

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ERKEN EVRE MEME KANSERLİ HASTALARDA SENTİNEL LENF NODU
BİYOPSİSİNDE BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ LENFOGRAFI

DR. İSMAİL MEŞE

RADYOLOJİ ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

2018

KOCAELİ

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**ERKEN EVRE MEME KANSERLİ HASTALARDA SENTİNEL LENF NODU
BİYOPSİSİNDE BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ LENFOGRAFI**

DR. İSMAİL MEŞE

RADYOLOJİ ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. ARZU ARSLAN

ETİK KURUL ONAY TARİHİ: 20/07/2016 PROJE NO: KÜ GOKAEK 2016/200

2018

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR DİZİNİ	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ	iv
TABLolar DİZİNİ	v
1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	2
3. GİRİŞ VE AMAÇ	3
4. GENEL BİLGİLER	5
4.1 LENFATİK SİSTEM ANATOMİSİ.....	5
4.1.1 Lenfatik Duktuslar	5
4.1.2 Memenin Lenfatik Drenajı.....	5
4.1.3 Lenf Nodları.....	6
4.1.3.1 Aksiller lenf nodları (ALN).....	6
4.1.3.1.1 Eksternal Meme Lenf Nodları.....	6
4.1.3.1.2 Skapular Lenf nodları.....	6
4.1.3.1.3 Santral Lenf nodları.....	6
4.1.3.1.4 İnterpektoral Lenf nodları.....	6
4.1.3.1.5 Aksiller Ven Lenf nodları.....	6
4.1.3.1.6 Subklaviküler Lenf nodları.....	6
4.1.3.2 İnternal mamarian lenf nodları.....	7
4.1.3.3 Supraklaviküler lenf nodları.....	7
4.2 MEME KANSERİ TANI EVRELEME.....	8
4.3 MEME KANSERİNDE TEDAVİ.....	10
4.3.1 Meme Kanserinde Lokal Tedavi.....	10
4.3.2 Meme Kanserinde Aksilla Tedavisi.....	11
4.4 SENTİNEL LENF NODU BİYOPSİSİ (SLNB).....	12
4.4.1 SLNB Teknikleri.....	12
4.4.1.1 SLNB’de Mavi boya (MB).....	13
4.4.1.2 SLNB’de Radyoizotop Madde ile İşaretlenmiş Kolloid Lenfosintigrafi (RİMİKL).....	14
4.4.2 SLNB Tekniği: Mavi boya (MB) ve Radyoizotop Madde ile İşaretlenmiş Kolloid Lenfosintigrafi (RİMİKL) yöntemleri	15

5. GEREÇVEYÖNTEM.....	17
3.1 BT LENFOGRAFI (BTL) İLE SENTİNEL LENF NODU(SLN) BELİRLENMESİ..	18
3.2 MAVİ BOYA (MB) İLE SENTİNEL LENF NODU (SLN) BELİRLENMESİ.....	20
3.3 İSTATİSTİK DEĞERLENDİRME	21
6. BULGULAR.....	22
7. TARTIŞMA.....	33
8. SONUÇ.....	40
9. KAYNAKLAR.....	41



KISALTMALAR DİZİNİ

AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALN	Aksiller lenf nodu
ALND	Aksiller lenf nodu diseksiyonu
BT	Bilgisayarlı Tomografi
BTL	Bilgisayarlı Tomografi Lenfografi
DKİS	Duktal karsinoma in situ
FDA	Food and Drug Administration
GRM	Genişletilmiş radikal mastektomi
HU	Hounsfield Unit
LN	Lenf nodu
MB	Mavi boya
MİP	Maximum intensity projection
MKC	Meme koruyucu cerrahi
MPR	Multiplanar reformasyon
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRL	Manyetik Rezonans Lenfografi
MRM	Modifiye radikal mastektomi
PET	Pozitron Emisyon Tomografi.
RİMİK	Radyoizotop Madde ile İşaretlenmiş Kolloid
RİMİKL	Radyoizotop Madde ile İşaretlenmiş Kolloid Lenfosintigrafisi
RM	Radikal mastektomi
ROİ	Region of interest
RT	Radyoterapi
SLN	Sentinel lenf nodu
SLNB	Sentinel lenf nodu biyopsisi
UICC	Union international Contre Cancere
US	Ultrasonografi
VKİ	Vücut kitle indeksi

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
1.Şekil. Lenfatik damarlar	5
2. Şekil. Pektoralis minör kasına göre aksiller lenf nodu seviyeleri	7
3. Şekil. Sentinel lenf nodu biyopsisinde mavi boya tekniği	13
4. Şekil. Lenfatik duktusların ve SLN(ler)'nin farklı drenaj paternleri	36

TABLULAR DİZİNİ

	Sayfa No
1. Tablo. Meme kanserinde TNM sınıflaması	8
2. Tablo. Meme kanserinde TNM sınıflanmasına göre klinik evreleme	9
3. Tablo. Hastaların klinik ve patolojik bulguları, BTL ve MB yöntem karşılaştırmalı sonuçları	23-24
4. Tablo. BTL'nin başarılı olduğu 31 hastada lenfatik duktus ve LN görüntülenme oranı	25
5. Tablo. BTL, MB ve her iki yöntemden en az birinde (BTL+MB) SLN saptama oranları	26
6. Tablo. LN tutulumuna göre (benign, malign) BTL ve MB ile SLN saptama oranları	26
7. Tablo. Kitle yerleşimine göre BTL, MB ve her iki yöntem ile SLN saptama oranı	28
8. Tablo. Üst dış kadran yerleşimli kitlelerde BTL ve MB başarısının diğer kadran kitleleriyle karşılaştırılması	29
9. Tablo. Yaşa bağlı BTL ve MB ile SLN saptama oranları	29

1.ÖZET

AMAÇ: Erken evre meme kanserinde sentinel lenf nodu biyopsisinde (SLNB) bilgisayarlı tomografi lenfografinin (BTL) etkinliğini ve konvansiyonel mavi boya (MB) tekniğine katkısını araştırmaktır.

GEREÇ YÖNTEM: Temmuz 2016-Haziran 2018 tarihleri arasında Genel Cerrahi tarafından SLNB kararı verilen hastalar BTL işlemi için Radyoloji tarafından değerlendirildi. Klinik olarak aksillada patolojik lenf nodu (LN) ya da uzak metastaz saptanan hastalar, neoadjuvan kemoterapi almış olan hastalar, inflamatuvar meme kanserli hastalar ve kontrast madde alerjisi bulunan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Histopatolojik olarak invaziv T1/ T2 ve klinik N0 meme kanseri (n=45) tanısı almış olan ve duktal karsinoma in situ (DKİS) tanısı almış olup mastektomi kararı verilen (n=2) toplam 47 ardışık hasta çalışmaya dahil edildi. SLNB öncesi BTL ile LN haritalaması yapıldı. BTL ile saptanan SLN(ler) işaretlendi. Genel Cerrahi ekibince MB yöntemi ile SLN(ler) belirlendi ve her iki yöntemle belirlenen SLN(ler) eksize edilerek, ayrı ayrı Patoloji laboratuvarına gönderildi. Patoloji tarafından gönderilen spesmenin metastatik LN içerip içermediği değerlendirildi.

BTL ve MB tekniklerinin SLN saptama oranları hasta yaşı, tümör yerleşimi ve LN'de metastatik tutulum varlığı değişkenlerine göre oranlar t testi kullanılarak karşılaştırıldı.

BULGULAR: Çalışmaya dahil edilen 47 hastada BTL ile SLN saptama oranı (%66), MB ile SLN saptama oranından (%87)düşüktü (p=0,027). MB'ye BTL yöntemi eklenmesi SLN saptama oranını (%96) arttırmasına rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,267).

BTL yöntemiyle benign SLN'ler malign SLN'lerden, MB yöntemiyle ise malign SLN'ler benign SLN'lerden daha yüksek oranda saptanmasına rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (MB, p=1,000; BTL, p=0,366).

BTL ile üst dış kadran yerleşimli tümörlerde SLN'ler, diğer kadran tümör SLN'lerine oranla daha düşük başarıyla tespit edilebildi. Ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,220). MB ile de üst dış kadran tümör SLN'leri ve diğer kadran tümör SLN'lerini saptama oranı arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,674).

BTL başarısı genç hastalarda, 50 yaş ve üzeri hastalara göre daha yüksekti ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,001). MB ile de genç hastalarda SLN'ler daha yüksek oranda tespit edilebildi, ancak istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (p=0,378).

SONUÇ: BTL SLN belirlemede tek başına bir yöntem olarak yetersiz olmakla birlikte, MB ile birlikte uygulandığında SLN saptama başarısını arttıran tamamlayıcı bir yöntemdir. Bu konuda geniş hasta serileriyle yapılacak ileri çalışmalar aydınlatıcı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, Sentinel lenf nodu biyopsisi, Mavi boya, BT lenfografi,

2.ABSTRACT

PURPOSE: To investigate the efficacy of CT Lymphography (CTL) in sentinel lymph node biopsy (SLNB) and its contribution to the conventional blue-dye method (BD) in early stage breast cancer.

MATERIAL AND METHODS: Between July 2016 and June 2018, patients who were scheduled for SLNB by the department of General Surgery, were evaluated for CTL procedure. Clinically, patients with pathologic axillary LN or distant metastases, who had received neoadjuvant chemotherapy, who had inflammatory breast cancer and who had iodinated contrast allergies were excluded from the study. The study group consisted of 47 consecutive patients with either invasive, stage T1 or T2 and clinical N0 breast cancer (n=45) or DCIS who were scheduled for mastectomy (n=2). Preoperative CTL was performed for LN mapping before SLNB. The LN (s) determined by CTL and the BD methods were compared and noted by the surgeon. The SLN (s) determined by both methods were excised and sent to the Pathology Department separately. Pathology report included whether the specimen contained a metastatic LN.

SLN detection rates of CTL and BD methods were compared using the ratios t test according to patient age, tumor location and presence of metastatic lymph node. $p < 0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS: In the study group, SLN detection rate with CTL (66%) was lower than with BD (87%) ($p = 0.027$). Although the addition of CTL to the BD method increased the detection rate (96%), the difference was not statistically significant ($p = 0.267$).

Although benign SLNs were detected at a higher rate than malignant SLNs with CTL, differences were not significant. Although malignant SLNs were detected at a higher rate than benign SLNs with BD, differences were not significant (CTL, $p = 0.366$; BD, $p = 1,000$).

With CTL SLNs of tumors in the upper outer quadrant could be detected with lower success than tumors elsewhere. However, the difference was not statistically significant ($p = 0.220$). With the BD method, there was no statistical significance in the detection rate of SLN's of upper outer quadrant tumors with respect to other locations ($p = 0.674$).

The success rate of CTL in younger patients (<50 years old) was higher compared to the older patients (≥ 50 years old). The difference was statistically significant ($p = 0.001$). With BD, SLN detection rate in younger patients was higher than in older patients. However, the difference was not statistically significant ($p = 0.378$).

CONCLUSION: The CTL is insufficient as a stand-alone method to determine SLN but could be a complementary method that increased the success of SLN detection when applied together with BD. Studies with larger patient series will shed light on the subject.

Key words: Breast cancer, Sentinel lymph node biopsy, Blue dye, CT lymphography

3.GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri ülkemizde ve dünyada önemli bir sağlık sorunu oluşturmaktadır. Kadınlarda görülen tüm kanserlerin %30'u meme kanseri olup kadınlarda kansere bağlı ölümlerin %20'sini meme kanseri oluşturmaktadır. Meme kanserine yakalanan olguların sayısı giderek artmaktadır [1]. Bu artışın nedenlerinden biri de sürekli gelişim gösteren tanı yöntemleridir. Erken tanı konulduğu takdirde meme kanseri büyük oranda tedavi edilebilmekte ve hastalara uzun süre hastalısız sağ kalım oranları sağlanabilmektedir.

Kanserin vücuda yayılımı ile lenfatik sistem arasındaki ilişki, 18.-19. yüzyıldan beri bilinmektedir. Tümör önce özellikle tümör odağının en yakınında bulunan bölgesel lenf nodlarına (LN) yayılmaktadır. Meme kanserinde lenfatik yayılım çoğunlukla aksillaya olmaktadır. Son yıllarda meme kanserinin moleküler, biyolojik yapısına ait bilgilerimizdeki gelişmelere ve yeni tanımlanan birçok prognostik ve prediktif faktörün yanısıra aksiller lenf nodlarının (ALN) durumu önemini korumaktadır. Tümörün patolojik evrelemede, prognozunda, adjuvan kemoterapinin verilmesinde ve lokal nüksün kontrolünde, aksillanın değerlendirilmesi hayati önem taşımaktadır. ALN'lerin durumu ve metastatik nod sayısı ile sağ kalım süresi arasında net bir paralellik bildirilmiştir [2,3].

Klinik, ultrasonografi (US), mamografi, bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve pozitron emisyon tomografisi (PET) gibi yöntem ve tanı araçları ile patolojik LN'lerin saptanması yetersiz olabildiğinde, cerrahi yaklaşım zorunlu olmaktadır.

Aksiller lenf nodu diseksiyonu (ALND), aksillanın değerlendirilmesi amacıyla yapılan cerrahi bir yöntemdir. Çeşitli çalışmalarda ALND sırasında 5 ve daha fazla LN çıkarmanın lokal rekürrensi %3-5'e kadar düşürebileceği bildirilmektedir [4,5]. Ancak klinik olarak aksillası negatif erken evre meme kanseri hastalarında, ALND sonrasında %60-70 hastada LN'de metastatik tutulum saptanmamıştır. Bu hasta grubunda ALND'nin neden olacağı morbiditeyi önleyebilmek amacıyla daha az invaziv ve aksillanın durumunu yüksek olasılıkla (yaklaşık %95) ortaya koyabilen sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) tercih edilmektedir [6,7].

Sentinel lenf nodu (SLN) aksillada memenin lenfatiklerini ilk olarak drene eden LN'dir. Lenfatik metastazlar önce SLN'ye daha sonra diğer ALN'lere olur [8]. SLNB minimal invaziv cerrahi yöntemlerinden üzerinde en çok çalışılanıdır. SLN kanser hücrelerinin ilk olarak gidip invaze ettikleri tümör yolaklarıdır. Bir veya daha fazla sayıda olabilirler. Bu LN'(ler)de metastaz görülmez ise diğer seviyedeki LN'lerde metastaz görülme olasılığı %1-2 dir. Çalışmalarda bu hasta grubunda ALND'nin klinik olarak fayda sağlamadığı gösterilmiştir [9,10].

SLNB cerrah, nükleer tıp uzmanı, radyolog, patolog, ameliyathane hemşiresi ve teknisyenlerden oluşan deneyimli bir ekip tarafından uygulanır. SLNB sonucu elde edilen dokuda malignite saptanmaması halinde hasta negatif nodlu meme kanseri olarak değerlendirilir ve bu bulgu ALND'ye gerek olmadığını gösterir [8]. SLNB sonucu malignite saptanması aksilladaki diğer LN'lerin etkilenmiş olabileceği için ALND yapılmaktadır [10].

