tam olarak tarif edilmediği halde birçok araştırmacı bu yöntemin aksiller durumu doğru olarak yansıttığı konusunda hemfikirdir. SLN biyopsisinde amaç, düşük komplikasyon oranı ile yüksek oranda aksiller durumu tahmin edebilmek olmalıdır. Bu şekilde meme kanserinde prognozu tama yakın doğrulukta saptayabilmek ve adjuvan tedavi gerekliliğini doğru tahmin edebilmek mümkün olacaktır. Aynı şekilde SLNsinde metastatik tutulumu olan hastalara konvansiyonel aksiller diseksiyon yapılarak tümörün lokal kontrolü sağlanmış olacaktır. Meme kanserinde aksiller tutulumun saptanmasının gerekliliği tartışılarsun, SLN biyopsi yöntemi ile konvansiyonel meme cerrahisinin temel taşlarından birisi daha ciddi olarak sorgulanmaktadır. Bugün için SLN yöntemi, konvansiyonel aksiller diseksiyona en iyi alternatif olarak görünmektedir. Yakın gelecekte ise bu işlemin standart bir yöntem olup olmayacağına geniş katılımlı prospektif randomize çalışmaların sonuçları ile karar verilecektir.

## KAYNAKLAR

1. Sacks NPM, Barr LC, Allan SM, Baum M: The role of axillary dissection in operable breast cancer. *Breast* 1992;1:41-49.
2. Axelsson CK, Mouridsen HT, Zedeler K: Axillary lymph node dissection of level I and II lymph nodes is important in breast cancer classification: The Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). *Eur J Cancer* 1992;8A:1415-1418.
3. Winchester DP, Cox JD: Standards for diagnosis and management of invasive breast carcinoma. *CA Cancer J Clin* 1998;48:83-107.
4. Recht A, Houlihan MJ: Axillary lymph nodes and breast cancer. *Cancer* 1995;76:1412-1491.
5. Harris JR, Osteen RT: Patients with early breast cancer benefit from effective axillary treatment. *Breast Cancer Res Treat* 1985;5:17-21.
6. Orr RK: The impact of prophylactic axillary node dissection on breast cancer survival – a Bayesian meta analysis. *Ann Surg Oncol* 1999;6:109-116.
7. Fisher B, Redmond C, Fisher ER, Bauer M, Wolmark N, Wickerham DL, Deutsch M, Montague E, Margoese R, Foster R: Ten-year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. *N Eng J Med* 1985;312: 674-681.
8. Balslev I, Axelsson CK, Zedeler K, Rasmussen BB, Carstensen B, Mouridsen HT: The Nottingham Prognostic Index applied to 9 149 patients from the studies of the Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). *Breast Cancer Res Treat* 1994;32:281-290.
9. Carter CL, Allen C, Henson DE: Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24 740 breast cancer cases. *Cancer* 1989; 63:181-187.
10. Styblo TM, Wood WC: Adjuvant chemotherapy in the node-negative breast cancer patient. *Surg Clin North Am* 1996;76:327-341.
11. Wong JH, Cagle LA, Morton DL: Lymphatic drainage of skin to a sentinel lymph node in a feline model. *Ann Surg* 1991;214:637.
12. Bilchik AJ, Guiliano AE, Essner R, Bostick P, Kelemen P, Foshag LJ, Sostrin S, Turner RR, Morton DL: Universal application of intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy in solid neoplasms. *Cancer J Sci Am* 1998;4:351.
13. Krasnow AZ, Hellman RS: Lymphoscintigraphy revisited: 1999. In: Freeman LM, ed. *Nuclear medicine annual 1999*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999:17-91.
14. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, Foshag LJ, Cochran AJ: Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992;127:392-399.
15. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL: Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994;220:391-401.
16. Kett K, Varga G, Lukacs L: Direct lymphography of the breast. *Lymphology* 1970;1:3-12.
17. Cabanas RM: An approach for the management of penile carcinoma. *Cancer* 1977; 39: 456-466.
18. Meyer CM, Lecklitner ML, Logic JR, Balch CE, Bessey PQ, Tauxe WN: Technetium-99m sulfur-colloid cutaneous lymphoscintigraphy in the management of truncal melanoma. *Radiology* 1979;131:205-209.
19. Hill ADK, Tran KN, Akhurst T, Yeung H, Yeh SDJ, Rosen PP, Borgen PI, Cody HS: Lessons learned from 500 cases of lymphatic mapping for breast cancer. *Ann Surg* 1999;229:528-535.
20. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, Viale G,



