



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

**KLİNİK VE RADYOLOJİK OLARAK AKSİLLER TUTULUMU
OLMAYAN MEME KANSERLİ HASTALARDA SENTİNEL LENF NODU
ÖRNEKLEMESİ VE NİHAİ PATOLOJİ SONUÇLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. Sezgin KIYMIK**

**TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Aziz BULUT**

**GAZİANTEP
ARALIK-2023**

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

**KLİNİK VE RADYOLOJİK OLARAK AKSİLLER TUTULUMU
OLMAYAN MEME KANSERLİ HASTALARDA SENTİNEL LENF NODU
ÖRNEKLEMESİ VE NİHAİ PATOLOJİ SONUÇLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. Sezgin KIYMIK**

**TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Aziz BULUT**

**GAZİANTEP
ARALIK-2023**

TEZ ONAY SAYFASI

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

KLİNİK VE RADYOLOJİK OLARAK AKSİLLER TUTULUMU OLMAYAN MEME KANSERLİ HASTALARDA SENTİNEL LENF NODU ÖRNEKLEMESİ VE NİHAİ PATOLOJİ SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Sezgin KIYMIK
21/12/2023

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

Prof. Dr. Şevki Hakan EREN
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine içerik olarak yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

Prof. Dr. Sacid A. ÇOBAN
Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak yeterli bulunmuştur.

Dr. Öğr. Üyesi Aziz BULUT
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof. Dr. Sacid A. ÇOBAN

2. Dr. Öğr. Üyesi Aziz BULUT

3. Dr. Öğr. Üyesi Alper AYTEKİN

YEDEK LİSTE:

1. Prof. Dr. Fahrettin YILDIZ

2. Doç. Dr. İlyas BAŞKONUŞ

I. TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimime başladığım günden bu yana bilgi ve cerrahi tecrübesinden yararlandığım, eğitimime büyük katkısı olan ve tez çalışmalarımda desteklerini esirgemeyen Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Sacid A. ÇOBAN hocama saygı ve hürmetlerimi arz ederim. Ayrıca tez konusunda danışmalığından yararlandığım bölüm hocalarımdan Dr. Öğr. Üyesi Aziz BULUT'a teşekkürü borç bilirim.

Üzerimde emekleri bulunan genel cerrahi emekli öğretim üyelerinden Prof. Dr. M. Avni GÖKALP'a, eski öğretim üyelerinden Prof. Dr. Ahmet A. BALIK'a ameliyat tecrübesinden çok yararlandığım öğretim üyesi Prof. Dr. Fahrettin YILDIZ'a, Doç. Dr. İlyas BAŞKONUŞ'a, Dr. Öğr. Üyesi Alper AYTEKİN'e, Dr. Öğr. Üyesi Latif YILMAZ'a, eski öğretim üyelerinden Doç. Dr. Ersin BORAZAN'a, teşekkür ederim.

Yoğun geçen 5 yılı aşkın süre içinde beraber çalıştığım araştırma görevlisi hekim meslektaşlarıma, tüm çalışma arkadaşlarıma sıcak ve içten yaklaşımları için teşekkür ederim.

En yoğun ve en kötü zamanlarda hep yanımda desteğini hissettiren ve kendisinden güç aldığım hiçbir zaman manevi desteğini esirgemeyen hayatımı paylaştığım kıymetli eşim Seren Seden KIYMIK'a ve aileme sonsuz sevgilerimi sunarım.

Saygılarımla...

ARALIK 2023

Dr. Sezgin KIYMIK

II. ÖZET

KIYMIK S., Klinik ve Radyolojik Olarak Aksiller Tutulumu Olmayan Meme Kanseri Hastalarda Sentinel Lenf Nodu Örneklemesi ve Nihai Patoloji Sonuçlarının Değerlendirilmesi, Tıpta Uzmanlık Tezi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Gaziantep, 2023.

Amaç: Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Genel Cerrahi kliniğine meme kanseri tanısı ile başvuran ya da kliniğimizce meme kanseri tanısı konulan ve per-operatif sentinel lenf nodu biyopsi yapılan hastaların (Ağustos 2020-Aralık 2022) tanı, tedavi ve klinik sonuçlarını karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'na ait arşivdeki ve hastane veri tabanındaki hastaların kayıtlı verileri retrospektif olarak incelendi. Araştırma süresi 24.08.2020 ile 30.12.2022 tarihleri arasında hastanemizde meme kanseri tanısı ile opere olan hastaları kapsayacak şekilde belirlendi. Bu dönemdeki; yaş, ek hastalık varlığı, aile öyküsü, sigara kullanımı, histolojik grade, tümör boyutu, tümör tipi, tümör evresi, uzak metastaz varlığı, neoadjuvan tedavi alma durumu, USG bulguları, Ki-67 proliferasyon indeksi, östrojen reseptör durumu (ER), progesteron reseptör durumu (PR), HER-2 pozitifliği, tümör marker pozitifliği, aksilladaki metastatik lenf bezi durumu gibi parametreler kıyaslandı.

Bulgular: Çalışmamızda 175 hastadan yalnızca 41(% 23,4) hastada aksiller diseksiyon yapıldı, kalan 134 hasta aksiller diseksiyon ve buna bağlı komplikasyonlardan korunmuş olduğu görüldü. Lokal ileri evre olup aksilla tutulum olan hastalar, neoadjuvan tedavi alıp kötü prognaza sahip oldukları görüldü. Bu hasta grubunda aksiller diseksiyon yapılma oranı daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edildi. ($p<0,001$)

Sonuç: Araştırmanın sonunda bu verilere göre sağlık sistemini fazla yükten kurtarmak, hastaların daha hızlı iyileşmesini sağlamak ve komplikasyonlardan uzak durmak için tüm meme kanseri hastalarına per-operatif SLNB yapmak önerilir.

Anahtar Kelimeler: Aksiller diseksiyon, meme kanseri, neoadjuvan kemoterapi, sentinel lenf nodu biyopsi.

III. ABSTRACT

KIYMIK S., Sentinel Lymph Node Sampling and Evaluation of Ultimate Pathology Results in Breast Cancer Patients who had no Clinically and Radiologically Axillary Involvement, Specialization Thesis in Medicine, Department of General Surgery, Gaziantep, 2023.

Purpose: To compare the diagnosis, treatment and clinical results of patients who applied to Gaziantep University Faculty of Medicine Hospital General Surgery Clinic with a diagnosis of breast cancer or who were diagnosed with breast cancer in our clinic and underwent per-operative sentinel lymph node biopsy (August 2020-December 2022).

Material and method: The recorded data of the patients in the archive and hospital database of Gaziantep University Faculty of Medicine, Department of General Surgery were analyzed retrospectively. The research period was determined to include patients who were operated on with a diagnosis of breast cancer in our hospital between 24.08.2020 and 30.12.2022. In this period; age, presence of comorbidities, family history, smoking, histological grade, tumor size, tumor type, tumor stage, presence of distant metastasis, neoadjuvant treatment status, USG results, Ki-67 proliferation index, estrogen receptor status (ER), progesteron receptor status (PR), HER-2 positivity, tumor marker positivity, metastatic lymph node status in the axilla were compared.

Results: In our study, axillary dissection was performed in only 41 (23.4%) of 175 patients, and the rest of 134 patients It was seen to protected from axillary dissection and related some complications. It was observed that patients with locally advanced stage and axilla involvement received neoadjuvant treatment and had a poor prognosis. The rate of axillary dissection was higher in this patient group and statistically significant results were obtained. ($p<0.001$)

Conclusion: At the end of the study, according to these data, it is strongly recommended to perform per-operative SLNB for all breast cancer patients in order to relieve the healthcare system from excessive burden, to ensure faster recovery of patients and to avoid complications.

Keywords: Axillary dissection, breast cancer, neoadjuvant chemotherapy, sentinel lymph node biopsy.

IV. İÇİNDEKİLER

I. TEŞEKKÜR	iii
II. ÖZET	iv
III. ABSTRACT	v
IV. İÇİNDEKİLER	vi
V. SİMGELER VE KISALTMALAR.....	viii
VI. ŞEKİLLER.....	ix
VII. TABLOLAR.....	x
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Tarihçe.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Memenin Anatomisi, Embriyolojisi, Histolojisi ve Fizyolojisi	3
2.1.1. Memenin Anatomisi	3
2.1.2. Aksilla.....	5
2.1.3. Memenin Embriyolojisi Histolojisi ve Fizyolojisi	6
2.1.4. Meme Kanserinin Epidemiyolojisi.....	6
2.1.5. Meme Kanseri Risk Faktörleri	7
2.1.6. Meme Kanseri Tanı ve Tarama Yöntemleri	9
2.1.7. Meme Kanserinin Sınıflaması ve Evrelemesi	10
2.1.8. Meme Kanserinde Evreleme	13
2.1.9. Meme Kanseri Tedavisi.....	15
2.1.10. Aksilla Cerrahisi	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM	19
3.1. İstatistiksel Yöntem.....	19
3.2. Cerrahi teknik.....	20
4. BULGULAR	21
5. TARTIŞMA.....	36
6. SONUÇLAR	41

7.KAYNAKLAR	42
-------------------	----



V. SİMGELER VE KISALTMALAR

ALND	: Aksiller Lend Nodu Diseksiyonu
AJCC	: American Joint Committie on Cancer
BI-RADS	: Breast Imaging Reporting and Data Systems
BRCA1	: Breast Cancer 1 Tumor Supressör Gen
BRCA 2	: Breast Cancer 2 Tumor Supressör Gen
CEA	: Karsinoembriyonik Antijen
DCİS	: Duktal Karsinoma İn Situ
ER	: Östrojen Reseptörü
GLOBOCAN	: Global Cancer Observatory
HER-2	: Human Epidermal Growth Factor Receptor-2
KETEM	: Kanser Erken Teşhis Tarama ve Eğitim Merkezleri
KT	: Kemoterapi
LCİS	: Lobüler Karsinoma İn Situ
MMG	: Mamografi
MKC	: Meme Koruyucu Cerrahi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRM	: Modifiye Radikal Mastektomi
n	: Kişi Sayısı
NAKT	: Neoadjuvant Kemoterapi
PET-BT	: Pozitron Emisyon Bilgisayarlı Tomografi
PR	: Progesteron Resöptörü
p	: p değeri
RT	: Radyoterapi
SEER	: Surveillance, Epidemiology, and End Results
SLN	: Sentinel Lenf Nodu
SLNB	: Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi
SLND	: Sentinel Lenf Nodu Diseksiyonu
SS	: Standart Sapma
USG	: Ultrasonografi

VI. ŞEKİLLER

Şekil 4.1. Lezyonların yerleşim yerlerine göre grafik.....	23
Şekil 4.2. Histolojik grade ile aksiller diseksiyon ilişkisi	31
Şekil 4.3. Neoadjuvan tedavi ile aksiller diseksiyon ilişkisi	33



VII. TABLOLAR

Tablo 2.1. BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data Systems) sınıflaması	9
Tablo 2.2. American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8. Versiyon TNM evreleme sistemi	14
Tablo 2.3. Klinik prognostik evreleme	15
Tablo 4.1. Meme kanserli hastaların ek hastalıklar dağılımı	21
Tablo 4.2. Sigara kullanan ve aile öyküsü olan hastalar	22
Tablo 4.3. Lezyon yerleşim yeri yön ve taraf durumuna göre dağılımı.....	22
Tablo 4.4. Lezyonların görüntüleme yöntemlerine göre multisentrik / multifokal olma durumu	24
Tablo 4.5. Aksillada lenf nodu ve patolojik lenf nodu olan hastalar tablosu.....	24
Tablo 4.6. Histolojik ve nükleer gradelere göre dağılımı	25
Tablo 4.7. Hastaların tümör tiplerine ve neoadjuvan tedavi durumuna göre dağılımı	26
Tablo 4.8. Hormon reseptör pozitifliğine göre dağılım	26
Tablo 4.9. Tümör boyutu, tümör markerleri ve hormon reseptörleri.....	27
Tablo 4.10. Aksiller diseksiyon yapılma durumuna göre dağılım	28
Tablo 4.11. Ek hastalık sigara ve aile öyküsü ile aksiller diseksiyon yapılma durumları	28
Tablo 4.12. Lezyon yerleşim yeri ve yönlerine göre aksiller diseksiyon yapılması arasındaki ilişki	29
Tablo 4.13. Usg de aksiller lenf nodları ve patolojik grade ile aksiller diseksiyon arasındaki ilişki	30
Tablo 4.14. Tümör tipi, her-2 pozitifliği ve neoadjuvan tedavi durumu ile aksiller diseksiyon arasındaki ilişki	32
Tablo 4.15. Tümör boyutları ve markerleri ile aksiller diseksiyon arasındaki ilişki	34
Tablo 4.16. Hormon reseptörleri ile aksiller diseksiyon arasındaki ilişki	35

1. GİRİŞ

Meme kanseri, memenin duktus ve lobüllerini döşeyen epitelyal hücrelerin malign proliferasyonudur (1).

Meme kanseri dünyada ve Türkiye’de kadınlarda en sık görülen ve en çok ölüme sebep olan kanser türüdür. Dünya Sağlık Örgütü’nün 2020 verilerine göre tüm yaş ve cinsiyetlerde yeni tanı alan kanser türlerinin % 11,7’sini meme kanseri hastaları oluşturmuş olup bu sayı yıllık 2.261.419 kişidir (2). Türkiye Cumhuriyet’i Sağlık Bakanlığı Kanser Daire Başkanlığı verilerine göre ise Türkiye’de meme kanseri sıklığı 40/100.000’in üzerinde olup, 2021 yılında yeni tanı konulan hasta sayısı 15.000 kişidir.

Meme kanserinin sıklığında görülen bu hızlı artış, korunma, tarama ve erken tanı için ciddi çalışmalar yapılmasını gerektirmektedir.

Bu çalışmanın amacı; Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Genel Cerrahi Kliniğine meme kanseri tanısı ile başvuran yada kliniğimizce meme kanseri tanısı konulan ve per-operatif sentinel lenf nodu biyopsi yapılan hastaların (Ağustos 2020-Aralık 2022) tanı, tedavi ve klinik sonuçlarını karşılaştırmaktır.

1.1. Tarihçe

Meme kanseri ile ilgili ilk kayıtlara İmhotep tarafından milattan önce 2500’lü yıllara dayanan ve Eski Mısır’da bulunan tıbbi bir papirusta rastlanmıştır (3). Burada yazan bilgilere göre memeye yayılan, soğuk ve ciltten kabarık tümörlerin herhangi bir tedavisinin o dönemde mümkün olmadığı belirtilmiştir.

