



TC

BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

MEME KANSERLİ HASTALARDA PREOPERATİF SENTİNEL
LENF NODU TUTULUMUNU TAHMİN ETMEDE KULLANILAN
NOMOGRAMLAR İLE KLİNİK, PET/BT BULGULARI VE
LABORATUVAR PARAMETRELERİNİN ETKİNLİKLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI

DR. FERDİ BOLAT

TIPTA UZMANLIK TEZİ

2021

BOLU



TC

BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

MEME KANSERLİ HASTALARDA PREOPERATİF SENTİNEL
LENF NODU TUTULUMUNU TAHMİN ETMEDE KULLANILAN
NOMOGRAMLAR İLE KLİNİK, PET/BT BULGULARI VE
LABORATUVAR PARAMETRELERİNİN ETKİNLİKLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI

DR. FERDİ BOLAT

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI - DOÇ. DR. BAHRİ ÖZER

2021

BOLU

ETİK KURUL ONAY BELGESİ

BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU ONAYI
BOLU ABANT İZZET BAYSAL UNIVERSITY CLINICAL RESEARCHES ETHICS COMMITTEE APPROVAL

Sayı : 492

7.11.2020

Konu: Kanserler

BAŞVURU BİLGİLERİ (APPLICATION INFORMATION)	ARAŞTIRMANIN ADI (TITLE OF THE PROJECT)	Meme kanserli hastalarda preoperatif sentinel lenf nodu tutulumunu tahmin etmede kullanılan nomogramlar ile klinik, PET/BT bulguları ve laboratuvar parametrelerinin etkinliklerinin karşılaştırılması.
	ARAŞTIRMANIN İNGİLİZCE ADI (TITLE OF THE PROJECT)	Comparison of the Effectiveness of Nomograms Used to Predict Sentinel Lymph Node Involvement Preoperatively in Breast Cancer Patients and Clinical and PET/CT Findings with Laboratory Parameters.
	SORUMLU ARAŞTIRMACI (PRINCIPAL INVESTIGATOR)	Dr.Öğr.Üyesi Bahri ÖZER
	DİĞER ARAŞTIRMACILAR (OTHER INVESTIGATORS)	Arş.Gör.Ferdi BOLAT, Dr.Öğr.Üyesi Oğuz ÇATAL, Doç.Dr.Mustafa ŞİT, Prof.Dr.Nuri Aydın KAMA, Prof.Dr.Mehmet Hayri ERKOL
	ARAŞTIRMA MERKEZİ (RESEARCH CENTER)	Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi.

KARAR (DECISION)	Karar no (Decision No): 2020/277	Tarih (Date) 24.11.2020
	Dr.Öğr.Üyesi Bahri ÖZER'in sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma dosyası ve ilgili belgelerin incelenmesi sonucunda araştırmanın gerçekleştirilmesinde etik yönden sakınca olmadığına mevcudun oy birliği/oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

Üyeler	Uzmanlık alanı	Kurumu	İmzası
Prof. Dr. Mehmet Hayri ERKOL (Başkan)	Genel Cerrahi	BAİBÜ Tıp Fakültesi	Çalışmaya Dahil
Doç.Dr. Erkan KILINÇ (Başkan Yardımcısı)	Fizyoloji	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Doç. Dr. Mehmet Hamid BOZTAŞ (Üye)	Ruh Sağlığı Hastalıkları	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Doç. Dr. Akif Hakan KURT (Üye)	Farmakoloji	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Doç.Dr. Ahmet YÜKSEL (Üye)	Kalp Damar Cerrahisi	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Dr. Öğr. Üyesi Oya KALAYCIOĞLU (Bildirimden Sorumlu Üye)	Biyoistatistik	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Dr. Öğr. Üyesi Makbule TOKUR KESGİN (Üye)	Hemşirelik	BAİBÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi	
Dr. Öğr. Üyesi Hamit YOLDAŞ (Üye)	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Dr. Öğr. Üyesi Abdulgani KAYMAZ (Üye)	Göz Hastalıkları	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Dr.Öğr.Üyesi Kübra DEĞİRMENCI (Üye)	Protetik Diş Tedavisi	BAİBÜ Diş Hekimliği Fakültesi	
Dr.Öğr.Üyesi Tuba TASLAMACIOĞLU DUMAN (Üye)	İç Hastalıkları	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Dr.Öğr.Üyesi Hakan YARAR (Üye)	Antrenörlük	BAİBÜ Spor Bilimleri Fakültesi	
Dr. Hatice Selen SÖYLEMEZ (Üye)	Farmakolog/Eczacı	Özel Eczane (BOLU)	
Av. Huri Hülya GÖNEŞ COŞKUN (Üye)	Hukukçu	Özel Hukuk Bürosu (BOLU)	
Ramazan KAYNARPINAR (Sivil-Üye)	Esnaf	Serbest Meslek (BOLU)	

ETİK İLKELERE UYULDUĞUNA İLİŞKİN BEYAN

Tıpta uzmanlık tezi olarak sunduğum “**Meme kanserli hastalarda preoperatif sentinel lenf nodu tutulumunu tahmin etmede kullanılan nomogramlar ile klinik, PET/BT bulguları ve laboratuvar parametrelerinin etkinliklerinin karşılaştırılması**” başlıklı çalışmanın yazılmasında bilimsel ve etik kurallara uyulduğunu, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda atıfta bulunulduğunu, kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapılmadığını, tezin tamamının ya da bir kısmının bu üniversite veya başka bir üniversitede bir tez çalışması olarak sunulmadığını beyan ederim.

13/07/2021

Dr. Ferdi BOLAT

TEZ ONAY BELGESİ

	BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI	DOKÜMAN KODU: ASS. FR.08
		YAYIN TARİHİ:29.06.2020
		REVİZYON NO 01
		REVİZYON TARİHİ:28.12.2021
		TIPTA UZMANLIK ÖĞRENCİSİ TEZ SAVUNMA SINAV TUTANAĞI

Öğrencinin Adı Soyadı	Ferdi BOLAT
Doğum Yeri / Tarihi	Göksun - 15/07/1986
Mezun Olduğu Fakülte	Selçuk Üniversitesi Selçuklu Tıp Fakültesi
Diploma Tarih ve No	30/09/2010 - 1025010058
Anabilim Dalı / Uzmanlık Alanı	Genel Cerrahi Anabilim Dalı
Tez Danışmanı	Doç. Dr. Bahri ÖZER
Etik Kurul Onay Tarihi ve Numarası	24/11/2020 – 2020/277
Tez Konusu/Başlığı	Meme kanserli hastalarda preoperatif sentinel lenf nodu tutulumunu tahmin etmede kullanılan nomogramlar ile klinik, PET/BT bulguları ve laboratuvar parametrelerinin etkinliklerinin karşılaştırılması.

Adayın tez savunmasının, BAŞARILI olduğuna OYBİRLİĞİ ile karar verilmiştir.
13/07/2021

JÜRİ ÜYELERİ

İMZA

-
- 1) Prof. Dr. Mehmet Hayri ERKOL
 - 2) Prof. Dr. Nuri Aydın KAMA
 - 3) Prof. Dr. Mevlüt PEHLİVAN (Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı)
-

DEKANLIK ONAYI

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Muhammet Güzel KURTOĞLU

Dekan V.

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren, cerrahi nosyon edinmemde büyük pay sahibi olan başta Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. M. Hayri ERKOL ve tez çalışması noktasında fikrin ortaya çıkmasında başrol oynayan Cerrahi Tıp Bilimleri Bölüm Başkanımız Prof. Dr. Nuri Aydın KAMA'ya,

İhtisas sürem boyunca bilgi ve becerilerimin gelişmesinde her türlü gayreti gösteren, sabırla destek veren ve gece gündüz ayrımı olmaksızın bilgi ve tecrübelerini paylaşan, bugünlere gelmemde büyük pay sahibi olan Prof. Dr. Mustafa ŞİT'e,

Uzmanlık eğitimimde ve tezimin hazırlanmasında yardımlarını esirgemeyen, asistanlık eğitimim boyunca çok şey öğrendiğim başta tez danışmanım Doç. Dr. Bahri ÖZER olmak üzere Dr. Öğr. Üyesi Oğuz ÇATAL ve Prof. Dr. Neriman ŞENGÜL'e,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, gece gündüz mesai paylaşımı yaptığım ve bu noktaya gelmemde hocalarımdan sonra büyük pay sahibi olan şu an uzman olarak görev yapmakta olan başta Fatih KEYİF olmak üzere tüm kıdemlilerime ve asistan arkadaşlarıma,

Asistanlık eğitimimin başından bu yana Genel Cerrahi Kliniği'nde birlikte çalışma imkânı bulduğum tüm hemşire ve personellere, hastanemiz ameliyathane ekibine,

En önemlisi bu günlere gelmemde en büyük pay sahibi olan, iyi günde kötü günde yanımda olan, beni bu tezi yazabilecek günlere yetiştiren aileme,

En içten dileklerimi ve sonsuz şükranlarımı sunar, teşekkür ederim.

Dr. Ferdi BOLAT

İÇİNDEKİLER

ETİK KURUL ONAY BELGESİ	i
ETİK İLKELERE UYULDUĞUNA İLİŞKİN BEYAN	ii
TEZ ONAY BELGESİ.....	iii
TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
TABLO DİZİNİ	vii
ŞEKİL DİZİNİ	viii
KISALTMALAR	ix
ÖZET	x
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	6
2.1. Meme Kanseri Tedavisinin Tarihçesi	6
2.2. Memenin Anatomisi ve Aksilla	9
2.2.1. Memenin Mikroskopik ve Makroskopik Anatomisi	9
2.2.2. Memenin Lenfatikleri	11
2.2.2.1. Aksiller Lenf Nodları	12
2.2.2.2. İnternal Mammariyan Lenf Nodları	13
2.2.3. Aksilla	13
2.3. Meme Kanserinin Epidemiyolojisi, Etiyoloji ve Risk Faktörleri	13
2.3.1. Epidemiyoloji ve Etiyoloji	13
2.3.2. Risk Faktörleri	14
2.3.2.1. Demografik Özellikler.....	15
2.3.2.2. Reprodüktif Öykü.....	15
2.3.2.3. Ailesel/Genetik Faktörler	15
2.3.2.4. Çevresel Faktörler	16
2.3.2.5. Diğer Faktörler	16
2.4. Meme Kanserinde Riskin Değerlendirilmesi ve Yönetimi.....	18
2.5. Meme Kanserinde Tarama ve Korunma.....	19
2.6. Meme Kanserinin Sınıflandırılması.....	20
2.6.1. Meme Kanseri Histopatolojisi	20
2.6.2. İn Situ veya Non-invaziv Meme Kanserleri	21
2.6.3. İnvaziv Meme Kanserleri.....	23
2.6.4. Moleküler Sınıflama	25

2.7. Meme Kanseri Tanısı.....	26
2.7.1. Anamnez	26
2.7.2. Fizik Muayene	26
2.7.3. Görüntüleme Yöntemleri	27
2.7.4. Biyopsi	31
2.8. Meme Kanseri Prognostik ve Prediktif Faktörler	34
2.9. Meme Kanseri Evrelemesi.....	35
2.10. Meme Kanseri Tedavisi.....	40
2.11. Meme Kanseri Tedavisinde Cerrahi Teknikler	41
2.12. Meme Kanseri Tedavisinde Cerrahi Komplikasyonlar	44
2.13. Nomogramlar.....	45
2.14. Meme Kanseri ve İnflamasyon ile İlişkisi	49
3. GEREÇ VE YÖNTEM	51
4. BULGULAR.....	54
5. TARTIŞMA	63
6. SONUÇ	73
7. KAYNAKÇA.....	75

TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Gail Modeli [70].	18
Tablo 2. Duktal Karsinoma İn Situ (DCİS) Klasifikasyonu [22, 76].	22
Tablo 3. Van Nuys Prognostik İndeksi [78].	22
Tablo 4. Meme Kanseri Reseptör Tiplerine göre Alt Gruplar [91, 92].	25
Tablo 5. Meme Kanseri Primer Tümör (T) evrelemesi [22, 129, 130].	36
Tablo 6. Meme Kanseri Bölgesel Lenf Nodları (N) – Klinik Evrelemesi [22, 129, 130].	37
Tablo 7. Meme Kanseri Bölgesel Lenf Nodları (N) – Patolojik Evrelemesi [22, 129, 130].	38
Tablo 8. Meme Kanseri Uzak Metastaz (M) Evrelemesi [22, 129, 130].	39
Tablo 9. TNM Evre Gruplaması [22, 129, 130].	39
Tablo 10. Hastaların yaş, tümör yerleşim yeri ve SLN tutulum durumuna göre dağılımı	54
Tablo 11. Hastaların aksilla bulgularına göre dağılımı	55
Tablo 12. Hastaların SUVmax değerlerine göre dağılımı	56
Tablo 13. SUVmax değerlerinin sentinel lenf nodu pozitifliğini göstermesine ait ROC analizi	57
Tablo 14. Histopatolojik tanıya göre dağılım	58
Tablo 15. Çıkarılan lenf nodlarına ait bulgular	58
Tablo 16. Hastaların hastalık evresine göre dağılımı	59
Tablo 17. Hastaların östrojen ve progesteron reseptör durumu	59
Tablo 18. Hastaların HER2/neu ve Ki67 bulguları	60
Tablo 19. Hastaların hemogram parametreleri	60
Tablo 20. Hastaların MSKCC değerlerinin karşılaştırılması	61
Tablo 21. Lenf nodu pozitifliğini tahmin etmek için bağımsız parametrelerin lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmesi	63

