

T.C.
SOSYAL SİGORTALAR KURUMU
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
III. GENEL CERRAHİ EĞİTİM KLİNİĞİ
Şef: Doç. Dr. Ünal ARSLAN

**MEME CERRAHİSİ SONRASI GELİŞEN
LENFÖDEM
VE
LENFATİK HARİTALAMA**

(Uzmanlık tezi)

Dr. Salih TOSUN

İstanbul 2001

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca yakın ilgi ve yardımlarını esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerinden sınırsız yararlanmama olanak sağlayan, değerli hocam Sayın Doç. Dr. Ünal Arslan'a;

Bizlere eğitimimiz için her türlü imkanı sağlayan ve daima destek veren, hastanemiz başhekimi Sayın Prof. Dr. Hasan Erbil'e;

Bilgi ve birikimlerini, her türlü özveriye göstererek bizlere aktarmaya çalışan, 1. Cerrahi servis şefi Sayın Doç. Dr. Fuat İpekçi'ye, 2. Cerrahi servis şefi Sayın Op. Dr. Canan Erengül'e, 4. Cerrahi servis şefi Sayın Doç. Dr. Faik Çelik'e;

Rotasyonlarımız esnasında eğitimimizde önemli rol oynayan, Sayın Doç. Dr. Melek Çelik'e, Sayın Doç. Dr. Faik Altıntaş'a, Sayın Doç. Dr. Reşit Tokuç'a, Sayın Doç. Dr. Necdet Süer'e, Sayın Op. Dr. Ali Atasalihi'ye ve Sayın Dr. Yüksel Kıroğlu'na;

Pek çok yeniliğe yelken açmamı sağlayan, yardımlarını esirgemeyen servisimiz uzman doktorları, Sayın Op. Dr. D. Ali Alimdar, Sayın Op. Dr. Haydar Yalman, Sayın Op. Dr. Durmuş A. Eren, Sayın Op. Dr. Hakan Baysal, Sayın Op. Dr. Fatih Büyüker ve Sayın Op. Dr. Özlem Öztürk'e;

Şu anda aramızda bulunmayan, birlikte çalışma fırsatı bulduğum, Sayın Op. Dr. Yavuz Ertunç, Sayın Op. Dr. Bahattin Toptaş, Sayın Op. Dr. Mehmet Kaçar ve Sayın Sami Meşe'ye;

İhtisas süresi boyunca gösterdikleri dostluk ve yardımlarından dolayı, değerli asistan arkadaşlarım, Sayın Dr. Gürbey Turan, Sayın Dr. Turgay Manav, Sayın Dr. Özgür Çiftçi ve Sayın Dr. Orhan Uzun'a;

Yoğun iş temposuna rağmen desteklerini esirgemeyen, servisimiz hemşirelerine ve çalışanlarına;

Tüm kararlarımda arkamda olan, aileme ve eşime teşekkürlerimi ve saygılarımı sunmayı bir görev addederim.

Dr. Salih TOSUN

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	5
MATERYAL VE METOD.....	33
BULGULAR.....	37
TARTIŞMA.....	44
SONUÇLAR.....	51
ÖZET.....	53
KAYNAKLAR.....	56

GİRİŞ

Meme kanseri ,kadınlarda en sık görülen ve toplam kanserlerin %29' unu oluşturan bir tümördür. Her 8 kadından biri yaşam süresi içinde meme kanserine yakalanmaktadır (1). Avrupa'da yılda 180 bin, Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda 182 bin yeni olgu saptanmaktadır (2,3). Meme kanseri Japonya, Çin gibi uzakdoğu ülkelerinde daha nadirdir (4). Bu farklılığın coğrafi faktörlerden ziyade ırktan kaynaklandığı düşünülmektedir. Meme kanseri esas itibarıyla kadınların hastalığı olmakla birlikte, erkeklerde de görülebilir. E/K görülme oranı 1/100 dür.

Meme kanserinin primer tedavisi cerrahidir. Operabl meme kanserinde tedavi; tek ya da multipl primer neoplazmı ortadan kaldırmak, kanser hücrelerinin duktuslardaki uzantılarını, interpektoral grup dahil aksiller lenf nodüllerindeki metastazları ortadan kaldırmak için uygulanır. Meme kanserinde tümörün çapı ve aksiller lenf nodlarının tutulumu prognozu etkileyen en önemli faktörlerdir. Aksiller nod tutulumunun olup olmaması; hastanın prognozu hakkında bilgi vereceği gibi, adjuvan sistemik tedavi için de yol gösterecektir (5).

Küçük primer tümörü olan hastalarda aksiller tutulum azdır; bu nedenle agresif bir tedavi öncesinde lenf nodlarının durumunu incelemek gerekir. Düşük evreli hastalarda lenf nodu metastazı sık değildir; bu nedenle hastalarda gereksiz yapılan aksiller lenf nodu disseksiyonu, hem morbiditeyi (lenfödem, seroma, parestezi, yara iyileşmesi... vb.) hem de maliyeti arttırmaktadır.

Meme kanserinde aksilla patolojisinin büyük önem taşıması, bu bölgeye yönelik araştırmaları yoğunlaştırmıştır. Son dönemlerde sentinel nod kavramı gündeme gelmiş; lenfatik haritalama ve sentinel nod biopsisi, daha az invaziv olması ve daha az morbidite göstererek aksiller lenf nodu disseksiyonu ile yaklaşık aynı bilgileri vermesi nedeniyle, rutin aksiller lenf nodu disseksiyonunun yerini almaya aday bir yöntem haline gelmiştir.

Sentinel lenf nodu, tümörden ilk drenajı alan lenf nodudur. Bu nedenle primer tümörden ilk yayılımın bu lenf noduna olacağı kabul edilir. Sentinel lenf nodunun

saptanmasında kullanılan teknikler; lenfosintigrafi, mavi boya (isosülfan mavisi) yöntemi ve cerrahi gama prob uygulamasıdır.

Meme kanseri tedavisinde uygulanan cerrahi ve onkolojik (Radyoterapi + Kemoterapi) tedavi sonrası hastalarda bir takım lokal veya sistemik komplikasyonlar oluşabilir. Bu komplikasyonlardan önemli bir tanesi de lenfödemdir.

Mastektomiden sonra postoperatif erken dönemde, ameliyat sahasındaki lokal ödeme bağlı olarak, kol çevresini 3 cm'den fazla arttırmayan geçici kol ödemi meydana gelebilir. Geçici kol ödeminin insidansı %5'den fazla değildir. Bunun klinik olarak fazla bir önemi olmayıp tedavi gerektirmez. Ancak ameliyattan aylar, hatta yıllar sonra progresif olarak kolda lenfödem gelişebilir. Bu ödem, deri ile derin fasya arasındaki dokularda, proteinden zengin lenf sıvısının birikimi ile oluşur (6-8).

Kol ödemi; lenfatiklerin malign infiltrasyonuna bağlı olarak oluşabilirse de, en sık aksiller disseksiyon ve radyoterapi sonucunda ortaya çıkar. Olaya enfeksiyon eklenirse lenfödemin sıklığı da artar. Bazen aksiller venin trombotik oklüzyonu da oluşabilir. Bu durumda koldaki lenfödem çok daha dramatik olur. Ödem önce elde ve önkolda başlar; sonuçta bütün kol şiş, sert ve ağırlı bir hale gelir. Minör yaralanmalar bile selülit ve lenfanjitlere yol açabilir (7,9,10). Uzun süreli kronik lenfödemlerde lenfanjiosarkom gibi agresif seyirli ve malign vasküler tümörler de görülebilir (%0,07 sıklıkta). (11).

Lenfödemin sıklığı çok değişkendir. Nedeni; lenfödem tanımlaması için kullanılan metodların farklılığı, hasta popülasyonunun takibinin bir protokole bağlanamaması, aksiller tedavi ile ölçümler arasında farklılıklar olması gibi faktörlerdir (12). Örneğin "Halsted radikal mastektomisi" nin tek tedavi biçimi olduğu dönemlerde, Britton ve Nelson lenfödem sıklığını %6.7- 62 arasında bulmuşlardır (9,13). Son yıllara ait İngiltere'de yapılan bir çalışmada ise lenfödem sıklığı %16-20 arasında bulunmuştur (13). Genel olarak meme cerrahisinden sonra lenfödem görülme oranı %3-40 arasında değişmektedir. Ancak bunların sadece 1/4 kadarı ciddi boyutlarda olmaktadır (7).

Meme cerrahisinde; ciddi lenf kanalı hasarına rağmen, geride yeterli sayıda aksiller lenfatik kanal varsa, yeterli lenfatik kollateral sirkülasyon varsa veya yeterli lenfo-venöz

anastomoz varsa, kolda herhangi bir şişme olmamaktadır. Keza, lenfatik damarlar cerrahi olarak kesilse bile normal şartlar altında 4-6 hafta içinde regenere olabilirler. Ancak progresif fibrozise yol açan lokal veya yaygın kol enfeksiyonları, radyoterapi veya tümör nüksü bu normal gidişi ters yönde etkilemekte; aylar veya yıllar süren bir periyotdan sonra kalıcı, tedaviye dirençli lenfödem oluşmaktadır. Radyoterapi, lenfatik damarlarda skatrise yol açarak tedaviden birkaç hafta sonra gelişen lenfödeme yol açabilir. Sekonder lenfödem ameliyattan sonra ortaya çıkış intervali 5-6 aydır. Bu, klinik olarak latent periyotta, lenfanjiografik olarak "lenfatiklerin geç dolması, süperfisial lenfatiklerde lokalize genişlemeler, derin lenfatiklerden yüzeyele doğru geri akım gibi, lenf akımının obstrüksiyon belirtilerini gösterebilir. Lenfödem bariz hale geldikten sonra deri ve derialtı venleri dilate görüldükleri halde, derin lenfatikler çoğu zaman gösterilemez (7).

Aksiller venin ligatürü veya rezeksiyonu, her zaman kol ödemeine yol açmaz. Aksiller ven obstrüksiyonunda, vena sefalika ile kollateral venöz sirkülasyon, ödeme engel olur. Ancak hem aksiller ven, hem de sefalik venin birlikte ligatüre edilmesi başlangıçta akut ödeme sebep olursa da, bir hafta içinde yeterli kollateral venöz ağ oluşumu ile geriler. Keza, aksiller venin tümör ile infiltrasyonunda kolda lenfödem meydana gelir (7,8,10).

Kronik lenfödem, aksiller cerrahi sonrası ortaya çıkabilecek, hayat boyu süren önemli bir komplikasyondur (14-16). Konservatif tedaviler semptomları kontrol altına almakta başarılı olsalar da tam bir iyileşme sağlayamamaktadır (17).

Lenfödem tedavisinde başarı oranının düşük olması, sık nüks görülmesi ve konservatif tedavinin hayat boyu sürmesi nedeniyle, koruyucu tedbirlerin çok büyük önemi vardır.

Koruyucu önlemler:

-Aksiller disseksiyon sırasında anatomik yapının mümkün olduğunca korunması için aksiller venin üstüne çıkılmamalı, aksiller ven tamamen çıplak hale getirilmemelidir (7,9).

-Mastektomi sonrası, lenf kanallarından sızan lenf sıvısının daha iyi drene olması için kateterler erken alınmamalıdır (7,18).

-Aksiller bölgeye hafif kompresyon yapan pansuman yapılmalı, ya da aynı özellikteki elbiseler giydirilmelidir.

-Yara iyileşmeden, omuz ve kol hareketlerine başlanmamalıdır.

-Preoperatif, intraoperatif ve postoperatif dönemde, meme ameliyatı yapılan taraftaki koldan enjeksiyon ve sıvı tedavisi yapılmamalıdır.

-Ciddi lenfödem görülen vakaların % 70' inde sebep aksiller yara enfeksiyonu olduğundan, enfeksiyon oluşumu önlenmelidir (7,9,19).

Konservatif tedavi:

-Önerilen egzersizlerin yapılması,

-Ödemli kola varis çorabı veya elastik bandaj uygulanması,

-Ciddi olgularda, hastanın tolere edebildiği kadar pnömatik kompresyon uygulanması,

-Lenfanjit oluşmuş ise uygun antibiyotik ile tedavi edilmesi gerekir. (Özellikle antistreptokal antibiyotikler).

Cerrahi tedavi:

-Thompson ameliyatı: Lenfatik yüklenme azaltılarak kalınlaşmış derin fasya çıkarılıp, derideki yüzeysel lenfatikler ile kas içindeki derin lenfatikler arasında anastomozlar oluşturulur (7) .

-Lenfo-lenfatik by-pass ya da lenfo-venöz anastomoz gibi lenfatik drenajı arttıran mikrocerrahi teknikler uygulanabilir.

Yeni çalışmalarda daha çok konservatif tedaviler ön plana çıkmakta ve kompresyon tedavisinin iyi sonuçlar verdiği görülmektedir. Bu yöntemin, varis çorabının lenfödemli kola giydirilmesi şeklinde hem basit, hem de etkili biçimde uygulanabileceği belirtilmektedir (20). Bandaj uygulaması ve manuel masajla iyi sonuçlar elde edilen seriler de mevcuttur. (21). Kronik lenfödemde meydana gelen kol şişliğinin bir kısmı da kronik konjesyona bağlı gelişen hipertrofik adipoz dokudur. Bu dokunun liposuction ile uzaklaştırıldığı ve sonrasında kompresyon tedavisi uygulanan, umut verici çalışmalara da literatürde rastlanmaktadır. (22).

Biz bu çalışmamızda mavi boya yöntemiyle sentinel lenf nodunu saptama etkinliğimizi, postoperatif geçici kol ödemi, lenfanjit, lenfödem insidansımızı ve sebeplerini araştırdık.

GENEL BİLGİLER

TARİHÇE

M.Ö. 3000 yıllarında Edvin Smith papiruslarında meme kanseri tarif edilmiş ve koterizasyon ile tedavisinden bahsedilmiştir (23).

M.Ö.5. yüzyılda Hipokrat bütün kanserlerde olduğu gibi, meme kanserinde de cerrahi tedavinin bir yarar sağlamadığını, hatta prognozu daha da kötüleştirdiğini ileri sürmüştür. Hipokrat, tümörü vücudun sistematik dengelerindeki bozulmaya bağlamıştır. Meme kanserini de, menstruasyonun durması ile ortaya çıkan dengesizliğin sonucu olarak görmüştür (24).

Meme kanserinin cerrahi tedavisinin ilk tarifi M.S. 100. yılda yaşayan Leonides tarafından yapılmıştır (25). Aynı yüzyılda yaşayan Galen (M.S.131-203) kanseri vücuttaki siyah safranın artışı sonucu ortaya çıkan 'melancholia'nın lokal bir belirtisi olarak göstermiş, erken dönemde tanınan meme kanserinin eksizyonunu tarif etmiş ve elektrokoterin kullanılmasını önermiştir. Hipokrat gibi meme kanserinin sistemik bir hastalık olduğunu öne sürmüş, tek bir kök kalmayacak şekilde tümörün çıkarılması gerektiğini belirtmiştir (26).

Orta çağ boyunca da küçük meme tümörlerinin eksizyonu başvurulan yöntem olarak süregelmiştir. 1574 yılında İspanyol cerrah Arceo ilk kez memenin cerrahi yolla çıkarıldığı mastektomi ameliyatını tarif etmiştir. 1590'da Cabrol, m.pektoralis majorun da çıkarılması gerektiğini ileri sürmüştür. 17. y.y da İtalyan Severinus ise mastektomiye aksiller disseksiyonu eklemiştir.

1704'de Valsalva ve 1757'de Le Dran o zamana kadar hakim olan Hipokrat ve Galen öğretilerine karşı olarak, meme kanserinin lokal bir hastalık olduğunu, önce lenf yolları ile uzak dokulara yayıldığını, erken dönemde tanı konulduğunda cerrahi ile tedavisinin mümkün olduğunu belirtmişlerdir (26).

1894 yılında hem Halsted ve hem de Mayer ayrı ayrı olarak günümüzde de uygulanan radikal mastektomi ameliyatını tarif ettiler.(27,28). 1894 yılında Halsted 50 olguluk ünlü serisini yayınlamış ve o çağın cerrahlarınca %50'ye varan lokal nüks oranına karşılık %6'lık nüks oranı bildirmiştir. Halsted, kanserin lokal geliştiğini ve regional lenf ganglionlarının yayılıma karşı bariyer oluşturduğunu, meme, pektoral kas ve aksiller lenf bezlerinin tümüyle rezeksiyonun gerektiğini savunmuştur (24).

Radikal mastektominin cerrahlar üzerindeki etkisi o kadar büyük oldu ki, hemen tüm cerrahlar radikal mastektominin meme kanserinin en etkili ve tek tedavisi olduğunu ve meme kanseri sorununun bittiğine inandılar. Bu inanç 1950'li yıllara kadar devam etti.

Mc Whiter 1948'de sadece meme ve pectoral fasyayı çıkaran ameliyatta koltukaltına dokunulmayan bir yöntem uyguladı. Total veya basit mastektomi adı verilen bu ameliyattan sonra koltuk altı ışınlanıyordu. Fakat bu çalışmada total mastektomi sonuçları, radikal mastektomiden iyi olmadı (29). Bu yıllarda, kanserin sistemik bir hastalık olup olmadığı tekrar gündeme gelmişti.1956'da Depatte tarafından meme kanserinin metastaz yapma biçimi, anatomik ve mekanik faktörlerin sorumlu olup olmadığı, lenf yolları ile venler arasındaki ilişkinin cerrahi girişim sırasında artıp artmadığı araştırılmıştır (30).

Radikal mastektominin hastalarda meydana getirdiği şekil, görünüm ve fonksiyon bozukluğunu gözönüne alan Patey ve Dyson 1948 yılında m.pektoralis majoru yerinde bırakan transvers eliptik bir insizyonla, diğer bölümleri aynen radikal mastektomi gibi olan bir ameliyat tarif ettiler. Modifiye radikal mastektomi adı verilen bu ameliyatın uzak sonuçları radikal mastektomiden farklı olmadı. Bu tarihten sonra modifiye radikal mastektomi, radikal mastektominin yerini almaya başladı (31).

Hadley, 1960'lı yıllarda modifiye radikal mastektomi ve postoperatif radyoterapiyi büyük olgu serileri sunarak savunmuş ve bu yöntem daha sonra Halsted ameliyatının yerini almıştır (32).

1950-1970 yılları arasında yapılan yayınlarda Muskollito, Crile, Montaque, Peters modifiye radikal mastektomi veya basit mastektomi-radyoterapi uygulamasının radikal mastektomiden farksız olduğunu bildirmişlerdir (30,33).