Romalı Celsus milattan sonra 30 yılında meme kanserini 4 evrede sınıflandırmıştır; erken, ülseriz, ülserli ve karnabakar şeklinde ülserli kanser olarak tanımlayıp sadece erken kanser evresinde cerrahi uygulanması gerektiğini iddia etmiştir (4).

1894’Te W.S. Halsted meme kanseri olan hastaları opere edilebilen ve opere edilemeyen hastalar olarak iki sınıfa ayırmıştır. Baltimor Johns Hopkins Hastanesi’nde

kurduğu ameliyathanede opere edilebilir meme kanserli hastalarına radikal mastektomi ameliyatı yapmıştır (5).

1948 yılında İngiltere Middlesex Hastanesi'nden Patey ve Dyson hastalarda kalıcı deformitelere yol açtığı için pektoralis majör kasını çıkarmayarak, pektoralis minor kasının ve aksiller lenf nodlarını çıkarıp modifiye radikal mastektomi (MRM) ameliyat tekniğini öne sürmüşlerdir (6). Meme kanseri tedavisinde evreleme ve prognozu belirlemek açısından aksiller lenf nodu disseksiyonu (ALND) yapılmıştır. Tüm kanserlerde zaman içerisinde majör cerrahiden minör cerrahiye geçiş olmuş ve bu süreç meme kanseri cerrahisini de etkilemiştir. Radikal mastektomiden meme koruyucu cerrahiye (MKC) yönelinmiş, buna ek olarak sistemik tedaviler ve radyoterapi de meme kanseri tedavisinde yerini almıştır. Aksiladaki majör girişimler de yerini minör girişimlere bırakmıştır. Bu doğrultuda, sentinel lenf nodu disseksiyonu (SLND)'nin önerilmesi ve aksilladaki lenf nodu örnekleme önemli bir adım olmuştur. 1994'de Guiliano sentinel lenfadenektomi tekniğini meme kanserli hastalarda uygulayıp ve sonuçlarını yayınlamıştır. Başarı oranı yüzde 90 ın üzerinde olması ve yanlış negatiflik oranının % 1-11 olarak saptanması üzerine sentinel lenf nodu disseksiyonu çoğu merkez tarafından uygulamaya alındı (7).

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Memenin Anatomisi, Embriyolojisi, Histolojisi ve Fizyolojisi

2.1.1. Memenin Anatomisi

Erişkin bir kadında meme göğüs ön duvarının yüzeyel pektoral fasyasının yüzeyel ve derin tabakaları arasında bulunmaktadır. Memenin toraks ön duvardaki sınırları yukarıda 2. kostadan aşağıda 6. veya 7. kostaya kadar uzanır. Medialde ise sternum kenarından başlayıp lateralde midaksiller çizgiye kadar uzanır. Memenin üst dış ucu pektoralis major kasın alt kenarı boyunca aksillaya kadar uzanım gösterir ve memenin bu kısmı “Spence’nin aksiller kuyruğu” olarak adlandırılır. Meme tabanının 3’te 2’si pektoralis major kasının, geri kalan 3’te 1’i de serratus anterior kasının önünde bulunur. Küçük bir kısmı ise eksternal oblik kas aponevrozu üstünde olabilir (8).

Memede meme dokusundan çevreye uzanan fibröz çıkıntılar bulunur. İlk olarak Cooper tarafından tarif edilen bu fasyal septalar Cooper ligamanları olarak adlandırılmıştı. Cooper ligamanları yüzeyde yüzeyel fasyanın yüzeyel tabakasıyla cilde, derinde ise yüzeyel fasyanın derin tabakasına ve pektoral fasyaya yapışıktır. Hastalığın ilerlemesiyle Cooper ligamanlarda kısalma ve çekilmeler meydana gelir. Bu çekilmeler meme cildi retraksiyonu olarak isimlendirilir (9).

2.1.1.1. Meme Arterleri

Memenin arterial kanlanması oldukça iyi olan ve birçok kaynaktan beslenen bir organdır. Memenin başlıca arterleri;

- İnternal torasik arterin perforan dalları,
- Posterior interkostal arterlerin lateral dalları
- Aksiller arterin dalları: Yüksek torasik arter, Lateral torasik arter, Subscapular arterler, torakoakromial arterin pektoral dallarıdır (10).

2.1.1.2. Meme Venleri

Memenin venöz dolaşımı arterlere eşlik eder. Meme dokusu ve areola etrafındaki venöz pleksustan gelen venler v.aksillaris, v. thoracica interna ve v. intercostales’lere dökülürler. Medialden gelen venler v.thoracica internaya, lateralden gelenler ise v.aksillaris’e drene olur. V. intercostales posteriorlar (3-5) ise kafa tabanı ile sacrum

arasında bulunan “Batson Pleksusu” ile anastomozlar oluşturur. Bu pleksusta valv olmadığından meme kanseri vertebraya, kafatasına, pelvik kemiklere ve santral sinir sistemine metastaz yapabilmektedir (11).

2.1.1.3. Meme Sinir İnnervasyonu

Memenin duyuşal innervasyonu 2. ile 6. interkostal sinirlerle sağlanır. İnterkostabrakiyal sinir, 2. interkostal sinirin lateral kutanöz dalıdır ve aksiller diseksiyon sırasında gözle görülebilir. İnterkostabrakiyal sinirin rezeksiyonu kolun üst kısmının medial kısmında duyu kaybına neden olur. Aksiller diseksiyon yapılırken dikkat edilecek sinirlerden biri Bell siniri olarak da bilinen serratus anterior kasını innerve eden N. Torasikus Longus’tur. Kesilmesi serratus anteriorun paralizi ve skapula alata (kanat skapula) ortaya çıkmasına neden olur. Diğer önemli sinir de N. Torakodorsalis olup latissimus dorsi kasını innerve eder (12).

2.1.1.4. Meme Lenfatikleri

Memenin lenfatikleri yüzeyel lenfatikler ve derin lenfatikler olarak gruplandırılır.

1- Yüzeyel lenfatikler: Subepitelyal ve subdermal pleksus olarak meme derisinin lenfatik drenajını yapan iki farklı lenfatik gruptan oluşur. Derideki subepitelyal pleksusla memedeki subepitelyal pleksus yakın ilişki içindedir. Ayrıca areola altında subareolar pleksus “Sappey Pleksusu” mevcuttur. Sappey Pleksusu areola ile meme başının lenfatik drenajını sağlar. Subepitelyal ve subdermal lenfatik pleksuslar ayrıca birbirleri ile bağlantı içindedirler. Yüzeyel lenfatikler derin lenfatikler aracılığı ile aksiller ve thoracica interna aracılığı ile subklavikular lenf nodlarına drene olurlar (13).

2- Derin lenfatikler: Meme içindeki lenfatik damarlar ve derin subkutanöz lenfatik damarlar aksiller ve internal mammarian lenf nodlarına drene olur. Memedeki lenf akımının çoğu aksiller lenf nodlarına az bir kısmı ise internal mammarian lenf nodlarına olur. Internal mammarian lenf yolu karşı tarafın internal mammarian lenf yolu ile bağlantılı olduğundan, bir taraftaki lenfatik karşı taraftaki lenf yoluna hatta aksillaya ulaşabilir. Ayrıca bir diğer yol olan transpektoral yol ile meme lenfi pektoralis majoru delerek subklavikular lenf nodlarına drene olur.

2.1.2. Aksilla

Anatomik olarak aksilla üst ekstremité göğüs duvarı ve klavikula kesişim noktasında piramit şeklindeki oluşumdur. Aksillanın sınırları; superiorda aksiller ven, lateralde latissimus dorsi kası, medialde toraks duvarı, inferiorda serratus anterior kası ile latissimus dorsi kasının kesişim noktası oluşturur. Posteriorda kalan tabanı kısmını ise subskapular kas oluşturur (14).

Aksiller bölgede 20 ila 40 arasında lenf nodu mevcuttur. Meme kanserinin yayılım derecesini ortaya koymak ve tarifi kolaylaştırmak için aksiller lenfatik sistem bir bütün olmasına rağmen, lenf nodları altı gruba ayrılarak değerlendirilebilir.

- a) Aksiller ven gubu: Aksiller venin posterior ve medialindeki yaklaşık 4-6 adet lenf nodunu içerir. Üst ekstremité lenfatik drenajının büyük kısmını bu lenf nodları alır.
- b) Eksternal mammarian grup: Memenin lenfatik drenajının büyük bölümünü alan nodullerdir pektoralis minor kasının inferior kenarı boyunca uzanan yaklaşık 5-6 adet lenf nodunu içerir. Bu lenf nodları lateral torasik damarları izler.
- c) Scapular grup: Skapulanın lateral kenarında aksillanın posteriorundaki yaklaşık 5-7 adet lenf nodunu içerir.
- d) Santral grup: Aksiller ven, eksternal mammarian ve scapular grup lenf nodlarının drene olduğu gruptur. Pektoralis minor kasının arkasında yer alan yaklaşık 4-5 adet lenf nodunu içerir. Memeden direkt drenaj alır ve meme cildine yakın olduğu için palpe edilebilen metastatik lenf nodları genelde bu gruba aittir.
- e) Interpektoral grup (Rotter): Pektoralis minor ve major kasları arasında bulunan yaklaşık 1-4 adet lenf nodunu içerir.
- f) Subklaviküler (Apikal) grup: Tüm lenf nodu gruplarının drene olduğu gruptur. Pektoralis minor kasının üst sınırının superior ve posteriorunda bulunan yaklaşık 6-12 adet lenf nodunu içerir (15).

Cerrahi açıdan bu altı grup lenf nodu pektoralis minor kasına göre yerleşim yerleri göz önüne alınarak 3 düzeye ayrılabilir.

Level 1: Pektoralis minor kasının lateralindeki lenf grupları olup aksiller ven, eksternal mammarian, scapular grup lenf nodlarını içerir.

Level 2: Pektoralis minor kasının arkasındaki santral ve interpektoral grup lenf nodlarını içerir.

Level 3: Pektoralis minor kasının mediali ya da süperiorundaki subklaviküler grup lenf nodlarını içerir.

2.1.3. Memenin Embriyolojisi Histolojisi ve Fizyolojisi

Embriyonel hayatta fetal gelişiminin beşinci haftasında ektodermden olgunlaşan ikinci ventral banttan beliren aksilladan uyluk proksimali medialine kadar iki taraflı bir kalınlaşma meydana gelir. Bu kalınlaşmalar potansiyel meme dokusunu temsil eden meme çıkıntıları ve süt kanallarını içerir. Ektoderm 15-20 adet dal şeklinde mezenkim içine ilerleyerek meme dokusunu oluşturur. Gebelikte son trimestırda bu kanallar açılarak bezin başlangıç noktasındaki epidermis içine laktiferöz tübüllerin açıldığı meme çukurunu oluşturur (16). Areola altındaki sirküler ve radial kaslar belirip bu yapının hemen üzerinde ektodermin proliferasyonu ile areola kalınlaşır, Montgomery bezleri oluşur. Ergenliğe kadar meme anatomisi neredeyse doğumdaki ile aynı olarak kalır. Puberteyle birlikte duktuslar alveolar form halini alır ve alveolar form içerisinde salgı hücreleri ortaya çıkar. Meme aslında modifiye bir apokrin ter bezine benzetilebilir. Sekretuar fizyolojisi ter bezleri ile benzerdir (17).

2.1.4. Meme Kanserinin Epidemiyolojisi

Meme kanseri tüm dünyada kadınlar arasında en sık görülen kanser türüdür. Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) 2020 verilerine bakıldığında meme kanseri dünyada en sık yeni tanı alan kanser türüdür. Kadınlarda kansere bağlı ölümlerde ilk sırada yer almaktadır (18). GLOBOCAN 2020 ve Türkiye Birleşik Veri Tabanı'nın 2017 yılında yayınlanan verilerine göre meme kanseri kadınlarda % 23,9 oranıyla en sık tanı alan kanserdir. Türkiye'de kanser tanısı alan her dört kadından biri meme kanseridir. Bunların büyük çoğu erken evrede tanı almaktadır. Ancak yaklaşık % 11' i metastatik hastalık aşamasında başvuruda bulunmaktadır. Gelişmişlik düzeyi yüksek olan ülkelerde insidansın daha yüksek olduğu görülürken, henüz gelişmekte olan ülkelere ise gelişmiş ülkelere oranla mortalitenin daha yüksek olduğu görülmektedir. Bunun nedeni gelişmiş ülkelerdeki risk faktörlerine maruziyetin yüksek oluşu, tarama imkanlarının fazla ve ulaşılabilirliğinin yüksek olmasıdır. Buna ek olarak doğum yaşı, vücut yağ oranı, yeme

alışkanlıkları, üreme ve emzirme alışkanlıkları gibi farklılıklar uluslararası değişkenliklerin sebebi olarak görülmektedir. Mortalite oranı ise yıllara göre bakıldığında gelişmiş olan ülkelerde düşmektedir (19). Tarama programları ve adjuvan tedavideki gelişmeler bu iyileşmenin nedeni olduğu tahmin edilmektedir (20).

2.1.5. Meme Kanseri Risk Faktörleri

Meme kanserinin risk faktörleri yaş, cinsiyet, etnik köken, ailesel-genetik faktörler, reproduktif faktörler, yaşam tarzı ve diğer faktörler olarak belli başlıklara ayrılabilir.

Yaş: Meme kanseri görülme sıklığı yaşla artmaktadır. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) verilerine göre bir kadının; doğumdan 49 yaşına kadar % 2, 50-59 yaş arasında % 2,38, 60-69 yaş arasında % 3,5, 70 yaşından sonra % 6,7 olmak üzere tüm hayatı boyunca % 12,4 meme kanserine olma riski vardır (21).

Cinsiyet: Kadın cinsiyette olmak meme kanseri riskini arttıran en önemli faktördür. Erkek/kadın oranı 1/100 dür (21).

Etnik köken: Beyaz ırktan gelenlerde siyah ırktan gelenlere göre daha fazla meme kanserine yakalanma olasılığı vardır. Yine SEER'in verilerine bakıldığında siyah ırktan gelenlerde hastaneye başvuru anında meme kanserinin lokal ileri veya metastatik olma oranı daha fazladır (22).