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. Memenin Mikroskopik ve Makroskopik Anatomisi [45].	10
Şekil 2. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) Nomogramı [143].	47
Şekil 3. MD Andersen Cancer Center (MDACC) Nomogramı [144].	48
Şekil 4. Memenin kadranları.	52
Şekil 5. SUVmax tümör ve SUVmax aksilla için ROC eğrisi analizi ile lenf nodu pozitifliğinin tahmin edilmesi.	57
Şekil 6. MSKCC nomogramının örnek hasta üzerinde uygulanması.	62



KISALTMALAR

ADH	: Atipik Duktal Hiperplazi
ALH	: Atipik Lobuler Hiperplazi
ALND	: Aksiller Lenf Nodu Diseksiyonu
BI-RADS	: Breast Imaging Reporting and Data System
CRP	: C-Reaktif Protein
DCİS	: Duktal Carcinoma in situ
18-F FDG	: 18-Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose
İİAB	: İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
İMLN	: İnternal Mammariyan Lenf Nodu
LCİS	: Lobular Carcinoma in situ
LMR	: Lenfosit / Monosit Oranı
LVİ	: Lenfovasküler invazyon
LYM	: Lenfosit
MDACC	: MD Anderson Cancer Center
MKC	: Meme Koruyucu Cerrahi
MONO	: Monosit
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRM	: Modifiye Radikal Mastektomi
MSKCC	: Memorial Sloan Kettering Cancer Center
NEU	: Nötrofil
NLR	: Nötrofil / Lenfosit Oranı
PET/BT	: Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi
PLR	: Platelet / Lenfosit Oranı
PLT	: Platelet
ROC	: Receiver Operating Characteristic
SLN	: Sentinel Lenf Nodu
SLNB	: Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi
SUVmax	: Maksimum Standart Uptake Değeri
TNM	: Tümör, Nod, Metastaz
USG	: Ultrasonografi
VNPI	: Van Nuys Prognostik İndeksi

ÖZET

Amaç: Çalışmada meme kanseri tanısı alan hastalarda preoperatif sentinel lenf nodu tutulumunu tahmin etmede kullanılan nomogramlar ile klinik bulgular, PET/BT görüntüleme ve laboratuvar parametrelerinin etkinliklerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği'ne 2015 - 2020 yılları arasında histopatolojik olarak meme kanseri tanısı almış kadın hastalar retrospektif olarak tarandı. Tanı anında uzak metastazı olmayan, ultrasonografik görüntüleme sonucuna sahip olup PET/BT çekimi yapılmış, sentinel lenf nodu biyopsisi uygulanmış ve bilgilerine hastane bilgisayar veri tabanından eksiksiz olarak ulaşılabilen hastalar çalışmaya dahil edildi. Neoadjuvan tedavi sonrası sentinel lenf nodu biyopsisi yapılan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Laboratuvar parametreleri (PLR, NLR, LMR ve MPR) ameliyat öncesi 24 saat içinde alınan tam kan sayımından hesaplandı. Nomogramlardan MSKCC yöntemi kullanıldı. Hastalar sentinel lenf nodu pozitif ve negatif olmak üzere gruplandırıldı. Elde edilen tüm veriler istatistiksel testler ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya dünya genelinde etkili olan koronavirüs (COVID-19) pandemisi nedeniyle toplam 48 hasta dahil edildi. Aksilla pozitifliği bakımından fizik muayene, USG ve PET/BT bulguları ile patoloji sonucu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu (sırasıyla $p<0.001$, $p=0.005$ ve $p=0.002$). Aksillanın SUVmax değerinin SLNB sonucu pozitif hastalarda, negatif olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu görüldü (2.90 ± 3.46 vs. 0.66 ± 1.86 , $p=0.004$). Laboratuvar parametrelerinden PLR, NLR, LMR ve MPR oranları SLNB pozitif grupta daha yüksek olsa da istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (sırasıyla $p=0.683$, $p=0.6$, $p=0.948$ ve $p=0.354$). MSKCC nomogram değerleri SLNB pozitifliğini göstermede daha yüksek bulunsa da bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.243$).

Sonuç: Meme kanseri tanısı alan hastalarda aksiller tutulum durumu halen klinisyenlerin en çok ilgilendiği alanların başında gelmektedir. Günümüzde radikal cerrahilerin yerine minimal invaziv cerrahi stratejisinin yerleştiği meme kanserinde aksillanın daha kolay ve daha az invaziv yöntemlerle değerlendirilmesi önem arz etmektedir. Çalışmamızda da görülmüştür ki klinik, laboratuvar, PET/BT görüntüleme ve nomogramların tek başına aksiller tutulum hakkındaki öngörüsü sınırlıdır. Ancak bunların hepsinin birleştirildiği yeni bir algoritmanın bu konuda daha iyi sonuçlar vereceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: laboratuvar parametreleri, meme kanseri, nomogram, PET/BT, sentinel lenf nodu.

ABSTRACT

Background: The aim of the study was to compare the efficacy of nomograms used to predict preoperative sentinel lymph node involvement in patients diagnosed with breast cancer, and clinical findings, PET/CT imaging and laboratory parameters.

Material and Methods: Female patients who were diagnosed with histopathological breast cancer in Bolu Abant İzzet Baysal University Medical Faculty Hospital General Surgery Clinic between 2015 and 2020 were retrospectively screened. Patients who did not have distant metastases at the time of diagnosis, had ultrasonographic imaging results, had PET/CT scans, had sentinel lymph node biopsy, and whose information could be fully accessed from the hospital computer database were included in the study. Patients who underwent sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant therapy were excluded from the study. Laboratory parameters (PLR, NLR, LMR and MPR) were calculated from the complete blood count taken within 24 hours before surgery. MSKCC method was used from nomograms. The patients were grouped as sentinel lymph node positive and negative. All obtained data were compared with statistical tests.

Results: A total of 48 patients were included in the study due to the coronavirus (COVID-19) pandemic, which is effective worldwide. A statistically significant correlation was found between physical examination, USG and PET/CT findings in terms of axilla positivity and pathology result ($p<0.001$, $p=0.005$ and $p=0.002$). The SUVmax value of the axilla was found to be statistically significantly higher in patients with positive SLNB results than in patients with negative results (2.90 ± 3.46 vs. 0.66 ± 1.86 , $p=0.004$). Although the rates of PLR, NLR, LMR and MPR among the laboratory parameters were higher in the SLNB positive group, they were not statistically significant ($p=0.683$, $p=0.6$, $p=0.948$ and $p=0.354$). Although MSKCC nomogram values were higher in showing SLNB positivity, these results were not statistically significant ($p=0.243$).

Conclusion: Axillary involvement in patients diagnosed with breast cancer is still one of the areas that clinicians are most interested in. Nowadays, it is important to evaluate the axilla with easier and less invasive methods in breast cancer, in which the minimally invasive surgical strategy is replaced by radical surgery. It was also seen in our study that clinical, laboratory, PET/CT imaging and nomograms alone have limited predictions about axillary involvement. However, we think that a new algorithm combining all of these will give better results in this regard.

Keywords: laboratory parameters, breast cancer, nomogram, PET/CT, sentinel lymph node.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Meme kanseri, memenin duktus ve lobüllerini döşeyen epitelyal hücrelerin malign proliferasyonudur [1].

Meme kanseri kadınlarda dünya genelinde en sık tanı alan kanser olmakla birlikte insidansı giderek artmaktadır. 1970’li yıllarda her 18 kadında bir görülürken günümüzde bu oran 8 kadında bire yükselmiştir. Kadınlarda yaşam boyu meme kanserine yakalanma riski %7-10 olup, görülme sıklığı yaşla orantılı olarak artmakta ve en sık olarak da 45-75 yaşlar arasında görülmektedir [2]. 2018 verilerine göre dünya genelinde 6,62 milyonu kadın olmak üzere 18,1 milyon yeni kanser vakası tanımlanmıştır. Kadınlar arasında meme kanseri görülme sıklığı, kanserler içinde %24,2 ile ilk sırada yer almaktadır. Kanserle ilişkili ölümlerde de meme kanseri %15,0 ile yine ilk sırada yer almaktadır [3].

Meme kanseri insidansındaki son yıllarda izlenen artışa rağmen, moleküler olarak meme kanserine etki eden faktörlerin tanımlanması, daha erken dönemlerde tanıya gidilebilmesi, tedavideki gelişmeler vb. nedenlerden dolayı meme kanserinden ölüm oranlarında azalma dikkati çekmektedir [4].

Meme kanserleri; morfolojisi, kliniği, hormon reseptör düzeyi ve tedaviye yanıtlarına göre farklı özellikleri olan, heterojen gruplara sahip tümörlerdir. Meme kanseri çoğu zaman, başlangıçtan itibaren lenfatik, bazen de hematojen yayılım yaparak sistemik bir hastalık özelliği göstermektedir.

Meme kanserinin günümüz tedavisinde kişiye özel strateji belirlenmesinde tümörün başlangıç evrelemesi ve prognozu öngörme önemli bir yer tutmaktadır. Hastalığın oluşumuna, tedavi yanıtına ve sağkalım süresine etkisi olduğu belirtilen birçok faktör bulunmaktadır. Tümör tipi, tümör boyutu, aksiller lenfatik invazyon varlığı, proliferasyon hızı (mitoz sayısı, Ki67 indeksi), östrojen, progesteron ve HER2/neu reseptör durumu, p53 tümör supresör geni ile c-erbB2 protoonkogeninin ekspresyonu bu faktörler arasında belirtilmektedir [5].

Meme kanserinin cerrahi tedavisinde primer tümörün tedavisi yanında hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım ile korelasyon gösteren en önemli basamak aksiller lenf nodlarında metastaz olasılığının belirlenmesi ve aksiller lenf nodlarına yönelik bir girişim yapılıp yapılmayacağına, eğer yapılması gerekiyorsa bunun hangi genişlikte ve hangi yöntemle yapılması gerektiğine karar verilmesidir.

Yeterli prognostik bilgiyi edinmek ve uygulanacak tedavi gereksinimini belirlemek için aksiller lenf nodu diseksiyonu meme cerrahisinin ayrılmaz bir parçası olmuştur. Aksiller lenf nodu diseksiyonu (ALND) doğrudan beklenen yaşam süresini uzatmaktan ziyade daha çok lökorejyonel kontrolü sağlamakta ve uygun tedavi modalitelerinin seçimi açısından da önem arz etmektedir. Buna rağmen meme cerrahisindeki morbiditenin de en önemli nedeni aksiller lenf nodu diseksiyonudur. Aksilla diseksiyonu yapılması olası aksiller lenf nodu metastazlarının çıkarılmasını garanti etmekle birlikte başta kol ödemi olmak üzere kolda parestezi, omuzda ve kolda hareket kısıtlılığı ve ağrı gibi yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilecek komplikasyonların ortaya çıkma olasılığını artırmaktadır. Bu nedenle meme kanserinin cerrahi tedavisi planlanırken aksilla diseksiyonu gerekliliğinin ve genişliğinin doğru şekilde belirlenmesi gerekir.

Son yıllarda meme kanseri cerrahisinde gelişen yenilikler ile artık radikal ameliyatlar yerini meme koruyucu ameliyatlara bırakmıştır. Meme anatomisini korumaya yönelik bu yaklaşımlar aksilla için de araştırılmaya başlanmış ve daha önce penil karsinom ve malign melanom tedavisinde uygulanan sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) Giuliano ve arkadaşları tarafından aksiller haritalama ve sentinel lenf nodu (SLN) tespiti için yapılan mavi boya kullanılarak meme kanserinde de uygulanmaya başlanmıştır [6]. Hatta günümüzde artık seçilmiş hasta gruplarında aksiller lenf nodu diseksiyonu yapılmasının yaşam kalitesini ciddi derecede bozan morbiditeleri olması ve beklenen yaşam süresine katkısı olmaması nedeniyle gerekliliği tartışılır duruma geldi.

Sentinel lenf nodu primer tümör bölgesindeki drenajı alan ilk lenf nodudur. Sentinel lenf nodu biyopsisi ise primer tümörü drene eden ve büyük olasılıkla tümör hücresi içeren ilk aksiller lenf nodunu göstermeyi amaçlayan yöntemdir. Bu lenf nodlarına metastaz yapmamış olan vakalarda aksiller yayılım olmadığı ve morbiditeyi artıran aksiller küretajın bu hastalarda gereksiz olduğu bildirilmektedir [7, 8].

Sentinel lenf nodunun belirlenmesinde sadece mavi boya (metilen mavisi, izosulfan mavisi, patent blue viole) ya da sadece nükleer madde (genellikle Tc-99) tek başına kullanılabileceği gibi iki yöntemin birleştirilmesinin de başarıyı artırdığı genel kabul gören bir durumdur.

Zaman içerisinde aksiller bölgeye yönelik daha agresif girişimlerden ziyade daha konservatif yaklaşımlar tercih edilir oldu ve bu durum klinisyenleri hastalığın seyri konusunda daha çok düşünmeye sevk etti. Bu doğrultuda yeni çalışmalar yapıldı ve SLN tutulumunu

preoperatif aşamada tahmin eden yeni nomogramlar oluşturuldu. Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) ve MD Anderson Cancer Center'ın (MDACC) hazırlamış oldukları nomogramlar bunlardan bazılarıdır.

Sert, fiks, düzensiz konturlu konglomere lenf nodlarının varlığı ya da pozitron emisyon tomografisinde (PET) aksillada metastazların tespit edilmesi gibi göreceli olarak esnek sayılabilecek bulguların varlığında bu kararın verilmesinde bir zorluk yoktur. Fakat hastaların önemli bir bölümünde aksiller lenf nodu metastazı varlığının öngörülmesini sağlayacak nesnel bir bulgu ya da her hastaya uygulanabilecek bir karar algoritması yoktur. Bu bir ölçüde meme kanserinin tedavisinin planlanmasının çok değişkenli kompleks bir karar süreci gerektirmesi ve net şekilde belirlenmiş algoritmalarla planlanmasının mümkün olmamasındandır.