Konvansiyonel olarak, SLNB mavi boya (MB) ve radyoizotop madde ile işaretlenmiş kolloid lenfosintigrafisi (RİMİKL) ile yapılmaktadır. Düşük morbidite ve %90-95 duyarlılığa [11,12] sahiptir. Ancak bu iki yöntem de yüksek duyarlılık göstermekle birlikte altın standart değildir. Bilgisayarlı tomografi lenfografi (BTL) bu iki yöntemin duyarlılığını arttırmak ve RİMİKL'nin elde edilemediği durumlarda MB'ye tamamlayıcı yöntem olarak SLNB'de kullanılabilir [13,14].

Bu çalışmada SLNB'deki rollerini belirlemek amacıyla hastalara MB ve BTL yöntemlerini uyguladık, yöntemlerin tek başına ve kombine olarak SLN saptama başarılarını, saptanan SLN'lerin histopatolojik özelliklerini, tümör yerleşim yerine göre yöntemlerin başarı yüzdelerini ve hasta yaşı ile SLN başarısı arasındaki ilişkiyi araştırdık.

4.GENEL BİLGİLER

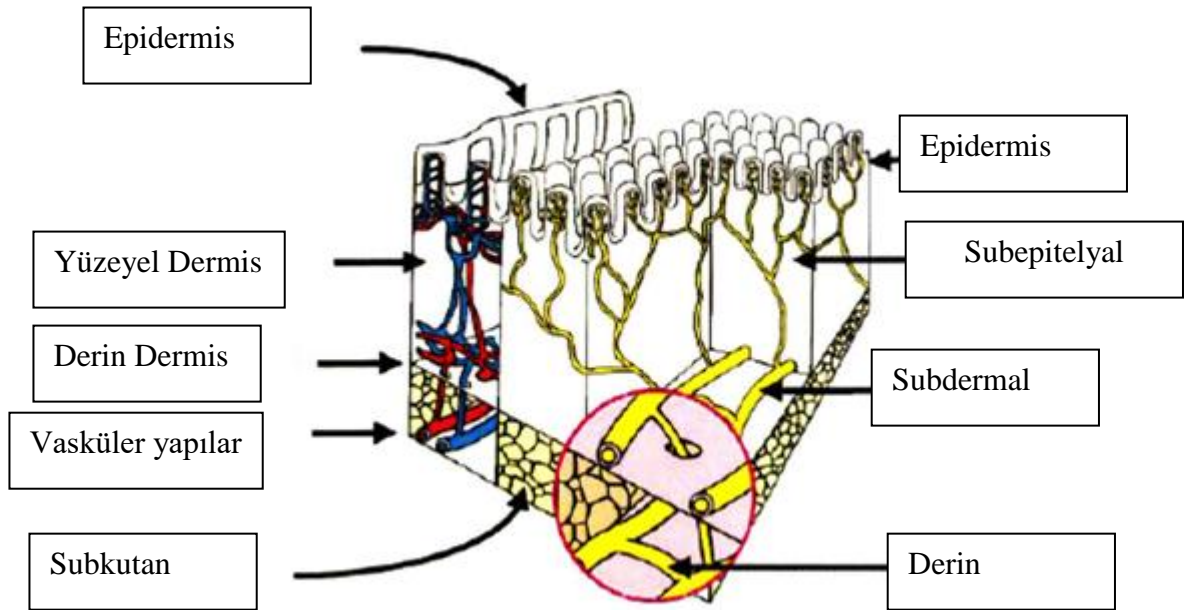
4.1 LENFATİK SİSTEM ANATOMİSİ

Lenfatik sistemin anatomi ve fonksiyonlarının öğrenilmesi diğer organ ve sistemlerden daha zorlu ve daha geç olmuştur. Lenfatik sistemle ilgili bilgiler ancak araştırma yöntem ve tekniklerinin gelişmesi ile öğrenilebilmiştir.

4.1.1 Lenfatik duktuslar: Endotel hücreler ile döşelidir. Bu hücrelerin çok az sitoplazmaları vardır. Elektron mikroskopisinde izlenen endotel hücreleri arasında 0-500nm arasında değişebilen açıklık bulunmaktadır. Endotel hücrelerinin dış yüzlerinde bulunan filamanların fonksiyonu ile interstisyel sıvının basıncı arttığında endotel hücreleri arasındaki açıklık artar. Bu durum SLN tespitinde kullanılan değişik partikül boyutlarındaki maddelerin lenfatik sisteme girişleri ve ilerlemesi açısından önemlidir [15-17].

4.1.2 Memenin Lenfatik Drenajı: Meme lenfatik sisteminin yapısı, kanserin yayılımı açısından taşıdığı önem nedeniyle meme anatomisinde önemli bir yer teşkil eder.

Memenin lenfatik sistem anatomisi vücudun diğer bölgelerinde mevcut olan lenfatik sistem anatomisine benzemektedir. Meme lenfatikleri başlıca birbiriyle bağlantılı iki gruba ayrılabilir. Yüzeysel lenfatikler subepitelyal (papiller pleksus) ve subdermal grubu oluştururken, derin lenfatikler parankimal lenfatik grubu oluşturmaktadır. Areola altında subareolar pleksus(sappey pleksusu) bulunmaktadır. Bu pleksus yukarıda tanımlanan diğer lenfatik pleksuslar ile bağlantılıdır [16-18].



Şekil 1: Lenfatik damarlar (18 numaralı referanstan alınmıştır.)

4.1.3 Lenf Nodları:LN üç tabakadan oluşmaktadır. En dış tabakada yer alan dış korteks fibroblast ve kollajen içermektedir. Bunun altında endotel hücreleri ve makrofajlarla kaplı subkapsüler sinüs mevcuttur. Bu yapı efferent duktusa drene olur. LN lenfatik akımı tekrar kana karışmadan önce filtre eder. Tümör hücresi ya da başka antijenin girişiyle LN’de hücre proliferasyonu, immünglobülin üretiminde artış ve lenfatik akımda artış başlar. Yabancı maddeler LN’lerde tutulup konsantre edilerek özelleşmiş immün sistem hücrelerine sunulurlar.

4.1.3.1 Aksiller Lenf Nodları: Memeden gelen lenfatik akımın en önemli çıkış bölgesini oluşturur. Aksiller arterin ve onun dallarının çevresinde toplanmışlardır. Cerrahlar aksillayı 6 LN grubu olarak sınıflamışlardır.

4.1.3.1.1 Eksternal Meme Lenf Nodları: Genellikle anterior veya pektoral grup olarak isimlendirilen bu LN zinciri 2-4 LN içerir ve lateral torasik damarlar ile birlikte pektoralis major kasının dış kenarı altında bulunur.

4.1.3.1.2 Skapular Lenf Nodları: Genellikle posterior veya subskapuler grup olarak isimlendirilen bu grupta 5-7 LN bulunur. Bu LN’ler subskapular damarlar ve onların torakodorsal dalları ile yakın bir komşuluk gösterir ve lateral göğüs duvarında bulunur. Bu grubun üst bölümündeki LN’ler arasından interkostobrakial sinirler geçer. Ayrıca torakodorsal damarlar ile birlikte seyreden torakodorsal sinir de skapular LN’lerin arasından geçer.

4.1.3.1.3 Santral Lenf Nodları: Genellikle pektoralis minör kasının arkasında, aksillanın merkezindeki deri ve fasyanın altında bulunan oldukça 6-12 adet LN içerir. Diğer LN’lerin lenfatik akımı santral LN’lere drene olduğu için metastazlar da en sık bu LN’lerde oluşur.

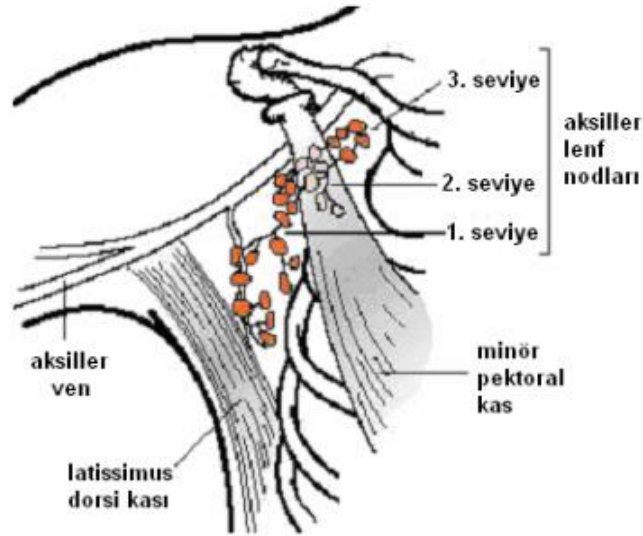
4.1.3.1.4 İnterpektoral Lenf Nodları (Rotter Lenf Nodları): Bu LN grubu 1-4 LN içerir ve pektoralis major ile minör kasları arasında bulunur.

4.1.3.1.5 Aksiller Ven Lenf Nodları: Anatomistler tarafından genellikle lateral grup olarak isimlendirilen bu grupta 6-10 adet LN bulunur. Aksiller venin lateral kısmı boyunca ve venin iç tarafında veya arkasında bulunur.

4.1.3.1.6 Subklaviküler Lenf nodları: Aksillanın en üst kesiminde, torakoakromial venin çıkış noktasının hemen iç tarafında bulunur ve 3-7 adet LN içerir. Apikal grup olarak da isimlendirilir. Pektoralis minör kası kesilmedikçe, LN’lerin bulunduğu bu bölgeyi tümüyle çıkarmak mümkün değildir.

Bu LN’lerden başka memenin üst – dış kadranında ciltaltı ya da parankimal yerleşimli LN bulunabilir. Prepektoral LN olarak isimlendirilen bu grup ALN olarak değerlendirilmez [18,19].

Pektoralis minör kasına olan konumuna göre ise ALN'ler üç seviyeye ayrılmıştır. Pektoralis minör kasının alt sınırının lateralinde ya da inferiorunda yer alan LN'ler düzey 1, pektoralis minör kasının posteriorunda yerleşen LN'ler düzey 2 ve pektoralis minör kasının üst sınırının süperiorunda ve medialinde yer alan LN'ler ise düzey 3 LN olarak sınıflandırılır [18,19].



Şekil 2: Pektoralis minör kasına göre aksiller lenf nodu seviyeleri [18]

4.1.3.2 İnternal mamarian lenf nodları: Diafragmanın üst yüzünün ön kısmında bulunan preperikardiyal bölgeden köken alırlar. Batın ön duvarından drene edilen lenfatik akım preperikardiyal LN'ye gelir [16,17]. Metastaz bu LN grubuna ulaştığı zaman venöz dolaşıma çok yaklaşmıştır.

4.1.3.3 Supraklaviküler lenf nodları: Bu LN'lerde metastaz 3 şekilde ortaya çıkar. Vena jugularis interna ile vena subklavianın birleşim yerinde, lenfatik sonlanma civarında bulunan SLN karsinom ile tutulduğu ve lenfatik akım bu LN'ler tarafından bloke olduğu zaman, hastalık SLN'lerle bağlantılı lenfatikler boyunca retrograd yönde supraklaviküler bölgedeki servikal grubun diğer LN'lere yayılır. Bazı olgularda ALN'lerden doğrudan doğruya supraklaviküler LN'lere ulaşan direkt bir lenfatik yolun varlığı tespit edilmiştir. Bazen de tümör hücrelerinin ALN filtresini atlayarak doğrudan doğruya supraklaviküler LN'lere gittiği bilinmektedir.

4.2. MEME KANSERİNDE TANI, EVRELEME

Meme kanseri tanısı ele gelen kitle varlığında ya da tarama yöntemleri sonucu saptanan lezyonların histopatolojik olarak değerlendirilmesi tanı konulmaktadır [20,21].

Evreleme; hastaları, hastalıklarının yayılma derecesine göre gruplara ayırma işlemi olup, gerek tedavi planının yapılmasında, gerekse prognoz tayininde en güvenilir yoldur. Meme kanserinde en önemli prognostik faktör ALN tutulumudur. Bu nedenle meme kanseri evrelemesi ve tedavi seçiminde LN tutulumu önemli rol oynamaktadır [20].

Evreleme, klinik bulgulara göre (klinik evreleme) ya da ameliyatla çıkarılan dokuların histopatolojik durumlarına göre (patolojik evreleme) yapılır. Günümüzde hemen her yerde UICC (Union international Contre Cancere) ve AJCC (American Joint Committee on Cancer)'nin biçimlendirdiği TNM sistemi kullanılmaktadır. (Primer tümör T, aksiller lenf nodları N, uzak metastaz ise M)[22].

Tablo 1: Meme kanserinde TNM sınıflaması [22]

T: Tümör		N: Bölgesel lenf düğümleri	
T_x	Primer tümör değerlendirilemez	N_x	Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemez
T₀	Tümör bulgusu yok	N₀	Bölgesel lenf düğümüne metastaz yok
T_{is}	Karsinoma in situ veya Paget hastalığı	N₁	İpsilateral aksiller, hareket edebilen metastaz
T₁	En büyük boyut ≤ 2 cm	N₂	İpsilateral aksiller, fikse veya klinikte belirgin ipsilateral internal mammarian,
T₂	En büyük boyut 2 - 5 cm	N₃	İpsilateral infra/supraklaviküler, klinikte belirgin ipsilateral int mammarian+aksiller
T₃	En büyük boyut > 5 cm	M: Uzak metastazlar	
T₄	Herhangi bir büyüklükte, göğüs duvarı veya deriye doğrudan yayılım	M_x	Uzak metastaz değerlendirilemez
		M₀	Uzak metastaz yok
		M₁	Uzak metastaz var

Tablo 2: Meme kanserinde TNM sınıflanmasına göre klinik evreleme [22]

Erken evre	Evre 0	Tis	N0	M0
	Evre I	T1	N0	M0
	Evre IIA	T0	N1	M0
		T1	N1	M0
		T2	N0	M0
Evre IIB	T2	N1	M0	
	T3	N0	M0	
Lokal ileri evre	Evre IIIA	T0	N2	M0
		T1	N2	M0
		T2	N2	M0
		T3	N1	M0
	T3	N2	M0	
Evre IIIB	T4	N(herhangi)	M0	
Evre IIIC	T(herhangi)	N3	M0	
Metastatik	Evre IV	T(herhangi)	N(herhangi)	M1

4.3. MEME KANSERİNDE TEDAVİ

4.3.1 MEME KANSERİNDE LOKAL TEDAVİ

Meme kanserinin cerrahi tedavisi uzun zamandır üzerinde tartışılan bir konudur. Meme kanserinin lokal bir hastalık olduğu düşünülerek radikal mastektomi(RM) meme kanseri cerrahisinde uygulanan ilk yöntemdir. RM ile meme kanserinde yaşam süresi ve lokal nüks bakımından çok önemli gelişmeler sağlandı [23]. Daha sonra Halsted, aksillası negatif olan hastaların % 23'ünün RM yapılmasına rağmen hastalığın yayılması sonucu öldüğünü belirtti [24]. Bu bulgu meme kanserinin lokal bir hastalık olduğu teorisi ile çelişmekteydi ve yapılan çalışmalar çok küçük kanserlerde bile erken metastazlar olabileceğini ve RM'nin evre 1 meme kanseri olan kadınlarda % 20'ye varan nüksü azaltmadığını gösterdi [25]. RM'nin birçok hastada yetersiz kalması, meme lenfatiklerinin tamamen çıkarılmamasına bağlanmış ve genişletilmiş radikal mastektominin (GRM) geliştirilmesine neden olmuştur ancak bu ameliyatlardan sonra da yaşam sürelerinde bir artış olmaması ve mortalitenin yüksek olması nedeniyle bu operasyonlar da terk edilmiştir.