Vücut kitle indeksi: Perimenapozal dönemde kilo alan ve vücut kitle indeksi fazla olan kadınlarda meme kanseri riskinin artmaktadır. Bu ilişki periferik yağ dokusunda östrojen öncüllerinin östrojene dönüşümüyle ve östrojen maruziyetinin artışı ile açıklanmaktadır (23).

Östrojen maruziyeti: Menapoz öncesi ve menopoz sonrası dönemde östrojen maruziyetinin yüksek olması meme kanseri için artmış risk demektir (23).

Meme yoğunluğu: Meme yoğunluğu % 75 veya % 75 den fazla olan kadınlarda, meme yoğunluğu daha az olan aynı yaştaki kadınlarla kıyaslandığında meme kanseri riski dört beş kat yüksek olduğu görülmüştür. Buna rağmen bu çalışmada meme yoğunluğunun meme kanseri mortalitesine bir etkisinin olmadığı görülmüştür (24).

Kemik mineral dansitesi: Kemik mineral yoğunluğu yüksek olması vücutta artmış östrojen miktarı ve maruziyetiyle ilişkili olup pek çok çalışmada kadınlardaki kemik mineral dansitesinin artmasının meme kanseri riskini arttırdığı gösterilmiştir (25).

Androjenler: Yüksek testosteron seviyesi menapoz öncesi ve menapoz sonrası dönemde meme kanseri riskinde artışa neden olmaktadır. Yapılan çalışmalar sonucunda androjen seviyelerinin yüksek olması özellikle hormon reseptörü pozitif meme kanserleri için riski arttırmaktadır (26).

IGF-1 (İnsilün benzeri büyüme faktörü 1): Meme kanseri ile diabetes mellitus arasında net bir ilişki olmasa da yapılan bazı çalışmalarda IGF-1 artışıyla meme kanseri arasında ilişki olduğu açıklanmıştır (26).

Menarş-Menapoz: Erken menarş geç manapoz meme kanseri riskini arttırmaktadır. Yapılan çalışmada menarştaki her bir yıl gecikme için meme kanseri riskinin % 5 oranında azalttığı menapozdaki her bir yıl gecikmenin ise meme kanseri riskini % 1 oranında artırdığı tespit edilmiştir (27).

İlk doğum yaşı: İleri yaşta meydana gelen gebeliklerde erken yaşta meydana gelen gebeliklere göre meme kanseri riski daha artmıştır. Gebelik ve laktasyondaki hücrel farklılaşmanın meme kanserinden koruyucu etkisi olduğu düşünülmektedir (28).

Alkol: Yine pek çok çalışmada alkol kullanımının meme kanseri riskini arttırdığı ispatlanmıştır. Günde 5-9,9 gr/gün alkol kullanımı meme kanseri riskini % 10 oranında arttırmaktadır (29).

Genetik: Aile bireyleri içerisinde meme kanseri öyküsü olması riski arttırmaktadır. Bu risk yakınlık derecesi ve sayısıyla artmaktadır. Meme kanseri tanısı almış hastaların % 15'inde aile bireylerinde meme kanseri olduğu görülmüştür. BRCA-1 (Breast Cancer 1 tümör supressör gen) ve BRCA-2 (Breast Cancer 2 tümör supressör gen) genlerindeki mutasyon olması meme kanseri riskini arttırmaktadır. BRCA-1 mutasyonu olanlarda meme kanseri riski % 45 iken BRCA-2 mutasyonu olanlarda bu oran % 35'tir. Her 2 gende de mutasyon var olması durumundaysa meme kanseri riski % 50-70'lere kadar çıkmaktadır (30).

2.1.6. Meme Kanseri Tanı ve Tarama Yöntemleri

Tarama yöntemlerinden en kolayı kendi kendine meme muayenesi ve klinik meme muayenesidir. Ülkemiz tarama programı kapsamında 20 yaş üstü kadınlara her ay kendi kendine meme muayenesi önerilmektedir.

Hem tarama programının hem de erken tanının en önemli basamağı ise mamografi (MMG) olup ülkemizde 40-69 yaş arası kadınlara iki yılda bir KETEM (Kanser Erken Teşhis ve Tarama ve Eğitim Merkezi) tarafından uygulanmaktadır. Mediolateralaroblik ve kraniokaudal olarak 2 düzlemde çekilir. Mamografi sonuçları BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data Systems) kullanılarak yorumlanır. Bu sistem klinisyene hem takip açısından hem de yönlendirme açısından avantaj sağlamaktadır.

Ultrasonografi (USG) meme yapısı itibari ile mamografinin yetersiz kaldığı alanlarda, kistik-solid ayrımının yapılmasında, aksiller lenf nodu varlığının değerlendirilmesinde, gebelik döneminde ve biyopsi yapılırken sıklıkla kullanılan yöntemdir. Fakat USG değerlendiren kişi bağımlı olması nedeniyle kısıtlayıcı bir görüntüleme yöntemidir.

Özellikle yüksek risk altındaki kadınlarda manyetik rezonans görüntülemenin (MRG) tarama programlarına konulması önerilmektedir. Mamografi ve USG'nin yetersiz kaldığı, geçirilmiş operasyonu olanlarda, gebelerde, meme implantı olan hastalarda kullanılabilmektedir. Manyetik rezonans görüntülemenin olumsuz yönleriye pahalı oluşu ve yalancı pozitifliğinin yüksek oluşudur. Tanı alan hastalarda metastaz taraması amacıyla direk grafi, bilgisayarlı tomografi ve pozitron emisyon bilgisayarlı tomografi (PET-BT) kullanılabilmektedir.

Tablo 2.1. BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data Systems) sınıflaması

Kategori 0	Ek tetkik istenmelidir
Kategori 1	Negatif
Kategori 2	İyi huylu bulgular
Kategori 3	Muhtemelen iyi huylu bulgular-Kısa aralıklarla takip önerilir
Kategori 4	Şüpheli bulgular-Biyopsi yapılması önerilir
Kategori 5	Büyük bir olasılıkla kanser olabilir-gerekli önlemler alınmalıdır
Kategori 6	Biyopsi ile malign tanısı kesinleşmiş

Bu tabloya göre;

BI-RADS-0 lezyonlarda hastadan ek tetkik istenmelidir. Mamaografi anlamı yoktur. Önceki tetkikler ile karşılaştırılması sonucunda lezyon açısından takip kararı alınabilir.

BI-RADS-1 ve 2 lezyonlar malignite riski taşımazlar. Düzenli aralıklarla kontrol ve mamografi çekilebilir.

BI-RADS-3 lezyonlarda klinik değerlendirmeye biyopsi yapılabilir. Takip esnasında progresyon gösteren lezyon varsa mutlaka biyopsi yapılmalıdır çünkü BI-RADS 3 lezyonlarda % 2 civarında malignite riski vardır.

BI-RADS-4 lezyonlarda % 2 ile % 95 oranında malignite ihtimali vardır.

BI-RADS-5 lezyonlarda % 95'in de üzerinde malignite ihtimali vardır.

BI-RADS 4 ve 5 lezyonlarda kesinlikle biyopsi yapılmalıdır. Klinik şüphe mevcutsa görüntüleme kategorilerine bakılmadan biyopsi yapılabilir.

BI-RADS 6 lezyonlar ise biyopsi ile malign tanısı kesinleşmiş hastalardır (31).

2.1.7. Meme Kanserinin Sınıflaması ve Evrelemesi

Meme ve aksiller bölgeye fizik muayene ve görüntüleme yöntemleri kullanılarak klinik evreleme yapılır.

Klinik evrelemeye ek olarak, çıkarılan meme dokusu ve aksilla lenf nodlarının patolojik incelemesi sonucu yapılan evreleme ise patolojik evreleme olarak adlandırılır. Operasyondan sonra hastanın patolojik evresi, klinik evresinden farklı olabilir, bu durumda hastanın evresi güncellenmiş olur.

2.1.7.1. Patolojik Sınıflama

Meme kanseri non-invaziv ve invaziv olarak 2 grupta sınıflandırılır.

2.1.7.1.1. Non-invaziv Meme Kanseri

Non-invaziv meme kanserinde tümör hücreleri bazal membranı aşmamış, duktus veya lobüllerin doğal sınırlarını aşmamıştır. Bu sebeple “karsinoma in situ” olarak da isimlendirilir. Bazal membranı aşmadıkları için metastaz yapmadıkları kabul edilir.

Bunlar; 1- Duktal karsinoma insitu (DCIS) ve 2- Lobüler karsinoma insitu (LCIS) olarak ikiye ayrılırlar.

a)Duktal karsinoma insitu (DCIS): Duktuslarda oluşup, duktus boyunca yayılım gösteren ve bazal membranı aşmayan memenin primer malign tümörleridir. Meme

kanserleri içerisinde % 0,8-5 oranında görülmektedir. Tarama testi olarak mamografi kullanılarak asemptomatik olgularda saptanan Duktal Karsinoma İnsitu (DCIS) insidansı artmıştır. DCIS'ların % 30'u multisentrik olup % 60'tan fazlası memede yaygın lezyonlar olarak görülür. Çoğunlukla 50-60 yaşlarda görülür. Tümöral epitel hücrelerindeki farklılıklara göre alt gruplara ayrılır. Bunlar kribriform, papiller, komedo, solid ve mikropapiller olmak üzere gruplara ayrılır. Bu alt tipler içinde en malign alt tip komedokarsinomdur ve lezyon içinde mikrokalsifikasyon daha sık görülür. Komedo alt grubunun spesifik özelliği, yaygın santral nekrozlu geniş alanlar içeren yüksek nükleer gradeli hücrelerden oluşmasıdır. Radyolojik görüntülemelerde saptanmaları invaziv karsinoma göre çok daha zordur. Günümüzde yeni tanı alan meme kanserlerinin 1/4 ünü DCIS olguları oluşturmaktadır. DCIS olguları genellikle asemptomatiktir ve fizik muayene ile kitle saptanmaz. Genelde mamografide kendine özgü mikrokalsifikasyonlarla tanınır. USG'de de saptanabilir fakat duyarlılığı mamografiden daha düşüktür. DCIS için meme MRG'nin tanısal duyarlılığı isen % 73-100 olarak belirtilmiştir (32).

b) Lobüler karsinoma insitu (LCIS): Lobüler atipik hücrelerle karakterize olan karsinomdur. DCIS olduğu gibi mamografide mikrokalsifikasyonlar görülmez. Meme de fark edilen kitleler için yapılan biyopsilerde rastlanısal olarak görülürler. Memenin malign lezyonları içinde % 1-6 oranında görülür. Genelde bilateral ve multifokal olarak görülür. Premenopozal dönemde daha fazla görülür. İnvazivkarsinom görülme oranı % 20'dir ve 15 ile 20 yıl sonra bile ortaya çıkabilir. Lobüler karsinoma insitu (LCIS) saptanan hastalarda ilerleyen yıllarda infiltratiflobüler ve infiltratifduktal karsinom görülme riski normal popülasyondan 9 kat daha fazladır (33).

2.1.7.1.2 İnvaziv Meme Kanseri

İnvaziv karsinomlarda kendi arasında morfolojik yapılarına göre birbirinden farklı fenotipik özelliklere sahiptir. Günümüzdeki histopatolojik sınıflamalar spesifik histolojik özelliklere göre tanımlanmış olup özel meme kanseri tiplerini içerir. Footo ve Stewart invaziv meme kanseri için şu sınıflamayı önermişlerdir (34).

1. Duktal karsinom; terminal dukto lobuler segmentte bazal tabakayı aştığında invaziv karsinom olarak adlandırılır. Stromal ve epitelyal bileşenleri vardır. Meme

kanserlerinin % 65- 70'inden daha fazlası invaziv duktal karsinomdur. Prognozu en kötü seyreden meme kanser tipidir. Tümör büyüklüğü artıkça vasküler yayılım ve metastaz ihtimali artar. Histolojik derecelendirmede modifiye Bloom-Richardson sistemi kullanılmaktadır. Modifiye Bloom-Richardson sisteminde tubül oluşum yüzdesi, nükleer pleomorfizm ve mitoz sayısına bakılmaktadır.

2. İnvaziv lobüler karsinom; meme malignitelerinin %10'dan daha az olmasına rağmen invaziv duktal karsinomdan sonraki en sık görülen meme karsinomudur. Bir memede invaziv lobüler karsinom varsa diğer meme için de malignite gelişme riski artmıştır.

3. Meduller karsinom; tüm meme kanserleri arasında % 4 oranında görülmektedir. Genellikle premenapozal dönemdeki kadınlarda görülür. USG'de düzgün sınırlı, genellikle lobüle konturlu, heterojen yapıda görülür. Kesin tanı için histopatolojik inceleme yapılmalıdır. Östrojen, progesteron reseptörü negatiftir. Genellikle Her-2/neu ekspresyonu gözlenmez. Bilateral olma eğilimi gösterirler (35).

4. Müsinöz (kolloidal) karsinom; tüm meme karsinomlarının içerisinde ortalama % 2 civarında izlenir. Genellikle yaşlı popülasyonda görülür. Beş yıllık sağkalım % 70 civarındadır. Büyük kitleler halinde görülüp mikroskopisinde müsin birikimleri görülür. Genelde östrojen, progesteron reseptörü pozitif ve Her-2/neu ekspresyonu gözlenmez.

5. Papiller karsinomlar; tüm meme karsinomları içerisinde ortalama % 2 civarında gözlenir. Daha çok yedinci dekad ve üzeri kişilerde görülür. Memede küçük kitle oluşumu vardır, lenfatik metastaz nadir olarak görülür.

6. Tubuler karsinom; meme karsinomları içerisinde ortalama % 2 civarında gözlenir. Uzak metastaz nadirdir.

7. Meme başının Paget hastalığı; areolanın epidermis hücrelerinden gelişen farklı özel bir durumdur. Meme derisinde ülserli, eritemli ve ödemle birlikte seyreder. Meme başında iyileşmeyen yara şikayeti mevcuttur. Tanı için meme başından alınan derin kama biyopsiler ya da meme başından alınan sürüntü yardımcı olur. Mikroskopik olarak epitelde geniş soluk ve boşluklu hücrelerin varlığıyla tanı konulur. Sıklıkla DCIS eşlik eder. Tutulum genişliğine göre segmental ya da total mastektomi yapılır (15).