18-fluoro-2-deoxy-D-glucose (18F-FDG) pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT), doku perfüzyonunu, metabolik aktivitesini ve canlılığını (viabilite) gösteren ve kantitatif hesaplamalara imkân sağlayan noninvaziv fonksiyonel görüntüleme yöntemidir. PET'in anatomik ve morfolojik bilgi sağlayan diğer radyolojik görüntüleme yöntemlerinden en önemli farkı metabolik ve fonksiyonel bir görüntüleme yöntemi olmasıdır.

18F-FDG PET/BT görüntüleme, primer tümör ve metastazlarının araştırılmasında, prognozun belirlenmesinde, tedavi planlaması ve takibi ile nüks hastalığın saptanmasında birçok kanser grubunda başarıyla kullanılan noninvaziv bir görüntüleme yöntemidir. Çeşitli çalışmalar primer meme kanseri tespitinde ve meme kanserinin benign lezyonlardan ayırımında 18F-FDG PET/BT'nin yüksek duyarlılık (%64-96) ve özgüllüğe (%80-100) sahip olduğunu göstermiştir [9, 10].

PET/BT görüntülemesi ile tümörün fizyolojisi ve biyokimyasal karakteri hakkında bilgi edinilmesi ve bu sayede tümörün davranış paterni hakkında fikir sahibi olmak mümkündür.

Meme tümörlerinde, lezyondaki 18F-FDG tutulum derecesi tümör agresifliğinin belirteçlerinden birisi olmakla birlikte tümör hücresindeki glukoz transport-1 ekspresyonu ve heksokinaz aktivitesi, tümör damarlanması, tümördeki nekroz oranı, lenfosit sayısı, tümör hücrelerinin yoğunluğu ve mitotik aktivite indeksi gibi mekanizmaların da 18F-FDG tutulum oranını etkilediği gösterilmiştir [11].

Hastaliksız sağkalım oranının tümörün maksimum standart uptake değeri (SUVmax) ile ters orantılı olduğu, SUVmax arttıkça hastaliksız sağkalım oranının azaldığı (%75), SUVmax azaldıkça hastaliksız sağkalım oranının arttığı (%95) gösterilmiştir [12]. Bu konudaki benzer diğler çalışmalarda da tümördeki 18F-FDG tutulum yoğunluğunun tümörün agresifliğini belirleyici olduğu ve tümörün histolojik tipi, grade'i, hücre proliferasyon indeksi gibi diğler prognostik faktörler ile korelasyon gösterdiği belirtilmiştir [11, 13].

Son zamanlarda kanser prognozunda inflamasyonun rolünün aydınlatılması büyük ilgi çekmektedir. C-reaktif protein (CRP) yüksekliği, trombosit ve nötrofil sayılarında artış ile lenfosit sayılarındaki azalma gibi durumlarla kanser prognozunun ilişkisi araştırılmaktadır. Bazı çalışmalarda tümör hücreleri veya mikro çevresindeki hücrelerden salınan interlökin 1 (IL-1), IL-3, IL-6 gibi inflamatuvar sitokinlerin megakaryositleri stimule ederek platelet (PLT) artışına neden olduğu ileri sürülmektedir [14]. Benzer çalışmalar incelendiğinde; kanser hastalarında inflamatuvar bir cevabın bulunması ve lenfosit (LYM) ve plateletlerin (PLT) bu inflamasyonda etkin rol alması nedeniyle platelet/lenfosit oranının (PLR) prognostik bir belirteç olarak kullanılabileceği düşünülmektedir. PLR, çeşitli solid tümörlerin prognozunu değerlendirmek amacıyla periferik kandan elde edilen ulaşılması kolay ve maliyet açısından etkin bir belirleyici olarak tanımlanmaktadır ve son zamanlarda inflamasyon ve bağışıklıkla ilgili bir prognostik skor haline gelmiştir [15]. Yapılan çalışmalarda artmış PLR'nin kolorektal kanser açısından kötü prognoz ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [16]. Yine bazı çalışmalarda, artmış PLR'nin mide kanseri ve akciğer kanserinde kötü prognoz açısından iyi bir belirleyici olduğu savunulmaktadır [17, 18]. Bununla birlikte, PLR ile meme kanseri prognozu arasındaki ilişki tartışmalıdır [15, 19]. Sistemik dolaşımdaki inflamatuvar hücrelerin sayısına bağlı olarak farklı çalışmalar yürütölmüş, sistemik inflamasyonu değerlendirmek amacıyla farklı parametreler değerlendirilmiştir. Nötrofil (NEU) lenfosit oranı (NLR) ile lenfosit monosit (MONO) oranı (LMR) da bu parametrelerden bazılarıdır.

Hastalıkların oluşma süreçlerinin hücresele düzeydeki fiziksel, kimyasal ve biyolojik bir takım patolojik değışiklikler ile başladığı bilinmektedir. Bu değışikliklerin henüz moleküler düzeyde iken, herhangi bir yapısal değışiklik oluşmadan erken dönemde tespit edilmesi hastalıkların tanısında önemli katkılar sağlamaktadır. Sağlanacak veriler hastalığın tanısının yanı sıra hastalığın oluş mekanizmalarının açıklanmasında, koruyucu tedbirlerin alınmasında, tedavi yöntemlerinin belirlenmesinde ve tedaviye yanıtın takibinde de oldukça önemli bir yer tutmaktadır.

Prognozu etkileyen birçok faktörün yol gösterici etkisi sayesinde tedaviye yanıt ve sağkalımda daha iyi sonuçlar elde edilmesine rağmen halen tedavi ve takipte daha güvenilir prognostik faktörlere ihtiyaç duyulmakta olup bu konudaki araştırmalar devam etmektedir.

Bu çalışmamızda meme kanseri tanısı alan hastalarda preoperatif sentinel lenf nodu tutulumunu tahmin etmede kullanılan standart nomogramlarda belirtilen başlıkların dışında klinik bulgular ile başta PET/BT olmak üzere radyolojik tetkikler vasıtasıyla elde edilen verilerin ve bazı laboratuvar parametrelerinin (platelet lenfosit oranı, nötrofil lenfosit oranı, lenfosit monosit oranı vs.) etkinliklerini değerlendirdik.

Çalışmamızın amacı; meme kanseri tanısı alanlarda preoperatif sentinel lenf nodu tutulumunu öngörmeye PET/BT görüntülemenin ve SUVmax değerinin rolünün araştırılması ve klinik bulgular ile karşılaştırılması, belirlenen laboratuvar parametrelerinin sentinel lenf nodu tutulumunu öngörmeye etkin olup olmadığının değerlendirilmesi ve elde edilen sonuçların bu amaçla kullanılan nomogramlarla karşılaştırılmasıdır. Elde edilecek veriler doğrultusunda daha kapsamlı ve güvenilir bir nomogram oluşturulup oluşturulamayacağı da amaçlarımızdan biridir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Meme Kanseri Tedavisinin Tarihçesi

Meme kanseri ile ilgili ilk kayıtlara Edwin Smith tarafından 1862 yılında Teb şehrinde bulunan ve milattan önce 3000-2500 yılları arasında Eski Mısır'da İmhotep tarafından yazıldığı tahmin edilen papirüslerde rastlanmıştır. Papirüslerde 48 olgudan bahsedilmekle birlikte apse, travma, enfekte yara ve tümörler hakkında bilgi verilmiş, sekiz olguda tanımlanan lezyonların sert ve soğuk natürde olduğu, sıvı içermediği ve bu nedenle apse ve inflamasyondan ayrılarak tümörü düşündüğünden bahsedilmiş hatta tanımlanan bu lezyonların tedavisinin mümkün olmadığından bahsedilmiştir [20].

Celsus De Medicina adlı eserinde erken evre meme kanserlerinde cerrahinin önemi hakkında şu ifadelerde bulunmuştur: “Cacoethes (erken kanser) dışında hiçbirisi çıkarılamaz. Diğerleri hakkında her tedavi yöntemi denenmiştir ancak ameliyat ne kadar vahşileşirse, bunlar daha da kızgın büyümektedirler [21, 22].” Romalı Celsus, erken evre dışındaki meme kanserlerine cerrahi uygulanmaması gerektiğini savunmuş, hem iltihabın majör belirtilerini hem de meme kanserinin erken kanser, ülserli ve ülseriz kanser ile karnabakar şeklinde ülserli kanser olarak 4 evresini tanımlayarak adeta bugün kullanılan tümör, nod, metastaz (TNM) sınıflamasında T1, T2, T3, T4 tümörleri tarif etmiştir [20].

Galen 2. yüzyılda klinik izlenimlerini yazmış ve tümörün meme içerisinde etrafa doğru büyüme eğilimi gösterdiğinden ve bu özelliğinden dolayı yengeci andırdığından bahsetmiş, hastalığı sadece başlangıç aşamasında ve küçük boyutlarda iken tedavi edebildiklerini ifade etmiştir [23]. Galen ayrıca kanseri siyah safranın fazlalığı olarak tarif etmiş ve vücudun bir kısmında oluşan bu siyah safra içeren yapının çıkarılmasının sistemik dengesizliği düzeltemeyeceğini iddia etmiştir. Galen'in bu düşüncesi kansere yaklaşımda etkilerini uzun süre devam ettirmiştir [22].

On altıncı ve on yedinci yüzyılda Fabry memeyi sıkıştırarak ampute etmeye yarayan alet geliştirmiş, Arceo ilk kez mastektomi ameliyatını tarif etmiş, Cabrol buna pektoralis majör kasının çıkarılmasını eklemiştir [24]. Morgagni ile başlanarak cerrahi rezeksiyonlar daha sık uygulanmış, mastektomi ve aksiller diseksiyonda ilk denemeler yapılmıştır. Galen'in humoral patolojisi Le Dran tarafından reddedilerek saf dışı kalmış, Virchow tarafından ortaya konan hücrel patoloji popülerleşmeye başlamıştır [22]. Le Dran meme kanserinin lenf yoluyla koltuk altına yayılan lokal bir hastalık olduğunu savunmuş, meme kanseri tanısı ile bir kadını ameliyat ederken rutin olarak büyümüş tüm aksiller lenf nodlarını çıkarmıştır [25].

On dokuzuncu yüzyılda Londra Middlesex Hastanesi'nden Moore, meme kanserinin tedavisi için memenin tamamının ve palpable tüm aksiller lenf nodlarının alınması gerektiğini savunmuştur [26]. Banks 1877'de yaptığı bir sunumda aksiller lenf nodlarının palpable olmasalar dahi tamamının çıkarılması gerektiğini savunmuş buna sebep olarak da palpable olmayan lenf nodlarında da hastalığın gizli olabileceğini ileri sürmüştür [22]. Halsted ve Meyer 1894'te radikal mastektomi (RM) adında kendi ameliyatlarını tarif etmişler, bu yöntemle daha iyi lokal-bölgesel kontrol oranları sunarak uyguladıkları cerrahinin en güvenli yöntem olarak kabul edilmesini sağlamışlardır [27]. Halsted ve Meyer level 1 ve 2 lenf nodlarının tam diseksiyonunu savunmuş, N. Thoracicus Longus ve torakodorsal nörovasküler demeti aksiller yapılarla birlikte rezeke etmişlerdir.

Haagensen ve Stout 1943'te meme cildinde ödem ve ülserleşme bulunmasını, tümörün göğüs duvarına fiks olmasını, 2,5 cm ve üzeri boyuttaki lenf nodları mevcudiyetini meme kanserinde ileri evre bulguları olarak tanımlamış bu özelliklere sahip hastaları inoperable olarak kabul etmişlerdir [28].

1948'de Londra Middlesex Hastanesi'nden Patey ve Dyson meme kanseri tedavisinde pektoralis majör kasının korunarak memenin ve aksiller lenf nodlarının çıkarılmasını içeren (pektoralis minör kasının çıkarılarak level 1, 2 ve 3 aksiller diseksiyon yapılması şeklinde) modifiye radikal mastektomi (MRM) yöntemini savunmuşlar ve şöyle açıklamışlardır: “Meme kanserinin tedavisi için etkin bir ajan geliştirilene kadar bu vakaların büyük bir kısmı ölüme mahkumdur” [22, 29]. Auchincloss ve Madden pektoralis minör kasını koruyarak aksiller diseksiyon uygulamaya başlamış, Auchincloss, transvers kesiği yaygın olarak uygulamaya sokmuş ve aynı yıllarda Madden deri fleplerinin dikkatli diseksiyonu ile deri greftlerinin gerekliliğini en aza indirmiştir [30, 31].

1970'lerde meme kanserinin tedavisinde radikal mastektomiden modifiye radikal mastektomiye doğru bir geçiş izlenmiştir. Bu geçiş ileri evre kanser bulgularını taşıyan daha az sayıda hasta ile karşılaşıldığını, evre 1 ve 2 meme kanserinin lokal-bölgesel kontrolünde pektoralis majör kasının çıkarılmasının zorunlu olmadığını, evre 3 meme kanserinde ne modifiye radikal mastektomi ne de Halsted radikal mastektomi ile yeterli lokal-bölgesel kontrolün sağlanamayacağını, radyoterapinin ileri evre meme kanserinin tedavisine dahil edilerek lokal-bölgesel kontrolde iyileşmeler sağlanabileceğini göstermiştir [22].

Meme kanseri cerrahi tedavisinde bir sonraki büyük gelişme ise meme koruyucu cerrahi (MKC) olmuştur. Meme koruyucu cerrahi ve radyum tedavisi ilk kez 1973 yılında

Londra St. Bartholomew Hastanesi'nden Geoffrey Keynes tarafından British Medical Journal'da yayınlanmıştır [32].