1943 yılında Adair, yalnızca lokal eksizyon yaptığı hastaların sonuçlarını yayınladı.(34). Badess, 1936-1942 yılları arasında lokal eksizyon-postoperatif meme ışınlaması yaptığı hastaların sonuçlarını, 1939'da Vera Peters, 1946 yılında Mustakallio lokal eksizyon-postoperatif meme ışınlaması sonuçlarını yayınladılar. Sonuçlar radikal mastektomi yada modifiye radikal mastektomi sonuçları kadar iyiydi (30).

1971'de Fisher tarafından başlatılan NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) çevresinde BO4 ve BO6 Protokolü ile yapılan iki randomize çalışma ile standard mastektomi ile segmenter mastektomi karşılaştırılmış, meme kanserinin cerrahi tedavisinde güncel görüş ve parametrelerin temelleri atılmıştır.

1972'de Haagensen, mastektomi esnasında aksiller lenf nodlarının mavi boya ile boyanması tekniğini anlatmıştır (35).1977'de Canabas, penil kanserde mavi boya kullanımıyla lenfatik drenaj yollarını açıklarken, ilk kez sentinel nod kavramını kullanmıştır (36).Morton ve arkadaşları, klinik lenf nodu palpe edilmeyen malign melanomlu hastalarda ,sentinel lenf nodunu saptamak amacıyla 'intradermal mavi boya' yöntemini geliştirmişlerdir (37). Giuliano, meme kanserinde nodal tutumu göstermek amacıyla 'intraparenkimal'mavi boya yöntemini ilk kez uygulamıştır (38). Alex, Krag ve arkadaşları Tc 99 m-sülfür kolloid, cerrahi gamma prob ve mavi boya yöntemini karşılaştırmışlar; radyoaktif madde ve mavi boya yönteminin lenf nodlarının saptanmasında eşit etkinlik gösterdiğini açıklamışlardır (39-42).

Meme kanserinde erken postoperatif dönemde deri flebinde nekroz, enfeksiyon ve selülit ile birlikte anlamlı lenfödeme ilk dikkati çeken Halsted'dir. 20.yy'ın başında Halsted, lenfödem oluşumunu yeterince açıklayamamakla birlikte, enfeksiyonun lenfödemi agreve eden en önemli faktör olduğunu belirtmiştir. Halsted, lenfödemin oluşumu konusunda 'Elefantiasis Filariasis'i ilk tanımlayan Matas'ın düşüncelerinden çok etkilenmiştir. Matas, 1913 yılında alt ekstremitedeki lenfödemin mekanizmasını açıklarken parazit enfeksiyonu ile birlikte vücuda giren bakterilerin yaptıkları enfeksiyon sebebiyle

lenfatik tıkanıklığa yol açtığını belirtmiştir. Halsted de bu düşünceden hareketle, radikal mastektomiye takiben gelişen lenfödeme 'elefantiasis chirurgica' adını vermiştir (9).

Sadece radikal mastektominin uygulandığı 1940'lı yıllara kadar yapılmış olan birçok çalışmada lenfödem sıklığı %16,7 ile %31 arasında bulunmuştur. 1944 yılında Hollman ve arkadaşları 100 hastayı içeren bir çalışmada, cerrahi tedavi ve radyoterapi alanlarda %50 oranında, sadece cerrahi tedavi alanlarda ise %31 oranında lenfödem tespit etmişlerdir (9).

1949 yılında Bell ve arkadaşları, 350 hastayı içeren bir çalışmada, cerrahi tedaviye ilaveten radyoterapi alan hastalarda lenfödem sıklığını iki kat daha yüksek bulmuşlardır(9).

1953 yılında Deaton ve arkadaşları, tekrarlayan enfeksiyon ve uygulanan yoğun radyoterapinin yol açtığı skarın, yeni lenfatik kanal oluşumunu engelleyerek lenfödem oluşumuna yol açan en önemli faktör olduğunu belirtmişlerdir (9).

Lenfödem oluşum mekanizmasında ciddi bir lenfatik obstrüksiyon olduğunu ileri süren Devenish ve Jessop, yaptıkları bir çalışmada, kol içine intradermal olarak verdikleri boyanın aksillaya doğru geçmediğini, ancak deri lenfatiklerinin içinde bütün diğer yönlerde doğru yayıldığını görmüşlerdir (9). Böylece lenfatik drenajın kesilmesi ile dokularda biriken sıvının miktarına bağlı olarak; sert veya yumuşak ödem, vasküler ektazi ve lenfatik hipertansiyon yoluyla lenfödem geliştiğini ileri sürmüşlerdir.

Veal ve arkadaşları, lenfödem gelişen hastaların %90'ında sebebin venöz obstrüksiyondan kaynaklandığını ileri sürmüşlerdir.

MacDonald, radikal mastektomi sırasında aksiller ven rezeksiyonu yaptığı 15 hastanın 3'ünde anlamlı lenfödem geliştiğini, diğerlerinde ise hafif lenfödem oluştuğunu belirtmiştir (9). Daha sonra yapılmış olan başka çalışmalarda da aksiller ven rezeksiyonunun lenfödem gelişimi üzerine anlamlı etkisi olmadığı gösterilmiştir (7).

1960'lı yıllarda meme kanseri tedavisinde uygulanan aksiller disseksiyon boyutlarının küçültülmesi sonrasında lenfödem sıklığında azalma olduğu görülmüştür. Bu

konudaki en geniş çalışmalardan birini yapmış olan Larson ve arkadaşları 1968 ile 1980 yılları arasında meme kanseri tanısı ile aksiller disseksiyon ve radyoterapi uygulanan 475 hastada lenfödem sıklığını araştırmışlardır. Aksiller disseksiyonu “Tam disseksiyon (Level 1-2-3) ve “Sınırlı disseksiyon (Level 1-2)” olarak ikiye ayırmışlardır. Aynı radyoterapi protokolünü alan tam disseksiyon grubunda %37, sınırlı disseksiyon grubunda ise %8 oranında lenfödem saptamışlardır. Alınan lenf nodülü sayısından ziyade, uygulanan aksiller disseksiyon boyutlarının lenfödem gelişimi için risk oluşturduğunu tespit etmişlerdir (12).

ANATOMİ ve EMBRİYOLOJİ

Meme dokusu, embriyonel hayatta ektodermin aksilladan kasığa kadar varan ve süt hattı denilen kısmından, genellikle pektoral adalenin üzerine rastlayan bölümden ortaya çıkar.

Embriyonel hayatın 2. ayında ektoderm lokal olarak kalınlaşır. Gebeliğin 3. ayında ektodermal kalınlaşma yerinden mezoderme doğru 16-24 tomurcuk halinde büyüme yapar. Başlangıçta solid olan bu tomurcuklanma, daha sonra kanalize olarak uç kısımda lobulus-asini teşekkül eder. Meme başı, başlangıçta derinde olmasına rağmen terme yakın dönemde dışarı doğru yönelerek bilinen şeklini alır. Areola embriyonel hayatın 5. ayında ortaya çıkar. Meme, gerek embriyolojik, gerekse morfolojik olarak ileri derecede özellik gösteren modifiye bir ter bezidir. Meme kadınlarda ön hipofiz ve over hormonlarının etkisi ile gelişir. Erişkin kadınlarda meme glandı, pektoral fasyanın derin ve yüzeysel katları arasında, 2-6.interkostal aralıklar arasında bulunur. Memenin kuyruk kısmı, m.pektoralis major ve m.latissimus dorsi arasında yukarıya doğru uzanarak, aksilladaki yağ dokusuyla karışır.

Meme bezi, meme başı çevresinde ışnsal biçimde yer alan 15-20 kadar lobdan (segmentten) oluşur. Segmentleri boşaltan toplayıcı duktuslar, subareolar süt sinüslerine ve meme başına açılırlar.

Her meme lobu 20-40 lobülden oluşmaktadır. Her lobülde 10-100 adet alveol veya tübüler sakküler sekresyon ünitesi bulunur.

Pektoral fasyanın derin ve yüzeysel katları memeyi çevreler. Bu iki fasya arasında memeye şeklini veren fibröz bantlar bulunur. Bunlara Cooper'ın suspansuar ligamanları denir. İçerisinde lenf damarları bulunan bu ligamanlar gerek kanserin yayılması gerekse ilk belirtilerinin ortaya konması bakımından önem taşırlar.

ARTERLER:

Memenin arteriyel kanlanması; lateralde, lateral torasik arter ve interkostal arterlerin perforan dalları, medialde ise a.mammaria interna'nın perforan dalları vasıtasıyla olur. Meme, ayrıca a.thorasikoakromialis'in pektoral dallarından, a.subscapularis ve a.thorakodorsalis'den beslenir.

VENLER:

Memenin venöz drenajı; aksiller, internal torasik ve 3-5 interkostal venler ile sağlanır. Aksiller vene dökülen venler, arterlere eşlik eder. Memenin iç yapısının çoğunluğunu drene eden internal torasik ven, brakiosefalik vene açılır.Bu iki yol hematojen akciğer metastazlarında etkilidir.

İnterkostal venler arkada vertebral venöz sistem ile iştiraklidir ve bu da vena azygos aracılığıyla vena cava superior'a açılır. Vertebral venöz sistem sadece vertebraları değil, pelvis, femur üst ucu, omuz kemikleri, humerus üst ucu ve kafanın venöz drenajını sağlar. Kapak bulunmayan bu sistemde kan her iki yöne hareket edebilir ve metastazlar kemik ve santral sinir sistemine ulaşabilir.

Karaciğer metastazlarında ise, vena azygos ve sol gastrik ven dallarının özofagus alt ucunda, epigastrik ven ve falsiform ligaman üzerindeki portal sistemin küçük venlerinin göbek çevresinde oluşturduğu porto-kaval anastamozlar rol oynamaktadır.

SİNİRLER:

Meme başı ve areolanın derisinde çok sayıda serbest sinir uçları bulunur. Areola ve meme derisinde ise Ruffini ve Krause cisimcikleri bulunur. Bunlar meme başının ereksiyonunu ve süt akımını sağlarlar. Memenin üst bölümü servical pleksusun 3-4. dallarından innerve olur. Memenin alt bölümünü de interkostal sinirlerin lateral ve anterior dalları innerve ederler.

LENFATİKLER:

Memenin lenfatik akımı merkezden çevreye doğru olup, %75'i aksillaya, %25'i internal mammarian lenf nodüllerine drene olur. Memenin arka yüzünde retromammarian aralığa oradan da pektoralis major fasyası ve lifleri arasından aksillaya uzanan vertikal lenfatikler de bulunur. Bundan dolayı memenin üzerini örten deri, pektoralis major kası ve fasyası memenin lenfatik anatomisini oluşturur.

Aksilladaki lenf nodüllerinin sayısı 30-50 arasında olup, 6 gruba ayrılmıştır.

1-Mammaria eksterna lenf nodülleri: 2-6. kostalar arasında a.thorasika lateralis boyunca, m.pektoralis major'un lateral kenarının altında bulunan lenf nodülleridir. Sayıları 1-2 adettir.

2-Skapular lenf nodülleri: Skapular damarlar ile bunların torakodorsal dalları çevresinde bulunun 8-10 adet lenf düğümüdür. Bu lenf nodüllerini disseke etmek için torakodorsal siniri kesmek gerekir.

3-Santral lenf nodülleri: Metastazların en sık gerçekleştiği bu nodüller, aksillanın ortasındaki yağ dokusu içinde bulunur ve sayıları 18-20 arasında değişir. Bu lenf nodüllerinin özellikleri kolay palpe edilmeleri ve çok sayıda olmalarıdır.

4-İnterpektoral lenf nodülleri (Rotter): Torako-akromial damarların pektoral dalları boyunca pektoralis major ve minor kaslarını disseke etmeden bunların çıkarılması mümkün değildir.

5-Aksiller ven lenf nodülleri: Torako-akromial venin aksiller vene katıldığı nokta ile latissimus dorsi kasının tendonu arasında kalan, aksiller venin lateral bölümünün alt ventral yüzünde bulunan 10-15 adet lenf nodülüdür.

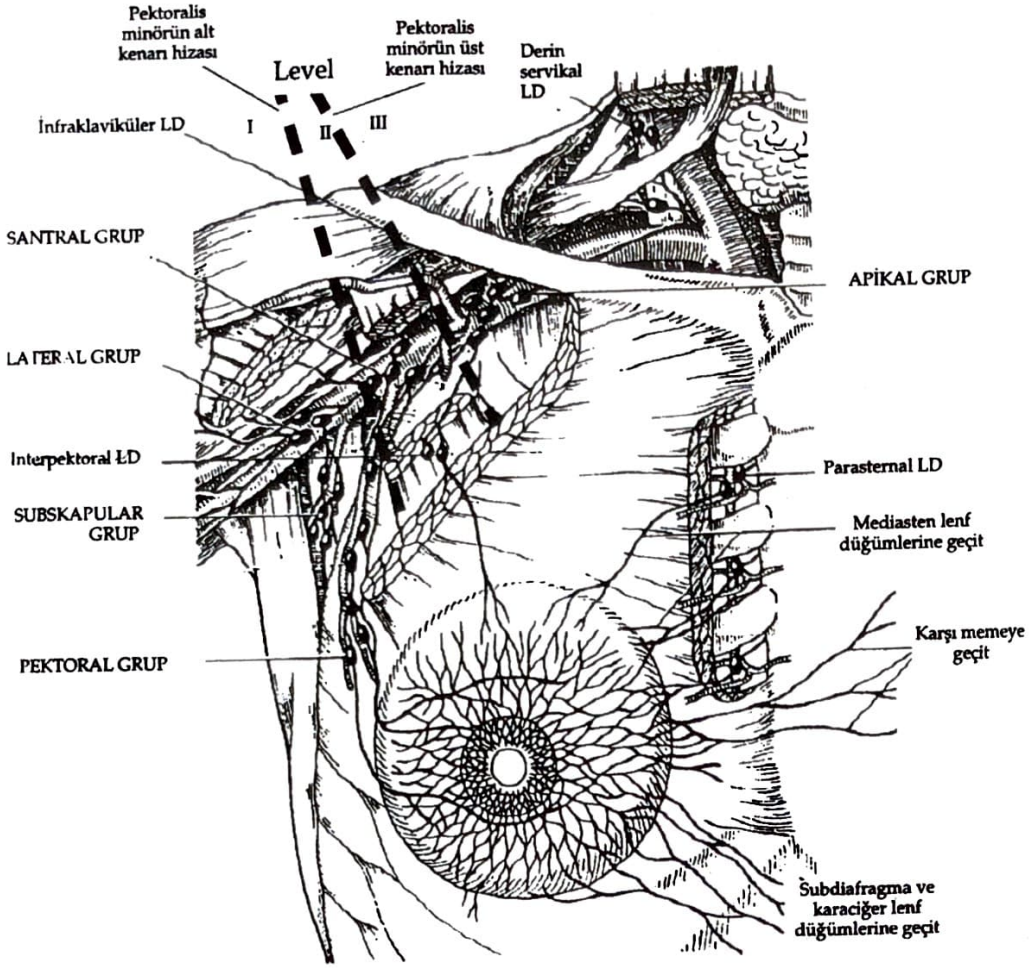
6-Subklavikuler lenf nodülleri: Aksillanın apeksinde ve en medialde bulunan lenf nodülleridir. Torako-akromial venin aksiller vene açıldığı noktanın mediali ile subklavius kasının tendonu arasında, aksiller venin alt yüzü boyunca bulunan 4-5 adet lenf nodülüdür.

Metastatik yayılımı ve anatomopatolojik yapıyı belirlemek için kullanılan bir diğer yöntemle lenf nodülleri 3'e ayrılır.

Level-1 (Low axilla): Pektoralis minor kasının lateral kenarının lateralinde bulunan lenf nodülleridir.

Level-2 (Mid Axilla): Pektoralis minor kasının arkasında bulunan lenf nodülleridir.

Level-3 (Apikal Axilla): Pektoralis minor kasının medial kenarının medialinde bulunan lenf nodülleridir.



Şekil-1 Memenin lenfatik sistemi: Aksilla ve diğer bölgesel lenf düğümleri

Mammaria interna lenf nodülleri; parasternal bölgede, interkostal aralıklarda, torasika interna damarları çevresinde bulunurlar. Mammaria interna lenf trunkusu diafragmanın üstünde bulunan preperikordial lenf nodüllerinden başlar. Buraya ligamentum falsiforme aracılığıyla karaciğerin anterio-superiorundan gelen lenfatikler, diafragmanın anterior bölümü lenfatikleri, rektus abdominis kasının üst bölümünün lenfatikleri ile memenin alt-iç bölümünün lenfatikleri boşalır. Parasternal bölgede lenfatik trunkus yukarı doğru çıkarken, memenin arka yüzeyinden gelen lenfatikler, pektoralis major kasını geçip interkostal aralıktaki lenfatik trunkusa açılırlar. Lenf nodülleri 1.ve 2. interkostal aralıklarda mammaria interna damarlarının medialinde, 3. interkostal aralıkta ise lateralinde bulunurlar.

Mammaria interna lenfatik turunkusu, solda duktus torasikusa, sağda ise sağ lenfatik duktusa boşaldığı gibi her iki yanda boyun bölgesinin derin lenfatiklerine, bazen de doğrudan subklavian-juguler ven birleşim yerine açılırlar.

Metastazlar sonucu lenfatik akımda obstruksiyon olursa lenf akımının yönü değişir. Retromammarian lenfatiklere, substernal mammaria interna, lateral interkostal lenfatiklere ve mediastene doğru lenf akımı olur. Rektus abdominis kası ve kılıfı aracılığı ile subdiaframatik ve retroperitoneal pleksuslar yoluyla karaciğer ve retroperitoneal lenf nodüllerine direkt metastazlar olur (43-46).

Anatomik olarak lenfatik sistem, santral sinir sistemi, kemik iliği, karaciğerin intralobuler kısmı ve iç kulak dışında, her yerde yüzeysel ve derin lenfatikler olarak ikiye ayrılır.

Yüzeysel lenfatikler kapaksız olup, sadece endotel içerirler ve subdermal bölgedeki kapaklı lenfatik sisteme dökülürler. Hem dermal hem de subdermal lenfatikler, yüzeysel venlerle birlikte seyrederek.

Derin lenfatikler, derin fasyanın altındaki kas tabakası içine uzanırlar ve ana arterlerle birlikte seyrederek. Derin lenfatik sistem, yüzeysel lenfatik sistemden daha az yoğunlukta olup, iki sistem arasında fonksiyonel olarak herhangi bir ilişki yoktur. Her iki sistemdeki lenfatik akım, venöz sistemin tersine, derinden yüzeye doğrudur.