2.1.7.2. Moleküler Sınıflama

Meme kanserleri immünohistokimyasal yöntemler ile 4 ana başlıkta ve öncelikli olarak östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR), human epidermal growth factor receptor-2 (HER-2) gen amplifikasyonu ve Ki-67 pozitifliği ölçülerek sınıflandırılmaktadır. Luminal A ve Luminal B grupları hormon pozitif gruplar olup östrojen pozitifliğine genelde progesteron pozitifliği de eşlik etmektedir. Eğer bunlara ek HER-2 pozitifliği var ve Ki-67 değeri yüksek ise Luminal B, HER-2 negatif ve Ki-67 değeri düşükse Luminal A grubuna dahil olur. Tüm meme kansinomlarının % 60'ı Luminal A, % 20'si Luminal B alt grubuna dahildir. Luminal A grubu hormono tedavisine en iyi yanıtı verir ve iyi prognozludur. Luminal B grubunun ise hormon tedaviye yanıtı Luminal A' ya göre daha az olup kemoterapi yanıtları iyidir. Hormon reseptörleri negatif olup HER-2 pozitifliği olanlar, HER-2 pozitif grup olarak adlandırılırlar kötü prognozludur. Hastaların % 10'u bu gruptadır. HER-2 pozitif olması tek başına kötü prognoz göstergesidir. Hormonoterapilere yanıtsız olup erken dönemde nükslerle karakterizedirler. Hem HER-2 negatifliği hem de hormon reseptörleri negatif olan grupsa triple negatif grup olarak isimlendirilir. Bu grupta genelde Ki-67 yüksek olup en agresif ve en kötü prognozlu gruptur. Hastaların yaklaşık % 10'u bu gruptadır. Erken dönem nüksler, uzak metastazlar bu grupta siktir. Kemoterapiye iyi yanıt alınmaktadır (36).

2.1.8. Meme Kanserinde Evreleme

Meme kanserinde evreleme yapılmadan hastaların mamografisi ve meme USG'si olması gereklidir. Metastaz riski az olduğundan erken evre meme kanseri tanı alanlara ek tetkik istenmeyebilir. Lokal ileri evre meme kanseri düşündüren bulgular varsa (tümör boyutu büyükse, inflamatuvar değişiklikler varsa, palpabl lenf nodu saptandıysa) evreleme için hızlı davranılmalıdır. Kemik metastazı için tüm vücut kemik sintigrafisi, diğer organ metastazları açısından bilgisayarlı tomografi (BT) çekilebilir. Günümüzde daha çok PET-BT görüntüleme ile tarama yapılmaktadır. Evrelemede sık kullanılan sistem, American Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafından oluşturulan TNM evreleme sistemidir. TNM evreleme sistemi tümör boyutu ve invazyon derinliği (T), bölgesel lenf nodu durumu (N) ve uzak metastaz (M) bileşenlerinden meydana gelir. Bu

sisteme göre hasta klinik olarak evrenilirse “cTNM”, patolojik olarak evrenilirse “pTNM” olarak ifade edilir. Ayrıca neoadjuvan kemoterapi sonrası evreleme içinde klinik evre için “ycTNM”, patolojik evre için “ypTNM” ifadeleri kullanılır.

Tablo 2.2. TNM evreleme sistemi (37)

Tümör Evresi (T)	
TX	Primer tümör değerdendirilemiyor
T0	Primer tümör bulgusu yok
Tis	DKIS yada meme başının DKIS ile ilişkili Paget Hastalığı
T1	Tümörün en büyük çapı ≤ 20 mm T1a: Tümörün en büyük çapı >1 mm ≤ 5 mm T1b: Tümörün en büyük çapı < 5 mm ≤ 10 mm T1c: Tümörün en büyük çapı < 10 mm ≤ 20 mm
T2	Tümör çapı ≤ 20 mm, ≤ 50 mm
T3	Tümör çapı ≤ 50 mm
T4	Göğüs Duvarı ve/veya cilt (ülserasyon veya nodülleri) tutulumu* T4a: Göğüs duvarı tutulumu T4b: Ciltte Ülserasyon, satellit Nodüller veya ödem mevcut (“peau d orange” dahil) T4c: T4a+T4b T4d: İnflamatuvar meme karsinomu
Lenf Nodu Evresi (N)	
Nx	Bölgesel lenf nodları değerdendirilemiyor (önceden çıkarılmış ya da fizik muayene bilgisi yok)
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Aksiller lenf nod(lar) metastazı var cN1mi-Mikrometastaz var ($>0,2$ mm $<2,0$ mm)
N2	Klinik olarak fiks veya konglomere aksiller lenf nodu metastazı veya ipsilateral internal mammarian lenf nodlarında klinik olarak metastaz var. N2a: Birbirine veya diğer yapılar fiks, konglomere veya yapışık aksiller lenf nodu metastazı var. N2b: Klinik olarak sadece ipsilateral internal mammarian lenf nodlarında metastaz var.
N3	İnfraklavikular lenf nod(lar)’a metastaz veya klinik olarak aksiller lenf nodu metastazı ile birlikte ipsilateral internal mammarian nod(lar)’da klinik olarak saptanmış metastaz veya aksiller veya supraklavikular nod(lar)’a metastaz N3a: ipsilateral infraklavikular lenf nod(lar)’a metastaz N3b: ipsilateral internal mammarian ve aksiller lenf nod(lar)a metastaz N3c: ipsilateral supraklavikular nod(lar)’a metastaz
Uzak Metastaz	
M0	Uzak metastazın klinik veya radyolojik kanıtı yok
cM0 (i+)	Sadece kan dolaşımı, kemik iliği veya bölgesel olmayan lenf nodlarında $0,2$ mm’den daha büyük olmayan moleküler depozitler veya mikroskopik tümör hücreleri var
M1	Klinik ve radyolojik yöntemlerle belirlenmiş uzak metastazlar var

Klinik prognostik evreleme ise yine opere olmamış meme kanserli hastalara uygulanır. Klinik prognostik evreleme TNM evreleme bilgisine ek olarak histolojik grade, HER-2, östrojen ve progesteron reseptör bilgisini de kullanarak evrelemeyi sağlar.

Tablo 2.3. Klinik prognostik evreleme (37)

		ER+/PR+ HER2+	ER+/PR+ HER2-	ER+/PR- HER2+	ER-/PR+ HER2+	ER-/PR- HER2+	ER+/PR- HER2-	ER-/PR+ HER2-	ER-/PR- HER2-
T1SN0M0 G1-3		0	0	0	0	0	0	0	0
T1N0M0 T0N1miM0 T1N1miM0	G1	E1A	E1A	E1A	E1A	E1A	E1A	E1A	E1B
	G2	E1A	E1A	E1A	E1A	E1A	E1A	E1A	E1B
	G3	E1A	E1A	E1A	E1A	E1A	E1A	E1B	E1B
T0N1M0 T1N1M0 T2N0M0	G1	E1B	E1B	E2A	E2A	E2A	E2A	E2A	E2A
	G2	E1B	E1B	E2A	E2A	E2A	E2A	E2A	E2B
	G3	E1B	E2A	E2A	E2A	E2A	E2B	E2B	E2B
T2N1M0 T3N0M0	G1	E1B	E2A	E2A	E2A	E2B	E2B	E2B	E2B
	G2	E1B	E2A	E2A	E2A	E2B	E2B	E2B	E3B
	G3	E1B	E2B	E2B	E2B	E2B	E3A	E3A	E3B
T0N2M0 T1N2M0 T2N2M0 T3N1M0 T3N2M0	G1	E2A	E2A	E3A	E3A	E3A	E3A	E3A	E3B
	G2	E2A	E2A	E3A	E3A	E3A	E3A	E3A	E3B
	G3	E2B	E3A	E3A	E3A	E3A	E3B	E3B	E3C
T4N0M0 T4N1M0 T4N2M0 T1-4N3M0	G1	E3A	E3B	E3B	E3B	E3B	E3B	E3B	E3C
	G2	E3A	E3B	E3B	E3B	E3B	E3B	E3B	E3C
	G3	E3B	E3B	E3B	E3B	E3B	E3C	E3C	E3C
T1-4N1-3M1		E4	E4	E4	E4	E4	E4	E4	E4

2.1.9. Meme Kanseri Tedavisi

Cerrahi tedavi erken evre meme kanserlerinde özellikle evre 1A, 1B, 2A ve bazı evre 2B (T2N1) tümörlerde uygulanır. Tümörün büyüklük ve lokaizasyonuna göre MKC veya mastektomi yapılabilir. Postoperatif patolojik evreleme sonrasında adjuvan KT seçeneği değerlendirilir. MKC yapılmış hastalara postoperatif RT uygulanmalıdır (38).

Lokal ileri evre meme kansinomu hastalarda evre 3A, 3B, 3C ve bazı evre 2B (T3N0) tümörlerin tedavisi planlanırken (opere edilebilir evre 2B tümörler hariç) preoperatif tedavi yöntemleri öncelikle düşünölmelidir (39).

Neo-adjuvan Kemoterapi (NAKT) ile hastalarda opere edilebilen tümörlerde MKC gibi daha minör cerrahi yaklaşımlara fırsat tanıyabilir, operabl olmayan tümörleri opere edilebilir hale çevirebilir, Triple Negatif ve HER-2 pozitifliği olan kötü prognozlu tümörlerde tedaviye yanıt olup olmadığına ve mastektomi isteyenlerde ise en uygun rekonstrüksiyon planı için zaman kazanımı sağlayabilir (40).

2.1.9.1. Cerrahi Yöntemler

Meme koruyucu cerrahi; lumpektomi ve kadranektomi olarak yapılabilir. Deri koruyucu mastektomi, meme başı koruyucu mastektomi, simple (total) mastektomi, genişletilmiş mastektomi, radikal mastektomi, modifiye radikal mastektomi (MRM) yapılabilir ayrıca aksillanın değeriendirilmesi ve lenf nodu cerrahisi; Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi (SLNB), Aksiller Lenf Nodu Diseksiyonu (ALND) olarak yapılabilir.

Lumpektomi: Meme kanseri, çevresindeki sağlam meme dokusu ile cerrahi sınır en az 2 mm olacak şekilde çıkarılır. Cilt çıkarılmaz ancak biyopsi yapılmış alan ve buna ait skar varsa çıkarılır.

Kadranektomi: Tümörün bulunduğı kadran, üzerindeki cilt ve arkasındaki fasya ile birlikte çıkarılır. Segmental mastektomi ve parsiyel mastektomi olarak da adlandırılır.

Cilt koruyucu mastektomi: Areola kenarından yapılan circular insizyonla tüm meme dokusu ve areola kompleksi birlikte çıkarılır. Simple mastektomide olduğu gibi tüm meme dokusu çıkarılır. Areola korunarak da areola koruyucu cerrahi yapılabilir.

Simple (total) mastektomi: 15-20 cm'lik yatay veya dikey eliptik bir insizyon ile tüm meme dokusu areola dahil üzerindeki cilt ile çıkarılır.

Radikal mastektomi: Günümüzde modifiye radikal mastektomi ile radikal mastektominin etkisinin aynı olduğu saptanmıştır. Nadiren de olsa halen pektoral kaslara invazyon gösteren büyük tümörlerde radikal mastektomi yapılır. Radikal mastektomide tüm meme dokusu ve üzerindeki cilt, pektoralis majör ve minör kasları ve buna ek olarak level 1, level 2, level 3 lenf nodları ile çıkarılır.

Modifiye radikal mastektomi: Tüm meme dokusu ve üzerindeki cilt level 1 ve level 2 lenf nodları ile birlikte çıkarılır. Modifiye radikal mastektominin Patey (pectoralis minör ve level 3 diseksiyon), Scanlon (pectoralis minör kasının başı kesilir ve level 3 lenf nodları çıkarılır), Auchinclose (pectoralis minör kesilmeden level 3 lenf nodları çıkarılır) olmak üzere 3 önemli modifikasyonu mevcuttur.

2.1.10. Aksilla Cerrahisi

Meme kanserinin ile aksiller lenf nodları arasındaki ilişki 16. yüzyıldan beri bilinmektedir (41).

Radikal aksiller diseksiyonun uzun dönem surveye bir faydası olmadığı ve postoperatif komplikasyonlara neden olduğundan evreleme amaçlı SLND ve sonrasında adjuvan sistemik tedaviler uygulanmaktadır (42).

2.1.10.1. Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi (SLNB)

Primer tümörden lenfatik yolla aksillaya gelen ilk lenf nodlarına sentinel (nöbetçi, bekçi) lenf nodu denir. Tümörün aksiller lenf nodlarına ulaşması için öncelikle sentinel lenf nodlarına ulaşması gerekir. SLN’de tümör tutulumu yoksa aksilladaki diğer lenf nodlarında yayılım olmadığı kabul edilir (43). Aksiller lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda SLNB’nin aksiller lenf nodu diseksiyonu ile eş değer olduğu gösterilmiştir. Cabanas 1977 yılında sentinel lenf nodlarını penis kanserinde mavi boya (metilen/izosulfan blue) ile yapmıştır (44). Morton 1992’de malign melanomlarda, 1993’de Giuliano da erken evre meme kanserli hastalarda SLN tespiti ile çalışmalarda bulunmuşlardır. 3-5 ml mavi boya operasyon esnasında tümör etrafına, subareolar veya daha önce eksizyon uygulanmış hastalarda kavite duvarlarına enjekte edilir. Lenfatik damarlar mavi boyayı ilk yayılacağı sentinel lenf nodlarına aşır. Sentinel bölgede hem mavi boya ile boyanmış hem de mavi boya ile boyanmamış ancak şüpheli ve palpabl lenf nodları da çıkarılır. Çıkarılan bu lenf nodları operasyon esnasında frozen olarak patolojiye gönderilir. Eğer sentinel lenf nodları metastatik olarak görülürse ALND yapılır (45). Ancak son yapılan çalışmalarda postoperatif RT etkinliği gösterilmesi ile pozitif lenf nodu ≤ 2 ise aksiller diseksiyon yapılmayabilir.

2.1.10.2. Aksiller Lenf Nodu Disseksiyonu (ALND)

Modifiye radikal mastekominin parçası olarak yapılan insizyondan ya da MKC esnasında başka bir insizyonla yapılabilir. ALND' da 10 ile 40 arası lenf nodu çıkarılır. Geride kanser dokusu bırakılmamak şartıyla on kadar lenf nodu eksize edilmesi cerrahi evreleme ve örnekleme için yeterli kabul edilir. Günümüzdeki çalışmalarda geniş lenfatik disseksiyonun surveye etkisinin olmadığı ortaya çıkmıştır (46). Bu sonuçlarla beraber ALND'de rutin olarak level 1-2 lenf nodları diseke edilmektedir. Level 3 disseksiyon yapmak için pektoralis minör kasının kesilmesi disseksiyonu kolaylaştırır. Aksiller lenf nodlarının bütün halinde disseksiyonu önemlidir. Bazı hastalarda pektoralis minör kesilmeden de ekartasyon sayesinde level 3 palpabl lenf nodları diseke edilebilmektedir. Aksiller lenf nodu disseksiyon sırasında 4 önemli yapının korunması gereklidir; aksiller ven, Nervus Thoracicus Longus, Nervus Thoracodorsalis ve Nervus İnterkostobrakialisdir.