Bu tartışmalar daha küçük cerrahi girişimler ve cerrahiye yardımcı tedavileri gündeme getirmiştir. Bu yardımcı tedavilerin başında radyoterapi (RT) gelmektedir. RT meme kanseri tedavisinde ilk defa Emile Grubbe tarafından 1895 yılında uygulanmıştır [26]. McWhirten 1948 yılında, mastektomi + ALND ve RT uyguladığı hastalarında 5 yıllık sağ kalımın, RM yapılanlardan daha iyi olduğunu göstermiştir [27]. Daha sonra Patey ve Dyson kendilerine ait olan modifiye radikal mastektomi (MRM) tekniğini yayınlamışlardır [28]. Radikal mastektomiden farkı pektoralis majorun yerinde bırakılmasıdır. Yetmişli yıllara yaklaşırken meme kanserinde “Sistemik Hastalık Hipotezi” artık genel kabul görmeye başlamış ve kozmetik görünümüleri daha iyi olan kısıtlı cerrahi rezeksiyonlar, RT, meme kanserine etkili hormonlar ve sitostatik ilaçların kullanımı düşünölmeye ve denenmeye başlanmıştır. Bu döneme “Fisherian Dönem” adını verenler vardır. Fisher ve ark. [29,30] 1966'da yaptığı çalışmalarda, Halsted ve onun gibi düşünöenlerin aksine meme kanserinin sistemik bir hastalık olduğunu ve LN'lerin tümör hücrelerinin yayılımı için bir bariyer oluşturmadığını gösterdiler.

Daha sonra yapılan prospektif randomize klinik çalışmalarda meme koruyucu cerrahi (MKC) + RT ile mastektomi karşılaştırılmış, ikisi arasında lokal nüks, yaşam süresi ve hastaliksız yaşam süresi bakımından anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Son prospektif çalışmalardan elde edilen sonuçlar meme kanserinde lokal ve bölgesel cerrahi tedavinin genişliğinin hastanın yaşam süresini çok fazla etkilemeyeceği şeklindedir.

4.3.2 MEME KANSERİNDE AKSİLLA TEDAVİSİ

Cerrahi tedavi halen meme kanseri hastalarının büyük kısmında primer tedavi şeklidir. Richard von Volkmann 1875 yılında meme dokusundaki lenfatik duktusların ALN'ler ile ilişkisini ortaya koymuştur [31].

Daha sonraki yıllarda ise klinik olarak aksillası negatif bile olsa tüm meme hastalarında ALND yapılması önerilmiştir [32,33]. Ancak mamografinin tarama amacıyla kullanılmasıyla birlikte meme kanserinin daha erken evrede tanınması ve daha konservatif yöntemlerle tedavi edilmeye başlanmasıyla, ALND'nin amaçları ve tekniğin genişliği sorgulanmaya başlanmıştır. Ayrıca tümör biyolojisinin daha iyi anlaşılması, LN tutulumundan bağımsız olarak sistemik adjuvan tedavilerin sağkalım üzerine olumlu etkilerinin ortaya konması ve ALND'ye ait morbiditelerin daha iyi anlaşılmasıyla aksillaya yönelik cerrahi girişim tekniklerinin yeniden gözden geçirilmesi zorunluluğu doğmuştur.

T1-T2 tümörü olan hastaların yaklaşık olarak % 60-70'inde ALND sonrası histopatolojik inceleme negatif olmaktadır [34]. Bu hastalar ALND'den fayda görmeyecekleri gibi bu işlemin yaratabileceği morbiditeye maruz kalabilirler. ALND'nin temel hedefi yeterli prognostik bilgiyi sağlamak, adjuvan tedavi gereksinimini belirlemek ve hastalığın lokal kontrolünü sağlayabilmektir.

SLNB gibi daha konservatif girişimler sayesinde aksillayı doğru olarak evrelendirmek mümkün olmaktadır. Morton ve ark [35] 1992 yılında melanoma tedavisinde kullanılan SLNB'nin bu tarihe kadar rutin olarak uygulanan ALND yerine kullanılmasını önermiştir. Burada SLNB negatif olan hastaları gereksiz ALND ve onun yol açabildiği lenfatik drenaj, seroma oluşumu, infeksiyon, sinir lezyonları, lenfödem, omuz ekleminde hareket kısıtlılığı ve ağrı gibi komplikasyonlardan korumaktır. Giuliano [36] 1994'te bu tekniğin meme kanserinde yaygın kullanımını sağlayan çalışmaları başlatan kişidir. Günümüzde yaygın olarak uygulanmaya başlanan bu teknikle başarı oranı %90'ın üzerinde ve yanlış negatif oranı %1 ile %11 arasında değişmektedir.

4.4 SENTİNEL LENF NODU BİYOPSİSİ

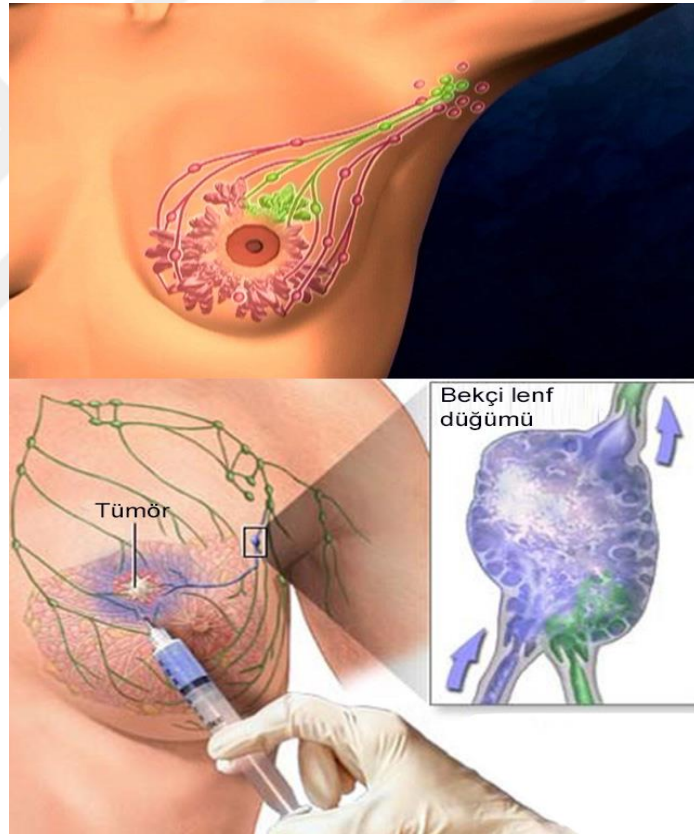
Tümörün direne olacağı ilk LN'ye bekçi, gözcü veya haberci anlamına gelen "sentinel" lenf nodu denmektedir [37]. Hipotetik olarak eğer SLN tümör ile infiltre değilse SLN ile ilişki lenfatik akım trasesindeki diğer LN'lerin de tümörsüz olduğu kabul edilir. Böylece yapılacak olan bölgesel lenfatik diseksiyona gerek kalmaz. Buna bağlı olabilecek vasküler, lenfatik, nöral zedelenmeler ile yara yeri enfeksiyonları ve işleme bağlı yüksek maliyetten kaçınılmış olunur. SLNB aksillanın evrelemesinde düşük morbidite ve % 90'ın üzerinde doğruluk oranıyla kolay uygulanabilir bir teknik olarak meme cerrahisinde başarı ile birçok merkezde uygulanmaktadır [6,7]. Yapılan birçok çalışmada SLNB'nin yaklaşık % 5-10 yanlış negatif sonuçla etkili ve kolay uygulanan bir yöntem olduğu gösterilmiştir [36-39]. İlk olarak Cabanas [40] tarafından penil karsinomlu hastalarda ilioinguinal bölgedeki LN'lere yönelik lenfatik haritalama amacıyla uygulanmıştır. Morton [35] tarafından 1992 yılında melanomlu hastalarda uygulanmış olup 1994 yılında ise Giuliano ve Krag [36,11] tarafından meme kanserli hastalarda da uygulanmaya başlanmıştır. Bu yöntemle eğer SLN biyopsi sonucu negatif gelmişse cerrah, ALN hakkında ön bilgi alır ve gereksiz ALND'den kaçınmış olur.

4.4.1 Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi Teknikleri

Günümüzde SLN'yi saptamada iki temel yöntem kullanılmaktadır. Birincisi MB yöntemi, diğeri ise RİMİKL yöntemidir. RİMİKL ve MB yöntemlerinin kombinasyonu SLN tanımlamanın en isabetli yoludur [11,12]. Birçok merkezde bu iki yöntem birlikte uygulanmaktadır. Yapılan klinik çalışmalarda, her iki yöntem kombine olarak kullanıldığında SLN saptanmasında başarı oranının arttığı gösterilmiştir [11,12]. Bununla birlikte Türkiye'de çoğu hastanede RİMİKL kurumsal sınırlamalar nedeniyle uygulanamaz. Bu iki temel yöntemin duyarlılığını arttırmak ya da birlikte kullanılamayacağı durumlarda duyarlılığa katkı sağlamak amacıyla yardımcı yöntemler tanımlanmıştır. Bu yöntemlerin başlıcası BTL'dir.

4.4.1.1. Sentinel Lenf Nodu Biyopsisinde Mavi boya

SLN biyopsisinde en çok kullanılan boyalar izosulfan mavisi, metilen mavisi ve patent mavisidir. İzosulfan mavisi lenfatiklerde proteine bağlı olarak taşınmaktadır. Food and Drug Administration (FDA) tarafından % 1'lik Lymphazurin (US, surgical corp. Norwalk, CT) adıyla lenfanjiografi için ilk onay alan boyadır. SLN biyopsilerinde en çok kullanılan izosulfan mavisidir. Metilen mavisi buna alternatif olarak kullanılmaktadır. Her iki boyayı karşılaştıran çalışmalarda benzer sonuçlar elde edilmiştir[42-44]. Daha yüksek maliyeti bulunan patent mavisi ile yapılan çalışmalarda metilen mavisi ve izosulfan mavisi ile benzer doğruluk sonuçları elde edilmiştir. Ancak patent mavisinin daha fazla alerjik reaksiyona neden olduğu gösterilmiştir [45]. Bu nedenlerle tercih edilmemektedir.



Şekil 3: SLNB 'de MB tekniği [46]

4.4.1.2 Sentinel Lenf Nodu Biyopsisinde Radyoizotop Madde İle İşaretlenmiş Kolloid Lenfosintigrafi

RİMİKL bölgesel olarak enjekte edilen radyofarmasötiklerin fizyolojik lenf akımı ile LN'lere taşınmasını gösteren bir görüntüleme yöntemidir. İlk defa 1953 yılında Sherman ve arkadaşları uygulamıştır [47]. SLN'nu saptamak için doku lenfatiklerinde ilerleyerek zincir üzerindeki ilk LN'ye ulaşacak radyofarmasötikler kullanılmaktadır. Bölgesel LN haritalamanın yanısıra bir gama prob yardımı ile SLN saptanması için de kullanılabilir. Günümüzde SLN'nu saptamak için kullanılan farklı tür ve özellikte RİMİKL ajanları vardır. Kolloidlerin lenf yollarında ilerleme hızı ve yol almaları partikül boyutları ile yakından ilişkilidir [48]. Genelde büyük kolloid partikülleri (> 500 nanometre) kapiller membranlara güçlükle penetre olurlar ve lenf yollarında ilerlemeleri olanaksızdır. Daha küçük partiküller (< 5 nanometre) ise lenf yollarında rahatça ilerleyerek hızla LN'lere ulaşırlar. Bu kısa süre görüntüleme yapabilmek için yeterli değildir. LN'lerin pinositoz özelliğinden yararlanarak görüntülenebilmesi için en ideal partikül çapının 100-200 nanometre civarında olması tavsiye edilmektedir [49,50].

Hızlı ilerleme yeteneğine sahip radyofarmasötikler nükleer Tıp kliniğinde yapılan görüntüleme işleminden sonra operasyona kadar geçecek sürenin uzaması halinde radyoaktif maddenin daha distaldeki LN'lere geçerek cerrahı yanıltabilir. Yavaş hareket eden radyofarmasötiklerin de bazen enjeksiyon yerinden daha ileri geçmediği görülebilir. Ortalama 100 nm partikül çapı kullanıldığı varsayılırsa, görüntüleme ile operasyon arasındaki optimal sürenin 2 saat civarında olacağı söylenebilir [50]. SLNB'nde kullanılan radyofarmasötikler başlıcaları: Kolloidal Altın 198, Tc-99m Antimon Trisülfid Kolloid, Tc-99m Nanokolloid, Tc-99m Albümin Kolloid Partikülleri, Tc-99m Sülfür Kolloid ve Tc-99m Kalay Kolloid

Sıklıkla kullanılan uygulama yöntemi önce Radyoizotop madde ile işaretlenmiş kolloid (RİMİK), ameliyathanede de MB'nin verilmesi şeklindedir [51].

4.4.2. SLNB Tekniği: Mavi boya ve Lenfosintigrafi yöntemleri

SLNB işlemleri Nükleer Tıp, Radyolog, Cerrah ve Patoloğun birlikte çalışmasını gerektiren multidisipliner bir işlemdir. RİMİK ve MB aşağıdaki şekillerde uygulanabilir.

- Subdermal enjeksiyon
- Peritümöral enjeksiyon
- İntratümöral enjeksiyon
- İntradermal enjeksiyon
- Subareolar enjeksiyon

RİMİK, memenin yüzeyine yakın ve orta kısmına lokalize olmuş tümörlerde öncelikle ALN'ye yayılım göstereceği için subdermal uygulanmalıdır [52]. Erođlu A ve ark. [52] tarafından yapılan bir çalışmada bu tümör grubunda SLN subdermal enjeksiyon ile %92 peritümöral enjeksiyon ile %72 oranında saptanabilmiştir. Subdermal veya subareolar enjeksiyonla aksiller SLN kolaylıkla bulunabildiğinden standart bir uygulama haline gelmiştir. Santral-derin veya iç kadran tümörlerinde ise parasternal lenfatik yayılım olabileceği için mamaria internadaki SLN gösterilmek isteniyor ise peritümöral enjeksiyon tercih edilmelidir [53,54]. Paganelli ve ark. [55] tarafından yapılan bir çalışmada iç kadran-derin yerleşimli tümör grubunda, peritümöral enjeksiyon sonrası mamaria internada SLN saptama oranı %65 olarak bildirilmiştir. Hâlbuki bu oran dış kadran tümörlerinde %8 olarak saptanmıştır.