Lenfödemin miktar ve sıklığını etkileyen faktörlerden biri de, cerrahi tedavi sonrası oluşan meme lenfatikleri ile aksiller lenfatiklerin birbirine yaklaşmasıdır. Aksiller disseksiyon esnasında, meme lenfatikleri ile aksiller lenfatikler arasındaki lenfatik kanallarının çoğu kesilmekte ve iki lenfatik sistem arasında yeterli kollateral gelişemediğinden lenfödem daha kolay gelişmektedir (9).

EVRELEME

Evrelemede AJCC (American Joint Committee on Cancer) TNM sınıflandırması kullanılmıştır (47).

KLİNİK SINIFLAMA

I- PRİMER TÜMÖR (T)

T_x- Primer tümör değerlendirilemiyor.

T₀- Primer tümör yok.

T_{is}- İnsitu karsinom: DCIS, LCIS veya tümör olmaksızın meme başının Paget hastalığı.

T₁- Tümör çapı 2 cm veya daha küçük.

T_{1a}- Tümör çapı ≤ 0.5 cm

T_{1b}- 0.5 cm < tümör çapı ≤ 1 cm

T_{1c}- 1 cm < tümör çapı ≤ 2 cm

T₂- 2 cm < tümör çapı ≤ 5 cm

T₃- Tümör çapı > 5 cm

T₄- Tümör çapı gözetilmeksizin toraks duvarı veya cilt invazyonu.

T_{4a}- toraks duvarı invazyonu

T_{4b}- meme cildinde ödem, ülserasyon veya aynı memede satellit cilt

nodülleri.

T_{4c}- T_{4a} ve T_{4b}'nin her ikisini de kapsar.

T_{4d}- İnflamatuar karsinom.

II- LENF NODÜLLERİ (N)

Klasik Sınıflandırma (cN)

cN_x- Değerlendirilemiyor (daha önceden çıkarılmış)

cN₀- Bölgesel lenf nodu metastazı yok

cN₁- İpsilateral hareketli aksiller gangion(lar)

cN₂- Birbirine veya diğer yapılara fikse ipsilateral gangion(lar)

cN₃- İpsilateral mammaria interna grubuna metastaz

Patolojik sınıflama (pN)

pNx- Değerlendirilemiyor (aksiller küraj yapılmış veya daha önceden çıkarılmış)

pNo- Bölgesel lenf nodu metastazı yok.

pN1- İpsilateral hareketli aksiller ganglion(lar).

pN1a- Yalnızca mikro metastaz (<0.2cm).

pN1b- Metastatik ganglion(lar) (herbiri > 0.2 cm).

pN1bi- 1-3 adet metastatik ganglion (çapları 0.2-2 cm arasında).

PN1bii-4 veya daha fazla metastatik ganglion(çapları 0.2-2cm arasında)

pN1biii-- Tümör ganglion kapsülünü aşmış ama 2'cm den küçük.

pN1biv- 2 cm veya daha büyük çaplı metastatik ganglionlar.

pN2- Birbirine veya diğer yapılara fikse ipsilateral ganglionlar.

pN3- İpsilateral mamma interna grubuna metastaz.

III- UZAK METASTAZ (M)

Mx- uzak metastaz varlığı değerlendirilemiyor.

Mo- Uzak metastaz yok.

M1- Uzak metastaz var (ipsilateral supraklaviküler lenf ganglionları dahil)

Tablo I-Evrelerin gruplandırılması

Evre	T	N	M
0	Tis	No	Mo
I	T1	No	Mo
II _A	To	N1	Mo
	T1	N1	Mo
	T2	No	Mo
II _B	To	N2	Mo
	T2	N1	Mo
	T3	No	Mo
III _A	To	N2	Mo
	T1	N2	Mo
	T2	N2	Mo
	T3	N1	Mo
	T3	N2	Mo
III _B	T4	N _(herhangi)	Mo
	T _(herhangi)	N3	Mo
IV	T _(herhangi)	N _(herhangi)	M1

TANI YÖNTEMLERİ

1- KLİNİK MUAYENE

Meme kanserinin tanısı hastanın kendisini muayenesiyle başlar. Meme hastalarının yaklaşık % 90'ı, hastalıklarını kendileri bularak hekime başvururlar. Bu yöntem erken tanıda çok önemli olmasına rağmen, gelişmiş ülkelerde bile kadınların ancak % 25'i bu yöntemi düzenli olarak kullanmaktadırlar.

Anamnezde yaş, menstrasyon, gebelik, doğum, laktasyon durumu, soy-özgeçmiş, ve hormon tedavisiyle ilgili sorular sorulmalıdır.

FİZİK MUAYENE: İnceleme ve palpasyonla meme kanserlerinin % 75'i saptanabilir. İncelemede; memedeki büyüklük, konturdaki anormal değişiklikler, meme başı retraksiyonu, meme cildinde kızarıklık, ülser, ödem, ciltte çekinti, satellit nodül araştırılır. Palpasyonda boyun, supraklaviküler fossa, aksillada lenfadenopati araştırılır. Palpabl lenf bezi varsa, boyutları, sayısı, çevre dokuya yapışıklığı incelenir. Son olarak meme muayenesine geçilir. Sağlam olan memeden başlanan muayenede; varsa kitlenin boyutu, lokalizasyonu, kıvamı, düzgünlüğü, hareketliliği tespit edilir.

2- GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ:

ULTRASONOGRAFİ: Özellikle gebe kadınlarda meme dokusunun yoğunluğu nedeniyle mammografiye tercih edilen yöntemdir. Memedeki kitlenin, solid veya kistik oluşuna ultrasonografi ile karar verilir. USG'de saptanan kistik kitleler aspirasyon ile tedavi edilebilirler. USG eşliğinde, palpabl veya nonpalpabl meme lezyonlarında, ince iğne aspirasyon biopsisi yapılabilir. USG ve mammografi, meme kanseri tanısında birbirini tamamlayan tekniklerdir.

MAMMOGRAFİ: Meme hastalıklarında fizik muayene ile birlikte değerlendirildiğinde, en spesifik tanı metodudur. Sensitivitesi, yoğunluğuna bağlı olarak, 50 yaş üstünde % 85, 50 yaş altında % 56'dır (48). Mortalite oranını azaltan, yaşam süresini uzatan, erken teşhiste en önemli tanı yöntemi mammografidir. Rutin olarak bilateral yapılan mammografide malignite belirtileri şunlardır:

- 1- Yüksek densiteli kitle, habis kalsifikasyonlar ve spekül varlığı.
- 2- Cilt kalınlaşması, retraksiyon varlığı
- 3- Parankimal asimetri, distorsiyon ve densite artışı.

Mammografinin asemptomatik kadınlarda tarama amaçlı kullanımıyla, meme kanseri erken saptanmaya başlanmış; bu da mortalitenin % 30-40 oranında azalmasıyla sonuçlanmıştır.

GALAKTOGRAFI: Meme kanallarının kontrast madde verilerek incelenmesine galaktografi denir. Galaktografinin primer endikasyonu spontan unilateral meme başı akıntısı; özellikle hemorajik akıntıdır. Bilindiği gibi meme başı akıntısı; duktal ektazi, fibrokistik hastalık, enflamasyon, intraduktal papillom ve karsinom gibi geniş spektrumdaki hastalık grubunda görülebilmektedir. Galaktografik tetkikte; soliter, irregüler kitle, multiple intralüminer dolma defektleri, lümen obstrüksiyonu, kanallarda distorsiyon ve itilme, periduktal kontrast ekstrevasyonu tarzında bulgular görülebilmektedir.

BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ: Kontrastlı bilgisayarlı tomografi ile meme kanserinin görüntülenmesi mümkün olmakla birlikte, mammografiye göre duyarlılığı ve özgüllüğü daha düşüktür. Hasta daha çok radyasyona maruz kaldığı gibi, maliyeti de yüksektir . Yalnızca mastektomi uygulanmış hastalarda göğüs duvarı ve aksilla nükslerinin saptanmasında ve problemlilerde önerilir.

MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME: Meme görüntülemesi için en uygun teknik Gadolinium-DTPA adı verilen kontrast maddenin koldan enjekte edilmesinden sonra yapılan görüntülemedir. Bu kontrast madde meme dokusunun detaylarını gösterir. Meme kanserinin tanısında, MRI' in mammografiye eş veya daha hassas olacağı düşünülmektedir .

DİJİTAL MAMMOGRAFI: Standart mammografi gibidir. X-ray kullanılarak meme görüntülemesi yapılır ve bu filmler sadece fotografik olarak kalmayıp bilgisayara kaydedilir. Değerlendiren doktor görüntünün parlaklık, kontrast ve büyüklüğünü değiştirerek değerlendirebilir .

MAMMOSİNTİGRAFI: Yoğun meme dokusu olup, yüksek risk taşıyan hastalarda mammografi ile gösterilemeyen gizli lezyonlar bu yöntemle açığa çıkarılabilir. Özellikle Tc99m Teknesyum-Sestamibi ile yapılan mammosintigrafi, meme kanserinin saptanmasında standart mammografinin spesitivitesini artırır ve böylelikle meme biopsisi sayısını azaltır. Mammosintigrafi, mammografinin aksine meme dokusunun densitesinden etkilenmez. Daha önce cerrahi yapılan, kemoterapi veya radyoterapi almış veya meme infiltrasyonu yapılan, meme yapısı bozulmuş hastalarda sensitivitesi fazladır.

KONTRAST LENFANJİOGRAFI: Yaygın kullanımına rağmen, invaziv bir yöntemdir ve lenfadenit ve pulmoner emboliye yol açabilir. Son yıllarda lenfatik akımı göstermek için değil, metastatik lenf nodlarını saptamada kullanılmaktadır (49).

LENFOSİNTİGRAFI: İlk kez 1953 yılında Sherman ve Ter-Pogossian'ın nükleer tıp yöntemleriyle lenfatik sistemi göstermelerinden beri; lenfatik akımı görüntülemek, lenfatik sistemi etkileyen lenf nodu metastazları ve diğer patolojik durumları saptamak için uygulanmaktadır (50). Lenfosintigrafi ile lenfatik drenaj yönündeki bütün lenf nodları görüntülenebildiği gibi, eğer normal akımda blokaj mevcutsa, ters akım ile alternatif lenf nodları görülür hale gelebilir.

Lenf nodları küçük yapılar oldukları için, bunlarda ortaya çıkabilecek fokal defektlerin saptanması zordur (51). Tümör içeren lenf nodları, bazen aynı hastadaki normal lenf nodlarına göre daha fazla aktivite tutulumu göstermektedir (52). Genelde tümör eğer geniş bir alanda lokalize ise radyoaktif maddenin tutulumunu azaltır.

BIOPSİ YÖNTEMLERİ: İnsizyonel biopsi, eksizyonel biopsi, true-cut biopsi, ince iğne aspirasyon biopsisi (İİAB) ve frozen section şeklindedir. İİAB ve true-cut biopsi basit, her yerde uygulanabilir yöntemlerdir. Materyalin sonucu yetersiz, selim, atipi veya habis olarak bildirilir. İyi merkezlerde İİAB'nin sensitivitesi %98-100, spesifitesi %85 seviyesindedir (53).

MEME KANSERİNDE TEDAVİ

Meme kanserinin sistemik bir hastalık olduğu fikri genel kabul görmüş, bu nedenle tedavinin multidisipliner yaklaşım ile yapılabileceği anlaşılmıştır (Cerrah, Medikal Onkolog, Radyoterapist, Patolog, Radyolog, Psikolog) . (46,54-57).

CERRAHİ TEDAVİ

1.Meme Koruyucu Cerrahi

Lokal Eksizyon (Lumpektomi) :

Kitlenin, 3 cm ağığından meme dokusu ile birlikte eksizyonunu içerir, aksilla disseksiyonu ve radyoterapi eklenir.

Geniş Tümör Eksizyonu

Tümörün en az 1 cm'lik normal meme dokusu ile birlikte çıkarılmasıdır, aynı şekilde radyoterapi ve aksilla disseksiyonu eklenir.

Kadranektomi

Tümörün bulunduğu meme kadranının, tümörle birlikte çıkarılmasıdır. Radyoterapi eklenirse lokal nüks daha az olur. Aksiller disseksiyon ilave edilir.

2- Modifiye Radikal Mastektomi

Memenin, pektoral fasya ve aksilladaki dokular ile birlikte çıkarılmasıdır. Pektoralis major kası çıkarılmaz, mümkün olduğunca damar ve sinirler korunur. Hastaya kozmetik bir avantaj sağlayan bu ameliyata "Konservatif Radikal Mastektomi" adı da verilmektedir. Patey, Madden, Auschincloss gibi değişik modifikasyonları vardır (46).

3- Radikal Mastektomi (Halsted Ameliyatı)

Bu ameliyatta; meme dokusu, memeyi örten deri, pektoralis major kasının fasyası, memenin üzerine oturduğu pektoralis major kası ile pektoralis minor kası ve aksillanın tüm lenfatik kapsamı birlikte çıkarılır (58).

Memeyi örten derinin tümü çıkarılmadıkça, geride meme dokusu bırakmamak teorik olarak mümkün değildir. Memeyi örten deriyi tümüyle çıkarınca da, göğüs duvarında açıkta kalan bölgeyi deri grefti ile örtmek gerekir (58).

4- Super (Supra) Radikal Mastektomi

Bu ameliyatta, radikal mastektomiye ek olarak sternotomi yapılır. Mammaria interna bölgesindeki göğüs duvarına rezeksiyon yapıldığından, göğüs duvarında önemli bir defekt oluşur. Bu defekt tensor fasya lata grefti veya sentetik greftlerle kapatılır.

RADYOTERAPİ

Koruyucu meme cerrahisinden sonra, hastalığın lokal kontrolü için memeye radyoterapi yapılmaktadır. Mastektomiden sonra, tümörün özelliklerine göre, toraks duvarı ışınlanması yapılabilir. Aksiller lenf bezi tutulumuna göre, periferik lenfatik ışınlama, supraklaviküler bölge ışın sahası içine alınabilir. Ayrıca, lokal ileri meme kanserinde, neo-adjuvant kemoterapiye cevap alınamayan hastalarda da, cerrahiden önce radyoterapi uygulanmaktadır.

KEMOTERAPİ

Kemoterapik ajanların meme kanserinde etkinliği 1960'lı yıllarda uygulanmaya başlanan CMF (Siklofosfamid, Metotreksat, 5-Fluorourasil) ve FAC (5-Fluorourasil, Adriamisin, Siklofosfamid) protokolleri ile gösterilmiştir. Bu protokoller ile hastalarda %35-55 arasında 10-12 aylık etkin tümör kontrolü sağlanmaktadır ve günümüzde de kullanılan en etkin tedavi protokolleridir.

Meme kanserinde kemoterapi; adjuvan ve neo-adjuvan sistemik tedavi şeklinde uygulanmaktadır.

Adjuvan sistemik tedavi:

Bu tedavi planlanırken, hastanın pre veya postmenapozal oluşu, aksiller lenf bezlerinin durumu ve tümörün östrojen reseptörü içerip içermediği göz önünde bulundurulur (59).

Neo-adjuvan (Primer) Kemoterapi :

Lokal ileri meme kanserinde, primer olarak neo-adjuvan kemoterapi uygulanmaktadır. Burada amaç, sistemik hale geldiği kabul edilen, ileri evredeki tümörün sistemik tedavi ile kontrol altına alınması, daha sonra lokal tedavilerin yapılmasıdır. Bu tedavide Cyclophosphamid, 5-Fluorourasil ve Adriamisin (FAC) veya Cyclophosphamid, Metotreksat, 5-Fluorourasil (CMF) kombinasyonlarından birisi, ameliyat öncesi 3-4 kür uygulanır. Hastaların büyük bir çoğunluğunda, bu kemoterapi sonrası regresyon olur (60,61).

Bütün kemoterapik ajanların değişik oranlarda kemik iliğine supresif etkileri olduğundan, düzenli aralıklarla kan tabloları kontrol edilmelidir.

Meme kanserinin, diğer solid tümörlerden farkı, endokrin tedavi yöntemleri ile tümör büyümesinin önlenbilmesidir.

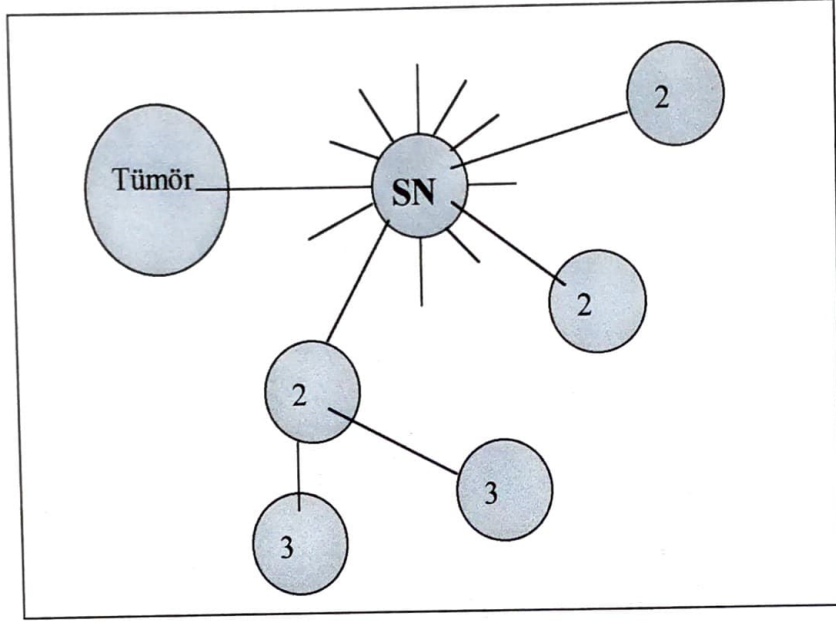
Kemoterapi kürleri tamamlandıktan sonra, östrojen reseptörü (+) olan hastalara Tamoksifen verilebilir(46). Postmenopozal kadınlar için ilk uygulanması gereken endokrin tedavi, 12 ay için %35-40 remisyona sağlayan Tamoksifendir. Antiöstrojenik olduğu bilinen bu ajan, tümör hücrelerindeki östrojen reseptörlerini bloke ederek, östrojenlerin hücreye olan etkisini ortadan kaldırır. Tamoksifenin diğer anti östrojenik ajanlardan en önemli farkı, yan etkilerinin minimum olmasıdır.