2.1.10.3. Aksiller Disseksiyon Komplikasyonları

- 1. Nörovasküler injury:** Nörovasküler injury den kaçınmak için operasyon esnasında bütün yapıları net olarak görmek gerekir (47).
- 2. Seroma:** Aksiller disseksiyon yapılan hastalarda en sık gelişen komplikasyondur. Buna engel olmak için operasyon esnasında drenler kullanılabilir. Drenler çıkarıldıktan sonra da seroma gelişebilir bu durumda ise seroma perkütan drenaj ile aspire edilmelidir (48, 49).
- 3.Hematom:** Hematom oluşmaması için yapılacak en önemli tedbir ciddi bir hemostaz yapılmasıdır.
- 4.Yara yeri enfeksiyonu:** Temiz cerrahi grubunda değerlendirilen meme kanseri cerrahisi postoperatif yara yeri enfeksiyon oranları oldukça düşüktür (50).
- 5.Hareket kısıtlılığı ve kronik ağrı:** Hastaların çoğunda postoperatif hareket kısıtlılığı ve nöropatik ağrılar olabilmektedir (50,51).
- 6.Lenfödem:** Aksiller disseksiyon ve postoperatif RT ile lenfödem görülebilmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırma için Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 07.06.2023 tarihli 2023/145 protokol numaralı etik kurul onayı alınmıştır. Araştırmaya; Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Genel Cerrahi Kliniğine meme kanseri tanısı ile başvuran ya da kliniğimizce meme kanseri tanısı konulan 175 hastanın tanı, tedavi ve klinik sonuçları karşılaştırılmaktadır. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'na ait arşivdeki ve hastane veri tabanındaki hastaların kayıtlı verileri retrospektif olarak incelendi. Süre; 24.08.2020 ile 30.12.2022 tarihleri arasında hastanemizde meme kanseri tanısı ile opere olan hastaları kapsayacak şekilde belirlendi. Bu dönemdeki; yaş, ek hastalık varlığı, aile öyküsü, sigara kullanımı, histolojik grade, tümör boyutu, tümör tipi, tümör evresi, uzak metastaz varlığı, neoadjuvan tedavi alma durumu, USG bulguları, MMG bulguları, MRG bulguları Ki-67 proliferasyon indeksi, ER reseptör durumu, PR reseptör durumu, HER-2 pozitifliği, tümör marker pozitifliği, aksilladaki metastatik lenf bezi durumu gibi parametreler kıyaslandı.

3.1. İstatistiksel Yöntem

Veriler, IBM SPSS.24 (IBM Inc., Chicago, IL, ABD) programına aktarılarak istatistiksel analizlerle değerlendirildi. İstatistiksel analizlere geçmeden önce veri giriş hatasının olmaması ve parametrelerin beklenen aralıkta olup olmadığı ile ilgili kontroller yapıldı. Sürekli değişkenlerin tanımlayıcı istatistiklerin de medyan, ortalama ve standart sapma değerleri; kategorik değişkenlerin tanımlanmasında ise kişi sayısı (n) ve yüzde (%) değerleri verildi. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Ki kare test analizi ile incelendi. Sürekli değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro Wilk's normallik testi ile varyans homojenliği ise Levene's testi ile kontrol edildi. İki düzeyli karşılaştırmalar normal dağılım görülmeyen durumlarda bağımsız örneklem medyan testi ve Mann Whitney-U testi ile yapıldı. Normal dağılım gözlenen iki düzeyli kıyaslamalarda ise T testi kullanıldı. Bütün analizlerde anlamlılık düzeyi olarak $p < 0,05$ değeri kabul edildi.

3.2. Cerrahi teknik

Genel anestezi indüksiyonundan sonra, 5 cc % 1'lik steril ampul halinde izosulfan mavisi periareolar dört kadrana subdermal olarak enjekte edildi. Boya enjeksiyonu sonrası memeye 10-15 dakika elle masaj yapıldı. Ön aksiller çizgiye paralel oval kesi ile SLNB işlemi gerçekleştirildi. Ameliyat esnasında çıkarılan en az 2 adet ortalama 5 adet SLN frozen patolojik incelemeye gönderildi. Neoadjuvan kt alan hastalarda 1 adet malign lenf nodu olması durumunda bile ALND yapıldı. Neoadjuvan kt almayan hastalarda 2-3 adet malign lenf nodu olsa dahi postoperatif adjuvan kt almak üzere simple mastektomi yapıldı. Schwartz principles of surgery literatürüne uyumlu olarak SLNB yapıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya Gaziantep ili tıp fakültesi hastanesi genel cerrahi bölümü kliniğinden toplamda 175 hasta dahil edildi.

Hastaların ortalama yaşı $52,26 \pm 11,59$ en küçüğü 27, en büyüğü ise 87 yaşında idi.

Tablo 4.1. Meme kanserli hastaların ek hastalıklar dağılımı

Ek Hastalık	n	%
Var	89	50,9
Yok	86	49,1
Hastalık Tipleri		
Hipertansiyon	11	6,3
Diabet mellitus	10	5,7
Guatr	11	6,3
Astım	10	5,7
Kroner arter hastalığı	3	1,7
Kronik obstruktif akciğer hastalığı	1	0,6
Romatolojik hastalık	2	1,1
Nörolojik hastalık	7	4,0
Kalp kapak hastalığı	2	1,1
Psikiyatrik hastalık	1	0,6
Kronik böbrek yetmezliği	1	0,6
Multipl hastalık	20	11,4
Hipertansiyon + diabet mellitus	10	5,7

Hastaların 89'unda (% 50,9) eşlik eden en az bir ek hastalık görüldü. Bu hastaların % 6,3'ünde hipertansiyon, % 6,3'ünde guatr, % 5,7'sinde diabet mellitus, % 5,7'sinde astım, % 11,4 ünde hipertansiyon + diabet mellitus ve % 11,4'ünde de multiple hastalık bulunmaktaydı.

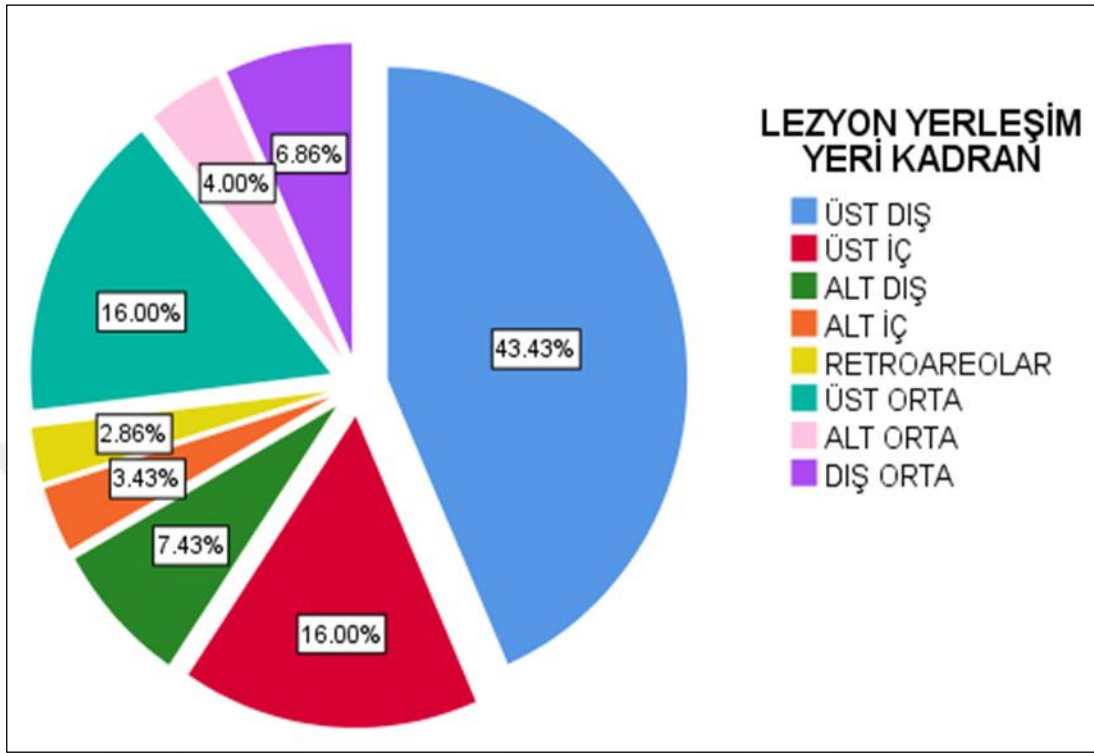
Tablo 4.2. Sigara kullanan ve aile öyküsü olan hastalar

	n	%
Sigara Kullanan	38	21,7
Aile Öyküsü Olan	10	5,7

Çalışmaya dahil olan 175 hastanın 38'i (% 21,7) sigara içmekteydi ve 10 hastamızda (% 5,7) aile öyküsü mevcuttu.

Tablo 4.3. Lezyon yerleşim yeri yön ve taraf durumuna göre dağılımı

Lezyon Yerleşim Yeri Yön	n	%
Sağ	79	45,1
Sol	91	52,0
Bilateral	5	2,9
Lezyon Yerleşim Yeri Kadran		
Üst Dış	76	43,4
Üst İç	28	16,0
Alt Dış	13	7,4
Alt İç	6	3,4
Retroareolar	5	2,9
Üst Orta	28	16,0
Alt Orta	7	4,0
Dış Orta	12	6,9



Şekil 4.1. Lezyonların yerleşim yerlerine göre grafik

Hastaların lezyonları 79'unun (% 45,1) sağ meme, 91'inin (% 52) sol meme ve 5'inin (% 2,9) bilateral meme de mevcut idi.

Hastalardaki lezyonların memedeki yerleşim yerlerine göre değerlendirildiğinde; en sık olmak üzere 76'sının (% 43,4) lezyon yerleşim yeri üst dış kadran, 28'inin (% 16) üst iç kadran ve 28'inin (% 16) üst orta kadran olduğu tespit edildi. 43 hastada (%24,6) ise memedeki lezyonların yerleşim yerinin diğer alanlar olduğu görüldü (Tablo 4.3).

Tablo 4.4. Lezyonların görüntüleme yöntemlerine göre multisentrik / multifokal olma durumu

USG	n	%
Multisentrik	22	12,6
Multifokal	10	5,7
MMG		
Multisentrik	0	0
Multifokal	2	1,1
MRG		
Multisentrik	5	2,9
Multifokal	3	1,7

Hastalardaki lezyonların preopearatif olarak USG, MMG ve MRG görüntülemelerinde multisentrik ve multifokalite açısından değerlendirildiğinde USG’de; 22’sinde (% 12,6) multisentrik, 10’unda (% 5,7) multifokal karsinom görüldü. Lezyonların; MMG de hastalardan sadece 2 hastada (% 1,1) multifokal olarak gözlendiği; MRG de ise 5 hastada multisentrik ve 3 hastada ise multifokal olduğu gözlendi (Tablo 4.4).

Tablo 4.5. Aksillada lenf nodu ve patolojik lenf nodu olan hastalar tablosu

	n	%
USG De Aksillada Lenf Nodu Varlığı	108	61,7
USG De Aksillada Patolojik Lenf Nodu Varlığı	35	20,0

Hastaların ameliyat öncesi USG değerlendirmelerinde 108'inde (% 61,7) USG de aksillada lenf nodu varlığı mevcut iken, 67'sinde (% 38,3) herhangi bir lenf nodu varlığına rastlanmadı.

Bununla beraber USG de 35 hastada (% 20) lenf nodlarının patolojik lenf nodu olduğu tespit edildi.

USG de aksiller lenf nodu pozitif olan 108 hastanın 35 (% 32,4) inde bu lenf nodlarının patolojik olduğu görüldü.

Hastaların ameliyat öncesi değerlendirmelerinde çekilen PET-BT de 25'inde (%14,3) aksillada tutulum olduğu gözlemlendi.

Tablo 4.6. Histolojik ve nükleer gradelere göre dağılımı

Histolojik Grade	n	%
Histolojik Grade 1	11	7,4
Histolojik Grade 2	90	60,8
Histolojik Grade 3	47	31,8
Nükleer Grade		
Nükleer Grade 2	16	40,0
Nükleer Grade 3	24	60,0

Çalışmamızdaki hastaların ameliyat sonrası spesimendeki patoloji raporlarına bakıldığında histolojik gradelere göre 11'inin (% 7,4) histolojik grade 1, 90'ının (% 60,8) grade 2, 47'sinin (% 31,8) ise grade 3 olduğu görüldü. Nükleer gradelere göre ise 16'sının (% 40) nükleer grade 2, 24'ünün (% 60) ise grade 3'tü.

Tablo 4.7. Hastaların tümör tiplerine ve neoadjuvan tedavi durumuna göre dağılımı

Tümör Tipi	n	%
İnvaziv Duktal Karsinom	155	88,6
İnvaziv Lobuler Karsinom	12	6,9
Duktal Karsinoma İn Situ(DCIS)	2	1,1
Meduller/İnvaziv	3	1,7
Mikropapiller Karsinom	1	0,6
Metaplastik Karsinom	1	0,6
İnvaziv Papiller Karsinom	1	0,6
Neoadjuvan Tedavi Durumu		
Neoadjuvant Tedavi Aldı	53	30,3
Neoadjuvant Tedavi Almadı	122	69,7

Hastalardan 155'inin (% 88,6) tümör tipi invaziv duktal karsinom, 12'sinin (% 6,9) invaziv lobuler karsinomdu (Tablo 4.7).

Çalışmada grubumuzdaki 175 hastadan 53'ü (% 30,3) neoadjuvan tedavi aldı (Tablo 4.7).

Tablo 4.8. Hormon reseptör pozitifliğine göre dağılım

Hormon Reseptör Pozitifliği HER-2	n	%
0 Negatif	112	69,6
1 Pozitif	10	6,2
2 Pozitif	14	8,7
3 Pozitif	25	15,5

Çalışma grubumuzdaki hastaların HER-2 reseptör durumuna bakıldığında; 112 hasta (% 69,6) HER-2 negatif, 10 hasta (% 6,2) 1 pozitif, 14 hasta (% 8,7) 2 pozitif, 25 hasta (% 15,5) ise 3 pozitif olduğu görüldü.