Meme kanseri cerrahisinde bu gibi gelişmeler yaşanırken memedeki lezyonların görüntülenmesi ve tanımlanması noktasında da önemli gelişmeler olmuştur. Meme kanserinin erken tanısını sağlayan en önemli araç olarak kabul edilen mamografinin (MG) ilk denemeleri 1913 yılında Almanya'da A. Salomon, Newyork'da S. L. Warren tarafından yapılmıştır. Ancak bu uygulama R. Egan'ın yumuşak doku tekniğini geliştirmesinden sonra yaygın olarak kullanıma girmiştir. Ultrasonografi (USG) 1950'li yıllarda, ışın vermeden birçok lezyonun saptanmasını sağlayan bir yöntem olarak kullanılmaya başlanmış, bunu manyetik rezonans görüntülemesi (MRG) ve pozitron emisyon tomografi (PET/BT) gibi daha gelişmiş yöntemler izlemiştir [20, 23].

Yirminci yüzyılın ortalarında radikal cerrahi karşıtları çoğalmış, Danimarka'dan Kaae ve Johansen, Edinburg'dan McWhirter basit mastektomi ile birlikte aksiller ışınlamayı savunmuşlardır [20]. Cleveland'dan G. Crile, geniş cerrahi girişimlerin ölüm oranların azaltmadığını ileri sürerek sadece tümör ve aksiller lenf bezlerinin çıkarılması esasına dayanan konservatif cerrahiye savunmuş ve uygulamıştır. Gray 1939'da meme kanserinin erken lenfatik yayılmasının permeasyon yolu ile değil embolizasyon ile olduğunu kan damarları yolu ile yayılmanın uzak metastazlardan sorumlu olduğunu ileri sürmüştür [23]. Guiliano ise 1994'te meme kanserli hastalarda sentinel lenf nodu biyopsisi tekniğini ve sonuçlarını yayınlamış, bu tarihten sonra pek çok merkez SLNB yapmaya başlamıştır [22, 33].

Cerrahi ve radyolojik tekniklerde bu gibi gelişmeler kaydedilirken bir yandan da radyoterapi ve sistemik tedavi protokolleri geliştirilmiş, cerrahi tekniklerle birlikte tamamlayıcı tedavi olarak uygulanmaya başlanmıştır.

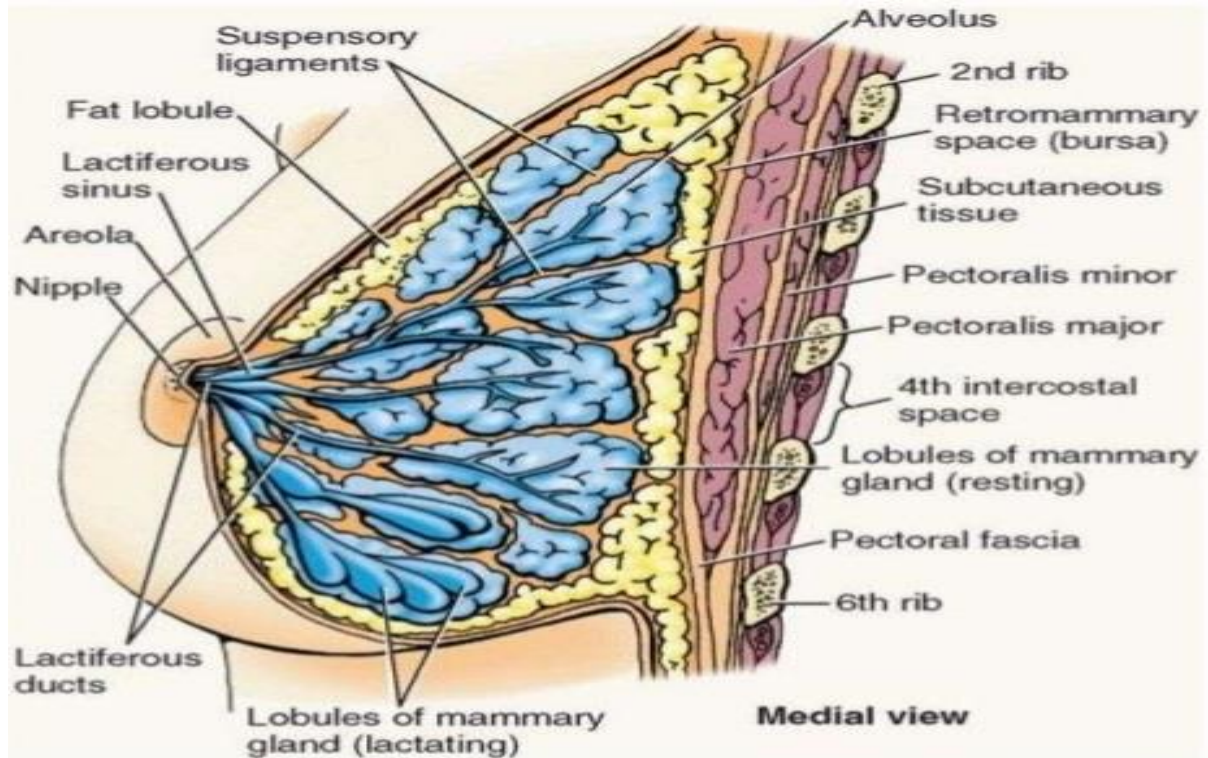
Sonuç olarak, hastalığın tanımlanmasında, lokal-bölgesel kontrolünün sağlanmasında, sağkalımı artırmada ve meme kanserinden kurtulanların yaşam kalitesini iyileştirmede radyolojik, cerrahi ve onkolojik tedavinin birleştirilmesi konusunda ciddi bir yol kaydedilmiştir.

2.2. Memenin Anatomisi ve Aksilla

2.2.1. Memenin Mikroskopik ve Makroskopik Anatomisi

Gelişmiş meme; asinüs ve duktusları oluşturan epitelyal parankim ile onları destekleyen kas ve fasya elemanları, değişik miktarlarda yağ, kan damarları, sinirler ve lenfatikleri içerir. Epitelyal parankim, her biri ayrı bir salgı kanalı ile meme başına açılan 15-25 lob içerirken, her lobda 20-40 kadar lobül, her bir lobülde 10-100 arasında değişen sayıda asinüs bulunur [34-37]. Lobüller memenin esas yapısal birimini oluştururlar. Genç kadınlarda sayıları fazla ve büyük görünümde iken menopozdan sonra sayıları azalır ve her biri yalnızca birkaç asinüs içeren küçük ünitelere dönüşürler. Asinüslerde epitel tabakasının dışında düz kas hücrelerine benzeyen miyoepitelyal hücrelerden oluşan ikinci bir tabaka daha vardır ki bunlar sütün asinüs ve duktuslardan atılmasını sağlayan musküler bir mekanizma oluştururlar [38-41].

Erişkin bir kadında meme dokusu göğüs ön duvarının yüzeysel pektoral fasyasının yüzeysel ve derin tabakaları arasında bulunur [34]. Olgunlaşmış kadın memesi 2-3. kaburgadan 6-7. kaburgada yerleşik inframammariyan katlantıya, sternumun lateralinden orta aksiller çizgiye kadar uzanır. Memenin posterior yüzeyi pektoralis majör, serratus anterior ve eksternal oblik abdominal kasların fasyası ve rektus kılıfının üst uzantısı üzerinde yerleşir [22]. (Şekil 1)



Şekil 1. Memenin Mikroskopik ve Makroskopik Anatomisi [45].

Memenin üst dış kadranı koltuk altına doğru uzanım gösterir ki bu uzantıya Spence'nin aksiller kuyruğu adı verilir. Memede oluşan bütün fizyolojik olaylar aksiller kuyrukta da kendini gösterir. Aksiller uzantının da etkisiyle memenin üst-dış kadranı diğer kadranslardan daha fazla hacimde doku içerir ve meme tümörleri bu kadranda daha sık görülür.

Memelerin şekil ve büyüklükleri, içerdikleri yağ ve meme dokusunun miktarına bağlı olarak değişkenlik göstermekle birlikte erişkin bir kadında meme koni şeklindedir [39]. Her iki meme arasında da büyüklük farkı olabilir. Kadınların çoğunda menstruasyonun başlamasından önce memelerin büyüklüğünde, yoğunluğunda ve nodüleritesinde bir artış saptanır [40]. Meme hacmi menstrüel siklusun 6-15. günleri arasında en düşük düzeyde olmakla birlikte memenin ortalama vertikal çapı 10-12 cm ve santral bölgede maksimum kalınlığı 5-7 cm'dir [41]. Laktasyonda olmayan bir memenin ağırlığı 150-200 gram, laktasyonda ise 400-500 gram kadardır [42]. Memenin çapı ve sınırları, kadından kadına değişebileceği gibi aynı kadında gebelik, emzirme, şişmanlama/zayıflama ve yaşlılık gibi nedenlerle farklılıklar gösterebilir.

Meme başı ve areolanın epidermisi keratinize olmuş çok katlı yassı epitel ile örtülü olup daha pigmentedir. Pubertede pigmentasyon artar ve meme başı daha da belirginleşir. Bu artış en fazla gebelikte belirgindir.

Meme başında gelişmiş cilt papillaları ve yağ bezleri mevcut olup kıl folikülü bulunmaz. Areolada ise kıl folikülleri, yağ bezleri ve aksesuar areolar bezler (Montgomery bezleri) bulunur. Bu bezler emme sırasında koruyucu olarak meme başının yağlanmasını sağlar. Meme başının uç kısmında süt salgılanması ve laktasyonun devam etmesi için önemli olan nörohumoral olaylar zincirini başlatan, çok sayıda serbest duyuşal sinir ucu ve dermal papillada Meissner cisimcikleri vardır [43].

Memede meme dokusundan çevreye doğru uzanan fibröz çıkıntılar mevcuttur. İlk defa Sir Astley Cooper tarafından tarif edildiği için bu fasyal septalar Cooper Ligamanları olarak isimlendirilmişlerdir [44]. Bu ligamanlar yüzeyde yüzeyel fasyanın yüzeyel tabakası ve cilde, derinde ise yüzeyel fasyanın derin tabakasına ve pektoral fasyaya yapışıktır [39]. Meme kanserinde hastalığın ilerlemesiyle bu fibröz ligamanlarda kısılma ve çekilme ortaya çıkar. Bu durum meme kanserinin klinik bulgularından biridir ve meme cildi retraksiyonu olarak isimlendirilir.

Meme kanlanması iyi olan ve birçok kaynaktan beslenen bir organdır. Memenin özellikle medial ve santral kısımları olmak üzere yaklaşık %60'ı subklaviküler arterin dalı olan internal mammariyan arterin perforan dallarıyla, yaklaşık %30'u, özellikle üst ve dış kadranları ise aksiller arterin dalı olan lateral torasik arterden kan alır [33]. Meme ayrıca posterior interkostal arterlerin lateral dallarından, subskapuler ve torakodorsal arterden de kan alır [39, 41].

Memenin venleri arterlerin dağılımına uymakta ve onlara eşlik etmektedir. Meme venlerinin dağılımı ve özellikle yaptıkları anastomozlar metastatik karsinomun yolculuğunu dolayısıyla da meme kanserinin en sık metastaz yaptığı uzak organları belirler. Bundan dolayıdır ki memenin venöz sistemi ile vertebraların venöz sistemi arasında ilişki bulunması vertebra metastazlarının oluşmasının izahı bakımından önemlidir [21]. Batson teorisine göre memenin venöz kanını drene eden interkostal venler ile vertebral venöz pleksuslar arasında ilişki mevcuttur ve bu ilişkiden dolayı venöz kan ile memeden gelen tümör hücreleri doğrudan vertebral venöz pleksusa geçebilir ve kemiklerde metastaza neden olabilirler [47].

x Memenin duyuşal innervasyonu başlıca 2-6. interkostal sinirler ile sağlanır. İnterkostabrakiyal sinir, 2. interkostal sinirin lateral kutanöz dalıdır ve aksillanın cerrahi diseksiyonu sırasında gözle görülebilir. İnterkostabrakiyal sinirin rezeksiyonu kolun üst kısmının medial kısmında duyu kaybına neden olur [39]. Aksiller diseksiyon sırasında özellikle dikkat edilecek sinirlerden biri serratus anterior kasını innerve eden N. Torasikus Longus'tur (Bell siniri). Kesilmesi serratus anteriorun felcine ve “skapula alata” (kanat skapula) durumunun ortaya çıkmasına neden olur. Diğer dikkat edilmesi gereken sinir de latissimus dorsi kasını innerve eden N. Torakodorsalis'tir [22].

2.2.2. Memenin Lenfatikleri

Memenin lenfatik sistemi yüzeysel ve derin lenfatikler olmak üzere iki grup altında incelenebilir. Yüzeysel lenfatikler; meme bezinin üzerindeki derinin lenfatikleri olup subepitelyal ve subdermal pleksus olmak üzere iki adet lenf ağı içerir. Subepitelyal pleksusta kapak yokken subdermal pleksusta kapak sistemi mevcut olup akım tek yönlüdür. Areola altında subareolar pleksus (Sappey pleksusu) bulunur. Memenin yüzeysel lenfatikleri esas olarak derin lenfatikler vasıtası ile aksiller lenf nodlarına drene olurlar.

Memenin lenfatik sistemi yüzeysel ve derin lenfatik ağı dışında aksiller ve internal mammariyan lenfatik ağı olarak da sınıflandırılır. Lenfatik drenaj daha çok aksiller lenf nodlarına doğrudur.

2.2.2.1. Aksiller Lenf Nodları

Aksiller lenf nodları genellikle memenin lenfatik drenajının %75'ini alırlar. Geri kalan ve özellikle memenin medial kısmından kaynaklanan lenf drenajı ise internal mammariyan (parasternal) lenf nodu grubuna olur. Cerrahlar tarafından tanınan 6 aksiller lenf nodu grubu aşağıda belirtilmiştir [22].