Uygulayıcılardan bazıları yumuşak doku içerisinde uzun zaman görünür şekilde kalabileceği ve ender de olsa ciltte nekroz gibi sorunlar yaratabileceği için MB'nin subdermal veya intradermal uygulanmasını önermemektedir [56]. MB daha çok peritümöral ya da subareolar olarak yapılmalıdır. MB peritümöral olarak tümörden 1 cm uzaklıktan ve dört kadrandan toplam 4-5 ml olarak yada tek enjeksiyon subareolar olarak verilir. Dış kadran tümörlerinde enjeksiyondan 5 dakika sonra, iç kadran tümörlerinde ise 7-10 dakika sonra işleme başlanmalıdır.

RİMİK enjeksiyonu ameliyat günü veya bir gün önce yapılabilir. Aynı gün yapıldığında aksiller eksplorasyondan 2-3 saat önce uygulanır [57,58]. Aksiller insizyonla bu bölgedeki yapılar diseksiyonla titiz bir hemostaz yapılarak MB ile boyalı lenfatik duktusların bulunarak izlenmesi sağlanır. Mavi boyalı kanallar izlenerek SLN'ye ulaşılabilir. SLN bulununcaya kadar mavi boyalı lenf kanallarının kesilmemesine özen gösterilmelidir.

Sadece MB kullanılarak yapılıyor ise ilk boyanmış LN bulunduktan sonra diseksiyona devam edilerek başka bir LN olup olmadığı araştırılmalıdır. MB ile boyanmış birden fazla kanal görülürse her bir kanal takip edilmelidir. Çoğunlukla bu kanallar aynı noda veya ilave komşu SLN'ye gidecektir. İşaretlenen LN'ler eksize edilir.

MB ve RİMİK birlikte kullanılıyor ise önce gama prob kullanılarak SLN'nin yeri lokalize edilir. Aktivitenin en yüksek olduğu bu yerin üzerinden insizyon yapılarak katlar geçilir. Bu sırada mavi boyalı lenf kanalları görülür ise takip edilir, gama probun da yardımı ile SLN(ler) bulunur. Bu LN(ler) çıkarıldıktan sonra prob yardımı ile aktivite varlığı araştırılır. Taban aktiviteden yüksek aktivite saptanıyor ise bu diğer LN varlığını gösterir ve bunlar da bulunarak çıkarılır. Başka SLN yok denebilmesi için geri kalan aktivitenin invivo SLN aktivitesinin 1/3'ünden, exvivo SLN aktivitesinin 1/10'undan az olmalıdır. Gama prob kullanımı cerrahın gereksiz diseksiyon yapmaktan kaçınmasını sağlamaktadır.

Yalnız MB kullanıldığında başka mavi boyalı LN olup olmadığını araştırmak için ileri diseksiyonlar yapılır. Oysaki beraberinde gama prob kullanıldığında SLN çıkarıldıktan sonra artmış bir aktivite yok ise daha fazla diseksiyon gerekli değildir. Gama prob kullanırken probun ucu hiçbir zaman memeye doğru bakmamalıdır. Memedeki aktivite yansıtacağından yanıltıcı yüksek aktiviteler alınmasına yol açar. Radyoaktif madde nedeniyle cerrahi ekibin ve patoloğun maruz kaldığı radyasyon dozu çok düşük olduğundan herhangi bir önlem alınmasına gerek yoktur.

5.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Temmuz 2016- Haziran 2018 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi.

Genel Cerrahi tarafından SLNB kararı verilen hastalar BTL işlemi için Radyoloji tarafından değerlendirildi. Klinik olarak aksillada patolojik LN ya da uzak metastaz saptanan hastalar, neoadjuvan kemoterapi almış olan hastalar, inflamatuvar meme kanserli hastalar ve kontrast madde alerjisi bulunan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

US kılavuzluğunda kesici iğne biyopsisi (n=45) ile invazif T1/ T2 ve klinik N0 meme kanseri ya da mamografi eşliğinde telle işaretleme sonrası eksizyonel biyopsi ile DKİS tanısı almış olup mastektomi kararı verilen (n=2) toplam 47 ardışık hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen 47 hastanın yaş aralığı 28-77 (ortalama yaş 50.2 ± 10.77) arasında değişmekteydi.

Genel Cerrahi tarafından MB ile SLNB yapılacak olgulara, cerrahiden ortalama 4 saat önce (45 dakika-7 saat) SLN belirlenmesi amacıyla, anabilim dalımız BT ünitesinde preoperatif BTL ile LN haritalaması yapıldı.

Tüm olguların tümör yerleşimi, BTL ile saptanan ALN sayısı, bu LN'ler ile ilişkili lenfatik duktus varlığı kaydedildi. BTL ile saptanan SLN(ler) işaretlenerek, operasyon öncesi Genel Cerrahi ekibine bildirildi. Genel Cerrahi ekibince MB yöntemi ile perop SLN(ler) belirlendi. BTL sonucu belirlenen LN(ler) ve MB yöntemiyle belirlenen LN(ler) Genel Cerrahi uzmanı (S.A.G) tarafından karşılaştırılıp not edildi. Her iki yöntemle belirlenen SLN(ler) eksizyonel biyopsi ile çıkarıldı ve ayrı ayrı Patoloji laboratuvarına gönderildi. Patoloji tarafından gönderilen spesmenin LN içerip içermediği ve metastatik olup olmadığı değerlendirildi. SLN belirlenmesi konusunda BTL tekniğinin başarısı ile MB uygulanan konvansiyonel tekniğin başarısı karşılaştırıldı.

Çalışmamız için Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırma ve Etik Kurulu'ndan onay alındı (20/07/2016 tarih ve 2016200 sayılı onayı). İşlem öncesi tüm hastalara işlem, endikasyon ve olası komplikasyonları konusunda sözlü bilgi verilip hastalardan yazılı onam alındı.

5.1 Bilgisayarlı tomografi lenfografi ile sentinel lenf nodu belirlenmesi

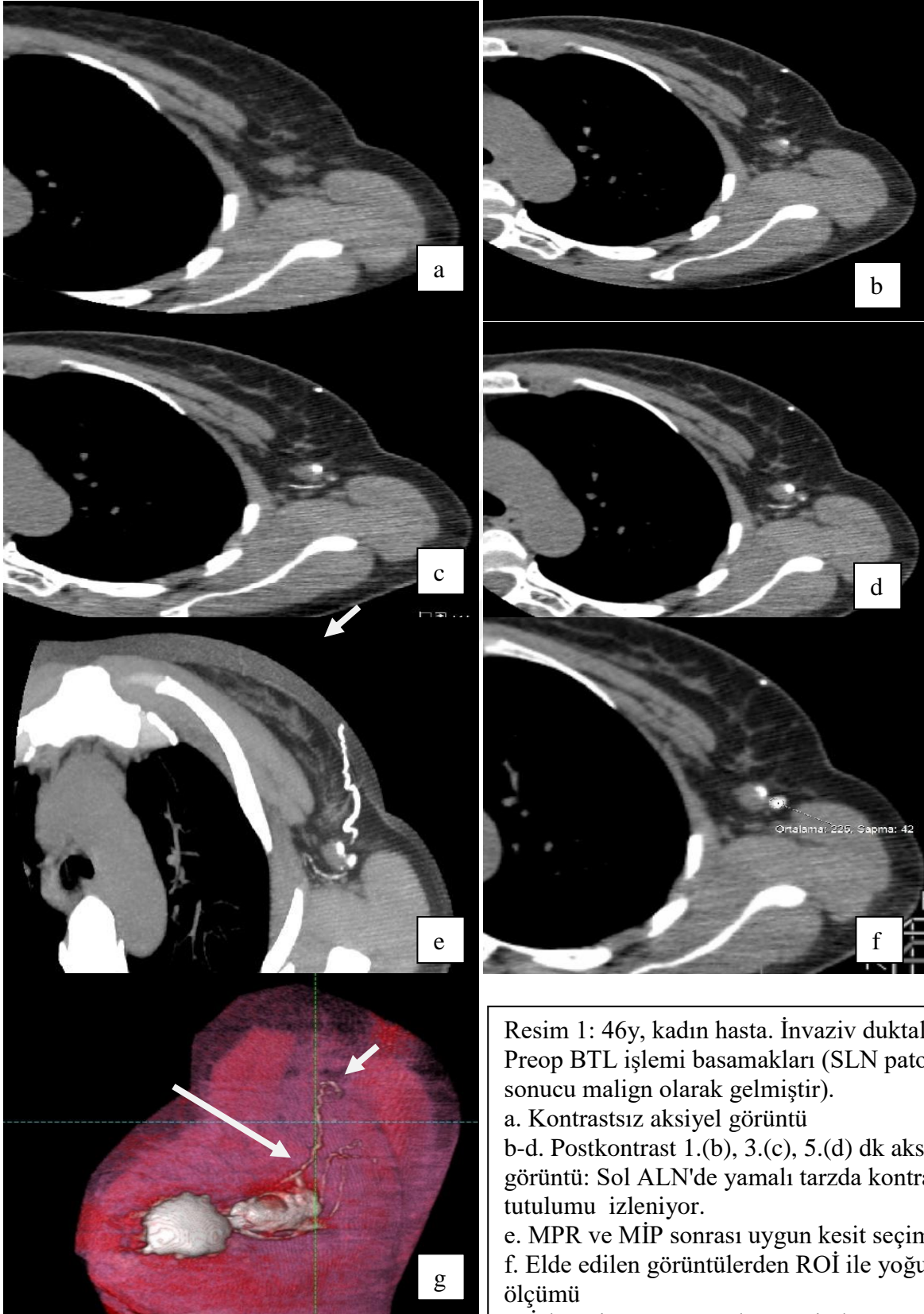
BTL işlemleri multidedektör helikal BT tarayıcı ile gerçekleştirildi (Toshiba Aquilion 64 kesit , Japonya). İnceleme alanı pilot görüntü üzerinden, üst torakal bölgeden aksiller bölgeyi içine alacak şekilde belirlenerek kontrastsız BT görüntüleri alındı. Daha sonra hasta BT masasından kaldırılmadan (kolları kranyal doğrultuda başın üzerinde olacak şekilde sırtüstü yatar pozisyonda) işleme başlandı. Önce 18-gauge iğne ile areolada ciltaltına saat 3 ve saat 9 hizasına 2'şer cc (toplam 4 cc) lidokain hidroklorür %1 ile lokal anestezi uygulandı. Ardından areolaya saat 3 ve saat 9 hizasına 2 şer cc, toplam 4 cc, subkutan kontrast madde (İohexol, Omnipaque®, 350mg/200ml) 18-gauge iğne ile enjekte edildi. Enjeksiyon yapılan bölgeye kontrast maddenin lenfatik duktuslara ve LN'lere drenajını sağlayabilmek amacıyla, areoladan aksillaya doğru nazikçe 60 saniye boyunca masaj yapıldı. Kontrast madde enjeksiyonu ve masaj işleminde gecikme olmaması için işlem BTL konusunda deneyimli iki radyolog (İ.M ve A.A) tarafından birlikte yapıldı.

Kontrast madde enjeksiyonu sonrası 1. 3. ve 5. dakikalarda olmak üzere toplam 3 seri BT taraması yapıldı. BT taramanın teknik özellikleri 2 mm kesit kalınlığı, 120 kV, 250 mA, 45 cm görüntü aralığı, 512x512 matriks ve masa hızı 1.53 mm/0.5 sn şekildeydi. Aksiyal görüntüler 0,5 mm pitch ve 0,3 mm kesit kalınlığıyla rekonstrükte edildi.

Elde edilen kontrastsız ve kontrastlı imajlar Sectra IDS7 iş istasyonuna elektronik ortamda aktarıldı. Kontrastsız ve kontrastlı imajlar karşılaştırılarak eğer varsa kontrast dolumu gösteren duktuslar işaretlendi. Daha sonra maximum intensity projection(MIP) ve multiplanar rekonstrüksiyon(MPR) yapılarak ilgili duktusların drene olduğu LN(ler) belirlendi. MPR'da kontrastlanan lenfatik duktuslar ve LN(ler)e, range of interest (ROI) yerleştirilerek ortalama yoğunluk değerleri ölçüldü.HU (Hounsfield birimi) değerlerine göre belirlenen eşik değerlerin dışındaki vokseller baskılanarak, lenfatik duktusların ve LN(ler)in daha görünür hale gelmesi sağlandı (Resim 1).

Lenfatik duktus içerisindeki kontrast maddenin drene olduğu ilk LN(ler) SLN olarak belirlendi. LN(ler)in izdüşümü cilde sabit kalem ile işaretlenerek Genel Cerrahi ekibine bildirildi. Birden fazla kontrastlanan LN varlığında lenfatik duktuslar takip edilerek SLN belirlendi. Lenfatik duktusların görüntülenemediği durumlarda, kontrastlanan ilk LN SLN olarak

işaretlendi. Hangi LN'nin SLN olduğu iki radyoloğun (İ.M, A.A) fikir birliğiyle belirlendi. BTL işlem süresi 20-45 dakika arasında değişmekteydi(ortalama 30 dk).

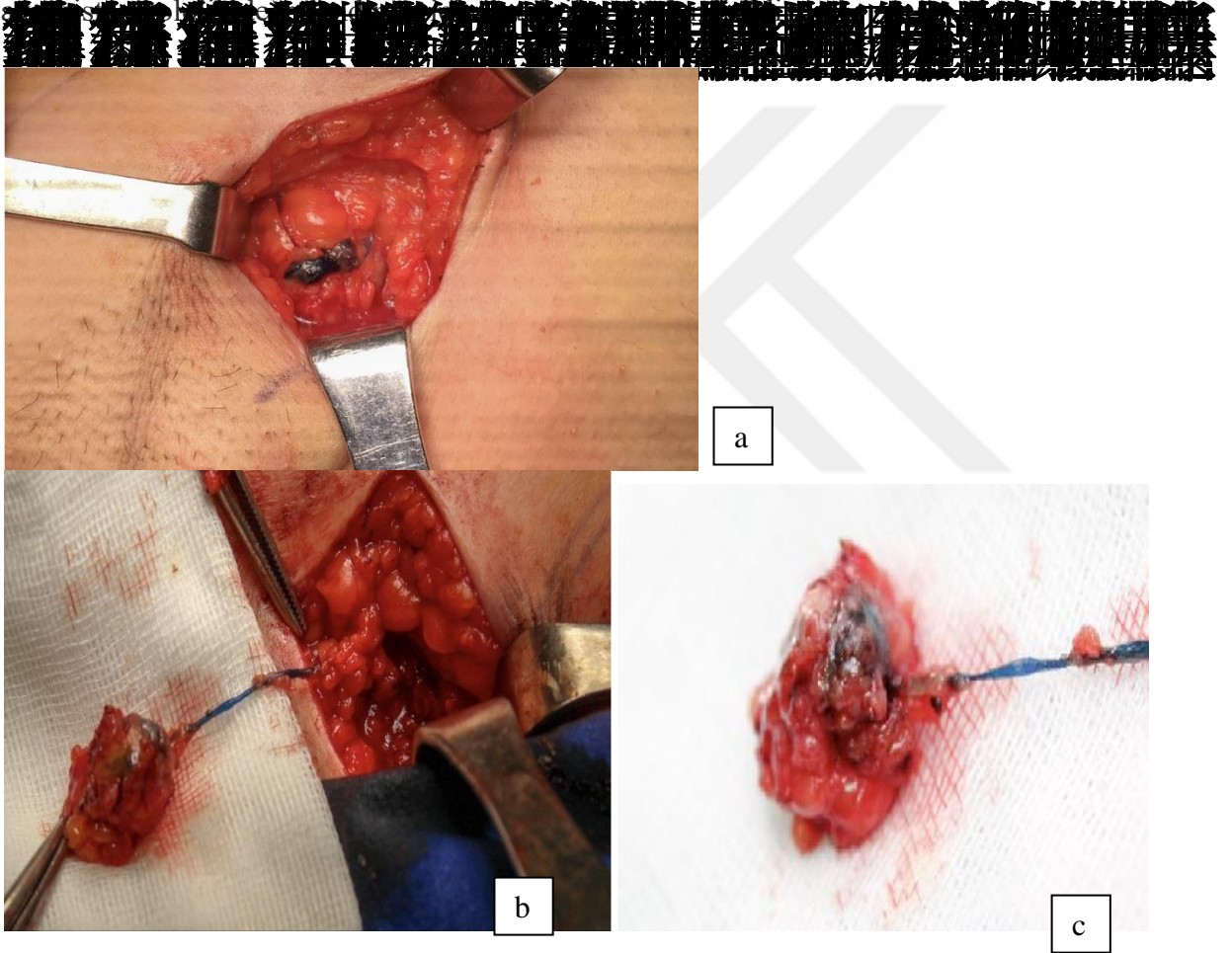


Resim 1: 46y, kadın hasta. İnvaziv duktal karsinom. Preop BTL işlemi basamakları (SLN patoloji sonucu malign olarak gelmiştir).