- Zurrida S, Bedoni M, Costa A, de Cicco C, Geraghty JG, Luini A, Sacchini V, Veronesi P: Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph nodes. *Lancet* 1997;349:1864-1867.
21. Roses DF, Brooks AD, Harris MN, Shapiro RL, Mitnick J: Complications of level I and II axillary dissection in the treatment of carcinoma of the breast. *Ann Surg* 1999;230:194-201.
  22. Ravdin PM, Laurentiis M, Vendely T, Clark GM: Prediction of axillary lymph node status in breast cancer patients by use of prognostic indicators. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:1771-1775.
  23. Verbanck J, Vandewiele I, De Winter H, Tytgat J, Van Aelst F, Tanghe W: Value of axillary ultrasonography and sonographically guided puncture of axillary nodes: a prospective study in 144 consecutive patients. *J Clin Ultrasound* 1997;25:53-56.
  24. Cox CE, Pendas S, Cox JM, Joseph E, Shons AR, Yeatman T, Ku NN, Lyman GH, Berman C, Haddad F, Reintgen DS: Guidelines for sentinel node biopsy and lymphatic mapping of patients with breast cancer. *Ann Surg* 1998;227:645-653.
  25. Borgstein PJ, Meijer S, Pijpers RJ, van Diest PJ: Functional lymphatic anatomy for sentinel node biopsy in breast cancer: echoes from the past and the periareolar blue method. *Ann Surg* 2000;232:81-89.
  26. Strand SE, Bergqvist L: Radiolabeled colloids and macromolecules in lymphatic system. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst* 1989;6:211-239.
  27. Bass SS, Cox CE, Salud CJ, Lyman GH, McCann C, Dupont E, Berman C, Reintgen DS: The effects of postinjection massage on the sensitivity of lymphatic mapping in breast cancer. *J Am Coll Surg* 2001;192:9-16.
  28. Kern KA: Sentinel lymph node mapping in breast cancer using subareolar injection of blue dye. *J Am Coll Surg* 1999;189:539-545.
  29. Gajdos C, Tartter PI, Bleiweiss IJ: Lymphatic invasion, tumor size, and age are independent predictors of axillary lymph node metastases in woman with T1 breast cancers. *Ann Surg* 1999;230:692-696.
  30. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, Moffat F, Klimberg VS, Shriver C, Feldman S, Kusminsky R, Gadd M, Kuhn J, Harlow S, Beitsch P: The sentinel node in breast cancer: a multicenter validation study. *N Eng J Med* 1998;339:941-946.
  31. Schrenk P, Wayand W: Sentinel-node biopsy in axillary lymph-node staging for patients with multicentric breast cancer. *Lancet* 2001;357:122.
  32. Bass SS, Lyman GH, McCann CR, Ku NN, Berman C, Durand K, Bolano M, Cox S, Salud C, Reintgen DS, Cox CE: Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy. *Breast J* 1999;5:288-295.
  33. 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;88:2540-2545.
  34. Schrenk P, Rieger R, Shamiyeh A, Wayand W: Morbidity following sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection for patients with breast carcinoma. *Cancer* 2000;88:608-614.
  35. Giuliano AE, Haigh PI, Brennan MB, Hansen NM, Kelley MC, Ye W, Glass EC, Turner RR: Prospective observational study of sentinel lymphadenectomy without further axillary dissection in patients with sentinel node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:2553-2559.
  36. Leong SP, Donegan E, Heffernon W, Dean S, Katz JA: Adverse reactions to isosulfan blue during selective sentinel lymph node dissection in melanoma. *Ann Surg Oncol* 2000;7:361-366.
  37. Stratmann SL, McCarty TM, Kuhn JA: Radiation safety with breast sentinel node biopsy. *Am J Surg* 1999;178:454-457.
  38. Cox CE, Bass SS, Boulware D, Ku NK, Berman C, Reintgen DS: Implementation of new surgical technology: outcome measures for lymphatic mapping of breast carcinoma. *Ann Surg Oncol* 1999;6:553-561.
  39. Cody HS, Hill ADK, Tran KN, Brennan MF, Borgen PI: Credentialing for breast lymphatic mapping: how many cases are enough? *Ann Surg* 1999;229:723-728.
  40. Tafta L, Lannin DR, Sanson MS, Van Eyk JJ, Verbanac KM, Chua AN, Ng PC, Edwards MS, Halliday BE, Henry A, Sommers LM, Carman CM, Molin MR, Yurko JE, Perry RR, Williams R: Multicenter trial of sentinel node biopsy for breast cancer using both technetium sulfur colloid and isosulfan blue dye. *Ann Surg* 2001;233:51-59.
  41. Olson JA, Fey J, Winawer J, Borgen PI, Cody HS, Van Zee KJ, Petrek J, Heerdt AS: Sentinel lymphadenectomy accurately predicts nodal status in T2 breast cancer. *J Am Coll Surg* 2000;191:593-599.
  42. Schlag PM, Bembek A: Specification of potential indications and contraindications of sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Recent Results Cancer Res* 2000;157:228-36.
  43. Albertini JJ, Lyman GH, Cox C, Yeatman T, Balducci L, Ku N, Shivers S, Berman C, Wells K, Rapaport D, Shons A, Horton J, Greenberg H, Nicosia S, Clark R, Cantor A, Reintgen DS: Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *JAMA* 1996;276:1818-1822.
  44. Zanzonico P, Heller S: The intraoperative gamma probe: basic principles and choices available. *Semin Nucl Med* 2000;30:33-48.
  45. Feldman SM, Krag DN, McNally RK, Moor BB, Weaver DL, Klein P: Limitation in gamma probe