1. Aksiller venin medial veya posteriorunda yerleşmiş 4-6 adet lenf nodundan oluşan aksiller ven grubu (lateral)
2. Pektoral minör kasının alt sınırı ve lateral torasik damarlar boyunca yerleşmiş 5-6 adet lenf nodundan oluşan ve memenin lateral kısmının lenfatik drenajının çoğunu alan eksternal mammariyan grup (anterior veya pektoral grup)
3. Skapulanın lateral sınırı ve subskapuler damarlar boyunca yerleşmiş 5-7 adet lenf nodundan oluşan skapuler grup (posterior veya subskapuler)
4. Pektoralis minör kasının posteriorundaki aksilladaki yağ dokusunun içine gömülmüş 3-4 adet lenf nodundan oluşan ve aksiller venden, eksternal mammariyan lenf nodu grubundan, skapuler lenf nodu grubundan ve doğrudan memeden lenfatik drenaj alan santral grup
5. Pektoralis minör kasının üst sınırının posterioru ve süperioru boyunca yerleşmiş 6-12 adet lenf nodundan oluşan ve diğer tüm lenf nodu gruplarından lenfatik drenaj alan subklaviküler grup (apikal)
6. Pektoralis majör ve minör kasları arasında yerleşmiş 1-4 adet lenf nodundan oluşan ve memeden doğrudan lenfatik drenaj alan interpektoral grup (Rotter'in lenf nodları).

Lenf nodu grupları pektoral minör kası ile olan anatomik komşuluğuna göre de level 1, level 2 ve level 3 lenf nodları olarak sıralanırlar [22]:

- A. Level 1: Pektoralis minör kasının lateral veya alt sınırının altında yer alan lenf nodları (aksiller ven, eksternal mammariyan ve subskapuler grupları içerir).
- B. Level 2: Pektoralis minör kasının posteriorunda yer alan lenf nodları (santral ile interpektoral lenf nodu gruplarını içerirler).
- C. Level 3: Pektoralis minör kasının medialinde veya üst sınırının üzerinde yer alan lenf nodları (subklaviküler grubu içerirler).

2.2.2.2. İnternal Mammariyan Lenf Nodları

İnternal mammariyan lenfatik ağı diyaframın üst yüzünün ön kısmında bulunan ön preperikardiyal lenf nodlarından köken alır. Preperikardial lenf nodları; memenin alt-iç kadranlarından, falsiform ligament aracılığıyla karaciğerden, diyaframdan, rektus kılıfından ve rektus kasının üst kısmından lenfatik drenaj alır [39]. İnternal mammariyan lenfatik ağ, göğüs duvarının bir parçasının, pariyetal plevranın ön kısmının, göğüs duvarının bu bölgesine rastlayan kasların ve üzerindeki meme dokusunun bir kısmının lenfatik drenajını sağlar [48].

2.2.3. Aksilla

Aksilla genellikle üç yüzü ile aksillayı kapatan cildin oluşturduğu tabanı olmak üzere bir piramide benzetilir. Piramidin tepesinde boyun bölgesinden gelerek kola giden damar ve sinirlerin geçişine izin veren servikoaksiller kanal adı verilen bir açıklık bulunmaktadır. Aksillanın tabanını hemen cildin altında bulunan aksiller fasya yaparken, aksiller boşluğun iç duvarını kaburgalar, interkostal kaslar ve serratus anterior kasının 4. ve 5. parçaları, arka duvarını subskapuler ve latissimus dorsi kasları oluşturur. Aksillanın ön duvarını ise pektoralis majör ve minör kasları ile bu kasların fasyaları oluşturur. Aksillanın içinde; A. V. Aksillaris, aksiller lenf nodları, memenin aksiller uzantısı, interkostobrakial sinir bulunur.

2.3. Meme Kanserinin Epidemiyolojisi, Etiyoloji ve Risk Faktörleri

2.3.1. Epidemiyoloji ve Etiyoloji

Meme kanseri tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de kadınlarda en sık görülen kanser tipidir. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde akciğer ve kolorektal kanserlerle birlikte en sık görülen üç kanserden biridir. 2020 yılında tüm dünya genelinde, her iki cinsten tüm yaş gruplarında yeni tanı konan kanserlerin %11,7'sinden, kansere bağlı ölümlerin ise %6,9'undan sorumludur [49].

Yapılan araştırmalar meme kanseri görülme sıklığının dünya genelinde coğrafi bölgelere, ülkelere, etnik gruplara ve yaşam standartlarına göre farklılıklar gösterdiğini belirtmektedir. Bununla birlikte her 8-13 kadından birinin yaşamları boyunca meme kanseri geçirebileceğine dair tahminlerde bulunmaktadır.

Yıllar içerisinde tüm kanser tiplerinde olduğu gibi meme kanseri görülme sıklığında da artış olmakla birlikte ulusal tarama programları kapsamında etkin taramalar yapılması, meme kanseri konusunda farkındalık kazandırılması, erken tanı ve tedavi modalitelerindeki gelişmeler sayesinde morbidite ve mortalite oranlarında önemli düşüşler görülmektedir.

Meme kanseri önemli bir halk sağlığı sorunudur. Bu özelliği nedeniyle de kolorektal kanser ve serviks kanseriyle birlikte ulusal tarama programı kapsamına dahil edilmiştir.

Meme kanseri 25 yaş altında nadir görülürken tüm kanser tiplerinde olduğu gibi yaşın ilerlemesiyle birlikte görülme sıklığı ve kansere bağlı ölüm oranı artmaktadır. Kadınlara oranla çok nadir olmakla birlikte erkeklerde de görülebilir.

Meme kanseri coğrafi özelliklere, bölgesel yaşam şekillerine, toplumların gelişmişlik düzeylerine ve etnik yapılarına göre varyasyonlar gösterir [50]. Tüm dünyada meme kanseri görülme ve tanı alma sıklığı ülkeden ülkeye, ülkelerin bölgelerine ve etnik gruplara göre farklılıklar göstermektedir ve her yıl yaklaşık olarak bir milyon insan meme kanseri tanısı almaktadır. Görülme sıklığındaki bu farklılıklar aynı ülkede yaşayan farklı etnik gruplar arasında da izlenmektedir. Bu fark, çevresel etkenlere, yaşam tarzlarına ve sosyoekonomik durumlara bağlanmaktadır. Başka ülkelere göç eden bireylerde yapılan çalışmalar, göç eden kadınlarda meme kanseri sıklığının, birkaç nesil sonra göç ettikleri ülkenin görülme sıklığına ulaştığını göstermiştir. Bu gözlem, hastalığın ortaya çıkışında çevresel etkenlerin ve yaşam tarzının önemini bir kez daha ortaya koymaktadır [51].

Gelişmiş ülkelerde meme kanseri daha sık görülmekte iken, gelişmekte olan ülkelerde mortalite oranı daha fazladır. Buna sebep olarak gelişmiş ülkelerde tanı ve tedavi modalitelerinin daha etkin kullanılması gösterilmektedir [52].

2.3.2. Risk Faktörleri

Meme kanseri görülme sıklığının giderek artmış olması bilim insanlarını bu konuda daha fazla araştırmalar yapmaya yönlendirmiş, risk faktörlerinin belirlenmesi konusunda önemli adımlar atılmasına sebep olmuştur.

Meme kanseri gelişiminde etkili olan risk faktörlerini şu şekilde kategorize etmek mümkündür:

- A. Demografik özellikler (cinsiyet, yaş, ırk/etnisite)
- B. Reprodüktif öykü (menarş yaşı, doğum yapma ve sayısı, ilk tam dönem hamilelik yaşı, menopoz yaşı, laktasyon, infertilite, düşük yapma, kürtaj)
- C. Ailesel/genetik faktörler (aile öyküsü, bilinen veya şüphe edilen BRCA1/2, p53, PTEN veya meme kanseri riski ile ilişkili diğer gen mutasyonları)
- D. Çevresel faktörler (30 yaşından önce toraks bölgesine radyasyon alma durumu, hormon replasman tedavisi, alkol kullanımı, sosyoekonomik düzey, vb.)

- E. Diğer faktörler (kişisel meme kanseri öyküsü, meme biyopsi sayısı, atipik hiperplazi veya lobüler karsinoma in situ, dens meme yapısı, vücut kitle indeksi [VKİ])

2.3.2.1. Demografik Özellikler

Cinsiyet, meme kanseri için önemli bir risk faktörüdür çünkü meme kanserinin büyük çoğunluğu kadınlarda görülür. Meme kanseri erkeklerde de görülür ancak bu oran çok düşük olup kadın insidansının %1'inden azdır.

Yaş, olasılıkla meme kanseri gelişimi için kadın cinsiyetle birlikte en önemli risk faktörüdür. 25 yaş altında nadir görülmekle birlikte, yapılan çalışmalar tüm kanser türlerinde olduğu gibi meme kanserinde de yaşla birlikte görülme sıklığında artışa işaret etmektedir.

Amerika Birleşik Devletleri başta olmak üzere birçok ülkede yapılan araştırmalarda meme kanserinin kadınlar arasında etnik gruplarda en sık beyazlarda görüldüğü belirtilmektedir. Meme kanseri beyaz ırka nazaran siyah ırkta daha ileri yaşlarda görülmektedir [53].

2.3.2.2. Reprodüktif Öykü

Her ne kadar erkeklerde de görülebilen bir kanser olsa da meme kanseri esas olarak kadınlarda görülen bir kanserdir. Bunda da östrojenin rolü esastır. Östrojenin etkisine uzun süre maruz kalmanın meme kanseri riskini artırdığı kabul edilirken bu etkinin kısa olması da meme kanseri riskini azaltmaktadır [54, 55]. Bundan dolayı da erken menarş, nulliparite ve geç menopoz gibi menstrüel siklus sayısını ve dolayısıyla östrojene maruziyeti artıran durumların meme kanseri riskini artırdığı kabul edilmektedir. Tam tersi toplam menstrüel siklus sayısını düşürdüğü ifade edilen egzersiz ve uzun laktasyon dönemlerinin meme kanseri riskinde azalmaya neden olduğu kabul edilir.

Doğum ile sonuçlanan gebelik dönemlerinde görülen meme epitelindeki farklılaşmalar meme kanserine karşı koruyucu etkiye sahiptir. Bu nedenle ilk canlı doğumun ileri yaşlarda gerçekleşmiş olması meme kanseri riskine karşı bu olumlu etkinin daha geç dönemlerde gerçekleşmesine ve meme kanserinde risk artışına neden olmaktadır [22].

2.3.2.3. Ailesel/Genetik Faktörler

Meme kanserinde ailesel yatkınlık, ilk olarak 1866'da Paul Broca tarafından eşinin ailesinde dört nesilde, 24 kadının 10'unda meme kanserinin ortaya çıkışı sonrası ileri sürülmüştür [56].

Ailesinde meme kanseri olanlarda meme kanserine yakalanma riski artmıştır. Bu risk özellikle birinci derece akrabalarında (anne, kız kardeş, kız çocuk) meme kanseri olanlarda iki kat artar [57].

Tüm meme kanserlerinin %5-10 kadarını hereditör meme kanserleri oluşturmaktadır. Hereditör meme kanserlerinin en yaygın sebepleri arasında başta BRCA1 ve BRCA2 mutasyonları olmakla birlikte, p53, PTEN veya meme kanseri riski ile ilişkili diğer genetik mutasyonlar bulunmaktadır [58].

2.3.2.4. Çevresel Faktörler

Alkol ve sigara kullanımı meme kanseri ile ilişkilendirilmiş olup alınan alkol miktarının artmasıyla serumdaki östrodiol düzeyi artmakta bu da östrojene maruziyeti dolayısıyla meme kanseri riskini artırmaktadır [22].

Nokturnal melatonin süpresyonu ile ilişkili olarak gece vardiyasında çalışılması ve göğüs ön duvarına radyasyon öyküsü (özellikle genç yaşlarda uygulanmış ise) meme kanseri riskini artırırken, emzirmek ve fiziksel aktivite meme kanseri riskini azaltan koruyucu faktörlerdendir [59, 60].

Yüksek yağ içeriğine sahip gıdaların uzun dönem tüketimi de alkol kullanımındakine benzer etkiyle serumdaki östrojen türevlerinin artmasına ve meme kanseri gelişimi riskinin artmasına neden olmaktadır [22].

2.3.2.5. Diğer Faktörler

Daha önce meme kanseri geçiren kadınların diğer memesinde kanser gelişme olasılığı meme kanseri tanısı almamış kişilere göre 3-4 kat daha fazladır [61].

Benign meme hastalıklarının bazı tipleri meme kanseri ile ilişkilidir. Bu hastalıklar risk derecelerine göre nonproliferatif, atipisiz proliferatif ve atipili proliferatif lezyonlar olmak üzere farklı gruplara ayrılırlar. Nonproliferatif lezyonların meme kanseri riski üzerine etkileri minimaldir. Florid hiperplazi, atipik duktal ve lobüler hiperplazi meme kanseri ile ilişkilendirilmiş ve meme kanseri riskinde artışa neden olduğu gösterilmiş lezyonlardır [62].

Dens meme, memede fibroglandüler dokunun yağ dokuya oranının $\geq 75\%$ olması olarak tanımlanmaktadır ve mamografik olarak dense meme dokusuna sahip kadınlarda meme kanseri riski aynı yaş grubuna kıyasla 4-5 kat artmıştır [63, 64].