Tablo 4.9. Tümör boyutu, tümör markerleri ve hormon reseptörleri

	Ort	SS	Medyan	Min.	Maks.
Tümör boyut uzun aks USG	20,95	10,95	20,00	3,80	65,00
Tümör boyut uzun aks MMG	25,57	11,24	25,00	7,00	60,00
Tümör boyut uzun aks MRG	24,14	12,63	22,00	6,00	50,00
Tümör markerları CEA	2,32	2,17	1,67	0,41	12,65
Tümör markerları CA125	12,90	16,75	7,50	4,10	101,90
Tümör markerları CA15-3	14,34	7,12	13,30	3,70	41,60
Çıkarılan lenf bezi patoloji rapor	8,46	6,99	5,00	2,00	44,00
Çıkarılan lenf bezi sayısı aksilla	13,40	8,56	12	3	44
Metastatik lenf bezi sayısı aksiller	2,89	3,60	2	0	16
Hormon reseptör pozitifliği ER (%)	77,33	29,70	90,00	1,00	100,00
Hormon reseptör pozitifliği PR (%)	55,67	33,29	60,00	1,00	100,00
Ki-67 proliferasyon indeksi (%)	28,62	21,27	25,00	2,00	90,00

Hastaların ortalama tümör boyut uzun aks USG de $20,95 \pm 10,95$ mm, tümör boyut uzun aks MMG de $25,57 \pm 11,24$ mm, tümör boyut uzun aks MRG da $24,14 \pm 12,63$ mm, Tümör markerları CEA $2,32 \pm 2,17$ ug/L, medyan Tümör markerları CA125 değeri 7,50 U/mL, ortalama Tümör markerları CA15-3 değeri $14,34 \pm 7,12$ U/mL, çıkarılan lenf bezi patoloji raporuna göre sayısı $8,46 \pm 6,99$, ortalama hormon reseptör pozitifliği ER yüzdesi $77,33 \pm 29,70$, ortalama PR yüzdesi $55,67 \pm 33,29$, ortalama Ki-67 proliferasyon indeksi $28,62 \pm 21,27$ olarak bulundu.

Tablo 4.10. Aksiller diseksiyon yapılma durumuna göre dağılım

Aksiller diseksiyon	n	%
Yapıldı	41	23,4
Yapılmadı	134	76,6

Hastaların 41'ine (% 23,4) SLNB pozitif olup aksiller diseksiyon yapılırken 134 hasta ise (% 76,6) simple mastektomi ile tedavileri yapıldı (Tablo 4.10).

Tablo 4.11. Ek hastalık sigara ve aile öyküsü ile aksiller diseksiyon yapılma durumları

	Aksiller diseksiyon yapılan	Aksiller diseksiyon yapılmayan	
Ek Hastalık	n (%)	n (%)	p
Var	21(51,2)	68(50,7)	0,958
Yok	20(48,8)	66(49,3)	
Sigara			
Var	9(22,0)	29(21,6)	0,966
Yok	32(78,0)	105(78,4)	
Aile Öyküsü			
Var	3(7,3)	7(5,2)	0,701
Yok	38(92,7)	127(94,8)	

p>0,05

Aksiller diseksiyon yapılan hastaların 21'inde (% 51,2) ek hastalık bulunmakta; 9'u (% 22) sigara kullanmakta; 3'ünde (% 7) aile öyküsü vardı. Aksiller diseksiyon yapılma durumu ile ek hastalık varlığı, sigara kullanımı, aile öyküsü varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi ($p>0,05$).

Tablo 4.12. Lezyon yerleşim yeri ve yönlerine göre aksiller diseksiyon yapılması arasındaki ilişki

Aksiller diseksiyon			
	Yapılan	Yapılmayan	
Lezyon Yönü	n(%)	n(%)	p
Sağ	21(51,2)	58(43,3)	0,783
Sol	19(46,3)	72(53,7)	
Bilateral	1(2,4)	4(3,0)	
Lezyon Yerleşim Yeri Kadran			
Üst Dış	20(48,8)	56(41,8)	0,716
Üst İç	6(14,6)	22(16,4)	
Alt Dış	2(4,9)	11(8,2)	
Alt İç	1(2,4)	5(3,7)	
Retroareolar	3(7,3)	2(1,5)	
Üst Orta	6(14,6)	22(16,4)	
Alt Orta	1(2,4)	6(4,5)	
Dış Orta	2(4,9)	10(7,5)	
p>0,05			

Aksiller diseksiyon yapılan hastaların lezyonların dağılımına bakıldığında 21'inin (% 51,2) sağ meme, 19'unun (% 46,3) sol meme, 1'inin (% 2,4) ise bilateral memede olduğu görüldü. Aksiller diseksiyon yapılan hastaların memeki yerleşim yerine bakıldığında ise % 48,8'inin meme üst dış kadranda, % 14,6'sının meme üst iç ve % 14,6'sının meme üst orta kadranda izlendi.

Tablo 4.13. Usg de aksiller lenf nodları ve patolojik grade ile aksiller diseksiyon arasındaki ilişki

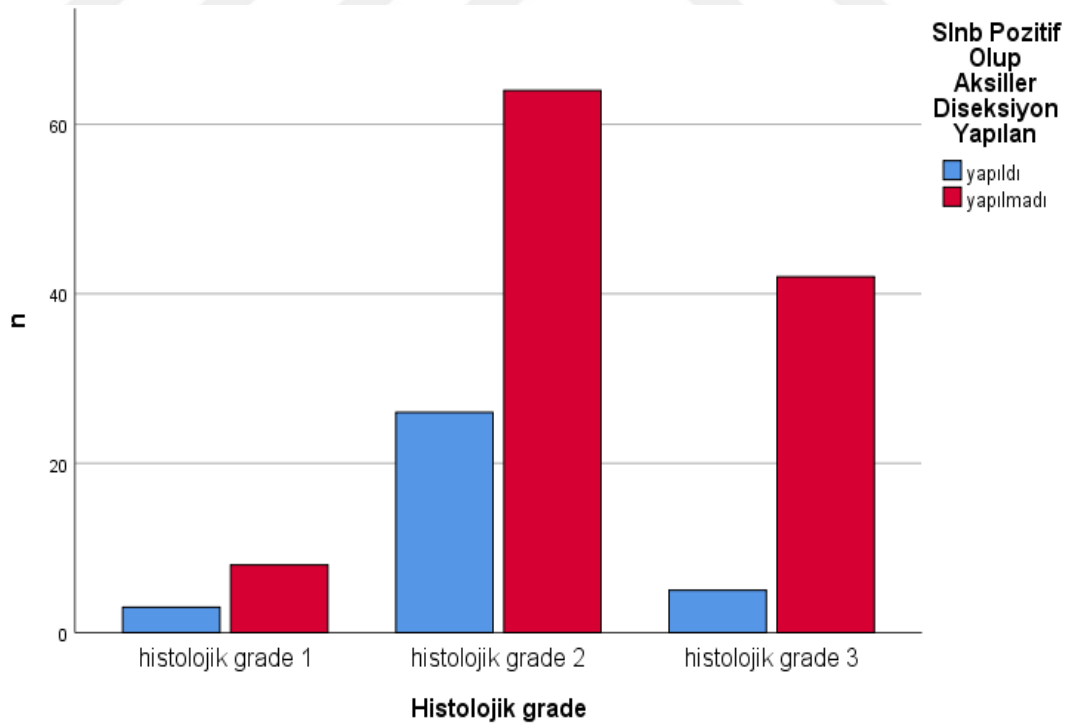
Aksiller diseksiyon			
	Yapılan	Yapılmayan	
USG de aksillada lenf nodu varlığı	n (%)	n (%)	p
Var	28(68,3)	80(59,7)	0,322
Yok	13(31,7)	54(40,3)	
USG de aksillada patolojik lenf nodu varlığı			
Var	12(29,3)	23 (17,2)	0,090
Yok	29(70,7)	111(82,8)	
Histolojik grade	n (%)	n (%)	
Grade 1	3(8,8)	8(7,0)	0,036*
Grade 2	26(76,5)	64(56,1)	
Grade 3	5(14,7)	42(36,8)	
Nükleer grade			
Grade 2	5(100,0)	11(31,4)	0,007*
Grade 3	0(0,0)	24(68,6)	
p>0,05			

p>0,05

Aksiller diseksiyon yapılan 41 hastanın ameliyat öncesi yapılan USG'de 28'inde (% 68,3) USG'de aksillada lenf nodu olduğu görüldü. Benzer şekilde yine 41 hastanın ameliyat öncesi yapılan USG'de 12'sinde (% 29,3) patolojik lenf nodu varlığı saptandı. Aralarındaki ilişkiye bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi ($p>0,05$).

Sentinel lenf nodu örnekleme sonrası aksiller diseksiyon yapılan hastaların nihai patolojik incelemesi sonucunda 3'ünün (% 8,8) histolojik grade'i 1, 26'sının (% 76,5) grade 2, 5'inin (% 14,7) grade 3 olarak bulundu. Patolojik kesitsel inceleme sonucu grade 2 ve grade 1 olarak raporlananların grade 3 raporlananlara göre daha fazla olduğu görüldü.

Aksiller diseksiyon yapılan hastaların tamamının nükleer grade'i grade 2'ydi. Aksiller diseksiyon yapılma durumu ile histolojik, nükleer grade arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu tespit edildi ($p<0,001$).



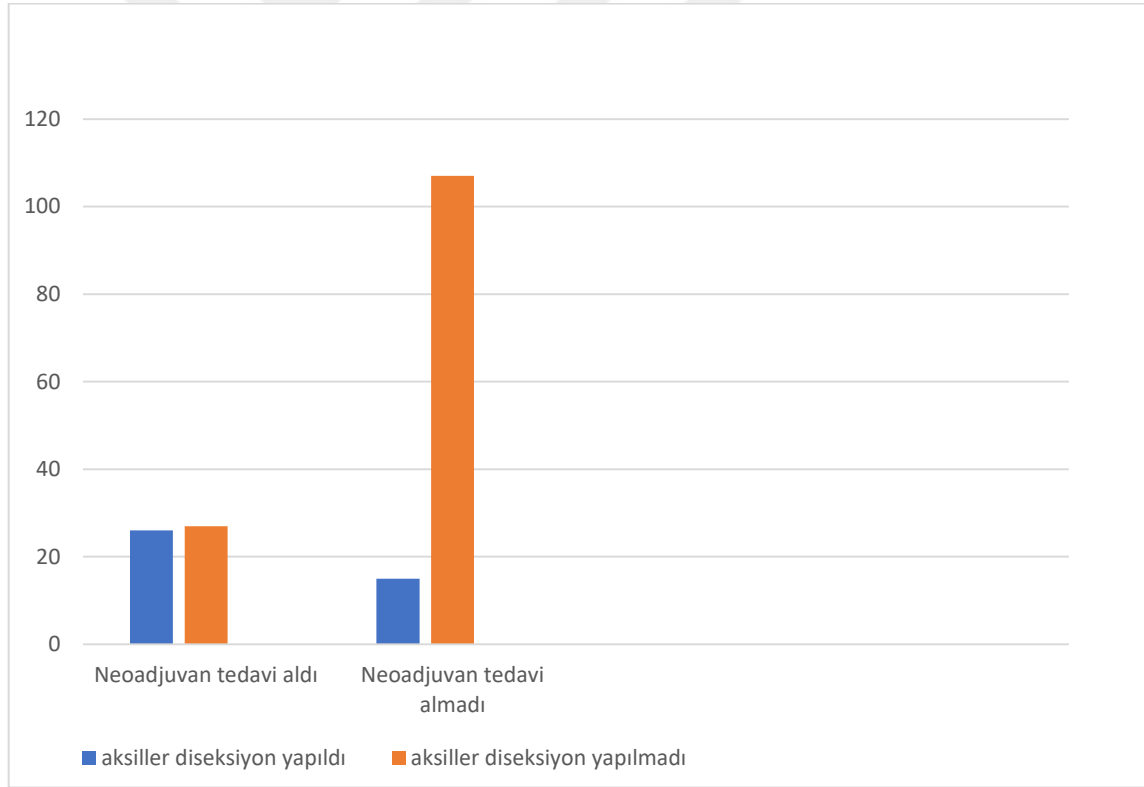
Şekil 4.2. Histolojik grade ile aksiller diseksiyon ilişkisi

Tablo 4.14. Tümör tipi, her-2 pozitifliği ve neoadjuvan tedavi durumu ile aksiller diseksiyon arasındaki ilişki

Aksiller diseksiyon			
	Yapılan	Yapılmayan	
Tümör Tipi	n(%)	n(%)	p
İnvaziv Duktal Karsinom	37(90,2)	118(88,1)	0,677
İnvaziv Lobuler Karsinom	3(7,3)	9(6,7)	
Duktal Karsinoma İn Situ(DCIS)	0(0,0)	2(1,5)	
Meduller/İnvaziv	0(0,0)	3(2,2)	
Mikropapiller Karsinom	0(0,0)	1(0,7)	
Metaplastik Karsinom	0(0,0)	1(0,7)	
İnvaziv Papiller Karsinom	1(2,4)	0(0,0)	
Hormon Reseptör Pozitifliği HER-2			
0 Negatif	31(81,6)	81(65,9)	0,193
1 Pozitif	2(5,3)	8(6,5)	
2 Pozitif	3(7,9)	11(8,9)	
3 Pozitif	2(5,3)	23(18,7)	
Neoadjuvan Tedavi Durumu			
Tedavi Aldı	26(63,4)	27(20,1)	<0,001*
Tedavi Almadı	15(36,6)	107(79,9)	
p>0,05			

Aksiller diseksiyon yapılan hastaların % 90,2'sinde invaziv duktal karsinom, %7,3'ünde invaziv lobuler karsinom, % 2,4'ünde ise invaziv papiller karsinom tespit edildi. Aksiller diseksiyon yapılan hastalarda duktal karsinom, meduller/invaziv, mikropapiller karsinom, metaplastik karsinom tümör tipine rastlanmadı.