- Kontrastsız aksiyel görüntü
- Postkontrast 1.(b), 3.(c), 5.(d) dk aksiyel görüntü: Sol ALN'de yamalı tarzda kontrast tutulumu izleniyor.
- MPR ve MİP sonrası uygun kesit seçimi
- Elde edilen görüntülerden ROİ ile yoğunluk (HU) ölçümü
- İşlenmiş 3B görüntüler üzerinde çevre dokuların baskılanması ile duktal yapılar ve SLN daha belirgin olarak izleniyor (kısa ok: SLN, uzun ok lenfatik duktuslar).

5.2 Mavi boya ile sentinel lenf nodu belirlenmesi

İntraoperatif olarak periareolar alana saat 3, saat 6, saat 9 ve saat 12 hizalarına, 26 gauge iğne ile MB (8cc metilen mavisi, BLUMET®, 100mg/10ml) injekte edildi. Daha sonra 5 dakika masaj yapılarak aksillada MB ile boyanan ilk LN ve varsa diğer boyanan LN(ler) belirlendi (Resim 2). Bu LN(ler) ve BTL sonucu işaretlenen LN(ler) eksizyonel biyopsi ile çıkarıldı. Her iki LN de ayrı



Resim 2: 46y, kadın hasta. İnvaziv duktal karsinom. Perop MB ile SLNB işlemi basamakları. (Patoloji sonucu malign) (Fotoğraf: Dr.S. Ata GÜLER)
a. Aksiller bölgede cilt insizyonla geçilmiş, yağlı doku yer yer diseke edilerek MB'nin lenfatik duktuslar içerisinde seyri takip ediliyor.
b. MB'nin ilk ulaştığı LN SLN olarak belirleniyor (varsa ek SLN'leri not ediliyor). MB'nin ulaştığı tüm lenf nodları diseke ediliyor.
c. Elde edilen SLN(ler) patoloji birimine yönlendiriliyor.

5.3 İstatistik Değerlendirme

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 20.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken oranlar t testi kullanıldı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



6. BULGULAR

Erken evre meme kanserli T1, T2 evresindeki 45 kadın hasta ile mastektomi planlanan Tis(DCİS) evresindeki 2 kadın hastaya lenfatik haritalama ve SLNB amacıyla preoperatif olarak BTL işlemi yapıldı. Hastaların tüm bulguları, BTL ve MB yöntem karşılaştırmalı sonuçları Tablo 3'de özetlenmiştir.

Kitleler hastaların 25'inde sağ memede (16'sı üst dış kadran, 5'i alt dış kadran, 3'ü üst iç, 1'i retroareolar), 22'sinde sol meme (12'si üst dış kadran, 3'ü alt dış kadran, 3'ü üst iç kadran, 1'i alt iç kadran, 3'ü retroareolar) yerleşimliydi. Histopatolojik olarak invaziv duktal karsinom (n=42), duktal karsinoma in situ (n=2) ve invaziv lobüler karsinom (n=3) saptandı.

BTL işlemi yapılan 47 hastadan 14'ünde periareolar alana verilen kontrast madde ALN'ye ulaşmadığı için LN işaretlenemedi. İşaretleme yapılan 33 hastada toplam 37 LN işaretlendi (30 hastada 1, 2 hastada 2 ve 1 hastada 3 LN işaretlendi). Bu 33 hastanın 31'inde SLN başarılı olarak saptandı. 33 hastanın 27'sinde MB ile aynı LN işaretlendi. 4 hastada BTL ile SLN tespit edilebilirken, MB ile tespit edilemedi. 2 hastada MB ve BTL ile iki farklı LN işaretlendi, ancak patolojik değerlendirmede her iki yöntem kılavuzluğunda elde edilen belirlenen spesimende de LN yoktu.

BTL ile 47 hastadan 12'sinde hem lenfatik duktuslar hem SLN başarıyla tespit edilebilmiştir. Lenfatik duktusların görüntülenemediği 35 hastanın 19'unda (%54), aksillada ilk kontrastlanan LN, SLN kabul edilip işaretlenmiştir (Tablo 4).

Tablo 3: Hastaların klinik ve patolojik bulguları, BTL ve MB yöntem karşılaştırmalı sonuçları

Yaş	Lezyon yerleşimi	Patoloji	BTL ile işaretlenen LN sayısı	BTL ile seçilebilen duktus varlığı	MB ile saptanan LN sayısı	Yöntemlerin karşılaştırılması	SLN patolojisi
1. 53	sol alt dış	İnvaziv duktal	1	-	1	BTL ile MB aynı yeri işaretledi.	benign
2. 50	sağ alt dış	İnvaziv duktal	-	-	1	BTL başarısız(işaretlenemedi)	benign
3. 36	sol üst dış	İnvaziv duktal	1	-	1	BTL ile MB aynı yeri işaretledi.	benign
4. 46	Sol alt iç	İnvaziv duktal	1	+	2	BTL ile MB aynı yeri işaretledi.	malign
5. 45	sağ üst dış	İnvaziv duktal	-	-	2	BTL başarısız(işaretlenemedi)	malign
6. 75	sağ retroareolar	İnvaziv duktal	1	-	1	BTL başarısız(BTL ile belirlenen LN benign, MB ile belirlenen LN malign gelmesi üzerine MB ile belirlenen LN sentinel kabul edildi.)	malign
7. 56	sol üst dış	İnvaziv duktal	1	-	1	BTL ile MB aynı yeri işaretledi.	benign
8. 45	sağ üst dış	İnvaziv duktal	1	+	1	BTL ile MB aynı yeri işaretledi.	malign
9. 43	sağ üst iç	İnvaziv duktal	1	+	1	BTL ile MB aynı yeri işaretledi.	benign
10. 55	sağ üst dış	İnvaziv lobüler	1	-	-	BTL SLN saptadı MB saptayamadı	malign
11. 49	sol retroareolar	İnvaziv duktal	2	-	-	BTL SLN saptadı MB saptayamadı	benign
12. 51	sağ üst iç	İnvaziv duktal	1	+	1	BTL ile MB aynı yeri işaretledi.	malign
13. 35	sol üst iç	İnvaziv duktal	1	-	1	BTL ile MB aynı yeri işaretledi.	benign
14. 46	sağ üst dış	DCis	1	-	3	BTL ile MB aynı yeri işaretledi.	benign
15. 58	sol retroareolar	İnvaziv duktal	1	-	1	BTL ile MB aynı yeri işaretledi.	benign
16. 49	sağ üst dış	İnvaziv duktal	2	+	1	BTL ile MB aynı yeri işaretledi.	malign
17. 34	sağ alt dış	İnvaziv duktal	1	+	1	BTL ile MB aynı yeri işaretledi.	malign
18. 60	sol üst iç	İnvaziv duktal	-	-	1	BTL başarısız(işaretlenemedi)	malign
19. 68	sol retroareolar	İnvaziv duktal	1	-	1	BTL ile MB aynı yeri işaretledi.	benign
20. 52	sağ alt dış	İnvaziv duktal	3	+	1	BTL ile MB aynı yeri işaretledi.	malign
21. 30	sağ üst dış	İnvaziv duktal	-	-	1	BTL başarısız(işaretlenemedi)	malign
22. 60	Sol üst dış	İnvaziv duktal	1	-	1	BTL başarısız(BTL ile belirlenen LN benign, MB ile belirlenen LN malign gelmesi üzerine MB ile belirlenen LN sentinel kabul edildi.)	malign
23. 77	sağ üst dış	İnvaziv duktal	1	-	1	BTL ile MB aynı yeri işaretledi.	malign

Tablo 3: Hastaların klinik ve patolojik bulguları, BTL ve MB yöntem karşılaştırmalı sonuçları

24.	47	sağ üst dış	invaziv duktal	1	+	1	BTL ile MB aynı yeri işaretledi.	benign
25.	49	sağ üst iç	invaziv duktal	1	-	-	BTL SLN saptadı MB saptayamadı	benign
26.	58	sağ üst dış	invaziv duktal	-	-	1	BTL başarısız(işaretlenemedi)	malign
27.	53	sol üst dış	invaziv duktal	-	-	1	BTL başarısız(işaretlenemedi)	malign
28.	28	sağ üst dış	invaziv duktal	1	+	1	BTL ile MB aynı yeri işaretledi.	benign
29.	52	sol alt dış	DCIS	-	-	-	Her iki yöntemle de SLN saptanamadı.	benign
30.	31	sol üst dış	invaziv duktal	-	-	1	BTL başarısız(işaretlenemedi)	benign
31.	51	sol üst dış	invaziv duktal	1	-	1	BTL ile MB aynı yeri işaretledi.	malign
32.	54	sol üst dış	invaziv duktal	-	-	1	BTL başarısız(işaretlenemedi)	malign
33.	54	sağ üst dış	invaziv duktal	1	-	1	BTL ile MB aynı yeri işaretledi.	benign
34.	46	sol üst iç	invaziv duktal	1	+	1	BTL ile MB aynı yeri işaretledi.	benign
35.	39	sol üst dış	invaziv duktal	1	-	1	BTL ile MB aynı yeri işaretledi.	benign
36.	60	sağ alt dış	invaziv lobüller	-	-	1	BTL başarısız(işaretlenemedi)	benign
37.	44	sağ üst dış	invaziv duktal	1	+	1	BTL ile MB aynı yeri işaretledi.	benign
38.	35	sağ üst dış	invaziv duktal	1	-	1	BTL ile MB aynı yeri işaretledi.	benign
39.	64	Sol alt dış	invaziv duktal	1	-	1	BTL ile MB aynı yeri işaretledi.	benign
40.	48	sağ üst dış	invaziv duktal	1	-	1	BTL ile MB aynı yeri işaretledi.	benign
41.	53	sağ üst dış	invaziv lobüller	-	-	-	Her iki yöntemle de SLN saptanamadı.	benign
42.	56	sol üst dış	invaziv duktal	-	-	2	BTL başarısız(işaretlenemedi)	benign
43.	51	sol üst dış	invaziv duktal	1	-	-	BTL SLN saptadı MB saptayamadı	malign
44.	61	sol üst dış	invaziv duktal	1	+	1	BTL ile MB aynı yeri işaretledi.	malign
45.	50	sağ üst dış	invaziv duktal	-	-	1	BTL başarısız(işaretlenemedi)	benign
46.	39	Sağ alt dış	invaziv duktal	1	-	1	BTL ile MB aynı yeri işaretledi.	benign
47.	63	sol üst dış	invaziv duktal	-	-	1	BTL başarısız(işaretlenemedi)	benign

	Sadece LN	LN+LD	Toplam SLN
BTL	19 (%61.3)	12 (%38.7)	31

Tablo 4: BTL'nin başarılı olduğu 31 hastada Lenfatik duktus ve LN görüntülenme oranı

BTL ile SLN saptama oranı $31/47= \%66$ olarak ölçüldü. BTL ile saptanan SLN'ler 20 hastada benign, 11 hastada maligndi. Benign SLN'lerini saptama oranı $20/26(\%77)$, malign SLN'leri saptama oranı $11/19 (\%58)$ olarak ölçüldü(Tablo 5,6). Benign SLN'leri saptama oranı malign SLN'leri saptama oranından fazla olmasına rağmen bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,366$).

MB ile 47 hastanın 41'inde toplam 46 SLN işaretlendi. 37 hastada 1 LN, 3 hastada 2 LN ve 1 hastada 3 LN işaretlendi (Ortalama 1.12 LN). 6 hastada SLN tespit edilemedi. Bu 6 hastadan 4'ünde BTL ile SLN tespit edilebildi. 2 hastada her iki yöntemle de SLN tespit edilemedi.

MB ile SLN saptama oranı $41/47= \% 87$ olarak ölçüldü. MB yöntemi ile saptanan SLN'lerin 24'ü benign, 17'si maligndi. Benign SLN saptama oranı $24/28= \% 86$, malign SLN saptama oranı= $17/19= \% 89$ olarak ölçüldü (Tablo 5,6). Malign SLN'leri saptama oranı benign SLN'leri saptama oranından fazla olmasına rağmen bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=1,000$).

MB ile ($\%87$) SLN saptama oranı, BTL'den ($\%66$) daha yüksekti. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,027$). MB ve BTL yöntemleri birlikte değerlendirildiğinde, en az bir yöntemle SLN saptama oranı $\%96$ ya çıktı (Tablo 5). Ancak MB ve BTL ile SLN saptama oranındaki bu artış, sadece MB ile saptama oranına göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,267$).

	BTL	MB	BTL+MB
Başarılı	31 (%66)	41(%87)	45(%96)
Başarısız	16(%34)	6(%13)	2(%4)

Tablo 5: BTL, MB ve her iki yöntemden en az birinde (BTL+MB) SLN saptama oranları

		Benign(n=28)	Malign(n=19)	p
BTL	Başarılı	20 (%71)	11 (%58)	0.366
	Başarısız	8 (%29)	8 (%42)	
MB	Başarılı	24 (%86)	17 (%89)	1.000
	Başarısız	4 (%14)	2 (%11)	

Tablo 6: LN tutulumuna göre (benign, malign) BTL ve MB ile SLN saptama oranları

Tümör yerleşiminin SLN saptanmasına olası etkisi araştırıldığında BTL ile sağ memede, üst dış kadran yerleşimli (n=16) tümörlere ait SLN'lerden 11'i (%69), alt dış kadran yerleşimli (n=5) tümörlere ait SLN'lerden 3'ü (%60), üst iç kadran yerleşimli (n=3) tümörlere ait SLN'lerden 3'ü(%100) saptanabildi. Retroareolar yerleşimli (n=1) tümöre ait SLN ise BTL yöntemiyle saptanamadı. Sol memede, üst dış kadran yerleşimli (n=12) tümörlere ait SLN'lerden 6'sı (%50), alt dış kadran yerleşimli (n=3) tümörlere ait SLN'lerden 2'si (%66), üst iç kadran yerleşimli (n=3) tümörlere ait SLN'lerden 2'si (%66), alt iç kadran (n=1) retroareolar (n=3) yerleşimli tümörlere ait tüm SLN'ler (%100) BTL ile saptanabildi (Resim 3,4).