- localization of the sentinel node in breast cancer patients with large excisional biopsy. *J Am Coll Surg* 1999;188:248-254.
46. Haigh PI, Hansen NM, Qi K, Giuliano AE: Biopsy method and excision volume do not affect success rate of subsequent sentinel lymph node dissection in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2000;7:21-27.
  47. McMasters KM, Tuttle TM, Carlson DJ, Brown M, Noyes RD, Glaser RL, Vennekotter DJ, Turk PS, Tate PS, Sardi A, Cerrito PB, Edwards MJ: Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: a suitable alternative to routine axillary dissection in multi-institutional practice when optimal technique is used. *J Clin Oncol* 2000; 18:2560-2566.
  48. Morrow M, Rademaker AW, Bethke KP, Talamonti MS, Dawes LG, Clauson J, Hansen N: Learning sentinel node biopsy: results of a prospective randomized trial of two techniques. *Surgery* 1999;126:714-722.
  49. Veronesi U, Cascinelli N, Bufalino R, Morabito A, Greco M, Galluzzo D, Delle Donne V, De Lellis R, Piotti P, Sacchini V, et al: Risk of internal mammary lymph node metastases and its relevance on prognosis of breast cancer patients. *Ann Surg* 1983;198:681-684.
  50. Sugg SL, Ferguson DJ, Posner MC, Heimann R: Should internal mammary nodes be sampled in the sentinel lymph node era? *Ann Surg Oncol* 2000;7:188-192.
  51. Lacour J, Bucalossi P, Cacers E, Jacobelli G, Koszarowski T, Le M, Rumeau-Rouquette C, Veronesi U: Radical mastectomy versus radical mastectomy plus internal mammary dissection. *Cancer* 1976;37:206-214.
  52. Noguchi M, Tsugawa K, Miwa K: Internal mammary chain sentinel lymph node identification in breast cancer. *J Surg Oncol* 2000;73:75-80.
  53. 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;229:536-541.
  54. Wong SL, Edwards MJ, Chao C, Tuttle TM, Noyes RD, Woo C, Cerrito PB, McMasters KM: Predicting the status of the nonsentinel axillary nodes; a multicenter study. *Arch Surg* 2001;136: 563-568.
  55. 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: 688-692.
  56. Miltenburg DM, Miller C, Karamlou TB, Brunicardi FC: Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *J Surg Res* 1999; 84:138-142.
  57. Nieweg OE, Jansen L, Valdes Olmos RA, Rutgers EJ, Peterse JL, Hoefnagel KA, Kroon BB: Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Eur J Nucl Med* 1999; 26: S11-S16.
  58. Orr RK, Hoehn JL, Col NF: The learning curve for sentinel node biopsy in breast cancer. *Arch Surg* 1999;134:764-767.
  59. Ludwig Breast Cancer Study Group: Prognostic importance of occult axillary lymph node micrometastases from breast cancers. *Lancet* 1990;335:1565-1568.
  60. Van Diest PJ, Torrenza PJ, Borgstein PJ, Rijpers R, Bleichordt RP, Rahusen FD, Meijer S: Reliability of intraoperative frozen section and imprint cytological investigation of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Histopathology* 1999;35:14-18.
  61. Nahrig J, Richter T, Kowlik J, Kuhn W, Avril N, Hoffer H, Werner M: Comparison of different histopathological methods for the examination of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Anti-cancer Res* 2000;20:2209-2212.
  62. Xu X, Roberts SA, Pasha TL, Zhang PJ: Undesirable cytokeratin immunoreactivity of native nonepithelial cells in sentinel lymph nodes from patients with breast carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:1310-1313.
  63. Giuliano AE, Dale PS, Turner RR, Morton DL, Evans SW, Krasne DL: Improved axillary staging of breast cancer with sentinel lymphadenectomy. *Ann Surg* 1995;222:394-401.
  64. McNeil C: Four large studies aim to resolve sentinel node debate. *J Nat Cancer Inst* 1998; 90:729.

**YAZIŞMA ADRESİ:**

Dr. Bahadır GÜLLÜOĞLU  
Marmara Üniversitesi Hastanesi  
Genel Cerrahi Anabilim Dalı,  
Altunizade, İSTANBUL