Aksiller diseksiyon yapılan hastaların 31'inde (% 81,6) hormon reseptörü 0 negatif, 2'sinde (% 5,3) 1 pozitif, 3'ünde (% 7,3) 2 pozitif, 2'sinde (% 5,3) 3 pozitif HER-2 görüldü. Aksiller diseksiyon yapılan hastaların 26'sı (% 63,4) neoadjuvan tedavisi aldı. Aksiller diseksiyon yapılma durumu ile neoadjuvan tedavi alma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu elde edildi ($p<0,001$).



Şekil 4.3. Neoadjuvan tedavi ile aksiller diseksiyon ilişkisi

Aksiller diseksiyon yapılma durumu ile neoadjuvan tedavi alma durumu arasındaki ilişkiye bakıldığında; istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu görüldü ($p<0,001$). Aksiller diseksiyon yapılan hastaların 26'sı (% 63,4) neoadjuvant tedavi almıştı.

Aksiller diseksiyon yapılan hastaların ortalama hormon reseptör pozitifliği ER yüzdesi $79,28\pm28,30$; hormon reseptör pozitifliği PR yüzdesi $48,74\pm31,88$; Ki-67 proliferasyon indeksi $23,88\pm20,58$ di. Ortalama hormon reseptör pozitifliği ER, PR ve Ki-67 proliferasyon indeksinin aksiller diseksiyon yapılma durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği saptandı ($p>0,05$).

Tablo 4.15. Tümör boyutları ve markerleri ile aksiller diseksiyon arasındaki ilişki

	Aksiller Diseksiyon						
	Yapıldı			Yapılmadı			p
	Ortalama	SS	Medyan	Ortalama	SS	Medyan	
Tümör boyut uzun aks USG	21,88	10,19	19,50	20,63	11,22	20,0	0,667
Tümör boyut uzun aks MMG	30,92	14,71	27,00	23,92	9,58	24,00	0,142
Tümör boyut uzun aks MRG	29,63	16,23	24,50	22,57	11,27	22,00	0,302
Tümör markerları CEA	2,63	2,51	2,01	2,17	1,99	1,51	0,119
Tümör markerları CA125	8,56	4,89	7,90	14,09	18,66	7,50	0,373
Tümör markerları CA15-3	13,75	5,60	14,00	14,59	7,72	12,80	0,942
Yaş (Yıl)	50,41	10,05	49,00	52,83	12,00	50,50	0,319
Çıkarılan lenf bezi patoloji rapor	18,00	7,94	17,00	5,54	2,88	5,00	<0,001*

$p>0,05$

Ortalama tümör boyut uzun aks USG, tümör boyut uzun aks MMG, tümör boyut uzun aks MRG, tümör markerları CEA, tümör markerları CA125, tümör markerları CA 15-3 ve hasta yaşlarının aksiller diseksiyon yapılma durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği elde edildi ($p>0,05$).

Ortalama çıkarılan lenf bezi sayısı aksiller diseksiyon yapılan hastalarda yapılmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla olduğu gözlemlendi ($p<0,001$).

Tablo 4.16. Hormon reseptörleri ile aksiller diseksiyon arasındaki ilişki

	Aksiller Diseksiyon						
	Yapıldı			Yapılmadı			p
	Ortalama	SS	Medyan	Ortalama	SS	Medyan	
Hormon reseptör pozitifliği ER	79,28	28,296	90,00	76,59	30,314	90,00	0,841
Hormon reseptör pozitifliği PR	48,74	31,884	50,00	58,33	33,608	70,00	0,148
Ki-67 proliferasyon indeksi	23,88	20,579	15,00	30,15	21,338	25,00	0,054
$p>0,05$							

Aksiller diseksiyon yapılan hastaların ortalama hormon reseptör pozitifliği ER yüzdesi $79,28\pm28,30$; hormon reseptör pozitifliği PR yüzdesi $48,74\pm31,88$; Ki-67 proliferasyon indeksi yüzdesi $23,88\pm20,58$ 'di. Ortalama hormon reseptör pozitifliği ER, PR ve Ki-67 proliferasyon indeksi yüzdesinin aksiller diseksiyon yapılma durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği saptandı ($p>0,05$).

5. TARTIŞMA

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Genel Cerrahi Kliniğinde meme kanseri nedeniyle ameliyat edilen ve sentinel lenf nodu örnekleme yapılan 175 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmadaki hastaların sosyo demografik özellikleri incelendiğinde hastaların yaş ortalamasının 52 ± 11 olduğu en küçük hastanın 27 en büyük hastanın ise 87 yaşında olduğu görüldü. Hastaların eşlik eden hastalıkları incelendiğinde yaklaşık % 51 inde en az bir eşlik eden hastalık olduğu % 49 unda ise herhangi bir hastalık olmadığı görüldü.

Hastalık alt tiplerine bakıldığında en sık hipertansiyon, diabet mellitus, guatr ve astım olurken bazı hastalarda birden fazla eşlik eden hastalık olduğu görüldü. Hastaların % 21,7 sinin sigara içtiği gözlemlendi. Hastaların aile öyküsüne bakıldığında sadece 10 hastanın aile öyküsünde meme kanseri olduğu gözlemlendi.

Hastaların % 50 den fazlasında eşlik eden en az bir ek hastalık görülmesine, %30'unda sigara kullanımı olmasına ve %5 inde aile öyküsü varlığına rağmen aksiller diseksiyon yapılma durumu ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi ($p > 0,05$).

Hastaların ameliyat öncesi değerlendirilmesinde 25 hastanın (% 14,3) lokal ileri evre olduğu gözlemlendi ve bu hastaların tamamı literatür ile uyumlu şekilde tedavi alan gruplardan oluşmaktaydı. Literatüre bakıldığında meme kanseri hastalarının yaklaşık % 20 si başlangıçta lokal ileri evre olduğu tespit edilmiştir.

Hastalarımızın 5 (% 2,9)'inde bilateral meme kanseri mevcuttu. Bu hastaların patoloji sonuçlarına bakıldığında 2 hasta invaziv lobuler karsinom ve diğer 3 hasta invaziv duktal karsinom ile uyumluydu. İnvaziv lobuler karsinom, bilateral olma olasılığı yüksek olarak bilinse de, yapılan çalışmalar invaziv ve insitu duktal karsinomunda yüksek oranda bilateral olma eğiliminde olduğunu göstermiştir (52). Bizim çalışmamızda da invaziv duktal karsinomun daha fazla olduğu görüldü.

Sigara kullanımının meme kanseri gelişimi üzerine etkisi son yıllara kadar net olarak saptanamamıştı. Çünkü yapılan araştırmalar kadınları, sigara içenler ve sigara

içmeyenler olarak iki gruba ayırıp bunları kıyasladığında meme kanserine yakalanma oranı arasında önemli bir fark görülmüyordu (57). Macuca ve arkadaşları yaptıkları analizde, sigara içmeyen kişilerin sigara içilen ortamda bulunduklarında, pasif içici olup sigara içen kişiler kadar etkilendikleri görüldü. Pasif içici olan kadınlar bir gruba, pasif içici olmayan kadınlar da diğer gruba ayrıldıklarında, pasif içicilerde meme kanseri görülme oranının iki kat daha fazla olduğu görüldü (57). Bizim çalışmamızda pasif içicilik durumu bilinmediğinden hastalar sigara içenler ile içmeyenler olarak gruplandırıldı ve bunlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi.

Günümüzde meme kanseri ameliyat öncesi evrelemelerinde mamografi, PET-BT, meme MRG, toraks BT ve abdomen USG sıklıkla kullanılmaktadır. American Joint Committee on Cancer (AJCC) PET-BT 'yi rutin olarak kullanılmayı önermektedir. 2018 yılında Yazarbaş ve arkadaşları meme kanseri evrelemesinde PET-BT'yi kullanmayı AJCC ve NCCN kılavuzuna göre önermişir (54). Bizim çalışmamızda da ameliyat öncesi evreleme için çektiğimiz PET-BT de aksillar tutulum olan hastalara National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guideline kılavuzuna göre neoadjuvan kt verildi (55).

Lezyon yerleşim yerleri incelendiğinde çalışmamızda lezyonların % 43,4 ü üst dış kadranda tespit edildi. 2021 yılında Lukasiewicz ve arkadaşları tarafından yayınlanan meme kanseri epidemiyoloji makalesinde ve literatürde lezyonların %45'inin üst dış kadranda olduğu görüldü (56).

2003 yılında Schnall tarafından yapılan çalışma sonucunda meme MRG'in bazı bening lezyonları şüpheli lezyon olarak tespit ederek biyopsi gibi işlemleri arttırarak yalancı pozitiflik oranı arttırdığı görüldü (57). Bizim çalışmamızda 140 hastada meme USG 51 hastada meme mamografi ve 36 hastada meme MRG bulguları mevcuttu. Meme MRG in meme kanseri hastalarında tüm merkezlerde kullanımının yaygın olmaması, maliyetin fazla olması, çekim süresi fazla olması ve yanlış pozitif sonuçlar olması nedeniyle daha nadir kullanımı mevcuttur.

Haigh ve arkadaşları tarafından 2000 yılında yayınlanan makelesine göre tümör çapı arttıkça aksiller diseksiyon oranının arttığı görülmüştür (58). Bizim çalışmamızda da aksiller diseksiyon yapılan hastalarda tümör boyutu ortalama değeri daha büyük

olmasına rağmen aksiller diseksiyon yapılma durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği elde edildi ($p>0,05$).

Ruano ve arkadaşları tarafından 2008 yılında yayınlanan makaleye göre tümör boyutu büyüdüğünde aksillada metastatik lenf nodlarında artış görülmüş ve aksiller diseksiyon oranı artmıştır (59). Hastaların klinik muayenesi ile beraber aksiler lenf nodlarının değerlendirilmesinde en sık kullanılan radyolojik yöntem olan ultrasonografi ile bizim hasta grubumuzda 108 hastada aksilada lenf nodu varlığı mevcuttu. Hasta grubumuzdaki 35 hastada (% 20) ise bu nodlarının patolojik lenf nodu olduğu görüldü. Aksilada lenf nodu varlığı olan 108 hastanın 35 inde patolojik lenf nodu tespit edildi (% 32,4). Aksillada lenf nodu olması ve patolojik lenf nodu olması durumunda aksiller diseksiyon oranı artmasına rağmen bu değerlendirmeler ile beraber bizim çalışma grubumuzda USG de aksiller lenf nodu varlığı ($p:0,322$) ve bu lenf nodlarının patolojik olup olmaması ($p:0,090$) ile SLNB pozitifliği açısından istatistiki olarak anlamlı sonuçlar gözlemlenmemiştir ($p>0,05$).

Gajdos ve arkadaşlarının 1999 yılındaki makalesinde aksiller diseksiyon yapılan hastaların histolojik gradelerinin daha yüksek olduğunu belirtmiştir (60). Bizim çalışma grubumuzda; aksiller diseksiyon yapılan hastalar ile patolojik olarak histolojik ve nükleer grade arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu tespit edildi ($p<0,001$).

Aksiller diseksiyon yapılma durumu ile neoadjuvan tedavi alma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu elde edildi ($p<0,001$). Tanı anında aksilla patolojik lenf nodu tutulumu olan hastalar kötü prognoza sahip olup neoadjuvan kemoterapiye yönlendirildi. Neoadjuvan kemoterapi alan hastaların tedavi sonrası yaklaşık yüzde 50 sinde aksiller diseksiyon yapıldı. İstatistiki olarak anlamlı değer elde edildi ($p<0,001$).

Ding ve arkadaşlarının 2004 (61) yılındaki makalesinde KI-67 proliferasyon indeksi arttıkça tümörün daha agresif seyrettiği ve aksiller diseksiyonu arttırdığını iddia etmesine rağmen bizim çalışma grubumuzdaki hastalarda ER ve PR yüzdelik değerlerinin ortalaması ile, Ki-67 proliferasyon indeksi yüzdesinin aksiller diseksiyon

yapılma durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği saptandı ($p>0,05$).

Tümör markerleri (CEA, CA125, CA15-3) ve hasta yaşlarının aksiller diseksiyon yapılma durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği elde edildi ($p>0,05$).

2003 yılında Mersin ve arkadaşları tarafından yapılan araştırmada aksiller diseksiyon yapılan hastalarda ortalama 20 civarı lenf nodu çıkarılması gerektiğini iddia ettiler (62). Bizim çalışmamızda da aksiller diseksiyon yapılan hastalarda ortalama 18 lenf nodu çıkarıldığı görüldü ve ortalama çıkarılan lenf bezi sayısı aksiller diseksiyon yapılan hastalarda yapılmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla olduğu gözlemlendi ($p<0,001$). Aksiller diseksiyon yapılan hastalarda tüm aksiller lenf nodları çıkarıldığı için sayıca daha fazla lenf nodu çıkarıldığı görüldü.

Schrenk ve ark. tarafından yapılan 2000 yılındaki araştırma sonucuna göre meme kanserinin cerrahi tedavisinde günümüz için kabul edilen son yenilik SLNB'dir (63,64). Standart aksiller diseksiyon ile karşılaştırıldığında bu teknik ile hasta yaşam kalitesinde önemli oranda artış elde edilmektedir. Aksilladaki lenf nodlarının durumu, günümüzde meme kanseri için en önemli prognostik faktördür. Aksiller diseksiyon yapılan hastalarda ortaya çıkabilen omuz ekleminde hareket kısıtlılığı, aksilladaki duyu kaybı ve kronik kol ödemi gibi komplikasyonların SLNB tekniği ile azalması hedeflenmektedir (63,64). Aynı zamanda SLN tespit edilmesiyle bu lenf nodunda izole tümör hücreleri ve mikrometastaz varlığı değerlendirilmektedir, çünkü tüm bir aksilla diseksiyon materyalinde bu değerlendirmenin yapılabilmesi zaman ve para kaybıdır. Ancak SLN'de saptanan izole tümör hücreleri ve mikrometastazların varlığında tedavinin ne şekilde yönlendirileceği de günümüzde henüz kesinlik kazanmamıştır (65). Çalışmalarda sadece mavi boya tekniği kullanılarak SLN bulma bildirilmiştir. Özmen ve arkadaşlarının (66) yaptığı çalışmada 425 hastada sadece mavi boya tekniği kullanılarak SLN tespit oranını % 95, kombine yöntemde ise % 97 olarak bildirmişlerdir.

Aksiller diseksiyon yapılan hastalarda nörovasküler yaralanma, seroma, hematoma, yara yeri enfeksiyonu, hareket kısıtlılığı, kronik ağrı, lenfödem gibi komplikasyon oranı ve hastanede yatış süresi artmaktadır (47-50). Yine N. P.