OOFEREKTOMİ

Meme kanseri tedavisinde uygulanan hormonoterapinin diğer bir şeklidir. Ooferektomiye cevap veren hastalarda diğer endokrin tedavi yöntemleri (Tamoksifen, Progestin ve Aminoglutetimid) ile de iyi bir cevap alınabilir. Medikal (LHRH agonisti=Goserelin), radyoterapi ve cerrahi olarak ooferektomi yapılabilir (4,62).

SENTİNEL LENF NODU VE SAPTANMASI

Sentinel lenf nodu primer tümör bölgesinden ilk drenajı alan lenf nodudur (Şekil 2). Bu nedenle tümörden metastaz olduğu zaman, ilk tutulacak olan lenf nodu olduğu kabul edilir (63,64).



Şekil-2 Tümörün Lenfatik drenajı

SN. Sentinel lenf nodu

2 Sentinel noddan sonra lenfatik akımın uğradığı 2. Grup lenf nodları

3 İkinci grup lenf nodlarından sonra lenfatik akımın uğradığı 3. Grup lenf nodları

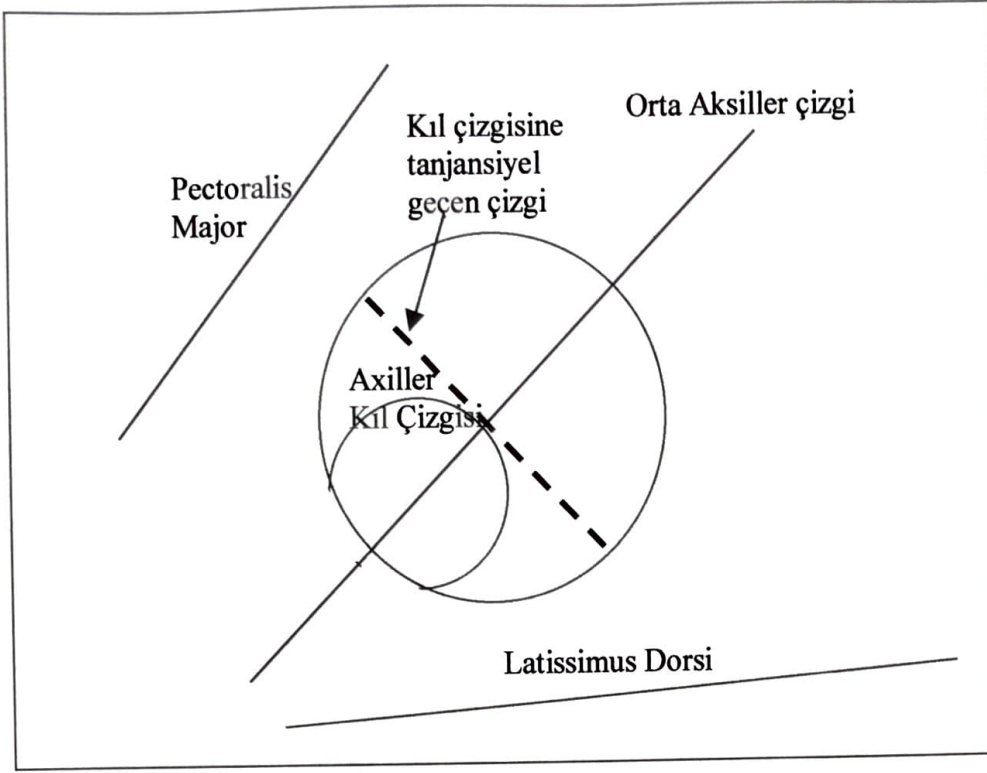
İlk kez sentinel lenf nodu biopsisi Cabanas tarafından, penil karsinomlu hastalarda kullanılmıştır (36). Morton ve arkadaşları ise klinik lenf nodu palpe edilmeyen, malign melanomlu hastalarda sentinel lenf nodunu saptamak amacıyla "intradermal mavi boya" yöntemini geliştirmişlerdir (37). Daha sonra Alex , Krag ve arkadaşları hayvan modellerinde bu tekniği modifiye ederek, Tc99m-sülfür kolloid, cerrahi gama prob ve mavi boyayı karşılaştırmışlar; radyoaktif madde ve mavi boya yönteminin lenf nodlarının saptanmasında eşit etkinlik gösterdiğini saptamışlardır (39-42).

Malign melanomlu hastalarda, sentinel lenf nodunun histolojisinin, diğer geri kalan lenf nodlarının da histolojisini göstermede etkili olduğunu destekleyen bir çok yayın bulunmaktadır (39-42,65-67). Bu teknikle ilgili tecrübeler arttıkça, gerek orta büyüklükte lezyonu olan hastalarda, gerekse evresi düşük ve klinik lenf nodu negatif olan hastalarda, elektif lenf nodu disseksiyonunun rutin uygulanması yerine, sentinel lenf nodu biopsisi standart olarak kullanılır hale gelmiştir.

Aksillanın patolojisi; meme kanseri olan hastalarda, hastalığın prognozu ve tedavisi açısından büyük önem taşır (68-70). Küçük primer tümörü olan hastalarda aksiller tutulum azdır. Aksiller lenf nodu disseksiyonu yapılan hastaların yaklaşık % 40' ında metastatik kanser mevcuttur. Geriye kalan %60' ında aksilla patolojisi negatiftir. Bu nedenle bu hastalarda gereksiz yapılan aksiller lenf nodu disseksiyonu, hem morbiditeyi arttırmakta, hem de ekstra bir maliyet getirmektedir (68-74). Aksiller lenf nodu disseksiyonu yapılan hastaların, %5-8' inde üst ekstremitede ödem ortaya çıkmaktadır (75,76).

Meme kanserinin metastazında, metastatik yayılımın önce alt aksiller (Level I) lenf nodlarına ve buradan Level II, Level III lenf nodlarına olduğu kabul edilir.

Memenin değişik bölümleri aksillanın farklı bölgelerine lenfatik drenaj gösterir , bu nedenle sentinel lenf nodunun lokalizasyonu tümörün lokalizasyonuna göre değişebilir .İç kadran lezyonlarında, multisentrik lezyonlarda ve cerrahi uygulanmış vakalarda sonuçlar değişkendir. Ancak sentinel lenf nodunun lokalizasyonu büyük çoğunlukla (%94) aksiller kıl çizgisinin merkezinden başlayan 5 cm çaplı dairenin içindedir (Şekil 3).Geri kalan %6 lık bölüm ise, genellikle level II düzeyindedir ve çok nadiren level III de görülebilir (77,78).



Şekil- 3 Sentinel lenf nodunun en sık (%94) saptandığı alan

Aksillası klinik olarak negatif olan hastalarda, gereksiz aksiller lenf nodu disseksiyonundan kaçınmak için sentinel lenf nodu biopsisi, henüz aksiller disseksiyonun yerini almamış olsa bile ümit vericidir. Son zamanlarda sadece mavi boya (38,79), mavi boya ve radyokolloid/ cerrahi gamma-dedektör probe (80) veya radyokolloid ve cerrahi gama-dedektör probe (81) ile yapılan çalışmalar; eğer sentinel lenf nodunda tümörün metastazı saptanmazsa, bölgesel lenf nodlarında metastaz oranının %2' den az olduğunu göstermektedir (68). Hemotoksilen-eozin boyama ve histokimyasal tekniklerle, sentinel lenf nodu tutulmamışsa, non-sentinel lenf nodunda mikrometastaz oranının %0.1'den az olduğu saptanmıştır. Son çalışmalarda; geniş serilerde, sentinel nod tutulumu olmayan hastalarda aksiller disseksiyon yapılmamış ve kontrollerde aksiller tutulumu rastlanılmadığı belirtilmiştir (82,83).

1997 yılında Amerika Birleşik Devletleri'ndeki John Wayne Kanseri Enstitüsü'nde, sadece mavi boya yöntemiyle sentinel lenf nodu araştırması 107 hasta üzerinde uygulanmış; bu yöntemle hastaların %94'ünde sentinel lenf nodu gösterilmiştir. %100 spesitivite ve sensitive ile hiçbir yanlış negatifliğe rastlanmamıştır (84). Bu ünite 1995 yılından beri sentinel nod negatif hastalara aksiller lenf nodu disseksiyonu yapmamaktadır. Hastalarda memedeki kitle iç hemisferde ise lenfosintigrafi, mavi boya yöntemi,

intraoperatif gamma prob uygulaması kombine uygulanmakta; diğer hallerde sadece mavi boya yöntemi kullanılmaktadır. 400 hastayı geçen yeni serilerinde S.N. (-) olup, aksiller lenf nodu disseksiyonu yapılmayan hasta grubu %60 dolaylarındadır. Hiçbir hastada rekürrens görülmemiş ve aksiller lenf nodu disseksiyonu yapılmayan hastaların hiç birinde kolda şişlik ve ödem görülmemiştir (85).

Aynı ülkede H. Lee Moffitt Kanser Merkezinde, 1356 hasta üzerinde yapılan araştırmada mavi boya yöntemi ve intra operatif gamma prob uygulaması kombine edilmiştir. Araştırmanın ilk başlarında 186 hastaya S.N. (-) veya (+) olsun, aksiller lenf nodu disseksiyonu yapılmıştır. Bu hastaların sadece birinde yanlış negatiflik görülmüştür (%0,84). Geriye kalan 1170 hastada; S.N. gösterilemeyenler (54 hasta) ve S.N. (+) olanlara aksiller lenf nodu disseksiyonu yapılmış, S.N. (-) olanlara aynı işlem uygulanmamıştır. 20 aylık takipte hiçbir hastada aksiller rekürrens görülmemiştir. Totalde iki yöntemin kombinasyonu ile %96 hastada S.N. gösterilmiştir (86).

2001 yılında yapılan çalışmalarda, meme kanseri nedeniyle opere olan hastaların %70 – 80'inde lenf nodu yayılımı görülmediği belirtilmektedir (87,88).

Mavi boya yöntemi ve gamma prob kullanımının yalancı negatifliği azalttığı; bunun ise, birden fazla sentinel lenf nodu varlığında gamma prob kullanılması ile diğer sentinel lenf nodunun atlanmamasına bağlı olduğu ifade edilmektedir (89,90).

İç hemisfer lezyonlarında lenfosintigrafi ile kombinasyonun, sentinel lenf nodunun bulunmasına ek bir kolaylık getireceği görüşü yaygınlaşmaktadır (91). Büyük tümör varlığında, multipl biopsiler geçirmiş hastalarda 3 yöntemin kombine edilmesi bir çok merkezce önerilmektedir (92).

Yeni yayınlar, sentinel nod taramasından 30 olgu yapmış bir cerrahi ekibin, %90'ın üzerinde sentinel nodu bulabileceğini bir çok cerrahi ekip üzerindeki araştırmalarla ortaya koymaktadır (87,88).

Pek çok merkez, sentinel nod negatif hastalarda aksiller lenf nodu disseksiyonu yapmamakta ve kontrol gruplarında aksiller tutulum belirtmemektedir. (82,83,93,94).

Sentinel lenf nodunun saptanması için;

- i) Preoperatif lenfosintigrafı,
 - ii) Preoperatif mavi boya enjeksiyonu,
 - iii) Preoperatif radyokoloid enjeksiyonu ve gamma prob ile intraoperatif lokalizasyon,
- yöntemlerinden biri,birkaçı veya hepsi kombine olarak kullanılabilir.

1. Lenfosintigrafı:

Radyofarmasötik değişik şekillerde enjekte edilebilir. Uygulanan radyofarmasötik çeşidi, dozu, volümü ve enjeksiyon şekli çeşitli merkezlere göre değişmekle birlikte, tümörün derin lokalizasyonlu olması, lokalizasyonunun tam saptanamaması, istenilen gerçek lokalizasyona iğnenin ulaşma güçlüğü nedeniyle, geniş volüm kullanımı tercih edilir.

Lenfosintigrafı; özellikle dinamik olarak alındığında, lenf nodlarının lokalizasyonunu kronolojik sırada gösterir (95,96). Erken görüntüler, sentinel noda uzanan lenfatik kanalı saptamada yardımcı olur ve dallara ayrılan lenfatik kanallar, birden fazla sayıdaki sentinel lenf nodunu gösterir.

Bazen radyoaktif ajanın lenfatik damarlardan geçişi gecikmekte, lenfosintigrafide görülmeyen bazı sentinel lenf nodları cerrahi sırasında nükleer prob ile saptanabilmektedir

Geç görüntülerde zaman konusunda da farklı uygulamalar mevcuttur. Bazı merkezlerde görüntüleme 15-30 dakika içinde yapılırken, bazılarında birkaç saat hatta 18 saat sonra yapılmaktadır (97). Görüntüleme ve prob ile lokalizasyonu ayrı günlerde yapan merkezlerde mevcuttur.

Görüntüler aksiller bölgeden anteriordan alınır, ancak sentinel nodun derinliğini saptamak için lateral ve oblik görüntüler de faydalı bilgiler verebilir. Hastaya operasyondaki pozisyon verilerek sentinel lenf nodu veya nodları cilt üzerinde işaretlenir bu işaretler aksillada eksize edilecek alanı cerraha göstermede rehber özelliği taşır (98).

2. Radyonüklid Probe ile Lokalizasyon:

Cerrahi prob ve radyoaktif maddenin birlikte kullanımı ile kolon kanserlerinde radyoimmünün işaretleme, malign melanomda ve meme kanserinde sentinel nod haritalama ve biopsi, paratiroid adenomu ve kemik tümörlerinin (osteoid osteoma) teşhisi yapılabilmektedir.

Gamma-probun ilk kullanımı 1960 yılında William G. Myers ile başlar(99). Bu tarihten sonra genelde kemik tümörlerinin teşhisinde kullanılmış (100), ilk kez de 1984'de kolon kanserli hastalarda radyoimmün cerrahide kullanılmıştır (101).

Çeşitli firmaların çıkardığı ve değişik özellikler gösteren gamma prob'lar mevcuttur (Neoprobe, C- Trak, Navigator) (102). (Dedektörler fotomultiplier tüplere bağlanan, sodyum iodide (Na I) kristali veya kadmiyum telluryumdan (CdTe)' dan yapılmış, katı-fazlı semikondüktör gamma algılayıcıları içerir.) Semikondüktör dedektörler, etkinliği daha az olmasına rağmen, yüksek hedef/ background ölçüm oranına sahip olduğu için, efektif olarak kullanılabilir. Bazı modeller özellikle Tc99m ajanlarını saptamak için tasarlanmıştır. Küçük bir yüzey alanı olması nedeniyle kolay manevralarla ulaşılması zor yerlerden sayım alabilir. Daha büyük dedektörler, diğer radyonüklidler için de uygundur (Indium- 111, İyot-125 gibi).

Kristal tarafından saptanan gamma fotonları, fotomultiplier tüplerden geçtikten sonra, dijital numerik görüntü ve sesli sinyallere dönüşür. Dedeksiyonun etkinliği, dedektör alanı ile radyasyon alanının uzaklığı ile ilgilidir .İkisi arasındaki uzaklık arttıkça, alınan sayım uzaklığın karesi ile orantılı olarak azalır.

Operasyon öncesi enjekte edilen radyoaktif maddenin probe ile lokalizasyonu, cerraha insizyon bölgesi açısından yardımcı olarak, insizyon sahasını küçültür. Gamma prob'dan alınan sese göre sentinel nodun kolayca lokalize edilebilmesi ve bazen diğer dokulardan ayırd edilmesi zor olan, küçük lenf nodlarının saptanması mümkün olur. Probu düşük background aktivitesi göstermesi nedeniyle, düşük target aktivitesi gösteren lenf nodları da kolayca saptanabilir. Cerrahin probu kullanması küçük çapta bir eğitim gerektirir. Na I dedektörünün enerji aralığı Tc99m için %20 olup, gamma kamera ile

aynıdır (126-154keV). Ancak semikondüktör modellerin sayım sensitivitesini arttırmak için enerji aralıkları daha geniş tutulur (80-200ke V).

İntraoperatif probe lokalizasyonu enjeksiyondan sonraki 2-18 saat içinde yapılabilir. Ancak ideali, operasyonu enjeksiyondan sonraki 1.5-2 saat içinde yapmaktır. İnsizyon yapılmadan önce prob kullanılarak, enjeksiyon bölgesinin dışında en çok sayım alınan alan saptanır. Bu alınan sayımın, aktivitenin en çok tutulduğu ve kaldığı sentinel lenf noduna ait bir aktivite olduğu farzedilir .On saniyelik sayımlar alınarak, sentinel nod aktivitesi, background aktivitesine oranlanır. Çoğu cerrah, sentinel lenf nodu lokalizasyonunda hedef background aktivitesinin oranının 10/1 'den fazla olmasını anlamlı kabul ederken, özellikle enjeksiyonun üzerinden uzun zaman geçmiş, arzulanan lenf noduna ulaşmanın zor olduğu durumlarda 3/1 oranını da kabul etmektedirler (103).

Cilde konulan işaretlerde pozisyona bağlı değişiklikler olabilir. Primer tümöre yakın sentinel nod, komşu yumuşak doku tarafından maskelendiği için saptanması zor olabilir. Bu durumlarda tümör ile birlikte bir miktar çevre dokusunun birlikte çıkarılması, lenf nodunun saptanmasını kolaylaştırabilir.

Sentinel lenf nodu açık bir şekilde saptandıktan sonra cilt insizyonu yapılır, lenf nodu bulunup sayılarak, disseke edilir. Ayrıca çıkarılan doku da sayılmalıdır. Çünkü tümör dokusundan çıkan birden fazla lenfatik kanal ve birkaç sentinel lenf nodu olabilir. Radyoaktiviteyi tutan bütün lenf nodları, sentinel nod olarak kabul edilmez çünkü radyoaktif madde daha sonraki lenf nodlarına ilerler (104). Eğer metastatik tümör depozitleri gerçek sentinel lenf nodunda radyoaktif maddenin tutulmasına engel olursa, bir sonraki nonsentinel lenf nodunda yoğun aktivite tutulumu izlenebilir .

En son lenf yatağındaki aktivite sayılarak eksizyonun yeterliliği değerlendirilir. Eğer lenf yatağındaki aktivite, çıkarılan aktivitenin onda birinden az ise yeterli küretaj yapılmış kabul edilir.