Vücut ağırlığı ile meme kanseri arasındaki ilişki karışıktır. Örneğin çocukluk çağından itibaren kilolu olanlarda meme kanseri riski artmazken yetişkinlikten itibaren fazla kilolu olanlarda riskin arttığı saptanmıştır. Öte yandan obezite ile meme kanseri ilişkisi menopoz durumuna göre de değişmektedir. Premenopozal kadınlarda obezite anovulatuvar menstrüel sikluslarla ilişkili olarak meme kanseri riskini azaltırken postmenopozal kadınlarda riski artırmaktadır [65, 66]. Bu artışın en olası açıklaması menopozla birlikte kadınlarda overlerden salınan östrojen düzeyinin düşmesi, adrenal bezlerden salınan androjenlerin yağ dokusunda östrojene dönüşmesidir [67, 68]. Menopoz sonrası kadınlarda yağ dokusu östrojenin ana kaynağı olarak işlev görmektedir. Obezite, östrojeni ve dolayısıyla östrojenin neoplazmi uyarıcı etkisini arttırmaktadır [69].



2.4. Meme Kanseri Riskin Değerlendirilmesi ve Yönetimi

Meme kanseri gelişiminde etkili çok sayıda risk faktörü bulunmaktadır. Bu risk faktörlerinin birbiri ile kombine edilmesiyle geliştirilmiş birkaç risk değerlendirme modeli mevcuttur. Bunlardan en sık kullanılanı 1970’lerde Gail ve arkadaşları tarafından geliştirilen Gail Modelidir (Tablo 1) [22]. Bu modelde yaş, menarş yaşı, benign meme hastalığı hikayesi ile meme biyopsisi sayısı, ilk canlı doğum yaşı ve meme kanseri tanısı almış birinci derece akraba sayısı dikkate alınmaktadır. Bu modelde kadının yaşı göz önünde bulundurularak kişiye özgü kümülatif bir risk tahmininde bulunmaktadır.

GAIL MODELİ	
DEĞİŞKEN	RÖLATİF RİSK
Menarş Yaşı (yıl)	
≥14	1.00
12-13	1.10
<12	1.21
Biyopsi Sayısı/Selim Meme Hastalığı Hikayesi, yaş <50	
0	1.00
1	1.70
≥2	2.88
Biyopsi Sayısı/Selim Meme Hastalığı Hikayesi, yaş ≥50	
0	1.02
1	1.27
≥2	1.62
İlk Canlı Doğum Yaşı (yıl)	
<20 yaş	
Meme Kanserli Birinci Derece Akraba Sayısı	
0	1.00
1	2.61
≥2	6.80
20-24 yaş	
Meme Kanserli Birinci Derece Akraba Sayısı	
0	1.24
1	2.68
≥2	5.78
25-29 yaş	
Meme Kanserli Birinci Derece Akraba Sayısı	
0	1.55
1	2.76
≥2	4.91
≥30 yaş	
Meme Kanserli Birinci Derece Akraba Sayısı	
0	1.93
1	2.83
≥2	4.17

Tablo 1. Gail Modeli [70].

Claus ve arkadaşları tarafından aile hikayesi hakkında daha fazla bilgiye yer verilen başka bir risk değerlendirme modeli geliştirilmiştir. Öte yandan BRCA1 ve BRCA2 mutasyonları, diyet, oral kontraseptif kullanımı (OKS), laktasyon, radyasyon öyküsü gibi risk faktörleri ne Gail modeline ne de Claus modeline dahil edilmemiştir [22].

Meme kanseri riskini değerlendirmede bir risk modeli kullanıldığı zaman, sonuçlar hastanın genel sağlık durumu, komorbidite durumu ve kişiye özgü diğer riskler de göz önüne alınarak etraflıca tartışılmalıdır. Elde edilen sonuçlara göre kişiye özel risk yönetimi planlanmalı ve gerektiğinde hastanın fikri de alınarak risk azaltıcı müdahalelerde bulunmaktan geri kalınmamalıdır.

Kadının sahip olduğu meme kanseri riski; mamografiye hangi yaşta başlanacağı, manyetik rezonans görüntülemenin taramaya dahil edilip edilmeyeceği, meme kanserinin önlenmesinde östrojen reseptör modülatörleri (tamoksifen, raloksifen) ile aromataz inhibitörlerinin kullanılıp kullanılmayacağı, risk azaltıcı cerrahinin (profilaktik mastektomi) gerekli olup olmadığı ve postmenopozal hormon replasman tedavisinin (HRT) ne zaman başlayacağı gibi bazı önemli tıbbi kararlar alınmasına neden olabilir.

2.5. Meme Kanseri Tarama ve Korunma

Korunma ve risk azaltıcı tedavilerin genel amacı kanserden korunma, sağkalım ve hayat kalitesinde artış sağlamaktır. Bu amaca yönelik tanımlanmış yaklaşımlar [70,71]:

- ✓ Yaşam şekli değişiklikleri yardımı ile korunma (diyet, obezitenin önlenmesi, hareketli yaşam ve egzersiz)
- ✓ Çevresel faktörlerle teması azaltarak korunma (radyasyona maruziyetin engellenmesi)
- ✓ Kimyasal korunma (tamoksifen, raloksifen, aromataz inhibitörleri, aspirin, statinler, retinoidler vs.)
- ✓ Hedef organın ortadan kaldırılması yolu ile koruma (profilaktik mastektomi, salpingo-ooferektomi)
- ✓ Yakın izlem (Tarama)

Düzenli mamografik taramanın 50 yaş ve üzeri kadınlarda meme kanseri mortalitesini %25 oranında azalttığı gösterilmiştir [72]. Günümüzde yaş gruplarına göre tarama mamografisi yapılma sıklığı arasında farklı öneriler olsa da genel kanı kadınlara 40 yaşından itibaren yıllık mamografi yapılması ve ek olarak bir sağlık profesyoneli tarafından yılda bir meme muayenesi yapılması şeklindedir. Ayrıca ailesinde meme kanseri hikayesi olanlar,

BRCA mutasyon taşıyıcıları, 10-30 yaşlarında göğüs bölgesine radyasyon almış olanlar gibi yaşam boyu meme kanserine yakalanma riski %20-25'ten fazla olanlarda MRG'nin de taramaya dahil edilmesi önerilmektedir.

Selektif östrojen reseptör modülatörü olan tamoksifen, sağlıklı kadında meme kanseri insidansını azalttığı gösterilmiş ilk ilaçtır. Günümüzde tamoksifen, Gail relatif riski $\geq 1,66$, yaşları 35-59 veya >60 olan, lobüler carsinoma in situ (LCİS) veya atipik duktal/lobüler hiperplazi (ADH/ALH) tanısı almış kadınlarda önerilmektedir. Öte yandan, tamoksifen kullanan bireylerde endometriyal kanser, tromboembolik olaylar, katarakt gelişimi ve vazomotor bozukluklar açısından riskin arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur [22].

İnvaziv meme kanseri tanısıyla adjuvan tedavi olarak aromataz inhibitörleri alan postmenopozal kadınlarda aromataz inhibitörlerinin tamoksifene göre kontralateral meme kanseri insidansını azaltmada daha etkin oldukları gösterilmiştir [22].

Yaşam boyu meme kanserine yakalanma riski %40 ve üzeri olan bir kadında, profilaktik mastektomi kadının yaşamına 3 yıl katkı sağlarken, riski %85 olan kadında <5 yıl katkı sağlamaktadır [73]. Profilaktik mastektominin hem BRCA1 hem de BRCA2 mutasyon taşıyıcılarında oldukça etkili olduğu sonucuna varılmıştır.

Risk azaltıcı salpingo-ooforektominin de BRCA mutasyon taşıyıcılarında over kanseri ve meme kanseri insidansını belirgin azalttığını, meme ve over kanserine spesifik mortaliteyi ve genel mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir.

2.6. Meme Kanserinin Sınıflandırılması

2.6.1. Meme Kanseri Histopatolojisi

Meme kanseri memenin terminal dukto-lobüler ünitelerinden gelişmekte olup %90'dan fazlasını adenokarsinomlar oluşturur [74].

Meme kanseri mikroskopik görünüm ve biyolojik davranışlarına göre genel anlamda iki ana gruba ayrılırlar. Bunlar;

1. İn situ veya non-invaziv karsinomlar
 - a. Duktal karsinoma in situ (DCİS)
 - b. Lobüler karsinoma in situ (LCİS)
2. İnvaziv karsinomlar.

İn situ karsinomlarda kanser hücreleri duktus ve lobüle sınırlı olup bazal membranı tutmazlar. Bu lezyonlar zaman içinde bazal membran harabiyeti yaparak invaziv kanser haline dönüşebilir. İnvaziv karsinomlarda ise kanser hücreleri bazal membranı aşp stromaya invazyon gösterirler [75].

2.6.2. İn Situ veya Non-invaziv Meme Kanseri

2.6.2.1. Lobüler Karsinoma İn Situ (LCİS)

Lobüler karsinoma in situ, terminal duktusun lobüler ünitelerinden köken alır ve sadece kadın memesinde gelişir. Bu lezyonlar memede yaygın olarak bulunurlar ve bu nedenle mutlaka bilateral kabul edilmeleri gerekmektedir.

LCİS östrojen reseptörü (ER) pozitifliği oldukça yüksektir, yavaş büyüme özelliği gösterirler ve düşük nükleer gradeli lezyonlar olarak tarif edilirler.

LCİS mikrokalsifikasyon içeren meme dokusunda izlenebilir ancak genellikle LCİS ile ilişkili kalsifikasyonlar komşu dokularda oluşur. Bu komşu doku kalsifikasyonu LCİS'e hastır ve tanıya yardımcı olur [22, 75].

Toplumdaki LCİS sıklığı tam olarak bilinemez çünkü LCİS tanısı genellikle insidental olarak konulmaktadır. Tanı konulma yaş ortalaması 45'tir [22]. Genellikle kadınlar premenopozal dönemde tanı alır. LCİS tanısı alan kadınların %25-35'inde invaziv kanser gelişirken, invaziv kanser sadece LCİS'in geliştiği memede değil her iki memeden birinde gelişebilir. Öte yandan LCİS hikayesi bulunan kadınların %65'inde sonradan invaziv lobüler değil, invaziv duktal karsinom gelişir. Bu sebeple LCİS kanser için öncü lezyon olmaktan çok bu hastada meme kanseri riskinin arttığını gösteren bir işaret olarak kabul edilir [22, 75].

LCİS sonrasında ortaya çıkan invaziv kanserlerin prognozu oldukça iyidir. Bu olumlu prognozda en fazla rol oynayan faktörün yakın izlem olduğu düşünülmektedir [75].

2.6.2.2. Duktal Karsinoma İn Situ (DCİS)

Duktal karsinoma in situ malign epitelyal hücrelerin meme duktuslarının sınırları içinde kalacak şekilde (bazal membranı geçmeden) proliferasyonudur. Erkek memesinde de gözlenebilir. Doğal gidişatı belirsizdir. Genellikle mamografik incelemelerde kalsifikasyon odakları olarak karşımıza çıkar ve buradan alınan biyopsiler sonucunda tanı konur.

DCİS'in lezyonun morfolojisine bağlı olarak papiller, kribriform, solid ve komedo olmak üzere alt grupları vardır. Önceleri komedo ve non-komedo olarak sınıflandırılırken

günümüzde daha çok nükleer grade'ine ve nekroz varlığına göre sınıflandırılmaktadır [22, 76]. (Tablo 2)

DCİS KLASİFİKASYONU			
Histolojik Alt Tip	Tanımlayıcı Özellikler		Grade (DCİS)
	Nükleer Grade	Nekroz	
Komodo	Yüksek	Yaygın	Yüksek
Intermediate	Intermediate	Fokal/yok	Intermediate
Nonkomodo	Düşük	Yok	Düşük

Tablo 2. Duktal Karsinoma İn Situ (DCİS) Klasifikasyonu [22, 76].

DCİS tanılı kadınlarda meme kanseri riski yaklaşık 5 kat artmıştır [77]. İnvaziv kanserler DCİS'in geliştiği aynı taraf memede, genellikle de aynı kadranda izlenirler ki bu da DCİS'in invaziv duktal karsinomun bir anatomik öncü lezyonu olduğunu gösterir [22].

DCİS'lerin agresiflik düzeylerini belirlemek için en sık Van Nuys patolojik sınıflandırması kullanılır. Buna göre agresifliği giderek artan üç grup vardır. Grupların belirlenmesi için iki parametreye bakılır. Birinci parametre nükleer grade, ikinci parametre nekrozdur [75]. Yüksek nükleer grade varsa doğrudan üçüncü grup olarak sınıflandırılırken, düşük nükleer grade durumunda nekroz varsa grup 2, nekroz yoksa grup 1 olarak sınıflandırılır.

Prognozun tahmin edilmesi için de en sık Van Nuys Prognostik İndeksi (VNPI) kullanılmaktadır. (Tablo 3) Burada değerlendirmeye alınan dört parametre vardır. Bunlar; tümörün çapı, temiz cerrahi sınır mesafesi, patolojik sınıflandırması ve yaş. Bu indeks tedavinin planlanmasında yardımcı bir yöntem olarak yer alır [75].

SKOR	1	2	3
Tümör Çapı (mm)	<15	16-40	>41
Temiz Cerrahi Sınır Mesafesi (mm)	>10	1-9	<1
Patolojik Sınıflandırma	Yüksek grade değil, nekroz yok	Yüksek grade değil, nekroz var	Yüksek grade, nekroz var ya da yok
Yaş	≥61	40-60	≤39

Tablo 3. Van Nuys Prognostik İndeksi [78].

Optimal tedavisi tartışmalı olmakla birlikte cerrahi tedavi esastır. Standart aksiller diseksiyon önerilmezken, total mastektomi, lokal eksizyon ve lokal eksizyon ile sonrasında radyoterapi DCİS tedavisinde sıkça başvurulmuş seçeneklerdir.