BTL ile her iki meme birlikte değerlendirildiğinde üst dış kadran yerleşimli (n=28) tümörlere ait SLN'lerden 17'si (%61), alt dış kadran yerleşimli (n=8) tümörlere ait SLN'lerden 5'i(%62), üst iç kadran yerleşimli (n=6) tümörlere ait SLN'lerden 5'i (%83), alt iç kadran yerleşimli (n=1) tümöre ait SLN (%100), retroareolar yerleşimli (n=4) tümörlere ait SLN'lerden 3'ü (%75)saptanabildi (Tablo 7). Üst dış kadran tümörlerinde BTL'nin başarısı diğer kadrana göre düşüktü ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,220).

MB yöntemi ile ise sağ memede üst dış kadran yerleşimli (n=16) tümörlere ait SLN'lerden 14'ü (%87), alt dış kadran yerleşimli (n=5) tümörlere ait SLN'lerden 5'i (%100), üst iç kadran yerleşimli (n=3) tümörlere ait SLN'lerden 2'si(%66) ve retroareolar yerleşimli (n=1) tümöre ait bir SLN saptanabildi.

MB yöntemi ile sol memede ise üst dış kadran yerleşimli (n=12) tümörlere ait SLN'lerden 11'i (%91), alt dış kadran yerleşimli (n=3) tümörlere ait SLN'lerden 2'si (%66), retroareolar yerleşimli (n=3) tümörlere ait SLN'lerden 2'si (%66) saptanabildi. Üst iç kadran yerleşimli (n=3) tümöre ait SLN'ler ve alt iç kadran yerleşimli (n=1) tümöre ait SLN tüm hastalarda başarıyla saptanabildi.

MB yöntemi ile her iki meme birlikte değerlendirildiğinde üst dış kadran yerleşimli 28 tümöre ait SLN'lerden 25'i (%89), alt dış kadran yerleşimli 8 tümöre ait SLN'lerden 7'si (%88), üst iç kadran yerleşimli 6 tümöre ait 6 SLN'lerden 5'i (%83), alt iç kadran yerleşimli tümöre ait SLN (%100), retroareolar yerleşimli 4 tümöre ait SLN'lerden 3'ü (%75) saptanabildi (Tablo 7). Üst dış kadran haricindeki 19 tümörün 16'sında başarı sağlandı (%84)(Tablo 8). Bu oran üst dış kadran yerleşimli tümörlerin başarısından (%89) az olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,674).

Kombine yöntemle; sağ memede üst dış kadranda 15/16, sağ alt dış kadranda 5/5, sağ üst iç kadranda 3/3 ve sağ retroareolar bölgede 1/1 SLN kombine yöntemle isabetli şekilde tespit edilebildi. Sol memede üst dış kadranda 12/12, sol alt dış kadranda 2/3, sol üst iç kadranda 3/3, alt iç kadranda 1/1 SLN kombine yöntemle isabetli şekilde tespit edilebildi (Tablo 3).

Her iki yöntemle de tespit edilemeyen 2 adet SLN'dan biri sol alt dış kadranda yerleşimli DCİS'e, diğeri ise sağ üst dış kadranda yerleşimli invaziv lobuler karsinoma aitti. Bu hastalara ALND yapıldı. Her ikisinde de metastatik SLN tutulumu saptanmadı.

		Kitle yerleşimi				
		Üst dış n=28(%59)	Alt dış n=8(%17)	Üst iç n=6(%13)	Alt iç n=1(%2)	Retroareolar n=4(%9)
BTL	Başarılı	17(%61)	5(%62)	5(%83)	1(%100)	3(%75)
	Başarısız	11(%39)	3(%38)	1(%17)	0(%0)	1(%25)
MB	Başarılı	25(%89)	7(%88)	5(%84)	1(%100)	3(%75)
	Başarısız	3(%11)	1(%12)	1(%16)	0(%0)	1(%25)
BTL+MB	Başarılı	27(%96)	7(%88)	6(%100)	1(%100)	4(%100)
	Başarısız	1(%4)	1(%12)	0(%0)	0(%0)	0(%0)

Tablo 7: Kitle yerleşimine göre BTL ve MB ile SLN saptama oranları

		Kitle yerleşimi		p
		ÜST DIŞ(n=28)	DiĞER(n=19)	
BTL	Başarılı	17 60,7%	14 73,7%	0.220
	Başarısız	11 39,3%	5 26,3%	
MB	Başarılı	25 89,3%	16 84,2%	0.674
	Başarısız	3 10,7%	3 15,8%	

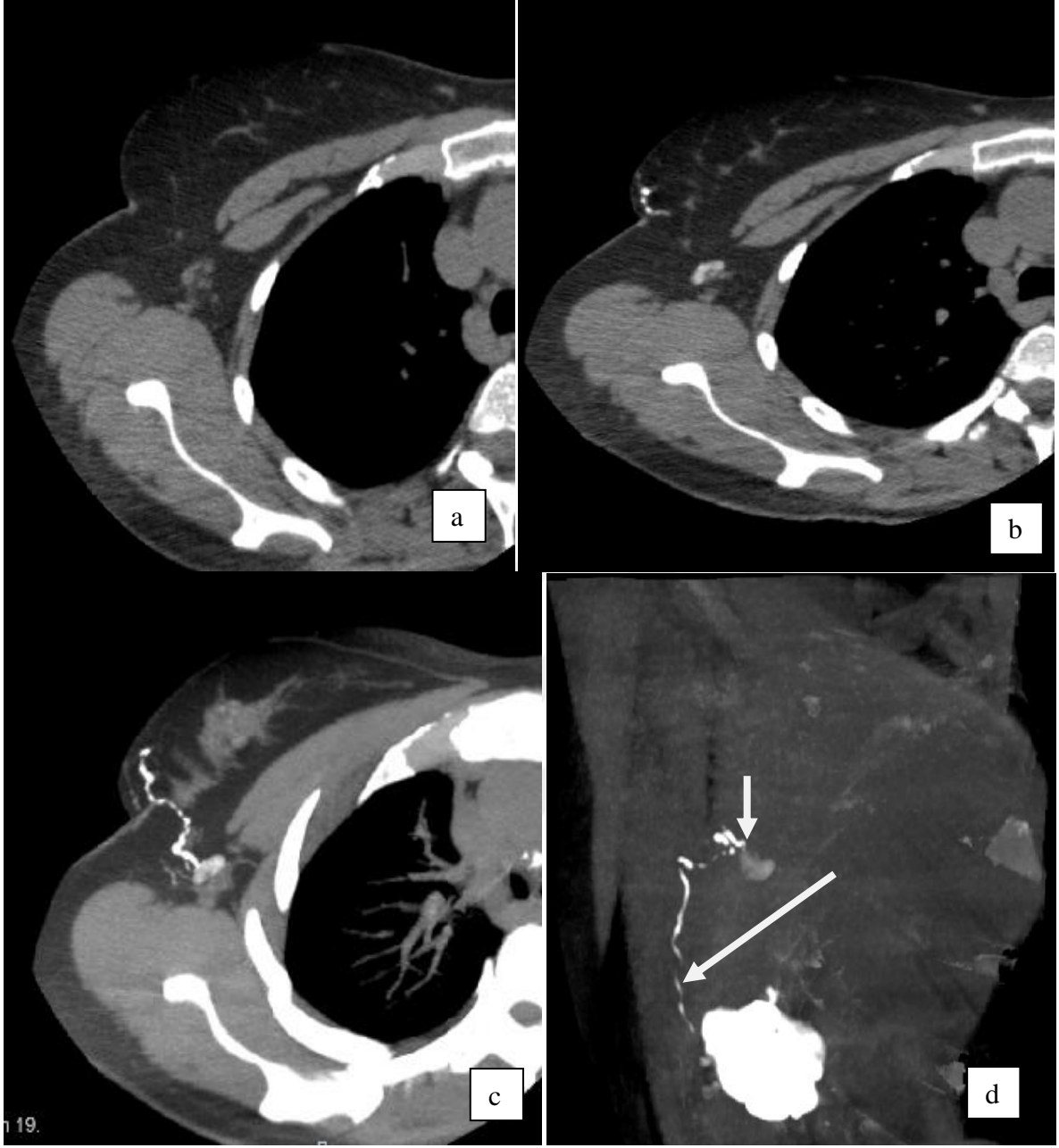
Tablo 8: Üst dış kadran yerleşimli kitlelerde BTL ve MB başarısının diğer kadran kitleleriyle karşılaştırılması

BTL yönteminde başarıyla SLN saptanan 31 hastanın yaş ortalaması 48,6'dı. SLN saptanamayan 16 hastada yaş ortalaması 44,8'di. BTL 50 yaş ve üzeri hastalarda %48, 50 yaş altındaki hastalarda %90 oranında başarılı oldu(Tablo 9). Genç hastalarda başarı oranının fazla olması istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.001$).

MB yönteminde başarıyla SLN saptanan 41 hastanın yaş ortalaması 50'di. SLN saptanamayan 6 hastada 51,5 idi. MB, 50 yaş ve üzeri hastalarda %85, 50 yaş altındaki hastalarda %90 oranında başarılı oldu (Tablo 9). Yaş grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,378$).

		Yaş		p
		<50	≥50	
BTL	Başarılı	18 (%90)	13 (%48,1)	0.001
	Başarısız	2 (%10)	14 (%51,9)	
MB	Başarılı	18 (%90)	23(%85,2)	0.378
	Başarısız	2 (%10)	4 (%18)	

Tablo 9: Yaşa bağlı BTL ve MB ile SLN saptama oranları



Resim 3: 44y, kadın hasta. İnvaziv duktal karsinom. Preop BTL işleminde MİP ve MPR sonrası aksiyel oblik görüntü. SLN patoloji sonucu benign olarak gelmiştir.

a. Kontrastsız aksiyel görüntü

b. Post kontrast 3.dk aksiyel görüntü

c. MPR ve MİP aksiyel görüntü

d. 3B MPR görüntü üzerinde uygun pencere ayarıyla kontrastlanan duktal yapılar(uzun ok) ve SLN (kısa ok) izleniyor.



Resim 4: 35y, kadın hasta. İnvaziv duktal karsinom. BTL ile SLN haritalamada duktuslar izlenmiyor. Kontrastlanan ilk LN SLN (ok) olarak değerlendirildi. MB ile aynı SLN işaretlendi ve SLNB patoloji sonucu benigni.

- a. Kontrastsız aksiyel görüntü
- b. Post kontrast 1.dk aksiyel görüntü
- c. Post kontrast 1.dk koronal görüntü

Özet Bulgular

- 1)BTL ile SLN saptama oranı (%66) MB ile SLN saptama oranından (%87)düşüktü (p=0,027).
- 2)MB'ye BTL yöntemi eklenmesi SLN saptama oranını (%96) arttırmasına rağmen fark istatiksel olarak anlamlı değildi (p=0,267).
- 3)BTL ile benign SLN'ler, malign SLN'lerden daha yüksek oranda saptanmasına rağmen fark anlamlı değildi (p=0,366).
- 4)MB ile malign SLN'ler benign SLN'lerden daha yüksek oranda saptanmasına rağmen, fark istatiksel olarak anlamlı değildi (p=1,000).
- 5)BTL ile üst dış kadran yerleşimli tümörde SLN'ler, diğer kadran tümör SLN'lerine oranla daha düşük başarıyla tespit edilebildi. Ancak fark istatiksel olarak anlamlı değildi (p=0,220).
- 6)MB ile üst dış kadran tümör SLN'leri, diğer kadran tümör SLN'lerine oranla daha yüksek başarıyla tespit edilebildi. Ancak fark istatiksel olarak anlamlı değildi (p=0,674).
- 7)BTL başarısı 50 yaş altı hastalarda 50 yaş ve üzeri hastalara göre daha yüksek oranda bulundu. Fark istatiksel olarak anlamlıydı (p=0,001).
- 8)MB ile 50 yaş altı hastalara ait SLN'ler 50 yaş ve üzeri hastalara ait SLN'lerden daha yüksek oranda tespit edilebildi. Ancak fark istatiksel olarak anlamlı değildi (p=0,378).

5. TARTIŞMA

Meme kanseri hastalarında SLNB, ALN durumunu tahmin etmek ve eğer mümkünse ALND'den kaçınmak için kullanılır. Birçok kurumda meme kanseri için standart bir cerrahi prosedür olarak gerçekleştirilir. SLN genellikle MB ve RİMİKL yöntemi kombinasyonu ile işaretlenir. Nükleer Tıp bölümü ve gama problemleri olmayan kurumlarda, SLNB yalnız MB yöntemiyle gerçekleştirilir.

Bazı makalelere göre MB ve RİMİKL yöntemi birlikte kullanıldığında, SLNB tanımlama oranı tek başına MB yöntemine göre daha yüksektir [57-60]. Motomura ve ark. [60] yaptıkları bir çalışmada SLN tespiti için sadece MB uygulanan ve MB+RİMİKL yöntem kombinasyonu uygulanan 2 hasta grubunu karşılaştırdılar. Sadece MB uygulanan 93 hastada SLN tespitinde başarı oranı %84 iken, MB+RİMİKL kombinasyonu uygulanan 138 hastada %95 başarı sağlanmıştır (p=0,006). Diğer bir araştırmada Radovanovic ve ark. [57] sadece MB ile %68, MB+RİMİKL ile %83 başarı elde etmişlerdir (p=0,033).

Sadece MB yöntemi ile RİMİKL + MB'ye benzer doğruluk elde edebilmek için oldukça yoğun bir deneyim gereklidir. Nükleer Tıp bölümü içermeyen birçok kurumda bu deneyimi elde edebilmek için yeterli meme kanseri vakası olmaması muhtemeldir. Nükleer Tıp bölümü içermeyen hastanelerde diğer birimlerde de eksiklikler olabileceği için (Radyasyon Onkolojisi, Onkoloji, Radyoloji gibi) tanı, tedavi ve takip açısından eksiklik yaşanmaması adına hastalar daha büyük merkezlere yönlendirilmektedir. Ayrıca küçük ölçekli bu hastane grubunda maliyeti yüksek ileri girişimsel işlemler yapılamamaktadır. Bu nedenlerle bu merkezlerde cerrahlar yeterli SLNB deneyimi kazanamamaktadır. MB yönteminde teknik yeterlilik için birçok vaka üzerinden yeterli deneyim gerektiğinden, tek başına MB yöntemiyle SLNB, yeterli deneyimi olmayan cerrahlar için yanlış negatif sonuçlara, ameliyat kalitesinin bozulmasına ve nüks-metastaz oranının artmasına neden olabilir.