3. Mavi Boya Yöntemi:

Bu teknik cerraha, hangi lenf nodlarını eksize edeceğini göz ile gösterir. %1 lik Lymphazurin (isosülfan mavisi) kullanılır. İsosülfan mavisi, selektif olarak lenfatik kanallara, oradan da sentinel noda ulaşır ve lenf nodunu açık mavi bir renge boyar. Peritümöral, intratümöral, subkutanöz, cutanöz... enjeksiyon uygulayan merkezler bulunsa da; peritumoral- intraparankimal multiple enjeksiyonlar şeklinde uygulama daha çok tercih edilmektedir. Uygulama dozu 5cc dir. Enjeksiyonu takiben memeden aksillaya doğru 5 dakika masaj yapılması, mavi boyanın lenfatik kanallara drenajını kolaylaştırdığı için önerilmektedir. Aksillada klinik hastalığın olması, radyasyon uygulanmış olması, aksillaya daha önce cerrahi uygulanmış olması, preoperatif kemoterapi, çok geniş eksizyonel biopsi ve cerrahiye erken başlanması sonucu lenfatik kanalların kesintiye uğraması, sentinel lenf nodunun bulunmasını engelleyebilir.

Son yıllarda sentinel nod görüntülenmesinde büyük merkezlerde, daha çok mavi boya yöntemi ve gamma prob kombine edilmektedir. Böylece mavi boya ile direkt gözleme ek olarak, işitsel olarak da veri alınabilmekte ve aksillaya yapılacak kesinin boyu küçültülmektedir. Bu yöntem sentinel nod gösterimine yeni başlayan cerrahlarda daha güvenli, ikinci bir kontrol imkanı sağlayan, sentinel nod gösterme imkanını arttıran bir kombinasyon olarak görülmektedir. Fakat gamma probe uygulamasının getirdiği ek masraf, uygulamada ayrı bir eğitimin gerektiği ve uygulayıcı ekibin genişlemesi de dikkate alınmalıdır.

Mavi boya yöntemi, gamma prob, veya her ikisi birden kullanılarak gösterilen sentinel lenf nodlarında, doğruluk oranı ciddi merkezlerde %100 lerde ifade edilmektedir. Sadece mavi boya yöntemiyle sentinel nodun gösterilmesi (gamma prob kullanılmadan) daha zorsa da sonuçta yanlış negatifliğe çok nadiren rastlanmaktadır. Ucuz ve kolay bulunabilmesi, uygulayan ekibin daha kısıtlı olması da önemli avantajlarındandır.

Tablo II- Sentinel Lenf Nodu Gösteriminde Kullanılan Tekniklerin Karşılaştırılması

	AVANTAJLARI	DEZAVANTAJLARI
Lenfosintigrafi	<ul style="list-style-type: none"> -obstruksiyon varlığında lenfatik kanalların ve bütün L.n.larının görüntülenebilmesi -ilk görülen L.n.nu saptayabilmesi -sentinel L.n.nun marker ile işaretlenebilmesi -enjeksiyon zamanının önemli olmaması. 	<ul style="list-style-type: none"> -ek bir zaman gerektirmesi -ek masrafa yol açması -diğer teknikler kadar yüzdede sentinel L.n. nu gösterememesi
Gamma prob	<ul style="list-style-type: none"> -sentinel L.n. nun saptanmasında işitsel yardım -gerçekten amaçlanan L.n.nun çıkarılıp,çıkarılmadığını saptamak için multipl sayım ve kontrol imkanı 	<ul style="list-style-type: none"> -cerrahın az da olsa radyoaktiviteye maruz kalması -alet gerektirmesi -bir miktar eğitim ve daha geniş bir ekip gerektirmesi -enjeksiyon bölgesindeki fazla miktardaki radyoaktivitenin sentinel L.n.nu kamufle etmesi -ek masrafa yol açması
Mavi boya	<ul style="list-style-type: none"> -sentinel L.n.nun saptanmasında görsel yardım -ucuz ve kolay bulunabilmesi -daha kısıtlı bir ekiple yapılabilmesi 	<ul style="list-style-type: none"> -daha ciddi ve uzun eğitim gerektirmesi -daha geniş kesi gerektirmesi -enjeksiyon ile kesi arası süre iyi ayarlanmalı -yağlı bölgelerde sentinel L.n. ve lenfatik kanalları görmek zor olabilir.

MATERYAL VE METOD

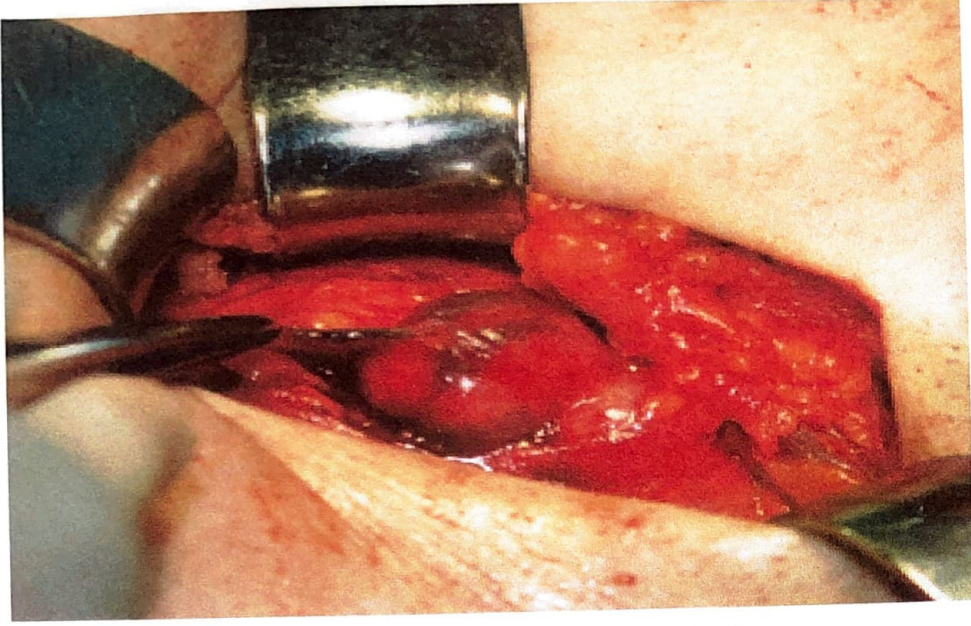
01.01.1998 – 01.06.2001 tarihleri arasında Göztepe SSK Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3. Genel Cerrahi Kliniği'nde meme kanseri teşhisi konulmuş 44 hasta çalışma kapsamına alındı. Mavi boya yöntemi uygulanan 11 hastada, sentinel lenf nodu görüntülenen hasta sayısı ve yüzdesi, yalancı negatiflik yüzdesi araştırıldı. 44 hastanın hepsi retrospektif değerlendirme amacıyla kontrole çağrıldı ve postoperatif geçici kol ödemi, lenfanjit, lenfödem oluşma sıklığı ile lenfödem oluşumuna etki eden faktörler araştırıldı. Tüm hastalarda lenfödem oluşan hasta sayısı, kol çevresi ölçümüne dayalı lenfödem miktarı ve derecesi, lenfödem oluşma zamanı ve bunların lenfödem oluşmasına etkisi değerlendirildi. Fizik tedavi ve egzersiz programı almayan 43 hastaya öneriler yapıldı ve tüm hastalar 3 ay sonra kontrole çağrıldı. 3 ay sonra hastalar yeniden muayene edildi ve egzersizle semptomlarda gerileme olup olmadığı ve yeni lenfödem veya lenfanjit öyküsü sorgulandı.

İntraoperatif Mavi Boya Yöntemi:

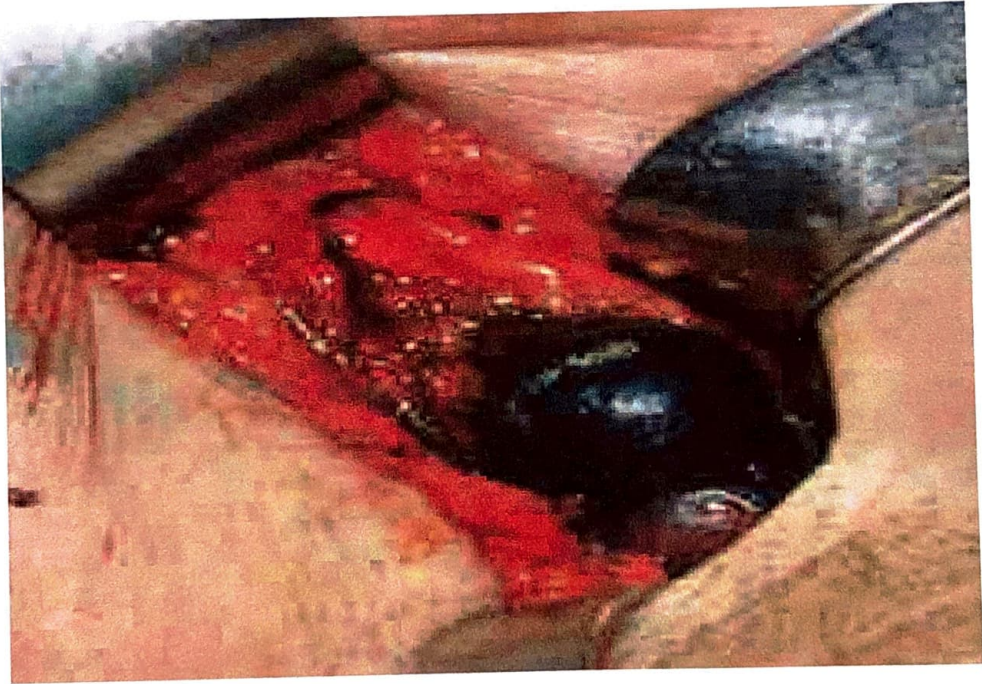
11 hastaya operasyon öncesi primer kitle veya eksizyonel biopsi skarı çevresinden, 4 kadrandan, peritümöral-intraparankimal olarak 5 ml volümde %1 Lymphazurin (isosülfan mavisi) enjekte edildi. Bu işlemin ardından enjeksiyon bölgesinden aksillaya doğru olacak şekilde, yumuşak bir şekilde masaj yapılarak 5 dk beklendi. Aksillaya insizyon yapılarak maviye boyanmış lenfatik kanal ve sentinel lenf nodu disseke edildi.



Resim-1 Dört kadrandan mavi boya enjeksiyonu



Resim-2 Lenf yollarında mavi boyanın görülmesi



Resim-3 Mavi renk almış sentinel nod

Cerrahi Yöntem:

Sentinel lenf nodu disseksiyonunu takiben, hastalara modifiye radikal mastektomi ve sınırlı level II aksiller disseksiyon uygulandı. Sentinel lenf nodu görülemeyen hastalarda direkt modifiye radikal mastektomi ve aksiller disseksiyona geçildi.

Patolojik Değerlendirme:

Operasyon materyalleri; sentinel lenf nodu, aksiller disseksiyon materyali ve mastektomi materyali ayrı ayrı olarak patolojik incelemeye gönderildi. Materyaller Hematoksilen + eozin ile boyanmış; sentinel lenf nodlarından, daha fazla ve ayrıntılı kesitler alınarak incelenmiştir.

Lenfödem Araştırması:

44 hastanın tümü operasyon tarihine bakılmaksızın, kontrole çağrıldı, hastalara gerekli muayene ve tetkikler yapıldıktan sonra, her iki kolda 5 ayrı noktadan (Olekranon; Olekranon'un 7,5 cm üstü; 7,5 cm altı; 15 cm üstü; 15 cm altı) ölçümler yapıldı. Tüm hastalar, egzersiz önerileri sonrası (3 ay sonra) yeniden muayene edildi ve aynı ölçümler tekrarlandı. En erken 3. aydan sonra başlayan ve aksiller disseksiyon uygulanmayan kol ile arasında en az 2 cm ve üzerinde kol çevresi farkı bulunan hastalar ile belirgin lenfödem olmayıp kolda yaralanma, kan alma, kan basıncı ölçümü ve infeksiyon sonrası kol şişliği gelişen hastalar çalışmaya dahil edildi. Cerrahi sonrası erken dönemde oluşan, hafif el ve kol şişliği ile karakterize, ameliyat sahasındaki lokal ödeme bağlı olarak kol çevresini 2cm'den fazla arttırmayan ve kendiliğinden gerileyen kol şişliği anamnezi olan hastalar ayrıca gruplandırıldı.



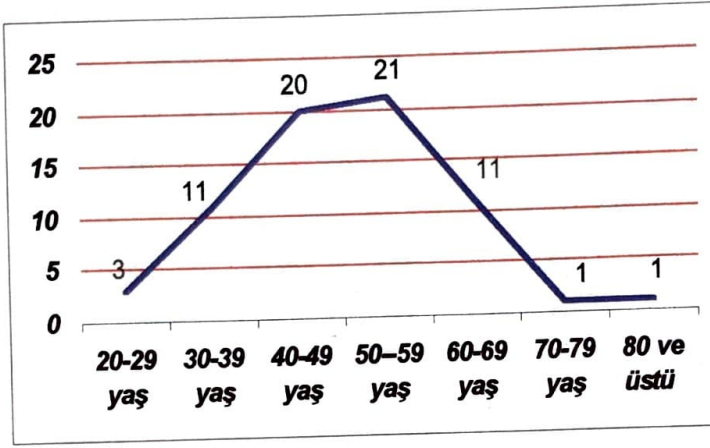
Resim-4 Hastaların 5 noktadan kol çapı ölçümleri

İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 7.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında t Student testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi ve McNemar test kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

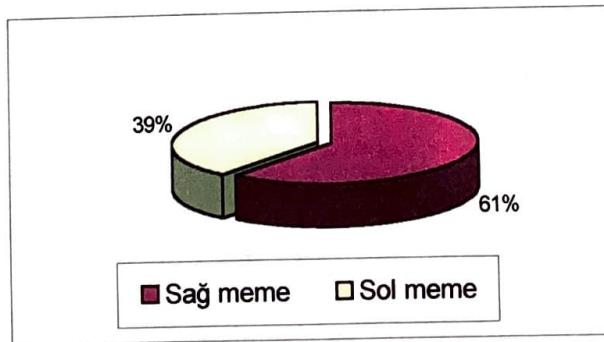
BULGULAR

01.01.1998-01.06.2001 tarihleri arasında kliniğimize yatan 6716 hastadan, 68 bayan hasta meme kanseri nedeniyle opere olmuştur. Meme kitlesi 30 hastada (%44) solda, 38 hastada (%56) ise sağdadır. Ortalama yaş 49.7 ± 12.1 olup; en genç hasta 25, en yaşlı hasta ise 86 yaşındadır.



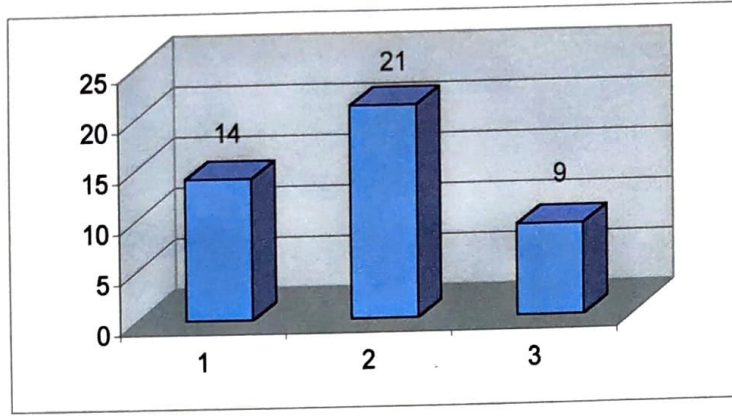
ŞEKİL-4 Hastaların yaşa göre dağılım grafiği

Bu hastalardan randomize olarak seçilen 44 hasta operasyon tarihine bakılmaksızın kontrole çağrıldı ve kontrol grubu oluşturuldu. 44 hastanın 27'sinde kitle sağ memede (%61), 17'sinde ise sol memede (%39) idi.



ŞEKİL-5 Kontrol grubunda kitle dağılımı

Olguların tümör çapları incelendiğinde; en küçük çap 0.5 cm., en büyük çap 8 cm .olup, ortalama çap 3.75 ± 1.82 dir.Olguların 14'ü (% 31) 0-2 cm; 21'i (%48) 2-5cm; 9'u (%20) 5cm ve üstü olarak kategorize edilmiştir.



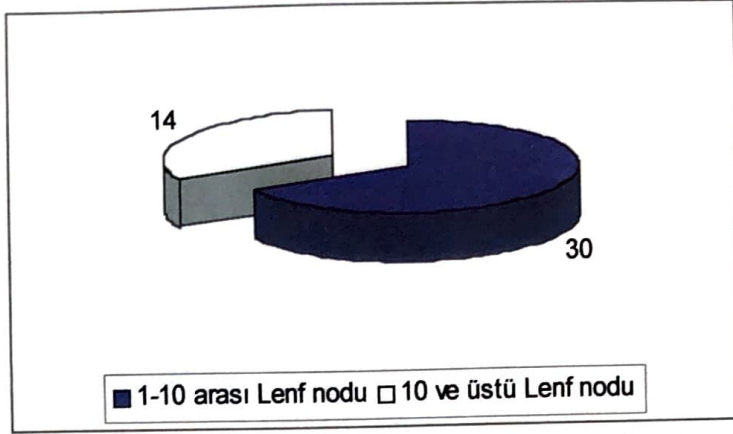
ŞEKİL-6 Olguların tümör çaplarına göre dağılımı

Olguların 50 yaş baz alınarak tümör çapları karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p < 0,05$). İleri yaşlarda tümör çapları daha büyük olarak görüldü.

Tablo III-Tümör çaplarının yaşlara göre dağılımı

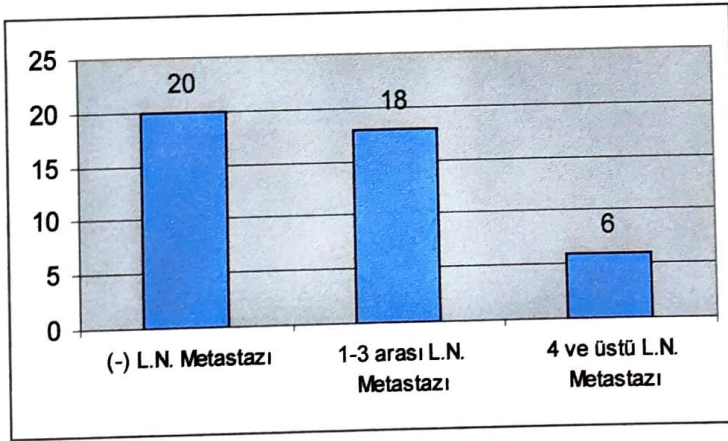
	Ort \pm Std sapma	p
50 ↓ yaşta tümör çapı	3.25 ± 1.25	$p < 0,05$
50 ↑ yaşta tümör çapı	4.58 ± 2.28	

Olgular operasyonda çıkarılan lenf nodu açısından incelendiğinde; 30 hastada (%68) 1-10 arası, 14 hastada (%32) ise 10 ve üzerinde lenf nodu çıkarıldığı gözlemlenmiştir.