Weerasinghe ve ark. 2022 araştırmasına göre aksiller diseksiyon yapılan hastaların hastanedeki yatış süreleri daha uzun olduğu ve tedavi maliyetlerinin ise diseksiyon yapılmayanlara göre yaklaşık olarak 14 kat daha fazla olduğu bulunmuştur (67).



6. SONUÇLAR

Araştırmanın sonucunda çıkan sonuçlarımıza göre; hastaları diseksiyona bağlı gelişebilecek sorunlar ve diğer komplikasyonlardan korumak, daha iyi hızlı iyileşmelerini sağlamak, bununla beraber sağlık sistemindeki hastaların tedavi başı maliyetleri azaltmak için tüm meme kanser hastalarına per-operatif SLNB yapmak önerilir.

Aksiller diseksiyon oranını artıran faktörler arasında; tümör boyutunun büyük olması, aksillada lenf nodları olması ve bu lenf nodlarının patolojik olması, histolojik grade fazla olması ve hastaların neoadjuvan kemoterapi alması olarak görüldü.

Bizim çalışmamızda 175 hastadan yalnızca 41 (%23,4) hastada aksiller diseksiyon yapılırken kalan 134 (%76,6) hastada aksiller diseksiyon yapılmadı. Bu 134 hasta aksiller diseksiyonun komplikasyonlarından korundu. Ayrıca aksiller diseksiyon yapılmayan hastaların hastanede kalış süresinin daha kısa olduğu normal hayata dönüş sürecinin daha hızlı olduğu görüldü.

Aksiller diseksiyon yapılma durumu ile neoadjuvan tedavi alma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu elde edildi ($p<0,001$). Tanı anında aksilla patolojik lenf nodu tutulumu olan hastalar kötü prognoza sahip olup neoadjuvan kemoterapiye yönlendirildi. Neoadjuvan kemoterapi alan hastaların tedavi sonrası yaklaşık yüzde 50 sinde aksiller diseksiyon yapıldı. İstatistiki olarak anlamlı değer elde edildi ($p<0,001$).

Araştırma kurumumuzda 2020 Ağustos ayı itibariyle sentinel lenf nodu biyopsi yapılması nedeniyle bu tarihten itibaren tanı alan hastalarda yapıldı daha uzun bir süre zarfında ve daha büyük hasta grupları eklenerek daha geniş veriler elde edilebilir.

7.KAYNAKLAR

1. DL L. Harrison's hematology and oncology. The McGraw-Hill Companies Section VIII, Principles of cancer prevention and treatment Cap. 2010;25:320-419.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: a cancer journal for clinicians. 2018;68:394-424.
3. Breasted JH. The Edwin Smith Surgical Papyrus: published in facsimile and hieroglyphic transliteration with translation and commentary in two volumes. 1930.
4. Donegan W. History of Breast Cancer in Breast Cancer DJ Winchester, DP Winchester, CA Hudis and L. DC Decker Inc Ontario. 2006.
5. Beenken S, Wanger F. History of the therapy of breast cancer in The Breast, KI Bland and EM Copeland III. Saunders-Elsevier, St Louis. 2004;p.3-18.
6. Patey D, Dyson W, The prognosis of carcinoma of the breast in relation to the type of operation performed. British journal of cancer. 1948;2:7.
7. Chung A, Giuliano AE. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. The Breast: Elsevier; 2018. 604-30. e6.
8. Skandalakis JE, Skandalakis LJ, Skandalakis PN. Anatomy of the lymphatics. Surgical oncology clinics of North America. 2007;16:1-16.
9. Enders GC., Clinically Oriented Anatomy. LWW; 2006.
10. Aydın S, Akça T. Tüm yönleriyle meme kanseri. Nobel Kitabevi, Adana. 2011:33-46.
11. Batson O, The function of the vertebral veins in metastatic processes. Ann Intern Med. 1942;16:38-45.
12. Brunicadi FC, Dana K, Andersen TR. Billiar, David L dunn, John G. hunter, Jeffrey B. Matthews, ve ark. 10th ed Schwartz's Principles of Surgery. 2015:1341-422.
13. Tanis PJ, Nieweg OE, Olmos RAV, Kroon BB. Anatomy and physiology of lymphatic drainage of the breast from the perspective of sentinel node biopsy. Journal of the American College of Surgeons. 2001;192:399-409.
14. Wai CJ. Axillary anatomy and history. Current problems in cancer. 2012;36:234-44.
15. Brunicardi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Kao L, et al. Schwartz's Principles Of Surgery 2-volume set 11th edition: McGraw Hill Professional; 2019.

16. Ellis H, Colborn GL, Skandalakis JE. Surgical embryology and anatomy of the breast and its related anatomic structures. *The Surgical clinics of North America*. 1993;73:611-32.
17. Sabel MS. *Essentials of Breast Surgery: A Volume in the Surgical Foundations Series E-Book*: Elsevier Health Sciences; 2009.
18. Zemni I, Kacem M, Dhouib W, Bennasrallah C, Hadhri R, Abroug H, et al. Breast cancer incidence and predictions (Monastir, Tunisia: 2002–2030): A registry-based study. *PLoS One*. 2022;17:e0268035.
19. Sulu S, Mashinda D, Mukuku O. Epidemiology of cancers in women in Kinshasa, Democratic Republic of the Congo. *Journal of Cancer Prevention & Current Research*. 2022;13:51-4.
20. Saadatmand S, Bretveld R, Siesling S, Tilanus-Linthorst MM. Influence of tumour stage at breast cancer detection on survival in modern times: population based study in 173 797 patients. *Bmj*. 2015;351.
21. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. *Cancer statistics, 2018*. CA: a cancer journal for clinicians. 2018;68:7-30.
22. Richardson LC, Henley SJ, Miller JW, Massetti G, Thomas CC. Patterns and trends in age-specific black-white differences in breast cancer incidence and mortality–United States, 1999–2014. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2016;65:1093-8.
23. Group EHBCC. Body mass index, serum sex hormones, and breast cancer risk in postmenopausal women. *journal of the National Cancer Institute*. 2003;95:1218-26.
24. McCormack VA, dos Santos Silva I. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2006;15:1159-69.
25. Qu X, Zhang X, Qin A, Liu G, Zhai Z, Hao Y, et al. Bone mineral density and risk of breast cancer in postmenopausal women. *Breast cancer research and treatment*. 2013;138:261-71.
26. Hormones TE, Group BCC. Insulin-like growth factor 1 (IGF1), IGF binding protein 3 (IGFBP3), and breast cancer risk: pooled individual data analysis of 17 prospective studies. *The lancet oncology*. 2010;11:530-42.
27. Cancer CGoHFIB. Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *The lancet oncology*. 2012;13:1141-51.
28. Colditz GA, Frazier AL. Models of breast cancer show that risk is set by events of early life: prevention efforts must shift focus. *Cancer epidemiology, biomarkers &*

prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology. 1995;4:567-71.

29. Byrd TL, Wilson KM, Smith JL, Heckert A, Orians CE, Vernon SW, et al. Using intervention mapping as a participatory strategy: development of a cervical cancer screening intervention for Hispanic women. *Health Education & Behavior*. 2012;39:603-11.

30. Weiss JR, Moysich KB, Swede H. Epidemiology of male breast cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2005;14:20-6.

31. Li G, Zhang Z, Zhang J, Jin T, Liang H, Gong L, et al. Occipital anaplastic oligodendroglioma with multiple organ metastases after a short clinical course: a case report and literature review. *Diagnostic pathology*. 2014;9:1-16.

32. Patani N, Cutuli B, Mokbel K. Current management of DCIS: a review. *Breast cancer research and treatment*. 2008;111:1-10.

33. Gul G, Bol P, Erbaycu A. Risk Management in Patient and Employee Safety: Risk Analysis and Improvements performed in a Training Research Hospital. *Journal of Quality and Performance in Health*. 2013;5:1-13.

34. Brunicardi FC, Andersen D, Billiar T, Dunn D, Hunter J, Matthews J, et al. Schwartz cerrahinin ilkeleri. Çev Özmen M. 2008;10.

35. Al-Zawi ASA, Lazarevska A, Omer MM, Tan E, Asaad A, Sathananthan S. Metastatic breast cancer to the cervix presenting with abnormal vaginal bleeding during chemotherapy: a case report and literature review. *Chirurgia*. 2018;113:564-70.

36. Millar EK, Graham PH, O'Toole SA, McNeil CM, Browne L, Morey AL, et al. Prediction of local recurrence, distant metastases, and death after breast-conserving therapy in early-stage invasive breast cancer using a five-biomarker panel. *Journal of clinical oncology*. 2009;27:4701-8.

37. Frederick LGMD, Page DL, Fleming ID, Fritz AG, Balch CM, Haller DG., et al. *AJCC cancer staging manual*. Springer Science & Business Media. 2002.

38. Goldhirsch A, Winer EP, Coates A, Gelber R, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Annals of oncology*. 2013;24:2206-23.

39. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology*. 2015;26:v8-v30.

40. Rapoport BL, Demetriou GS, Moodley SD, Benn CA. When and how do I use neoadjuvant chemotherapy for breast cancer? Current treatment options in oncology. 2014;15:86-98.
41. Donegan WL. History of breast cancer. Breast cancer. 2006;1-14.
42. Taback B, Nguyen P, Hansen N, Edwards GK, Conway K, Giuliano AE. Sentinel lymph node biopsy for local recurrence of breast cancer after breast-conserving therapy. Annals of surgical oncology. 2006;13:1099-104.
43. Morton DL, Wen D-R, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. Archives of surgery. 1992;127:392-9.
44. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. Cancer. 1977;39:456-66.
45. Giuliano AE, Ballman KV, McCall L, Beitsch PD, Brennan MB, Kelemen PR, et al. Effect of axillary dissection vs no axillary dissection on 10-year overall survival among women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: the ACOSOG Z0011 (Alliance) randomized clinical trial. Jama. 2017;318:918-26.
46. Bromham N, Schmidt-Hansen M, Astin M, Hasler E, Reed MW. Axillary treatment for operable primary breast cancer. Cochrane database of systematic reviews. 2017.
47. Van Dam M, Hennipman A, De Kruif J, van der Tweel I, de Graaf P. Complications following axillary dissection for breast carcinoma. Nederlands Tijdschrift Voor Geneeskunde. 1993;137:2395-8.
48. Siegel BM, Mayzel KA, Love SM. Level I and II axillary dissection in the treatment of early-stage breast cancer: an analysis of 259 consecutive patients. Archives of Surgery. 1990;125:1144-7.
49. Rauch P, De la Chapelle A, Meunier A, Luporsi E, Guillemin F. Axillary lymphoceles after breast cancer surgery. Pathogeny, prevention. Journal de chirurgie. 1996;133:448-52.
50. Petrek JA, Blackwood MM. Axillary dissection: current practice and technique. Current problems in surgery. 1995;32:257-323.
51. Senofsky GM, Moffat FL, Davis K, Masri MM, Clark KC, Robinson DS, et al. Total axillary lymphadenectomy in the management of breast cancer. Archives of Surgery. 1991;126:1336-42.
52. Adami HO, Bergstorm R, Hansen J. Age at first primary as a determinant of the incidence of bilateral breast cancer. Cumulative and relative risks in a population-based-case-control study. Cancer 1985; 55:643- 647. (PMID: 3965112)

53. Schnall MD., Breast MR imaging. Radiologic Clinics, 2003;41, 43-50.
54. Yararbas U, Avci NC, Yeniay L, Argon AM., The value of 18F-FDG PET/CT imaging in breast cancer staging. Bosnian journal of basic medical sciences, 2018;18, 72.
55. NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. Version 3. 2017. from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf. Erişim Tarihi: 10.08.2017.
56. Łukasiewicz S, Czeczulewski M, Forma A, Baj J, Sitarz R, Stanisławek, A. Breast cancer—epidemiology, risk factors, classification, prognostic markers, and current treatment strategies—an updated review. Cancers, 2021;13,17, 4287.
57. Macacu A, Autier P, Boniol M, Boyle P. Active and passive smoking and risk of breast cancer: a meta-analysis. Breast Cancer Research and Treatment, 2015;154, 213-224
58. Haigh PI, Hansen NM, Qi K, Giuliano AE, Biopsy method and excision volume do not affect success rate of subsequent sentinel lymph node dissection in breast cancer. Annals of surgical oncology, 2000;7, 21-27.
59. Ruano R, Ramos M, García-Talavera JR, Macías MG, de Arriba AM, González-Orús, et al. Sentinel node biopsy in T2 breast cancers larger than 3 cm and clinically negative axilla compared with the T1-T2< 3 cm standard indication. Revista española de medicina nuclear (English Edition), 2008;27, 176-182
60. Gajdos C, Tartter PI, Bleiweiss IJ, Lymphatic invasion, tumor size, and age are independent predictors of axillary lymph node metastases in women with T1 breast cancers. Annals of surgery, 1999;230, 692
61. Ding SL, Sheu LF, Yu JC, Yang TL, Chen B, Leu F J, et al. Expression of estrogen receptor- α and Ki67 in relation to pathological and molecular features in early-onset infiltrating ductal carcinoma. Journal of biomedical science, 2004;11, 911-919.
62. Mersin H, Yıldırım E, Bulut H, Berberoğlu U., The prognostic significance of total lymph node number in patients with axillary lymph node-negative breast cancer. European Journal of Surgical Oncology (EJSO), 2003;29, 132-138.
63. McCready DR, Hortobagyi GN, Kau SW, Smith TL, Buzdar AU, Balch CM. Lokal ileri meme kanserinde preoperatif kemoterapi sonrası lenf nodu metastazlarının prognostik önemi. Ameliyat arşivleri, 1989; 124,21-25.
64. Schrenk P, Rieger R, Shamiyeh A, Wayand W., Morbidity following sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection for patients with breast carcinoma. Cancer, 2000;88, 608-614.

65. Smeets A, Christianens MR., Implications of the sentinel lymph node procedure for local and systemic adjuvant treatment. *Curr Opin Oncol* 2005; 17; 539-44.
66. Özmen V, Karanlık H, Asoglu O, Müslümanoglu M, Keçer M, Tuzlalı S, ve ark. Sentinel lenf nodülünde mikrometastaz olan meme kanserli hastalarda aksiller diseksiyon gerekli midir? *J Breast Health* 2005; I: 12-7
67. Weerasinghe NP, Bodinayake CK., Direct and indirect costs for hospitalized patients with dengue in Southern Sri Lanka, 2022; 4-5