Günümüzde meme kanseri sıklığı artmaya devam ettiği için, meme kanserli tüm hastaları büyük kurumlarda tedavi etmek zordur. Bu nedenle, herhangi bir kurumda RİMİKL yöntemine alternatif, MB yöntemine tamamlayıcı olabilecek yeni yöntemler gereklidir.

Kurumumuzda, günlük rutin uygulamada SLNB sadece MB yöntemi ile yapılmaktadır. RİMİKL yöntemi kombine edilen olgu sayısı çok az olup rutin uygulamada kullanılamamaktadır. MB'nin SLN saptama oranı literatürde % 83-100 [61-64], bizim çalışmamızda ise %87 idi. Sadece MB ile tespit edilemeyen birçok vaka için ALND yapılmak zorunda kalınmaktadır.

BTL'nin SLN tespitinde MB'ye tamamlayıcı yöntem olarak kullanılabilmesi gösterilmiştir [13,14,65]. MB yöntemi ile cilt insizyonu daha büyük olmak zorundayken, BTL ile küçük cilt insizyonlarıyla SLN eksizyonu yapılabilir. Junya Minohata ve ark.'nın [13] çalışmasında, sadece MB yöntemiyle SLN saptama oranı %95 iken, BTL eklenmesiyle bu oran %99'a çıkmıştır. Benzer şekilde Yamamoto ve ark. [14] 569 kişilik hasta grubunda konvansiyonel MB tekniğine BTL eklenmesiyle SLN saptama oranını %94'ten %99'a çıkarmışlardır. Bizim çalışmamızda da MB yöntemine BTL tekniğinin eklenmesi SLN tespitini % 87'den % 95'e iyileştirdi. Ancak SLN tespitindeki bu başarı oranı artışı istatistiksel açıdan anlamlı değildi (p=0,267).

MB yöntemi tek başına kullanıldığında 6 vakada SLN tespit edilemedi. Bu hastaların 4'ünde BTL yöntemiyle SLN tespit edilebildi. Bu 4 vakanın 2'sinde SLN sonucu malign, diğer 2 hastada benign olarak rapor edildi. Kurumumuzda rutin uygulamada MB ile SLN saptanamayan durumlarda ALND yapılmaktadır. BTL ile SLN saptanıp, patolojik değerlendirmede tümör yayılımı saptanan 2 olguya ALND yapılmış, ancak LN benign olarak değerlendirilen 2 olgu ALND yapılmadan izleme alınmıştır. Bu iki hastada gereksiz ALND engellenmiş oldu.

Çalışmamızda BTL ile malign SLN saptama oranı (%58) benign SLN saptama oranından (%77) düşük bulunmuştur. Ancak bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,366). Bu bulgu istatistiksel destek bulamasa da literatür ile uyumluydu. Takahashi ve ark. [65] tarafından yapılan bir çalışmada BTL ile benign SLN'lerin (%92) malign SLN'lere (%89) oranla saptanma oranının daha yüksek olduğu bildirilmiştir.

Çalışmamızda MB yöntemi ile benign SLN'ları %86, malign SLN'leri ise %89 başarıyla saptanabilmiştir (p=1,000). İstatistiksel anlamlı fark izlenmemekle birlikte literatür ile uyumlu değildi. Takahaski ve ark. [65] MB ile benign SLN'lerin(%98) malign SLN'lere(%82) oranla daha yüksek oranda saptandığını bildirmişlerdir.

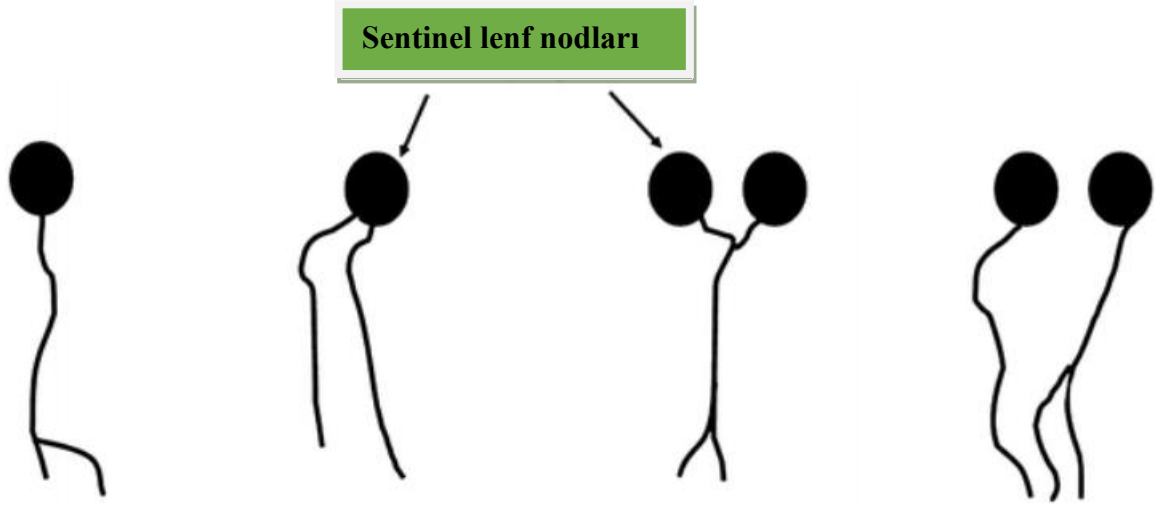
BTL yöntemi alt iç (%100) ve üst iç (%83) kadrarlarda en başarılı iken üst dış (%61) ve alt dış (%62) kadrarlarda daha az başarılıydı. MB yöntemi ise üst dış kadrarda (%86), alt iç (%100) ve alt dış (%88) kadrarlara göre daha az başarılıydı.

BTL ile üst dış kadrar harici bölgelerde (%74), üst dış kadrara oranla (%61) daha fazla başarı sağlandı. Ancak bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,220). Minohata ve ark. [13] tarafından yapılan 324 hastalık bir çalışmada BTL ile üst dış kadrar yerleşimli tümörlere ait SLN'larının (%96) diğer kadrar yerleşimli tümörlere oranla(%99-100) daha az saptanabildiği bildirilmiş, ancak bu bulguda istatistiksel olarak desteklenememiştir (p=0,24).

Oransal olarak MB ile üst dış kadrar harici bölgelerdeki başarı oranı (%84) üst dış kadrara oranla (%86) daha düşük ölçülmüştür ancak bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı değerlendirilmemiştir (P=0,674). Minohata ve ark. [13] tarafından MB ile üst dış kadrar yerleşimli tümörlere ait SLN'larının (%98) diğer kadrar yerleşimli tümörlere oranla(%99-100) daha az saptanabildiği bildirilmiş ancak bu bulgu yine benzer şekilde istatistiksel olarak desteklenememiştir (p=0,29).

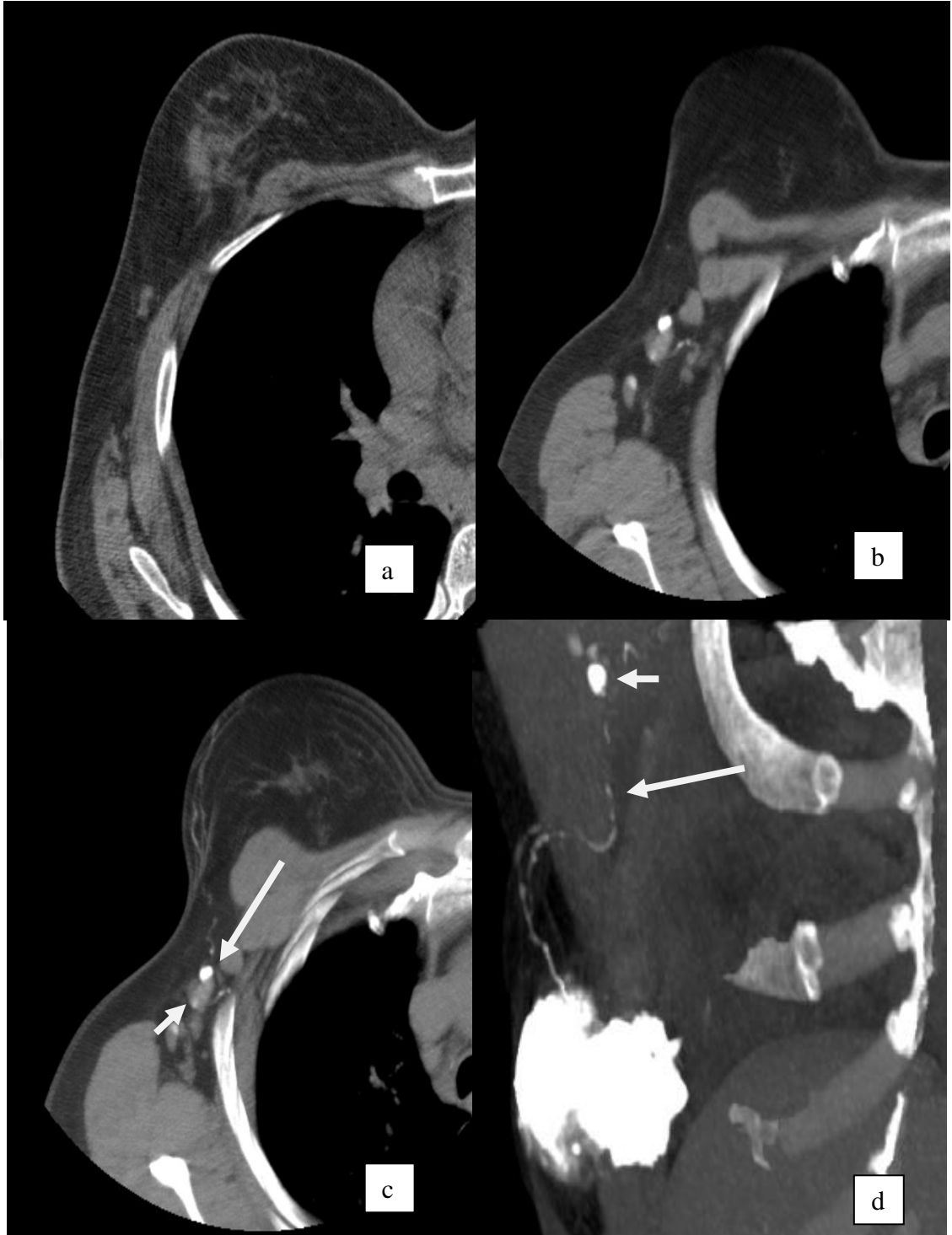
Yamamoto ve ark. [14] tarafından yapılan 576 hastalık bir çalışmada BTL ile 569 (%99) hastada SLN saptanmıştır. 549 hastada lenfatik duktuslar ve SLN birlikte izleniyorken 20 hastada SLN lenfatik duktuslar izlenmeksizin gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da BTL ile 12 hastada lenfatik duktuslar ve SLN birlikte izlenebilirken 19 hastada sadece SLN vardı.

Yamamoto ve ark. [14] lenfatik duktusların ve SLN'lerin sayısına göre 4 farklı drenaj paterni ortaya konmuştur (Şekil 4).



Şekil 4: Yamamoto ve ark. [14] lenfatik duktuslar ve SLN(lar)'ının farklı drenaj paternleri şematik görünümü

569 adet SLN'dan 30'unda LN'de ve lenfatik duktuslarda kontrast dolun defektleri tanımlanmıştır. Kontrast dolun defekti olan bu hastalarda malign tutulum olabileceğini speküle etmişler ve bu 30 hastanın 25'inde SLNB gerçekleştirilmiştir. SLNB sonucu 3 hastada (%12) mikrometastaz, 10 hastada (%40) makrometastaz olarak gelmiştir. 12 hastada yalancı pozitif sonuç bildirilmiştir. 539 hastada ise SLN'larında ve lenfatik duktuslarda herhangi bir kontrast dolun defekti tanımlanmamışlardır. Bu hastalara SLNB işlemi gerçekleştirilmiş ve 29 hastada (%5) mikrometastaz, 42 hastada (%7) makrometastaz saptanmıştır (Yalancı negatif %12). Dolun defektinin SLN patolojisi hakkında yeterli bilgi vermediği sonucuna varmışlardır. Bizim çalışmamızda da kontrastlanan LN üzerinde dolun defektleri saptandı (Resim 5). Ancak malign ve benign LN ayırımı için tanısal yeterli bir bulgu olmadığı için değerlendirmeye alınmamıştır.



Resim 5: 52y, kadın hasta. invaziv duktal karsinom Preop BTL (SLN patoloji sonucu malign)
a. Kontrastsız aksiyel görüntüde milimetrik boyutlarda yağlı hilusu seçilemeyen LN izlenmektedir.
b-c. Post kontrast 3. dk aksiyel görüntü (b) ve bu görüntü işlenerek elde edilmiş MPR ve MIP aksiyel görüntüde (c) dolum defekti (kısa ok) gösteren SLN (ok) izlenmektedir.
d. 3B görüntüde kontrastlanan duktal yapılar (uzun ok) ve SLN (kısa ok) görüntülenmiştir.

Nükleer Tıp departmanları olmayan kurumlarda, radyoizotop yöntemini tanıtmak ve uygulamak için gerekli ekipmanlara yapılan büyük miktardaki yatırım gerçekçi değildir. BTL, yeni yatırımlar gerektirmez.

Çalışmamızda BTL ile tüm hastalarda SLN tespiti yapılamamıştır. SLN saptama oranı MB'nin saptama oranından düşüktür. MB yöntemine tamamlayıcı olarak BTL uygulanması ile SLNB'nin yüksek hassasiyetle gerçekleştirilmesi mümkün olacaktır.

SLNB'de MB'ye alternatif olabilecek BTL dışında farklı radyolojik tekniklerde bulunmaktadır. Bu tekniklerden başlıcası manyetik rezonans lenfografi (MRL)'dir. MRL tekniğinde kontrast madde olarak superparamanyetik demir oksit (SPDO) kullanılmaktadır [66-68]. Shiozawa ve ark. [68] 9 hastalık MRL serilerinde 9 hastada da MB yöntemi ile aynı SLN başarıyla tespit edebilmiştir. Saptanan SLN'lerin malign-benign özellikleri ve lenfatik duktuslar hakkında ayrıntılı bilgi tanımlanmamıştır.

Çalışmamızda inflamatuvar meme kanseri olan hastalar değerlendirmeye alınmamıştır. Bu hasta grubunda teorik olarak inflamatuvar değişikliklerin dermal-parankimal lenfatik duktusları tıkayabileceği ve SLNB tespitini zorlaştıracağı düşünülmektedir [40,69].

Literatürde BTL başarısı ile yaş, vücut kitle indeksi (VKİ), tümör boyutunu karşılaştıran çalışmalar mevcuttur [13,14]. Minohata ve ark. [13] çalışmasında SLNB'de, BTL'nin 50 yaş ve üzeri hasta grubunda (%99,5) 50 yaş altı hasta grubuna göre (%96,2) daha başarılı olduğu bildirilmiştir. Ancak istatistiksel olarak desteklenememiştir(p=0.24).Bizim çalışmamızda ise 50 yaş altı hasta grubunda (%90), 50 yaş ve üzeri hasta grubuna(%48) göre BTL istatistiksel olarak daha başarılıdır. Minohata ve ark.'nın [13] çalışmasında VKİ ve tümör boyutu ile BTL başarısı arasında istatistiksel olarak bir ilişki saptanmamıştır.