ŞEKİL-7 Çıkarılan Lenf Nodu sayısına göre gruplandırma

Metastatik lenf nodu incelemesinde; 20 hastada (%46) negatif lenf nodu, 18 hastada (%41) 1-3 arası metastatik lenf nodu, 6 hastada (%13) ise 4 ve üstü metastatik lenf nodu saptandı. Metastatik lenf nodları kendi içinde karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0.02$; $p<0.05$). Anlamlılık 4 ve üstü metastatik lenf nodu olan hasta grubundan ileri gelmekteydi.

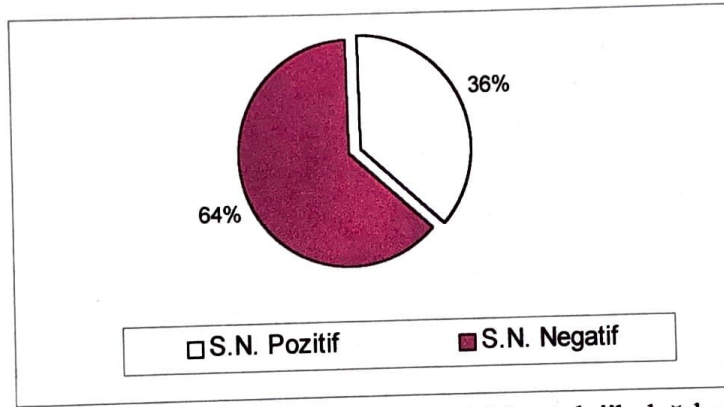


ŞEKİL-8 Olguların Metastatik Lenf Noduna göre gruplandırılması

Hastalardan 12'sine intraoperatif mavi boya yöntemiyle sentinel nod uygulaması yapılmıştı. İlk yapılan mavi boya uygulaması kitle etrafına "subkutan" enjeksiyon şeklinde olup, bu hastanın aksilla eksplorasyonunda ve mastektomi esnasında maviye boyanan lenf noduna rastlanmamıştır. Bunun üzerine yöntem "intraparankimal" enjeksiyon olarak

değiştirilmiştir. İntraparankimal uygulama yapılan ilk iki hastada aksillaya yapılan insizyonla sentinel lenf nodu bulunamamış fakat mastektomi sırasında primer tümöre oldukça yakın olarak maviye boyanmış sentinel nod görülmüştür. Bu hastalarda mavi boya uygulamasını takiben yeterli süre beklenmediği ve yeterli masaj yapılmadığı düşünülerek, mavi boya uygulaması ile aksilla insizyonu arasında minimum 5dk. beklenmesi ve disseksiyonda aceleci davranılmaması kararlaştırılmıştır. Geriye kalan 9 hastada aksilla insizyonundan sentinel lenf nodu disseksiyonu işlemi başarı ile uygulanmıştır.

Sentinel lenf nodu gösterilen 11 hastanın; 4'ünün (%36) sentinel nod pozitif (aksiller tutulum var), 7'sinin (%64) sentinel nod negatif (aksiller tutulum yok) olduğu gözlenmiştir. Sentinel lenf nodu tutulumu varlığı ile yokluğu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p=0.366$; $p>0.05$)



ŞEKİL-9 Sentinel Nod uygulamasındaki patolojik dağılım

Aksiller disseksiyon materyallerinin incelenmesi sonucunda, gelen patoloji raporlarında yalancı negatifliğe rastlanmamıştır (Güvenilirlik % 100).

Sentinel nod uygulaması aynı cerrahi ekip tarafından yapılmıştır. Hastalarda mavi boya tatuajına rastlanmamıştır (% 0).

Poliklinik kontrollerinde 44 hastanın (sentinel nod uygulaması yapılan 11 hasta dahil) lenfanjit, selülit, postoperatif geçici kol ödemi anamnezi sorgulanmıştır. 3 hasta (%6.8) postoperatif 1-2 ay içinde gelişen lenfanjit benzeri tablo tariflemiş ve bu şikayetlerin antibiyoterapi ve antiinflamatuvar ilaçlarla geçtiğini ifade etmişlerdir. Bu hastalardan sadece biri, operasyon sonrası erken dönemde kolun kullanımına bağlı (bulaşık yıkama) şikayetlerin ortaya çıktığını ifade etmiştir. 6 hasta ise (%13,6) postoperatif erken dönemde geçici kol ödemi tariflemiş ve bu tablonun daha sonra kaybolduğu ve tekrarlamadığını belirtmişlerdir.

Hastaların tümüne, her iki kolun 5 ayrı noktasından kol çevresi ölçümü yapılmıştır. Ölçümler her iki kolda olekranon, olekranonun 7.5 cm. üstü, 15 cm. üstü, 7.5 cm. altı ve 15 cm. altından yapılmıştır. Hastaların sadece 2'sinde (%4.5) lenfödem saptanmıştır. Bu hastaların anamnezinde, hastalardan birinde 6.aydan sonra diğerinde ise 11-12.aylardan sonra lenfödem geliştiği öğrenilmiştir. Lenfödem gelişen kol ile sağlam kolda, 5 ayrı noktadan yapılan bütün ölçümlerde iki kol arasında anlamlı farklılıklar saptanmıştır. İki hasta da orta derecede lenfödem olarak kabul edilmiştir.

Tablo IV-Lenfödemin Derecelendirilmesi

Hafif.....(0.1 – 2cm)
Orta.....(2 - 6cm)
Ağır.....(6 cm. ve üstü)

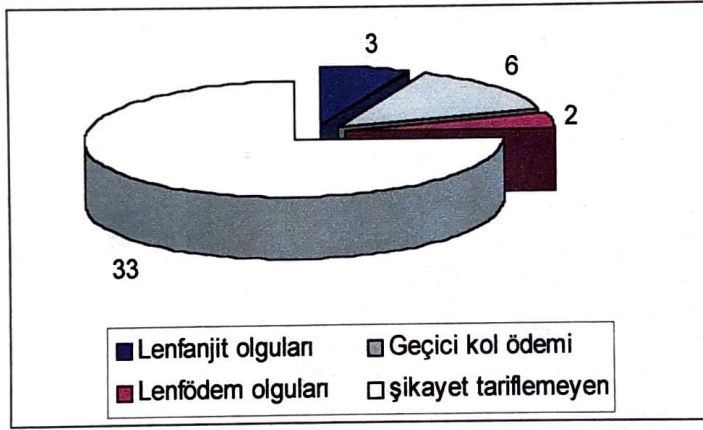
Tablo V- Lenfödemli Hastaların Kol Çapı Ölçümleri

	1.Hasta (S.Ö.)		2.Hasta (K.E)	
	sağ kol	sol kol	sağ kol	sol kol
<u>15cm üst</u>	25	24	43.5	42.5
<u>7.5cm üst</u>	23.5	22.5	36	35
OLEKRANON	23.5	22	32	28.5
<u>7.5cm.alt</u>	24	20	31	27
<u>15cm alt</u>	21	18.5	25	22.5

Lenfödemli hastaların incelenmesi sonucunda, çıkarılan lenf nodu sayısının iki hastada da 10 ve üzerinde olduğu gözlemlenmiştir. İki hastanın da aksiller lenf nodu tutulumunun olmaması diğer bir dikkat çekici özelliktir.

Hastaların tümüne fizik tedavi ve egzersiz uygulayıp uygulamadıkları sorulmuştur. Bir hasta haricinde, düzenli egzersiz ve fizik tedavi uygulayan hasta mevcut değildi. Tüm kontrol grubuna yapılacak egzersizler gösterildi; lenfödemli iki hasta Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği ile konsülte edildi.

Hastalar 3 ay sonra kontrole çağrıldı. Yapılan kontrollerde yeni gelişen lenfanjit, lenfödem olgusuna rastlanmadı ve lenfödemli hastalar şikayetlerinde hafifleme tariflemekteydiler. Postoperatif şikayeti olan 11 hastanın kontrolleri sonucunda, 9'unun şikayetinin kalmadığı gözlenmiştir. 2 kişinin şikayetleri devam etmektedir. (p=0.004; p<0.01)



ŞEKİL-10 Kontrol grubunun dağılımı

TARTIŞMA

Meme kanserinde aksillanın patolojisi ve tümör büyüklüğü hastalığın prognozu ve teröpatik fayda açısından önem taşımaktadır (68-70,99,105). Küçük primer tümörü olan hastalarda aksiller tutulum azdır. Bu nedenle agresif bir tedaviye başlamadan hastaları çok dikkatli incelemek gerekir. Tümör büyüklüğü 5cm'den küçük olan (T1 ve T2) hastaların, %50 sinden azında lenf nodu metastazı mevcuttur. Bu nedenle bu hastalarda gereksiz yapılan aksiller lenf nodu disseksiyonu, hem morbiditeyi (lenfödem, seroma, nöroma, parestezi, yara iyileşmesi...vs.) hem de maliyeti arttırmaktadır. (68,70,74).

Çalışmamızda olguların tümör çapları ortalama 3.75 (±1.82) dir ve 50 yaş üstü olgularda saptanan tümör çaplarının istatistiksel olarak ($p<0.05$) daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu yükseklikte; ileri yaştaki hastalarda kooperasyonda güçlük, hastanın kendi kendini muayene etmemesi ve düzenli muayene olmamasının etkili olduğunu düşünmekteyiz. Genç hastalarda tümör daha erken evrelerde yakalanmakta ve zaten düşük yüzdelerle ifade edilen aksiller yayılım, pek çok hastada bulunmamaktadır. Lenfatik haritalama çalışmalarıyla bu hastalarda gelişebilecek komplikasyonların asgariye indirileceğini düşünmekteyiz.

Lenfatik haritalama ve sentinel nod biopsisi, son dönemlerde sık olarak kullanılmaya başlanmış popüler bir tekniktir. Daha az invaziv olması ve daha az morbilite göstererek aksiller lenf nodu disseksiyonu ile yaklaşık aynı bilgileri vermesi nedeniyle rutin aksiller lenf nodu disseksiyonunun yerini almaya aday bir yöntemdir (93,94,106).

Son çalışmalarda; aksiller lenf nodu disseksiyonu ve sentinel lenf nodu disseksiyonu uygulanan hastalarda postoperatif geçici ödem, uyuşukluk, ağrı ve hareket şikayetlerinin sentinel nod grubunda gözle görülür şekilde az olduğu belirtilmektedir (107).

Sentinel lenf nodunun saptanmasında kullanılan yöntemlerden biri olan mavi boya yöntemi, sadece lenf nodlarını değil, sentinel lenf noduna giden lenfatik kanalları da göstererek, sentinel lenf nodunun görsel olarak saptanmasına yardımcı olur.

Mavi boya tekniği, diğer teknikler gibi, belli bir deneyim gerektirir. Mavi boya enjeksiyonundan sonra gerekli süre beklenmez veya bu süre aşılrısa; mavi boya sentinel nodu kısa sürede terk edeceğinden, sentinel nod görülemeyen kaçırmış olabilir. Yine insizyon erken yapılırsa, mavi boyanın ilerleyeceği kanallar kesilebileceğinden, sentinel nod maviye boyanmayabilir. Ayrıca operasyon sırasında kanla dolu aksillada, alışkın olmayan bir göz mavi boyanan sentinel nodu diğer oluşumlardan ayırd edemeyebilir. Sadece görsel kolaylık sağladığı için dikkatli ve sabırlı bir disseksiyon ile uygun planı, geniş görüş açısında ve temiz olarak gözlemlenmek gerekmektedir. Çalışmamızda 2 olguda yeterli süre beklenmemesi ve disseksiyonda acele edilmesi sebebiyle aksiller insizyonla sentinel lenf nodu gözlemlenememiş, operasyon esnasında primer tümöre oldukça yakın bölgede maviye boyanış sentinel lenf nodu saptanmıştır.

Çalışmamızda sentinel lenf nodu disseksiyonu süresi ortalama 15 dk.olarak saptanmıştır. İlk birkaç olguda tekniğin yeni uygulanmaya başlanması sebebiyle süre uzamış fakat disseksiyon tekniğindeki gelişme ile süre gitgide kısalırmıştır. Daha çok olgu ve sonucunda cerrahi ekibin daha fazla deneyim kazanması ile sürenin daha da kısalacağını düşünmekteyiz.Ayrıca dünyada bir çok merkezde, sentinel nod negatif hastalara aksilla disseksiyonu yapılmamaktadır. Bu sayede kısa bir süre içinde aksilla patolojisi belirlenerek, aksiller disseksiyonla ek bir zaman kaybının önüne geçilmektedir.Ülkemizde de bu protokolün yerleşmesiyle morbidite ve maliyette azalmanın yanında, operasyon süresinde de azalma olacağı kanaatindeyiz.

Çalışmamızda rutin olarak aksiller lenf nodu disseksiyonu uygulanmış ve sentinel lenf nodu patolojisi ile aksiller disseksiyon materyali patolojisi arasında çelişkiye rastlanmamıştır. Sentinel lenf nodu yalnız negatifliği mevcut değildir. (% 0). Düşük olgu sayısına rağmen, sentinel nod uygulamasındaki etkinlik literatürle uyumludur. Ayrıca 11 hastanın tümünde sentinel nod gösterilmesinde başarılı olunmuştur (%100). İlk sentinel nod uygulamasında subkutan olarak mavi boya verilen ve sentinel nod gösterilemeyen hasta; tekniğin intraparankimal enjeksiyon olarak değiştirilmesi üzerine çalışma grubundan çıkarılmıştır.

Çalışmamızda hastaların ikisinde; operasyon esnasında mavi boya verilmesinden yaklaşık 15 dk. Sonra pulsoksometre cihazından alınan oksijen saturasyonunda düşme gözlenmiştir.Hastalardan arteriel kan gazı alınıp normal olduğu görüldükten sonra

operasyona devam edilmiştir.Yapılan literatür araştırmasında, benzeri olayların tariflendiği ve bu yalancı düşüklüğü 6 saat süreyle devam edebileceği belirtilmektedir (108).

Meme kanseri ameliyatlarından ve radyasyon tedavisinden sonra lenfödem, seroma, lenfanjit, parestezi gibi komplikasyonlar görülebilir.Postoperatif erken dönemde, hastaların % 5 'inde ameliyat yerindeki lokal ödeme bağlı olarak geçici, 3 cm yi aşmayan kol ödemi gelişebilir. Ameliyat sahasındaki lenfatik ve venöz kapillerlerin lokal hasarı ve kesilmesine bağlı olan bu geçici kol ödemi, genel olarak bir hafta içerisinde spontan olarak geriler. Postoperatif erken dönemde oluşması ve spontan gerilemesi nedeniyle gerçek lenfödemden ayrılır. Bununla birlikte, ameliyattan aylar hatta yıllar sonra, özellikle önkolda, bilek üstünde ve el sırtında, belirgin şişkinlik ile karakterize lenfödem gelişebilir. Klinik önemi olan bu lenfödemde temel mekanizma; lenfatik akımın değişik derecelerde engellenmesine bağlı olarak, deri ile derin fasya arasındaki dokularda proteinden zengin lenf sıvısının birikmesidir.

Kol ödemi; aksiller bölgeden geçen lenf damarlarının cerrahi müdahale sırasında zedelenmesi, postoperatif dönemde uygulanan radyoterapi ile tahribi veya meme kanserinin aksiller veya supraklaviküler nüksünün lenfatikleri ve venöz dönüşü engellemesi ile meydana gelir. Kol lenfatiklerinin büyük bir kısmı aksiller ven çevresi ve üstünde seyrettiğinden, aksiller disseksiyon sırasında venin üstüne çıkılması ve venin çıplak hale getirilmesi lenfödem sıklığını arttıran en önemli etkidir (7,10,13).

Lenfödem; kol çevresinde, özellikle el sırtında şişme ile kendini gösterir. El bir boks eldiveni görünümü alabilir, kolda akut veya kronik gerilme ağrısı ile yaygın bir hassasiyet oluşur. Başlangıçta ödem gode bırakır, ancak zamanla deri altında kalıcı fibrozis gelişmesi nedeniyle gode bırakmayan bir ödem haline gelir. Ödem derecesi arttıkça deride cilt lezyonları oluşabilir (fibrokeratotik değişiklikler, multipl makulopapüller lezyonlar vb.). Kolda oluşan bu şişlik nedeniyle omuz, dirsek ve parmak hareketleri sınırlanır. Elbise giyme, spor yapma gibi hareketler engellenir. Kol şişliğinin daha da artması hastayı toplum içerisine çıkmaktan alıkoyarak, psikolojik bir travma oluşturabilir. Ödem olan kolda, yaralanmalar bile selülit ve lenfanjit ataklarına yol açabilir (7,13).

Çalışmamızda yaklaşık 42 aylık süre içerisinde opere olmuş hastalardan, randomize seçilmiş 44 hastanın; 6'sında geçici kol ödemi, 3'ünde lenfanjit anamnezi alınmış ve 2 hastada da orta derecede lenfödeme rastlanmıştır. Literatür bilgilerine göre (%5) yüksek olarak saptanan geçici kol ödemindeki bu yüksekliğin postoperatif kontrol ve bakım eksikliği, hasta eğitimindeki sorunların yanında, bulguların sadece anamneze dayanmasına da bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Lenfödem konusunda, uzun süreli takipleri içeren çalışmalardan birini yapmış olan Larson ve arkadaşları Evre I ve II erken meme kanserli hastalarda lenfödem sıklığını %8 olarak saptamışlardır (12). Değişik serilerde, lenfödem insidansının, cerrahi tekniğine, postoperatif dönemde uygulanan radyoterapi şekline ve dozuna, egzersizlerin düzenli yapılıp yapılmadığına bağlı olarak %1.5-40 oranında (ortalama %8-10) görüldüğü belirtilmektedir (10). 2001 tarihli bir yayında 400 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada hastaların, %20 den fazlasında postoperatif ağrı, hassasiyet ve uyuşukluk hissi, %9 unda ise lenfödem tarif edilmektedir (109).

Bizim çalışmamızda 44 hastanın sadece ikisinde lenfödem görülmüştür (%4,5). Bu farkın takip süreleri ve lenfödem kriterlerindeki değişiklikler ile uygulanan cerrahi ve radyoterapi tekniğindeki farklılıklardan kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Uygulanan cerrahi disseksiyon genişliği ve radyoterapinin lenfödem gelişimi üzerinde etkili olduğu bilinmektedir (7,10,13). Bununla beraber meme kanserli hastaların tedavisinde uygulanan cerrahi yöntemler (radikal mastektomi, modifiye radikal mastektomi, simple mastektomi, meme koruyucu cerrahi) ile lenfödem arasındaki ilişkiyi gösteren randomize çalışmalar bulunmamaktadır. Günümüzde pek uygulanılmayan radikal mastektomi sonrası lenfödem daha sık (%30) olduğunu bildiren çalışmalar vardır (13). Çalışmamızdaki bütün hastalara ameliyat yöntemi olarak modifiye radikal mastektomi uygulanmıştır.