2.6.3. İnvaziv Meme Kanseri

İnvaziv karsinomlar kendi içinde morfolojik olarak birbirinden farklı fenotipik özellikler gösterirler. Günümüzde histopatolojik sınıflamalar spesifik histolojik özelliklere göre tanımlanmış özel meme kanseri tiplerini içermekte olup, bu özel adlandırılmış meme kanseri tipleri tüm meme kanserlerinin %10'luk bir kısmını oluşturmaktadır. Özel bir tip kanser olarak adlandırılmak için tarif edilen histolojik özelliğin kanserin en az %90'ında bulunması gerekmektedir. İnvaziv meme kanserlerinin %80'i özel tipi olmayan invaziv duktal karsinom olarak adlandırılırken bunlar özel tip kanserlere göre daha kötü prognoza sahiptir [22].

Footo ve Stewart invaziv meme kanserleri için şu sınıflamayı önermişlerdir [22, 79];

1. İnvaziv duktal karsinom (özel tip olmayan)
2. İnvaziv lobüler karsinom
3. Medüller karsinom
4. Müsinöz (kolloid) karsinom
5. Papiller karsinom
6. Tübüler karsinom
7. Meme başının Paget hastalığı
8. Nadir kanserler (adenoid kistik, skuamöz hücreli, apokrin vs.)

2.6.3.1. İnvaziv Duktal Karsinom (Özel Olmayan, Non-Spesifik Tip)

Heterojen bir grup olmakla birlikte meme kanserlerinin %80'ini oluşturur ve en sık görülen tipidir. Sıklıkla 5-6. dekatlarda görülür [80]. Diğer alt tiplerden herhangi birine ait spesifik özellikleri taşımaz. Sıklıkla DCİS ile ilişkili olup yüksek oranda (%60-80) östrojen ve progesteron, düşük oranda (%15-30) HER2/neu pozitifliği ile birlikte [74, 81].

Tarama ile tespit edilen hastaların %25'inde, semptomatik hastaların ise %60'ında aksiller tutulum ile karşımıza çıkar [22].

2.6.3.2. İnvaziv Lobüler Karsinom

Tüm invaziv meme kanserlerinin %5-15'ini oluşturmakta olup genellikle multifokal ve bilateral olma eğilimindedir [82]. Klasik, solid, alveolar, pleomorfik ve mikst tipleri

mevcuttur [81]. Periton, retroperitoneal alan, kemik, leptomeninks, gastrointestinal sistem, over ve uterus metastazları sıktır [83]. İnvaziv lobüler karsinomların %70-95'i östrojen, %60-70'i progesteron reseptörü pozitif olup HER2/neu ekspresyonu invaziv duktal karsinoma göre düşüktür [83, 84].

2.6.3.3. Medüller Karsinom

Tüm meme kanserlerinin %4'ünü oluştururlar ve BRCA1 herediter meme kanserinin sık bir fenotipidir [85]. Fizik muayenede genellikle memenin derin kısmında irice bir kitle olarak izlenir. Bu kanserlerin yaklaşık %50'si DCİS ile birliktelik gösterir [86].

2.6.3.4. Müsinöz (Kolloid) Karsinom

Müsin üreten bezlerle karakterize invaziv meme kanseri alt tipidir. Daha çok yaşlı popülasyonda gözlenir ve nispeten iyi prognozludur. Meme kanserlerinin yaklaşık %1-6'sını oluşturur [87]. Ekstraselüler müsin göllenmeleri tipiktir [22]. Müsinöz karsinomların %90'dan fazlası hormon reseptörü pozitifdir [88].

2.6.3.5. Papiller Karsinom

Tüm meme kanserlerinin %2'sini oluştururlar. Genellikle yaşlı popülasyonda görülür ve iyi prognozludur. Nadiren 3 cm'lik boyutlara ulaşırlar [22, 89].

2.6.3.6. Tübüler Karsinom

En iyi prognoza sahip meme kanseri alt tipi olarak bilinirler ve genellikle perimenopozal taramalarda yakalanırlar. %2 civarında görülürler, uzak metastaz nadirdir ve bu nedenledir ki sağkalım %100'e yakındır [22, 74].

2.6.3.7. Meme Başının Paget Hastalığı

İlk olarak 1874'te James Paget tarafından tanımlanmıştır [90]. Meme başının kronik, egzematöz erupsiyonu şeklinde izlenir ve tutulum ilerledikçe ülser ve akıntılı bir lezyon haline gelebilir. Yaygın DCİS ile birliktedir, invaziv kanserle de birlikte olabilir. Bu kanserin patognomonik özelliği epitelyumun "rete peg"lerinde geniş, soluk ve boşluklu hücreler (Paget hücreleri) olmasıdır [22]. Tanı meme başından alınan biyopsi ile konur.

2.6.3.8. Nadir Kanserler

Yukarıda sayılan kanser türlerinden başka memede apokrin karsinom, skuamöz hücreli karsinom, sekretuar karsinom, adenoid kistik karsinom, osteoklastik dev hücreli meme karsinomu gibi oldukça nadir görülen kanser türleri de mevcuttur.

2.6.4. Moleküler Sınıflama

Meme kanserleri farklı klinik seyirler göstermektedir. Gelişen teknolojiyle birlikte kanser tiplerinin hücresel düzeydeki etki mekanizmaları incelenmiş ve reseptör ilişkileri ortaya konmuştur. Bu yüzyılın başlarında yayınlanan bazı çalışmalarda hormon reseptörü pozitif olan tümörlerin davranışlarının birbirine benzediği görülmüş ve bunlar gruplandırılmıştır. Reseptörler ayrıca meme kanserinin prognozunu belirlerken uygulanacak tedavi yöntemlerinin saptanmasına da yardımcı olmaktadır.

Meme kanserleri içerdikleri reseptör türlerine dört grupta sınıflandırılmışlardır [91, 92]:

Reseptör Tiplerine Göre Alt Gruplar					
	Östrojen	Progesteron	HER2/neu	5 yıllık lokal nüks oranı	10 yıllık lokal nüks oranı
Luminal A	Pozitif	Pozitif	Negatif	1.0	3.6
Luminal B	Pozitif	Pozitif	Pozitif	4.3	8.7
HER2 Tip	Negatif	Negatif	Pozitif	7.7	7.7
Triple Negatif (Bazal) Tip	Negatif	Negatif	HER2 Negatif, EGF ve CK56 Pozitif	9.6	9.6

Tablo 4. Meme Kanserinde Reseptör Tiplerine göre Alt Gruplar [91, 92].

Luminal A: Meme kanserlerinin %50-60'ını oluşturur ve en sık tiptir. Prognozları daha iyidir. Hormonoterapiye yanıtı iyidir [93].

Luminal B: Meme kanserlerinin %10-20'sidir. Luminal A ile benzer genotipik özellikleri taşırlar, ancak yüksek gradeli, proliferasyon indeksi yüksek daha agresif seyreden tümörlerdir. [94].

HER2 Tip: Meme kanserlerinin %15-20'sidir. 17q12 kromozomu üzerindeki HER2/neu ve hücre proliferasyonu geninin aşırı eksprese edildiği tümör tipidir. Kötü prognozlu tümörlerdir [94].

Triple Negatif (Bazal) Tip: Meme kanserlerinin %15-20'sidir. Genelde genç yaşta görülür, yüksek gradeli, agresif, tanı anında daha büyük boyutta ve lenf nodu metastazı olan tümörlerdir [95].

2.7. Meme Kanseri Tanısı

2.7.1. Anamnez

Meme kanserine yaklaşımda dikkatli ve ayrıntılı bir anamnez alınması önemlidir. İlk sorulması gereken soru hastanın şikayetinin ne olduğudur. Vakaların yarıya yakınında kadın memesinde bir kitle fark eder ve genellikle ilk başvuru nedeni bu olur. Diğer başvuru nedenleri; memede asimetri ya da genişleme, meme başında değişiklik, retraksiyon ve akıntı, meme cildi üzerinde ülserasyon veya yaralar bulunması, koltuk altında kitle.

Yukarıda sayılanlardan başka meme ağrısı, radyasyon öyküsü, aile öyküsü, adet durumu/düzeni, gebelik ve canlı doğum sayısı, hormon replasman tedavisi, kişisel meme hastalığı ve/veya kanseri öyküsü, herhangi bir nedenle memeden biyopsi yapıp yapılmadığı gibi sorular sorulmalı, memede risk faktörü yaratan tüm nedenler sorgulanmalıdır.

2.7.2. Fizik Muayene

Ayrıntılı bir anamnezen sonra elde edilen bilgiler ışığında detaylı bir fizik muayene yapılmalıdır.

Memenin fizik muayenesini inspeksiyon ve palpasyon oluşturur. İnspeksiyon ile hasta ilk olarak oturur pozisyonda değerlendirilir. Hastanın kolları yanındayken ve kalçasındayken memenin inspeksiyonunu yapılır, her iki meme hem karşıdan hem yandan değerlendirilir [96]. İnspeksiyonda her iki memenin simetrisi, şekli, boyutu, rengi değerlendirirken herhangi bir insizyon varlığı kontrol edilir, meme başı veya cilt çekilmesi, kızarıklık, ödem durumuna dikkat edilir. Cooper ligamanlarının değerlendirilmesi için hastanın öne doğru eğilmesi istenir. İnspeksiyondan sonra fizik muayenenin bir parçası olarak her iki meme dikkatlice palpe edilir. Hasta supin pozisyondayken meme medialde sternumdan lateralde latissimus dorsi kasına, süperiorda klavikuladan inferiorda rektus kılıfına kadar tüm kadranslar palpe edilir. Meme muayenesinden sonra supraklavikuler ve aksiller lenf nodu varlığı değerlendirilir.

Menopoz öncesi kadınlarda menstruasyondan sonraki hafta hem yoğunluk hem de hassasiyet açısından fizik muayenenin en elverişli olduğu zaman dilimidir [97].

2.7.3. Görüntüleme Yöntemleri

2.7.3.1. Ultrasonografi (USG)

Ultrasonografi mamografide tespit edilen, klinikte palpable ya da nonpalpable lezyonların tanımlanmasında, karakteristiklerinin değerlendirilmesinde önemli bir görüntüleme aracıdır. Günümüzde mamografinin tamamlayıcısı durumundadır [101].

Ultrasonografi için en önemli endikasyon tespit edilen kitlenin solid-kistik ayrımının yapılmasıdır. Girişimsel işlemlere kılavuzluk yapması, meme implantları ile ilgili sorunların değerlendirilmesi diğer önemli kullanım alanlarıdır. Memede apse, mastit gibi şikâyeti olanlarda çoğu zaman ilk başvuru olan yöntem olmaktadır. En önemli sorun ise yapan kişiye bağımlı olması ve çok küçük lezyonları ve mikrokalsifikasyonları göstermede yetersiz olmasıdır [102].

2.7.3.2. Mamografi (MG)

Mamografi, meme hastalıklarının tanısında ve meme kanserinin erkenden saptanmasında etkinliği kanıtlanmış, günümüzde de yaygın olarak kullanılan temel görüntüleme yöntemidir. Kullanım amacına göre tanısal ve tarama amaçlı mamografi olarak adlandırılrsa da genellikle tarama amaçlı kullanılır ve düşük doz radyasyon kullanılır. Hastalardan kraniokaudal (CC) ve mediolateral oblik (MLO) görüntüler alınır.

Tarama mamografisi sonrasında meme kanseri mortalitesinde %33'lük azalma olduğu bildirilmiştir [72]. National Comprehensive Network (NCN) güncel kılavuzuna göre ortalama riske sahip 20 yaş ve üzeri kadınlar en azından 3 senede bir meme muayenesi yaptırmalıdır. Genç kadınlarda memenin parankim ve stromadan yoğun olması nedeniyle mamografinin tanısal etkinliğinin düşük olduğu belirtilmekte olup 40 yaşından başlayarak meme muayenesi yıllık yapılmalı ve yıllık mamografi çekimi yapılmalıdır. 50 yaş ve üzeri kadınlarda tarama mamografisinin meme kanseri mortalitesini %20-25 azalttığı izlenmiştir [98].

Mamografi bulguları yorumlanırken amaç, meme kanserini mümkün olan en erken evrede saptamak ve gereksiz biyopsi işlemlerini en aza indirmektir. Bu amaçla Amerikan Radyoloji Koleji (ACR) tarafından geliştirilen Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) sistemi kullanılmaktadır [99].

BI-RADS'ın önerdiği rapor sisteminde mamografi filmi yorumlanırken meme dört farklı tipten birine yerleştirilir [99]. Bunlar;

- Tip 1: Tama yakın yağ replasmanı gösteren meme
- Tip 2: Dağınık fibroglandüler doku
- Tip 3: Heterojen dens meme
- Tip 4: Dens meme

Lezyonlar belirtildiği şekilde tanımlandıktan sonra, klinisyenlerle radyologlar arasında ortak dil oluşturulması amacıyla BI-RADS kategorisine göre raporlar düzenlenmektedir [100].