MB yönteminde verilen boyanın tümör yerleşim yerine göre periareolar-subdermal ya da peritümöral olarak verilmesini öneren çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalarda iç kadran ve derin yerleşimi bulunan tümörlere peritümöral MB verilmesi önerilmektedir [51-53]. Çalışmamızda standardizasyon sağlayabilmek amacıyla tüm hastalarda periareolar-subdermal enjeksiyon tercih edilmiştir.

Çalışmamızın kısıtlılıklarından başlıcası vaka sayısı azlığıdır. Vaka sayısı az olduğu için özellikle alt gruplarda istatistik değerlendirme için yeterli hasta sayısı yoktu (örn. Sağ meme alt iç kadran yerleşimli tümör sayısı=0). Bu nedenle tek tek alt gruplarda istatistik ölçüm yapılmadı. Vaka sayısının kısıtlı olduğu (üst dış kadran harici) bölgedeki tümörler “diğer yerleşim” olarak istatistik ölçüme alınmıştır.

Diğer kısıtlılık ise çalışmayı gerçekleştiren Radyolog (İ.M, A.A) deneyimidir. Her iki radyolog da meme kanseri ve BTL hakkında yeterli bilgi sahibi olmakla birlikte, BTL hastanemizde rutin pratikte kullanılmamaktadır. Bu yüzden BTL’yi rutinde sık uygulayan radyologlara oranla deneyim eksikliği vardır.

Daha yüksek vaka sayıları ile yapılacak araştırmalar SLNB’de BTL'nin klinik kullanıma girmesine yardımcı olacaktır. İleri dönemde BTL ile belirlenen SLN'nin lenfatik akış ve kontrast tutulum özelliklerine bakılarak malign tutulum varlığı/yokluğu üzerine araştırma yapılabilir.

SONUÇ

BTL SLN belirlemede tek başına bir yöntem olarak yetersiz olmakla birlikte, MB ile birlikte uygulandığında SLN saptama başarısını arttıran tamamlayıcı bir yöntemdir. Yöntemin günlük uygulamada sık kullanılmasıyla uygulayıcı deneyimi artacak ve bu da yöntem başarısını artıracaktır. Bu alanda geniş serilerde yapılacak ileri çalışmalar konuya ışık tutacaktır.



KAYNAKLAR

1. Sayek İ., Temel Cerrahi 3. baskı, Güneş Tıp Kitapevi, İstanbul, 2009, 895-6.
2. Gann P.H., Colilla S.A., et al., Factors associated with axillary lymph node metastasis from breast carcinoma: descriptive and predictive analyses, *Cancer*, 1999, 86, 1511–9.
3. Gary H. L., Armando E. G., et al., American Society of Clinical Oncology Guideline Recommendations for Sentinel Lymph Node Biopsy in Early-Stage Breast Cancer, *J Clin Oncol*, 2005, 23(30), 7703-20.
4. Aktekin A., Güneş P., ve ark., Meme kansinomu ve sentinel lenf nodu tutulumu olan hastalarda sentinel lenf nodu olmayan lenf nodu tutulumunu etkileyen faktörler, *J Breast Health*, 2008,4(1), 34-7.
5. Demirbaş S., Filiz A.İ., ve ark., Erken evre meme kanserinde sentinel lenf nodu biyopsisinin yeri; aksiller diseksiyonun yerini alabilir mi ?, *Erciyes Tıp Derg.*, 2004, 26, 119-25.
6. Naik A.M., Fey J., et al., The risk of axillary relapse after sentinel lymph node biopsy for breast cancer is comparable with that of axillary lymph node dissection: A follow-up study of 4008 procedures, *Ann Surg*, 2004, 240, 462-8.
7. Gherghe M., and Blidaru A., Sentinel Lymph Node Biopsy (SLNB) vs. Axillary Lymph Node Dissection (ALND) in the Current Surgical Treatment of Early Stage Breast Cancer *J Med Life*, 2015, 8(2), 176–80.
8. Eser M, Kaptanoğlu L, ve ark., Erken evre meme kanserinde sadece mavi boya kılavuzluğunda yapılan sentinel lenf nodu biyopsisinin yeri: Dr.Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3. Cerrahi Kliniğinin Geçerlilik Çalışması, *J Breast Health*, 2007,3, 3.
9. Özbaş S ve Koçak S., Meme kanserinin cerrahi tedavisinde aksiller lenf nodu diseksiyonu, *Meme Sağlığı Dergisi*, 2006, 2, 2.
10. Feig B., Berfer H., et al., Cerrahi Onkoloji , 4. Baskı, Lippincot Williams and Wilkins, Philadelphia , 2005, 241, 319-25.
11. Krag D.N., Weaver D.L., et al., Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe, *Surg Oncol*, 1993, 2, 335–40.
12. He P. S., Li F., et al., The Combination of Blue Dye and Radioisotope versus Radioisotope Alone during Sentinel Lymph Node Biopsy for Breast Cancer: A Systematic Review, *BMC Cancer*, 2016,16, 107.
13. Minohata H., Takao S., et al., Sentinel lymph node biopsy using CT lymphography in breast cancer, *Breast Cancer*, 2004, 18(2), 129-36.
14. Yamamoto S., Suga K., et al., *Breast Cancer*, 2016, 23, 456-62.
15. Arthur Z. , Krasnow H., et al., Lymphocintigraphy Revisted, *Nucl Med Ann*, 1999,3, 17-96,
16. Gulec, S.A., Moffat, F.L., et al., Gamma Probe Guided Sentinel Node Biopsy In Breast Cancer, *Q J Nucl Med*, 1997,41(3), 251-61.
17. Krag, D.N., Minimal Access Surgery for Staging Regional Lymph Nodes: The Sentinel Node Concept, *Curr Probl Surg*, 1998, 35(11), 951-1018.
18. Ünal G., Memenin Cerrahi Anatomisi, Editörler ; Ünal G , Ünal H., Meme hastalıkları, 10.baskı, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 28, 2001.
19. Spratt J.S. and Tabin G.R., Gross anatomy of the breast, Editors:W.L. Donegan, J.S. Spratt., *Cancer of the breast*, 4th edition, W.B.Saunders, Philedelphia, 22-42, 1995.

20. Bears O.H., American Joint Committee on Cancer. Editors: I.D. Fleming, J.S. Cooper, Manual for Staging of Cancer, 5th edition, Lippincott J.B., Philadelphia, 1992.
21. Dixon Y.J. and Greco M., Consensus document on staging for breast cancer., *Breast*, 1994, 3, 238.
22. Edge S.B and Compton C.C., *The AJCC cancer staging manual*. 7th, Springer, 2009.
23. Halsted W.S., The results of operations for the cure of the cancer of the breast performed at Johns Hopkins Hospital from June 1889 to January 1894, *JHHB*, 1894, 4, 497-555.
24. Halsted W.S., The result of radical operation for the cure of carcinoma of the breast, *Ann Surg*, 1907, 46, 1-19.
25. Fisher B., Redmont C., et al., The contribution of recent NSABP clinical trials of primary breast cancer therapy to an understanding of tumor biology an overview of findings, *Cancer*, 1980, 46, 1009-25.
26. Grubbe E.H., *X- ray treatment: its origin, birth and early history*, 1st edition, Bruce Publishing, Minnesota, 1949, 133.
27. Mc Whirter R., The value of simple mastectomy and radiotherapy in the treatment of cancer of the breast, *Br J Radiol*, 1948, 21, 599-610.
28. Patey D.H. and Oyson W.H., The prognosis of carcinoma of the breast in relation to the type of operation performed, *Br J Cancer*, 1948, 2, 7-13.
29. Fisher B. and Fisher E.R., Transmigration of lymph nodes by tumor cells, *Science*, 1966, 152, 1397-8.
30. Fisher B. and Fisher E.R., The interrelationship of hemogenous and lymphatic tumor cell dissemination, *Surg Gynecol Obstet*, 1966, 122, 791-8.
31. Thorek M., *Surgery of the breast.*, Editor: William J., *Modern Surgical Technic*, 2nd Ed., Lippincott JB, Philadelphia, 1949.
32. Moore C., On the influence of inadequate operations on the theory of cancer, *R Med Chir Soc*, 1867, 1, 244-80.
33. Banks W.M., On free removal of mammary cancer with extirpation of the axillary glands as a necessary accompaniment, *BMJ*, 1882, 2, 1138-41.
34. Pijpers R., Meijer S., et al., Impact of lymphoscintigraphy on sentinel node identification with technetium-99m colloidal albumin in breast cancer, *J Nucl Med* 1997, 38, 366-8.
35. Morton D.L., Wen D.R., et al., Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma, *Arch Surg*, 1992, 127, 392-9.
36. Giuliano A.E., Kirgan D.M., et al., Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer, *Ann Surg*, 1994, 220, 391-401.
37. Luini A., Gatti G., et al., Development of axillary surgery in breast cancer, *Ann Oncol*, 2005, 16, 259-262.
38. Zahoor S., Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer: A Clinical Review and Update, *JBreast Cancer*, 2017, 20(3), 217-27.
39. Lyman G.H., Somerfield M.R., et al., Sentinel Lymph Node Biopsy for Patients With Early-Stage Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update, *J Clin Oncol*, 2016, 35(5), 561-4.
40. Cabanas R., An approach for the treatment of penile carcinoma, *Cancer*, 1977, 39, 456-66.
41. Jones P., Comparison of blue dye alone with blue dye and radioisotope combined in the detection of axillary sentinel lymph nodes in women with invasive breast cancer, *EJSO*, 2008, 34, 1177.
42. Varghese P., Abdel-Rahman A.T., et al., Methylene blue dye: a safe and effective alternative for sentinel lymph node localization, *Breast J.*, 2008, 14(1), 61-7.

43. Eldrageely K., Vargas M.P., et al., Sentinel lymph node mapping of breast cancer: a case-control study of methylene blue tracer compared to isosulfan blue, *Am Surg*, 2004, 70(1), 872-5.
44. Blessing W.D., Stolier A.J., et al., A comparison of methylene blue and lymphazurin in breast cancer sentinel node mapping, *Am J Surg*, 2002, 184(4), 341-5.
45. Paulinelli R.R., A prospective randomized trial comparing patent blue and methylene blue for the detection of the sentinel lymph node in breast cancer patients, *Rev Assoc Med Bras*, 2017, 63(2), 118-23.
46. Krag D., Weaver D., The Sentinel Node in Breast Cancer, *Cancer*, 2002, 95, 478-87.
47. Sherman A.I., Ter-Pogossian M., et al., Lymph node concentration of radioactive colloidal gold following intersitial injection, *Cancer*, 1953, 6, 1238-40.
48. Bergqvist L., Strand S.E., et al., Particle sizing and biokinetics of intersitial lymphoscintigraphic agents, *Seminars in Nucl Med*, 1983, 13, 9-19.
49. Mariani G., Moresco L., et al., Radioguided sentinel lymph node biopsy in breast cancer surgery, *J Nucl Med*, 2001, 42, 1198–215.
50. Mirzaei S., Rodrigues M., Sentinel lymph node detection with large human serum albumin colloid particles in breast cancer, *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2003, 30(6), 874-8.
51. Eshima D., Fauconnier T., et al., Radiopharmaceuticals for lymphoscintigraphy: Including dosimetry and radiation considerations, *Seminars in Nucl Med*, 2000, 30, 25-32.
52. Eroglu A., Mudun A., et al., Comparison of subdermal and peritumoral injection techniques of lymphoscintigraphy to determine the sentinel lymph node in breast cancer, *Clin Nucl Med*, 2004, 29(5), 306-11.
53. Noguchi M., Current controversies concerning sentinel lymph node biopsy for breast cancer., *Breast Cancer Res Treat.*, 2004, 84, 261-71.
54. Motomura K., Egawa C., et al., Sentinel node biopsy for breast cancer: Technical aspects and controversies, *Breast Cancer*, 2007, 14, 25-30.
55. Paganelli G., Galimberti V., et al., Internal mammary node lymphoscintigraphy and biopsy in breast cancer, *Q J Nucl Med*, 2002, 46(2), 138-44.
56. Salhab M., Al sarakbi W., et al., Skin and Fat Necrosis of the Breast Following Methylene Blue Dye Injection for Sentinel Node Biopsy in a Patient with Breast Cancer, *International seminars in surgical oncology*, 2005, 26, 33.
57. Radovanovic Z., Golubovic A., et al., Blue dye versus combined blue dye-radioactive tracer technique in detection of sentinel lymph node in breast cancer, *Eur J Surg Oncol.*, 2004, 30(9), 913-37.
58. Kaleya R.N., Heckman J.T., et al., Lymphatic mapping and sentinel node biopsy: A surgical perspective, *Semin Nucl Med*, 2005, 35, 129-34.
59. Cox C.E., Salud C., et al, The dye-plus-isotope technique, Sentinel lymph node biopsy, *Cody 3rded.*, Martin Dunitz Ltd, London, 2002, 227-56.
60. Motomura K., Inaji H., et al., Combination technique is superior to dye alone in identification of the sentinel node in breast cancer patients, *J Surg Oncol.*, 2001, 76, 95–9.
61. Khokher S., Qureshi M.U., et al., Clinicopathologic profile of breast cancer patients in Pakistan: ten years data of a local cancerhospital, *Asian Pac J Cancer Prev.*, 2012, 13(2), 693–8.
62. Giammarile F., Alazraki N., et al., The EANM and SNMMI practice guideline for lymphoscintigraphy and sentinel node localization in breast cancer, *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2013, 40(12), 1932–1947.
63. Ishikawa T., Momiyama N., et al., Blue dye technique complements four-node sampling for early breast cancer, *Eur J Surg Oncol.*, 2005, 31(10), 1119–1124.

64. Bakhtiar N., Jaleel F., et al., Sentinel Lymph Node Identification by Blue Dye in Patients with Breast Carcinoma, *Pak J Med Sci*, 2016, 32(2), 448–451.
65. Takahashi M. et al., Clinical Efficacy and Problems with CT Lymphography in Identifying the Sentinel Node in Breast Cancer, *World J Surg Oncol*, 2008, 6, 57.
66. Shiozawa, M., Kobayashi S., et al., Magnetic resonance lymphography of sentinel lymph nodes in patients with breast cancer using superparamagnetic iron oxide: a feasibility study, *Breast Cancer*, 2014, 21, 394.
67. Houssami N., Ciatto S., et al., Accuracy and surgical impact of magnetic resonance imaging in breast cancer staging: systematic review and meta-analysis in detection of multifocal and multicentric cancer, *J Clin Oncol.*, 2008, 26, 3248–58.
68. Shiozawa M., Lefor A.T., et al., Sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer using superparamagnetic iron oxide and a magnetometer, *Breast Cancer*, 2012, 22.
69. Chung M.H., Ye W., et al. , Role for sentinel lymph node dissection in the management of large ($>$ or $=$ 5 cm) invasive breast cancer, *Ann Surg Oncol*, 2001, 8, 688–692