Lenfödem gelişiminde rol oynayan en önemli faktör aksiller disseksiyon genişliği ve uygulanan tekniktir (12,110). Cerrahi tekniğin etkilerini inceleyen bir çalışmada sadece geniş aksiller disseksiyon (aksiller ven soyularak Level I-II' nin çıkarıldığı) yapılan sınırlı sayıdaki hastada 4 yıl takip sonunda lenfödem gelişme riski %12 olarak saptanmıştır (12).

Bizim çalışmamızda ise, sınırlı disseksiyon yapılan hastalarda bu oran oldukça düşüktür (%4,5). Farkın oluşmasında rol oynayan en önemli faktörün aksiller disseksiyon sırasında aksiller venin çıplaklaştırılmaması, buna bağlı olarak kol lenfatik drenajının büyük oranda bozulmadan korunmasının rol oynadığını düşünmekteyiz. Geniş aksiller disseksiyon ile birlikte aksillanın ışınlandığı vakalarda lenfödem riski %36' lara ulaşmakta; sınırlı disseksiyon, aksiller radyoterapi de ise lenfödem riski %6' lara düşmektedir. Işınlanan hasta gruplarında oluşan bu fark da, aksiller venin çıplaklaştırılmasına bağlanmıştır. Bizim çalışmamızdaki aksiller disseksiyon tekniği aksiller venin çıplaklaştırılmadan Level II disseksiyonunu içerdiğinden sınırlı disseksiyon ile karşılaştırılması doğru olacaktır. Bu şartlarda lenfödem gelişme oranlarının literatüre göre düşük olduğu görülmektedir.

Yapılan çalışmalarda, aksiller disseksiyon materyalinden çıkarılan ganglion sayısının, lenfödem gelişiminde etkili olduğu bildirilmektedir (12,13). Yapılan bir çalışmada geniş disseksiyon ile aksilladan 1-10 lenf nodülü çıkarılan hastalarda % 9; 10'dan fazla lenf nodülü çıkarılanlarda ise % 28 oranında lenfödem geliştiği tespit edilmiştir. Minimal disseksiyon uygulanan grupta ise nodül sayısı ile lenfödem gelişimi arasında bir ilişki bulunmamıştır (12). Bizim çalışmamızda, lenfödem gelişen 2 hastada çıkarılan lenf nodülü sayısı 10 ve üzerindedir.

Lenf ganglion sayısı hastadan hastaya değişebildiği için, patoloğun yoğunluğu ve titiz incelemesi ganglion sayısını belirlemede önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle lenf ganglionu sayısından çok, disseksiyon sınırlarının lenfödem gelişiminde etkili olduğuna inanmaktayız.

Meme kanserinde primer veya postoperatif olarak uygulanan radyoterapinin lenfödem gelişimini 2-3 kat arttırdığı bilinmektedir (10,12). Radyoterapi, lenf damarlarının çeperinde skatrizasyon meydana getirerek lenf aktarımını bozar ve böylece lenfödem gelişmesine neden olur. Diğer tartışılan bir konu da, uygulanan radyoterapi dozunun lenfödem gelişimi üzerine etkisidir. Larson ve arkadaşları, geniş disseksiyon ve ortalama 4500 cGy radyoterapi uygulanan hastalarda lenfödem gelişme riskini %19, 4800-7000 cGy uygulanan hastalarda ise % 72 olarak bulmuşlardır (12). Bu sonuçlar disseksiyon boyutundan bağımsız olarak, radyoterapi dozunun da lenfödem gelişimini etkilediğini göstermektedir. Aynı çalışmada sınırlı disseksiyon yapılan hastalarda ise radyoterapi

dozunun lenfödem gelişimini etkilemediği bildirilmiştir. Ancak bu hastalarda radyoterapi dozu 5500 cGy'i aşmamış, hastaların çoğu 5000cGy ve altında ışın almışlardır. Bizim hastalarımızda da radyoterapi dozu 4500-5000 cGy'i aşmamış, lenfödem oranının düşük gerçekleşmesinde literatür bilgisi ile uyumlu verilerin oluşmasında önemli faktör olmuştur. Bu sonuçlara göre 5500-6000cGy ve üstü radikal radyoterapinin lenfödem gelişimine katkıda bulunduğu söylenebilir.

Klasik olarak meme kanserinde, cerrahi tedaviden sonra lenfödem gelişme zamanı 5-6 ay olarak belirtilmesine rağmen (4,7); çalışmamızdaki hastaların birinde 6. ayda, diğerinde ise 11-12. ayda lenfödem gelişmiştir. Erken lenfödem gelişimini gösteren çalışmalar, genellikle radikal mastektomi ve radikal radyoterapi (600cGy ve üstü) yapılan hastalara ait sonuçlardır. Cerrahinin genişliğinin azaldığı, disseksiyon sınırlarının daraldığı, aksiller venin soyulmadığı günümüz uygulamasında, radyoterapi dozlarının da azalmasına bağlı olarak tedaviye bağlı etkiler daha uzun sürede ortaya çıkmakta, lenfödem görülme süresi uzamaktadır. Bu nedenle meme kanserli hastalarda cerrahi ve radyoterapiden sonra gelişen lenfödemin tespiti için, hastaların düzenli aralıklarla daha uzun süreler (3-5 yıl) takip edilmeleri gerekmektedir.

Hastalar, iki kol arasındaki kol çevresi farkına dayanan lenfödemin derecesi yönünden incelendiklerinde ikisinin de orta derecede lenfödem gelişen (2-6 cm) olgular olduğu görülmektedir. Ağır derecede (6 cm ve üzeri) lenfödem saptanan hasta bulunmamaktadır. Literatürde de orta derecede lenfödemin daha sık olduğunu gösteren çalışmalar çoğunluktadır (7). Ağır lenfödem gelişmesinin, el ve kol hareketlerine dikkat edilerek (manikürden kaçınma, elde yaralanma oluşturulmaması, bulaşık yıkarken deterjanla teması engelleme, eldiven kullanma, tuğ-şiş gibi batıcı aletlerin dikkatli kullanılması) önlenilebileceği veya azaltılabileceği kanaatindeyiz.

Postoperatif dönemde yapılan kol egzersizlerinin, kol ve omuz hareketlerinin tam olarak yapılabilmesine faydalı olduğu ve lenfödem oluşumuna karşı kısmen koruyucu ve önleyici olduğu bilinmektedir (9,111,112). Aksiller disseksiyon esnasında lenfatik kanallar kesildiğinden lenf akımının devamı kısmen bozulur ve drenaj kapasitesi zorlanarak kronik birikim meydana gelir. Bu nedenle tedavi bitinceye kadar ödemli kola gün aşırı 30-40 dakika devam eden kol egzersizleri ve masaj uygulaması, saç taranması, duvara tırmanma gibi kolu yukarı kaldıran hareketlerin tedricen arttırılması gerekmektedir. Böylece,

mekanik olarak dokuda biriken sıvının boşaltılması kolaylaştırılarak lenfatik drenaj kapasitesi arttırılabilir (7,111).

Multifaktöryel bir olay olan lenfödem oluşumuna, kol egzersizlerinin etkili olup olmadığını söylemek için randomize çalışmalar gereklidir. Literatürde de bu konuda yapılmış çalışmaya rastlanmamakla birlikte, çalışmamızda bütün hastalara egzersiz önerilmiştir. Postoperatif şikayeti olan hastaların egzersiz ve öneriler sonrasında, sadece ikisinde (lenfödem olguları) patoloji kalmıştır ($p=0.02$; $p<0.01$). Yeni lenfödem olgusuna rastlanmamış; lenfödemli hastalar kontrollerinde, kol çapında bir değişiklik olmamasına rağmen, semptomlarda azalma tarif etmişlerdir. Klinik olarak kol egzersizlerinin lenfödem tedavisinde yer alması gerektiğini düşünmekteyiz.

SONUÇLAR

01.01.1998-01.06.2001 tarihleri arasında opere olan 68 hastanın 44'ü çalışma kapsamına alınmıştır.

Hastaların ortalama tümör çapları 3.75 (±1.82) olarak saptanmıştır.

50 yaş üstü hastalarda tümör çaplarında istatistiksel olarak ($p<0.05$) anlamlı fark saptanmış; ileri yaşlarda, tümörün ancak daha büyük ölçülerde olduğunda fark edildiği gözlemlenmiştir.

Metastatik lenf nodu incelemesinde 4 ve üstü metastatik lenf nodu varlığının, diğer gruplara göre istatistiksel olarak ($p=0.02$; $p<0.05$) daha az görüldüğü gözlemlenmiştir.

Hastaların tümüne modifiye radikal mastektomi ve level II aksiller disseksiyon uygulanmıştır.

11 hastaya, operasyondan önce primer lezyon veya biopsi skarının çevresinden, dört kadrandan, peritümoral-parankimal olarak 5 ml volümde mavi boya enjekte edilmiştir. Yaklaşık 5 dakika masajı takiben aksiller insizyon yapılmış; maviye boyanmış lenfatik kanal bulunup, subkutan yağ dokusunda takip edilerek mavi renk almış ilk lenf nodu (sentinel nod) saptanmıştır.

Mavi boya uygulamasında, bütün hastalarda sentinel nod bulunmuş (%100) ve yalancı negatifliğe rastlanmamıştır (%0). Sonuçlar sentinel nod uygulamasında yüksek başarı oranını göstermektedir.

Sentinel lenf nodu disseksiyonu süresi yaklaşık 15 dk. olarak saptanmıştır. Disseksiyon tekniğinin gelişmesiyle sürenin gitgide kısaldığı gözlemlenmiştir.

Sentinel lenf nodu disseksiyonunu takiben hastalara modifiye radikal mastektomi + aksiller disseksiyon uygulanmıştır.

Lenfödem araştırmasında, 44 hastanın tümünün kol çevresi ölçümleri yapılmıştır. Ölçümler her iki kolda, 5 ayrı noktada yapılmış olup bu noktalar; olekranon seviyesi, olekranonun 7.5 ve 15 cm üstü ile 7.5 ve 15 cm altıdır.

Hastaların %4.5'inde lenfödem saptanmıştır. Sonuçta, kliniğimizde düşük oranda lenfödem görüldüğü gözlenmiştir.

Lenfödem gelişmiş kol ile sağlam kol çevresi arasındaki farka dayanılarak yapılan lenfödem ağırlığı derecesine göre; hastaların tümünün orta derecede (2-6 cm) lenf ödem grubunda olduğu saptanmıştır.

Hastaların anamnezine göre yapılan araştırmada; %13.6 geçici kol ödemi ,%6.8 lenfanjit öyküsü alınmıştır. Bu hastaların kol çapı ölçümlerinde anlamlı bir farka rastlanamamıştır. Sonuçlar postoperatif geçici kol ödemi ve lenfanjit görülme oranının yüksek olduğunu göstermektedir.

ÖZET

Meme maligniteleri, takip ve tedavisinde sürekli yeni yaklaşımların uygulandığı ve artık sistemik bir hastalık olarak kabul edilen bir tablodur. En sık kadınlarda görülür ve primer tedavisi cerrahidir. Halsted'le başlayan modern meme kanseri cerrahisinden bugüne, radikal mastektomiden meme koruyucu cerrahiye kadar uzanan prosedürler uygulanmış ve yakın yıllara dek aksiller lenf nodu disseksiyonu tüm prosedürlerin bir parçası olmuştur.

Günümüz cerrahisinde popülerize olan minimal invazif yaklaşımlarla; hasta konforu, minimal tedavi maliyeti gibi kavramlar ön plana çıkmıştır. Bu yaklaşımlardan biri olan ve özellikle meme kanseri cerrahisinde ön plana çıkan lenfatik haritalama ve sentinel lenf nodu disseksiyonu; postoperatif komplikasyonların (lenfödem, parestezi, seroma, selülit, lenfanjit...vb.) ve bunların tedavi maliyetlerinin minimize edilmesini, dolayısıyla hasta konforu ve ülke ekonomisine fayda sağlamayı amaçlamaktadır.

Lenfödem; meme kanseri tedavisinde uygulanan cerrahi ve radyoterapi sonrası gelişen önemli bir komplikasyondur. Ameliyattan aylar, hatta yıllar sonra gelişebilir. Lenfödem gelişimini etkileyen en önemli faktörler, aksiller disseksiyonun boyutları ve radyoterapi dozudur.

Aksiller disseksiyon işlemi sırasında Level I-II aksiller disseksiyon; gerek evreleme, gerekse nüks oranını azaltma açısından yeterlidir. Pektoralis minör kasının medialine (Level III) çıkılmamalıdır. Ayrıca aksiller ven etrafındaki lenfatiklerin hasara uğratılmaması için, ven soyulmamalıdır.

Radyoterapi, lenf damarlarının çeperinde skatrizasyon meydana getirerek lenf akımını bozar ve lenfödem gelişmesine sebep olur. Ancak disseksiyon boyutundan bağımsız olarak radyoterapinin lenfödeme yol açması için 5500-6000cGy in üstünde radikal radyoterapi dozu uygulanması gereklidir. Radyoterapi dozu 5000-5500cGy in altında olduğu sürece hem yeterli kontrol sağlar, hem de lenfödem gelişimine önemli bir katkı sağlamaz.

Lenfödemin tedavisinde başarı oranının düşük olması, sık nüks görülmesi ve konservatif tedavinin hayat boyu sürmesi nedeniyle, koruyucu tedbirlerin büyük önemi vardır. Postoperatif erken dönemde (3,4 gün) kol egzersizlerine başlanmalı; el, parmak ve kol hijyenine dikkat edilerek lenfanjit gelişimine engel olunmalıdır. Ameliyatlardan koldan enjeksiyon ve sıvı tedavisi yapılmamalı, enfeksiyon oluşumu önlenmelidir. Operasyon sonrası lenfatik kanallardan sızan lenf sıvısının daha iyi drene olması için kateterler erken alınmamalı, aksiller bölgeye kompresyon yapan pansumanlar yapılmalıdır.

Lenfödem gelişen bir hastada öncelikli yaklaşım konservatif tedavidir. Bu hastalara Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon programı içinde önerilen egzersizler (saç tarama, duvara tırmanma gibi hareketler) yaptırılmalı, ekstremitelere masaj uygulanmalı, elastik bandaj veya varis çorabı uygulaması ile mekanik olarak dokularda biriken sıvının boşaltılması kolaylaştırılarak, lenfatik drenaj kapasitesi artırılmaya çalışılmalıdır.

Aksilla cerrahisi sonrasında lenfödemin yanı sıra seroma, parestezi, yara iyileşmesinde gecikme, erken postoperatif kol ödemi gibi komplikasyonlar da ortaya çıkmaktadır. Bu komplikasyonların daha az görülmesini sağlamak amacıyla; daha az invazif olması ve daha az morbidite göstererek aksiller lenf nodu disseksiyonuyla yaklaşık aynı bilgileri vermesi sebebiyle, lenfatik haritalama ve sentinel lenf nodu biopsisi son dönemlerde sık olarak kullanılmaya başlanmıştır.

Sentinel lenf nodu, primer tümör bölgesinden ilk drenajı alan lenf nodudur ve bu nedenle tümörden metastaz olduğunda ilk tutulacak lenf nodu olduğu kabul edilir. Sentinel lenf nodunun patolojisi aksillanın patolojisini yansıtır. Eğer sentinel lenf nodülünde metastaza rastlanmazsa, aksillada da yayılım olmadığı anlaşılır ve böylece gereksiz aksiller disseksiyondan uzaklaşılır.

Sentinel lenf nodunun saptanmasında kullanılan teknikler; lenfosintigrafi, mavi boya (isosülfan mavisi) yöntemi ve cerrahi gamma prob uygulamasıdır. Genel olarak kabul gören, mavi boya ve gamma prob yöntemlerinin kombine edilerek kullanıldığı lenfatik haritalamadır. Bu sayede, görsel olarak mavi boyanın sağladığı avantaja, işitsel olarak da gamma prob yardımcı olmaktadır. İç hemisfer lezyonlarında, büyük tümör varlığında,

multipl biopsiler geçirmiş hastalarda üç yöntem de kombine edilebilir. Hastanemizde cerrahi gamma prob olmaması sebebiyle sadece mavi boya yöntemi uygulanmış ve sentinel nod gösteriminde düşük olgu sayısına rağmen, yüksek oranda başarı sağlanmıştır. Dikkat çekici olan ise, patolojik incelemelerde hiçbir olguda yanlış negatifliğe rastlanmamış olmasıdır.

Hangi yöntem kullanılırsa kullanılsın, gösterilebilen sentinel lenf nodlarının patolojik incelemesinde doğruluk oranı ciddi merkezlerde % 100 lerle ifade edilmektedir. Sadece mavi boya yöntemiyle sentinel lenf nodunun gösterilmesi daha zor olsa da, yanlış negatifliğe nadiren rastlanmaktadır. Ucuz ve kolay bulunabilmesi, daha kısıtlı bir ekiple uygulanabilmesi de önemli avantajlarındanadır.

Sonuçta, sentinel lenf nodu disseksiyonu ile aksillanın durumunun incelenmesi, bu sayede zaten % 60-70 lerde olan aksiller tutulum negatif hastalarda gereksiz lenfatik disseksiyondan uzaklaşmak; postoperatif erken kol ödemi, seroma, parestezi, yara iyileşmesinde gecikme, selülit, lenfanjit ve lenfödem olgularında azalmanın yanında, maliyeti de azaltır.

Tüm bu nedenlerden dolayı, lenfatik haritalama ve sentinel lenf nodu disseksiyonu ilerde aksiller disseksiyonun yerini almaya aday bir yöntem olarak görülmektedir.

KAYNAKLAR

- 1-Rimer BK. Breast Cancer Screening in Harris JR, Lipmann ME, Morrow M, Helmann S (eds). Disease of the breast Philadelphia Lippincott Co. 1996
- 2-Boring CC, Squires TS , Tong T: Cancer İstatistic 1993, Cancer J. Clin 43;4-26-1993
- 3-Parkin DM, Laara E, Muis CS: Estimates of the World wide frequency of sixteen major cancer in 1980. İnt J.Cancer 41;184-196-1988
- 4-Sayek İ: Temel Cerrahi . 2. Baskı Ankara 1993.
- 5-Perez CA, Garcia DM, Kuske RR, Levit SH, Breast; Stage T1 and T2 tumors. Perez CA, Brady LW (eds)"principals and practice of Radiation Oncology"2nd ed.JB Lippincott, Co Philadelphia 1992 pp,877
- 6-Cluzan RV, Alliot F: Postmastektomi Lenfödemi. Flebolenfoloji.1996; 14:14-18
- 7-Ataseven A: Meme hastalıkları.3. Baskı.İstanbul 1990.
- 8-Stone EJ, Hugo NE: lymphedema. Surg gynecol Obstet 1972;135:625-9
- 9-Britton RC, Nelson PA:causes and Treatment of Postmastektomi Lymphedema of the arm. Report of 114 cases. JAMA 1962;180:95-102
- 10-Özkan K, Özen N, Malazgirt Z: Genel Cerrahi.Taş kitabevi Ankara.1996.
- 11-Heitmann C, Ingianni G:Steward-Treves syndrome; lymphangiosarcoma following mastectomy. Ann Plast Surg 2000 Jan; 44(1):72-5
- 12-Larson D, Weinstein M, Goldberg I et al: Edema of the arm as a function of the extent of axillary surgery in patients with stage I-II carcinoma of the breast treated with primary radiotherapy. Int J Radiation Oncology Biol Phys 1986; 12:1575-82
- 13-Petrek AJ, Lerner R: diseases of the breast. Chapter 24.896-902; Philadelphia, New York.1996
- 14-Edwards TL: Prevalence and aetiology of lymphoedema after breast cancer treatment in Southern Tasmania. Aust N Z J Surg 2000 Jun; 70(6): 412-8
- 15-Kocak Z, Overgaard J: Risk factors of arm lymphedema in breast cancer patients. Acta Oncol 2000; 39(3): 389-92
- 16-Hull MM: Lymphoedema in women treated for breast cancer. Semin Oncol Nurs 2000 Aug;16(3): 226-37
- 17-Pain SJ, Purushotham AD: Lymphoedema following surgery for breast cancer. Br J Surg 2000 Sep; 87(9): 1128-41

- 18-Tadych K, Donegan WL: Postmastectomy seromas and wound drainage. *Surg Gynecol Obstet* 1987; 165:483-7
- 19-Donoqan A, Spratt K: Cancer of the breast. Lymphedema of the upper arm. Chap. 18.490-92.1995
- 20-Berlin E, Gjores JE, Ivarsson C et al: Postmastectomy lymphoedema; treatment and a five-year follow-up study. *Int Angiol* 1999 Dec; 18 (4): 294-8
- 21-Lerner R: Effects of compression bandaging. *Lymphology* 2000 Jun; 33 (2): 69-70
- 22-Brorson H: Liposuction gives complete reduction of chronic large arm lymphedema after breast cancer. *Acta Oncol* 2000; 39 (3): 407-20.
- 23-Kinne WD: Primary treatment of breast cancer. *Breast disease*, Harris J: JB. Lippincott, Comp. Philadelphia 1987
- 24-Lglehart JD: The breast in Sabiston DC (Ed); *Textbook of surgery*. Philadelphia, Saunders pp.510-550,1991
- 25-Osteen RT. Selection of patients for breast conserving surgery. *Cancer* 1994;74.366-71
- 26-Donegan WL: Introduction to the history of breast cancer in Donegan WL, Spratt JS (eds) *Cancer of the breast*, ed.3, Philadelphia, WB Saunders, pp: 1-15,1988
- 27-Robinson JO: Treatment of breast cancer through the ages. *Am J Surg* 151;317-333.1986
- 28-Meyer W: An improved method of the breast. *Med Rec* 46;746-749,1984
- 29-Mc Whirter R. The value of simple mastectomy and radiotherapy in treatment of cancer of the breast. *Br J Radiol*.21; 599-610.1948
- 30-Günay S: Meme kanseri cerrahisinde meme dokusunu koruyucu girişimlerin yeri. *Uzmanlık tezi. İ.Ü.İ.T.F. Genel cerrahi A.B.D.*1991
- 31-Patey DH, Dyson WH: The prognosis of carcinoma of the breast in relation to the type of operation performed. *Br J Cancer* 2;7-13,1948
- 32-Handley RS, Thackray AC, Conservative radical mastectomy (Patey's operation) *Ann Surg* 170;880,1969
- 33-Mustakallio S. Conservative treatment of breast carcinoma. Review of 25 years follow up. *Clin Radiol* 23;110-115,1972
- 34-Adair FE. Role of surgery and irradiation in cancer of the breast. *JAMA* 121;553-558.1943
- 35-Haagensen CD: Lymphatics of the breast, in Haagensen CD, Feind CR, Herter FP, et al (eds): *The lymphatics in Cancer*. Philadelphia, WB Saunders, 1972, pp300-398

- 36-Cabanas R:An approach for the treatment of penile carcinoma.Cancer 39:456-466,1977
- 37-Morton DL:Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma.Arch Surg 127(4):392-399,1992
- 38-Giuliano AE,Kirgan DM,Guenther JM,et al:Lymphatic mapping and sentinel lymphadenektomy for breast cancer.Ann Surg 220:391-401,1994
- 39-Alex JC,Krag DN.Gama prob guided localization of lymph nodes.Surg Oncol 1993;2:137-143
- 40-Alex JC,Weawer DL,Fairbanks JT,Rankin BS,Krag DN:Gama prob guided lymph node localization in malign melanoma.Surg Oncol 1993;2:303-308
- 41-Krag DN,Weawer DL,Alex JC,Fairbank JT.Surgical resection and radiolocalization of the sentinel node in breast cancer using gama prog.Surg Oncol 1993;2:335-340
- 42-Krag DN,Meijer SJ,Weaver DL,et al.Minimal access surgery for staging of malignant melanoma.Arch Surg 1995;130:654-658
- 43-Cameron JL:Current Surgical Therapy.4th ed. USA 1989
- 44-Değerli Ü: Genel Cerrahi 2. Baskı İstanbul 1986
- 45-Rutqvist LE,Wallgren A,Nilsson B:Is berast cancer a curable disease? A study of 14 731 women with breast cancer from the Cancer Registry of Norway. Cancer 1984; 53:1793-1800
- 46-Sarrazin D, Dewar JA, Amgada R:Conservative management of breast cancer. Br J Surg 1986;3:604-606
- 47-Beahrs O,Henson DE,Hutter RVP,Kennedy BJ(eds):Manuel for staging of cancer 4th edit Philadelphia JB.Lippincot pp149-154.1992
- 48-Silverstein MJ,Gamegami P,Rosser RJ et al:Hooked wire directed breast biopsy and overpenetrated mammography.Cancer 59;715-722.1987
- 49-Weissleder R,Thrall JH:The lymphatic system;diagnostic imaging studies.Radiology 1989 ;172:315-317
- 50-Sherman AL,Ter-Pogossian M:lymph node concentration of radioactive colloidal gold following interstitial injection.Cancer 1953;6:1238
- 51-Damjanov I,Linder J,Anderson S:Pathology 10th edit St Louis Mosby.1996
- 52-Bergquist L,Strand SE,Hafstrom L :Lymphoscintigraphy in patients with malignant melanoma;a quantitative and qualitative evaluation of its usefulness.Eur J Nuc Med 1984;9:129-135

- 53-Graham NL,Baur TL:Early detection of occult breast cancer;The York Experience with 678 needle localization biopsies.*Am Surg* 1988,54:234-39
- 54-Ashley S,Royle GT,Corder A:Clinical radiological and cytological diagnosis of breast cancer in young women.*Br J Surg* 1985;72:841-3
- 55-Bloom HJG,Richardson WW,Harnes EJ:Naturel history of untreated breast cancer.*Br J Med* 1962 ;28:213-8
- 56-Cooper MR:Mastectomy from the perspective of a medical oncologist.*Cancer* 1994;74:362-5
- 57-Montague ED:Conservation surgery and radiation therapy in the treatment of operable breast cancer.*Cancer* 1984;5331:700-4
- 58-Griem KL,Henderson IC,Gelman R:The five year results of a randomized trial of a adjuvant radiation therapy after chemotherapy in breast cancer patient treated with mastectomy.*J Clin Oncol* 1987;5:1546-55
- 59-Mac Lelland RA,Finlay P,Walker KJ:Automated quantation of immuno-histochemically localizedestrogen reseptors in human breast cancer.*Cancer Res* 1990;50:3545-50
- 60-Hams JR,Conolly JL,Schnitt St J:the use of pathologic features in selected ;the extent of surgical resection necessary for breast cancer patients treated by primary radiation therapy.*Ann Surg* 1985;201:164-7
- 61-Veronesi U,Saccozi R,Del Vecchio M:Comparing radical mastectomy with quadrantectomy ,axillary dissection of patients with small cancers of the breast.*N Eng J Med* 1981;305:216-8
- 62-Ries LG,Polack ES,Young JL:Cancer patient survival ;surveillance epidemiology and end results program 1973-79. *J Nati Cancer Inst* 1983;70:693-707
- 63-Beller F:Development and anatomy of the breast.In:Mitchell Jr GW,Bassett LW(ed).*The female breast and its disorders*.Baltimore:Williams and Wilkins,1-12.1990
- 64-Omgo E. Nieweg,Liesbeth Jansen,Renato A. Valdes Olmos et al:Clinical applications of gamma detection probes-radioguided surgery. *J Nuc Med* 1999;40:11-16
- 65-Albertini JJ,Cruse CW,Rappaport D et al:Intraoperative radiolymphoscintigraphy improves sentinel node identification in patients with melanoma.*Ann Surg* 1996;223:217-224
- 66-Thompson JF,Mc Carthy WH,Bosch CMJ:Sentinel node status as an indicator of presence of metastatik melanoma in regional lymph nodes.*Melanoma Res*.1995;5:255-260

- 67-Reintgen D,Albertini J;Miliotes G et al:The accurate staging and modern day treatment of malignant melanoma.Cancer Res Ther Control 1995;4:183-197
- 68-Seza A,Gulec,Frederick L Maffol,Robert G Carrol et al:Sentinel Lymph Node localization in early Breast cancer. J Nuc Med 1998;39:1388-93
- 69-Breast In:Fleming ID,Cooper JS,Henson DE et al,eds.AJCC Cancer Staging manual.5th edit. Philadelphia;Lippincott-Roven,1997:171-180
- 70-M.R.S Keshtgar and PJ Ell:Sentinel lymph node detection and imaging.Eur J Nuc Med 1999;26:57-67
- 71-Assa J:The intercostobrachial nerve in radical mastectomy. J Surg Oncol 1974;6:123-6
- 72-Larson D,Weinstein M,Goldberg I et al:Edema of the arm as a function of the extent axillary surgery in patients with stage I-II carcinoma of the breast treated with primary radiotherapy.Int Radiat Oncol Biol Phys 1986 ;12:1575-82
- 73-Hladiuk M,Huchcraft S,Temple W et al:Arm function after axillary dissection for breast cancer;a pilot study to provide parameter estimates. J Surg Oncol 1992;50:47-52
- 74-Omgo E. Nieweg,Liesbeth Jansen,Renato A.Olmos et al:Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in breast cancer.Eur J Nuc Med 1999;vol 26:26-35
- 75-Larson D,Weinstein M,Goldberg I et al:Edema of the arms as a function of the extent of axillary surgery in patients stage I-II carcinoma of the breast treated with primary radiotherapy:Int J Radiot Oncol Biol Phys 1986;12:1575-82
- 76- Kissin MW,Querci G,Easton D,Westbury G:Risk of lymphedema after treatment of breast cancer.Br J Surg 1986;73:580-4
- 77-Cox CE,Pendas S,Cox JM:Guide lines for sentinel node biopsy and lymphatic mapping of patients with breast cancer.Ann Surg 1998;227:645-51
- 78-Cox CE,Boss SS,Reintgen DS:Techniques for lymphatic mapping in breast carcinoma.Surg Oncol Clin N Am 8:447-68.1999
- 79-Giuliano AE,Kirgan DM,Guenther JM,Morton DL.Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer.Ann Surg 1995;222:394-401
- 80-Albertini JJ, Lyman GH, Cox C et al: Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in patients with breast cancer. JAMA 1996;276:1818-22
- 81-Alex JC, Weaver DL,Fairbanks JT, Rankin BS,Krag DN: Gama prob guided lymph node localization in malign melanoma. Surg Oncol 1993; 2:303-8

- 82-Schrenk P, Hatzl-Griesenhofer M, Shamiyeh A, Waynad W: Follow-up of sentinel node negative breast cancer patients without axillary lymph node dissection. *J Surg Oncol* 2001 Jul; 77(3): 165-70
- 83-Veronesi U, Galimberti V, Zurrada S et al: Sentinel lymph node biopsy as an indicator for axillary dissection in early breast cancer. *Eur J Cancer* 2001 Mar; 37(4): 454-8
- 84-Giuliano AE, Jones RC, Brennan M et al: Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *J Clin Oncol* 15: 2345-50.1997
- 85-Hansen MN: Mapping a pathway for axillary staging. *J Am Coll Surgeons* 1999 Oct; 8 (1) pp3-4
- 86-Cox EC: The role of selective sentinel lymph node dissection in Breast Cancer. *The Surgical Clinics of N Am*
- 87-Allan R: Sentinel node localization; do or dye alone. *British J of Radiology* 2001 Jun;74 (882), 475-477
- 88-Tafta L, Lannin DR, Swanson MS et al: Multicenter trial of sentinel node biopsy for breast cancer using both technetium sulfur colloid and isosulfan blue dye. *Ann Surg* 2001 Jan; 233 (1)51-9
- 89- Wong SL, Edwards MJ, Chao C et al: Sentinel lymph node biopsy for breast cancer; impact of the number of sentinel nodes removed on the false-negative rate. *J Am Coll Surg* 2001Jun; 192 (6): 684-9
- 90- Motomura K, Inaji H, Komoike Y et al: Combination technique is superior to dye alone in identification of the sentinel node in breast cancer patients. *J Surg Oncol* 2001 Feb; 76 (2): 95-9
- 91-Wong JH, Steinemann S, Jehoon Ko P, Wong DL: Lymphoscintigraphy in breast cancer; The value of breast lymphoscintigraphy in breast sentinel node staging. *Clin Nucl Med* 2001 Jun; 26 (6): 502-5
- 92-Tuthill LL, Reynolds HE, Goulet RJ Jr: Biopsy of sentinel lymph nodes guided by lymphoscintigraphic mapping in patients with breast cancer. *Am J Roentgenol* 2001 Feb; 176 (2): 407-11
- 93-Cody HS 3rd, Fey J, Akhurst T et al: Complementarity of blue dye and isotope in sentinel node localization for breast cancer; univariate and multivariate analysis of 966 procedures. *Ann Surg Oncol* 2001 Jan-Feb; 8 (1): 3-6

- 94-Schrenk P, Shamiyeh A, Wayand W: Sentinel lymph-node biopsy compared to axillary lymph-node dissection for axillary staging in breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol* 2001 Jun; 27 (4): 378-82
- 95-Pijpers R, Collet GJ, Meijer S: The impact of dynamic lymphoscintigraphy and gamma probe guidance on sentinel node biopsy in melanoma. *Eur J Nuc Med* 1995; 22: 1238-41
- 96-Pijpers R, Borgstein PJ, Meijer S: Sentinel node biopsy in melanoma patients, dynamic lymphoscintigraphy followed by intraoperative gamma probe and vital dye guidance. *World J Surg* 1997; 21: 788-92
- 97-Pijpers R, Meijer S, Hoekstra OS. Impact of lymphoscintigraphy on sentinel node identification with Tc-99m-colloid albumin in breast cancer. *J Nuc Med* 1997; 38: 366-68
- 98-Uren RF, Howman-Giles RB, Shaw HM. Lymphoscintigraphy in high-risk melanoma of the trunk: predicting draining node groups, defining lymphatic channels and locating the sentinel node. *J Nuc Med*; 1993;34: 1435-40s
- 99-Breast In: Fleming ID, Cooper JS, Henson DE et al, eds. *AJCC cancer staging manual*. 5th edit. Philadelphia; Lippincott-Raven, 1997: 171-180
- 100- Gille P, Nachin P, Aubert D et al. Intraoperative radioactive localization of osteoid osteomas; Four case reports. *J Ped Orthopedics* 1986; 6:596-9
- 101-Aitken DR, Hinkle GH, Thuston MO et al Gamma detecting probe for radioimmune detection of CEA-producing tumors. *Dis Colon Rectum* 1984;27:279-82
- 102-Kapteijn BA, Nieweg OE, Liem I. Localizing the sentinel node in cutaneous melanoma; gamma probe detection versus blue dye. *Ann Surg Oncol* 1997; 4: 156-60
- 103-De Jong M, Bernard BF, Freeman WAP et al: Comparison uptake of 99mTc-Tetrofosmin and 99mTc-Q12 into human breast cancer cell line. *Eur J Nuc Med* 1996; 23: 1361-6
- 104-Veronessi U, Rilke F, Wini A et al: Distribution of axillary node metastases by level of invasion. An analysis of 539 cases. *Cancer* 1987; 59: 682-7
- 105-Cady B: Use of primary breast carcinoma characteristics to predict lymph node metastases. *Cancer* 1997; 79: 1862-4
- 106- Smillie T, Hayashi A, Rusnak C et al: Evaluation of feasibility and accuracy of sentinel node biopsy in early breast cancer. *Am J Surg* 2001 May; 181(5): 427-430
- 107-Schrenk P, Rieger R, Shamiyeh A et al: Morbidity following sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection. *Cancer* 2000 Feb 1; 88 (3) 608-614

108-Hoskin RW, Granger R: Intraoperative decrease in pulse oximeter readings following injection of isosulfan blue. *Can J Anaesth* 2001 Jan;48(1);38-40

109-Ververs JM, Rouman RM, Vingerhoets AJ et al: Risk, severity and psychological morbidity after axillary lymph node dissection for breast cancer. *Eur J Cancer* 2001 May; 37 (8): 991-9

110-Bertelli G, Venturini M, Forno G et al. An analysis of prognostic factors in response to conservative treatment of postmastectomy lymphedema. *Surg Gynecol Obstet* 1992; 175: 455-460

111-Bertelli G, Venturini M, Forno G et al. Conservative treatment of postmastectomy edema; a controlled, randomized trial. *Ann of Oncol* 1991; 2: 575-8

112-Ganel A, Engel J, Sela M et al: Nerve entrapments associated with postmastectomy lymphedema. *Cancer* 1979; 44: 2254-9