- BI-RADS 0: Ek inceleme ya da daha önceki filmler gerekmektedir.
- BI-RADS 1: Negatif. Malignite olasılığı %0 olarak kabul edilmektedir. Yıllık mamografi takibi önerilir.
- BI-RADS 2: Benign bulgular. Malignite olasılığı %0 olarak kabul edilmektedir. Yıllık mamografi takibi önerilir.
- BI-RADS 3: Yüksek olasılıkla benign bulgular. Malignite olasılığı %2'den azdır. 6 ay aralıkla takip önerilir.
- BI-RADS 4: Düşük malignite olasılıklı bulgular. Biyopsi gerekmektedir. BI-RADS 4 lezyonların malign olma riski %5-%95 arasında değişmektedir. Verilen risk aralığı oldukça geniş olduğundan, bu kategori alt gruplara ayrılmaktadır.
 - 4a: Malignite şüphesi düşük lezyonlar. Biyopsi benign gelirse beklenen ile uyumlu olarak kabul edilmekte ve 6 ay aralıklarla takip önerilmektedir.
 - 4b: Arada kalınan şüpheli lezyonlar. Patolojik tanının benign gelmesi halinde takip ya da eksizyonel biyopsi önerilmektedir.
 - 4c: Orta derecede şüpheli lezyonlar. Biyopsi sonucunda malign gelme olasılığı yüksektir ancak sonuç benign gelirse biyopsi tekrarı ya da eksizyonel biyopsi düşünülmelidir.
- BI-RADS 5: Büyük olasılıkla (%95 oranında) malign lezyonlar. Cerrahi öncesi biyopsi ile tanı kesinleştirilmelidir.
- BI-RADS 6: Biyopsi ile kesin tanı almış malign patoloji.

2.7.3.3. Galaktografi (GG) / Duktografi (DG)

Primer endikasyon meme başı akıntısı, özellikle de kanlı meme başı akıntısıdır [22]. Bunun dışında spontan meydana gelen akıntılar ve tek taraflı akıntılar ayırıcı tanısında da

başvurulan yöntemdir. Radyopak kontrast maddenin bir veya birkaç majör duktustan verilmesini takiben mamografi çekilmesi esasına dayanır.

2.7.3.4. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Güçlü bir manyetik alan ve radyo dalgaları kullanılarak dokulardaki hidrojen atomlarının varlığı ve hareketlerine göre görüntüler oluşturulmasına yarayan bir sistemdir. Radyasyon içermez. Günümüzde daha çok yüksek riskli kadınların taranmasında, yeni kanser tanısı almış kadınlarda multifokalite, multisentrisite ve bilateralitenin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır [22, 97].

Tanıda güçlük çekilen dens memelerde, aksiller metastaz tespit edilmiş ancak primeri bulunamamış meme kanserlerinde, ameliyat ve/veya radyoterapi sonrası oluşan skar dokularının değerlendirilmesinde, neoadjuvan tedavi sonrası yanıt değerlendirilmesinde ve implantların değerlendirilmesinde de kullanılmaktadır [103].

2.7.3.5. Pozitron Emisyon Mamografisi (PEM)

Kompresyon pedlerinin üzerine monte edilmiş iki adet hareketli dedektör başı bulunan, meme kompresyonu yaparak pozitron emisyon tomografisi sistemini mamografi ile birleştiren görüntüleme yöntemidir.

2.7.3.6. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET/BT)

PET/BT, pozitron emisyon prensibi ile dokuların canlılığının, perfüzyon ve performansının değerlendirildiği, hücrelerdeki biyokimyasal olayların vücuda verilen oksijen, karbon, azot gibi radyonüklid ajanlar aracılığıyla ölçüldüğü ve bilgisayarlı tomografi yardımıyla ölçülerek lokalizasyonların belirlendiği bir yöntemdir.

Rutin klinik uygulamalarda en çok kabul gören ve kullanılan PET parametresi ise glukoz metabolizmasının izlenmesidir. Bu amaçla F-18 ile işaretli 18-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) bileşiği kullanılır. Malign hücrelerin artmış glukoz kullanımı ve F-18 FDG'nin hücre içinde birikmesi PET görüntülemesinin temel mantığını oluşturur.

Yaklaşık 40 yıl önce Amerika Birleşik Devletleri'nde kullanılmaya başlayan F-18 FDG PET/BT'nin kullanım alanı ülkemizde ve tüm dünyada giderek genişlemiştir. Tüm onkolojik hastalıklarda başvuru bir görüntüleme aracı olmasının yanı sıra 1990 yıllarının başında meme kanserlerinde de yaygın olarak başlanmıştır [104].

F-18 FDG'nin biyodağılımı kan glukoz seviyelerinden etkilenir. Hiperglisemide F-18 FDG glukoz ile yarışır ve neoplastik hücrelerde F-18 FDG dağılımı azalır. Bu nedenle PET çalışmaları açlık durumunda gerçekleştirilir.

Görüntüler yorumlanırken patolojik aktivitesi artmış, FDG tutan odaklar araştırılır. Belirlenen odağın vücut ortalaması ile oranına bakılır. Maksimum standart uptake değeri (SUV max) bulunur. FDG değeri tüm vücutta aynı değeri veriyorsa SUVmax 1 olarak saptanır. SUVmax'ın 1'den büyük olması artmış aktivite tutulumunu, 1'den küçük olması azalmış aktivite tutulumunu gösterir.

Kanserin değerlendirilmesinde PET/BT ile diğer görüntüleme yöntemleri arasındaki en önemli fark USG, BT, MRG gibi görüntüleme metotlarının tümörün daha çok anatomik ve morfolojik özelliklerini değerlendirirken, PET/BT'nin tümörün fonksiyonel ve metabolik özelliklerini de değerlendiriyor olmasıdır. Her ne kadar malign-benign ayrımında birtakım bilgiler sunsa da genel anlamda morfolojik özelliklerin non-spesifik olması, malign ve benign lezyonların ayrımında metabolik değerlendirme yapan PET/BT'ye avantaj sağlamaktadır. Bu nedenle PET/BT, morfolojik olarak saptanamayan minimal değişiklikleri belirleyebileceği gibi tedaviye cevabın değerlendirilmesini ve erken evre kanserlerin saptanmasını da sağlamaktadır [105].

Onkolojik hastalıklar PET/BT'nin en yaygın kullanım alanı olmakla birlikte, primer tümör evrelemesi, uygulanan tedaviye yanıtın ve nükslerin değerlendirilmesi, primeri bilinmeyen kanserlerde ise primer tümör ve metastazlarının araştırılması vb. endikasyonlarda da kullanılmaktadır [106].

Meme kanseri olan hastalarda bölgesel ve uzak metastaz varlığı majör prognostik faktördür ve tedavi planlamasında önemli rolü vardır. Meme kanseri kemik, karaciğer, akciğer, beyin vb. pek çok organa metastaz yapabildiği için hastalığın yayılımını göstermede ayrı ayrı alana özel görüntüleme yöntemleri yerine tek seferde tüm vücut görüntülemesi imkânı sunan PET/BT'nin önemli rolü vardır.

PET/BT görüntülemesinin meme kanserindeki önemi ve başvurulma sıklığı gün geçtikçe artmaktadır. Primer meme kanserlerinin değerlendirmesinde sensitivitesi %70-80, spesifitesi %80-90 olarak, bölgesel lenf nodlarının değerlendirmesinde ise sensitivitesi %20-100, spesifitesi ise %66-100 olarak bildirilmiştir [107, 108]. PET/BT'nin aksiller lenf nodu tutulumunun tespitinin yanı sıra internal mammariyan ve supraklavikuler nodları da dahil diğer lenf nodu gruplarındaki metastazları saptama potansiyeline de sahiptir.

Karsinoma in situ gibi invaziv olmayan, invaziv lobuler karsinom, tubuler karsinom gibi yavaş büyüme paterni gösteren ve boyutu 1 cm'nin altında olan lezyonlarda yanlış negatiflik gözlenebileceği gibi apse, tüberküloz ve sarkoidoz gibi inflamatuvar hastalıklarda yanlış pozitiflik gözlenebilmektedir [109]. Bu nedenle meme kanseri taramasında PET/BT kullanımını önermeyen çalışmalar da bulunmaktadır.

Küçük lezyonları saptamadaki duyarlılığının düşük olması nedeniyle aksiller lenf nodlarını değerlendirmek her zaman mümkün olmamakta yalancı negatif ya da pozitif sonuçlar gözlenebilmektedir. Bu nedenle aksiller lenf nodu metastazı açısından PET/BT'de tutulum izlenmemiş olması sentinel lenf nodu biyopsisi gerekliliğini ortadan kaldırmaz. Ancak PET/BT'nin aksiller pozitifliği saptamadaki düşük duyarlılığına karşılık yüksek özgüllük oranı pozitif hastalarda sentinel lenf nodu biyopsisi yapılmadan aksiller diseksiyon uygulanabilmesini sağlamak ve pozitif PET/BT bulguları total aksiller diseksiyon ihtiyacını azaltmaktadır [110, 111].

Aksiller metastazın saptanmasında kuşkusuz en etkin yöntem sentinel lenf nodu biyopsisi uygulanmasıdır. SLNB oldukça sensitif bir yöntem olsa da cerrahi prosedür zaman almaktadır ve bu da cerrahların SLNB yapılmadan aksillanın durumunun değerlendirilmesi için farklı yöntemlere başvurmalarına sebep olmaktadır. Bu noktada PET/BT zaman zaman başvuru olan yöntem olmakta bazı çalışmalarda doğrudan aksiller diseksiyona yönlendirmedeki spesifitesinin %93-100 arasında olduğu bildirilmektedir [112].

2.7.4. Biyopsi

2.7.4.1. Palpable ve Non-palpable Lezyonların Biyopsisi

Meme kanserinin kesin tanısı ancak biyopsi ile konur. Nonpalpable lezyonların tanısı için sıklıkla görüntüleme eşliğinde (MG, USG, MRG vb.) biyopsi yapılırken palpable lezyonların tanısında ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB), kalın iğne biyopsisi (tru-cut, core biyopsi), vakum yardımcı biyopsi, insizyonel ve eksizyonel biyopsi yöntemleri uygulanabilir [113].

Biyopsinin türü kitlenin palpe edilip edilememe durumunun yanı sıra kitlenin yerleşim yeri, tipi, boyutu gibi özelliklerine, biyopsiyi gerçekleştiren kişinin tercih ve tecrübesi ile hastanın tercihi göre belirlenir [114].

Palpable lezyonlarda İİAB kolay ve hızlı uygulanabilen bir yöntemdir ancak tru-cut biyopsiye göre daha az miktarda doku alınır ve incelenir. Bu nedenle İİAB'de sitolojik

inceleme yapıp sitolojik tanı konurken, tru-cut biyopsilerde daha çok doku parçası alınır ve lezyonun histolojik ve daha ayrıntılı incelenmesine olanak tanınır. Tru-cut biyopsi ile histolojik tiplendirme yapılabileceği gibi in situ/invaziv kanser ayrımı, hormon reseptörlerinin analizi, tümörün grade tayini belirlenebilir [115].

Vakum yardımcı biyopsi aslında bir çeşit kalın iğne biyopsi yöntemidir. Tek girişte daha çok örnek alınmasına imkân tanır. İğne yöntemleri arasında doğruluk oranı en yüksek olanıdır ancak pahalı bir yöntemdir bu nedenle kullanımı sınırlıdır [116].

İnce ve kalın iğne biyopsileri ile vakum yardımcı biyopsinin yeterli olmadığı ya da herhangi bir nedenle yapılamadığı durumlarda cerrahi biyopsi olarak da adlandırılan insizyonel ve eksizyonel biyopsi yöntemlerine başvurulabilir. İnsizyonel ve eksizyonel biyopsi lokal ve/veya genel anestezi altında yapılabilir. Tanı amacıyla kitlenin/lezyonun bir kısmının çıkarılmasına insizyonel biyopsi, lezyonun bir miktar sağlam dokuyla birlikte çıkarılmasına eksizyonel biyopsi adı verilir. Eksizyonel biyopsi benign lezyonlarda teşhis ve tedavi imkânı sunar ancak patoloji raporu malign gelenlerde aksillanın değerlendirilmesi ve/veya temiz cerrahi sınır sağlanması için ikinci bir cerrahi girişim gerektirebilir [116].

Bu biyopsi yöntemlerinin yanı sıra iğne lokalizasyonu ile eksizyonel biyopsi olarak adlandırılan ve özellikle palpe edilemeyen lezyonların tanı ve/veya tedavisinde başvuru bir yöntem daha bulunmaktadır. Bu yöntemde lezyonlar radyoloji biriminde veya ameliyat salonlarında görüntüleme eşliğinde lokalize edilip, lezyonun içerisine/yakınına tel ile işaretleme yapılarak cerrahi olarak çıkarılması amaçlanır. Burada önemli olan hasta ameliyathaneden ayrılmadan önce şüpheli lezyonun tamamen çıkarıldığını doğrulamak amacıyla spesmene radyolojik inceleme yapılması gerektiğidir.

2.7.4.2. Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi (SLNB)

Sentinel kelimesi “bekçi, nöbetçi” anlamına gelmekte olup sentinel lenf nodu “nöbetçi/bekçi lenf nodu” anlamı taşımaktadır. Dolayısıyla sentinel lenf nodu primer tümör bölgesindeki drenajı alan ilk lenf nodudur [6, 7].

Sentinel lenf nodu biyopsisindeki amaç, primer tümörü drene eden ve büyük olasılıkla tümör hücresi ihtiva eden ilk lenf nodunu göstermektir. Sentinel lenf nodu/nodları tümörlü hücre içermiyorsa diğer aksiller lenf nodlarının da tümör içermediği varsayılır ve aksiller diseksiyon yapılmaz. Aksi halde sentinel lenf nodu/nodları tümörlü hücre içeriyorsa diğer lenf nodlarının da tümör içerdiği varsayılır ve aksiller diseksiyon yapılır [117].

Aksiller lenf nodlarının durumu meme kanseri olan hastalar için en önemli prognostik faktörlerden birisidir. Bu önemindendir ki tarih boyunca cerrahlar aksiller diseksiyonu meme kanseri cerrahisinde standart bir yöntem olarak uygulamışlardır. Aksiller diseksiyonun kolda lenfödem, parestezi, omuz eklem hareketlerinde kısıtlılık gibi sorunlara yol açarak hastaların yaşam standartlarında olumsuz etkiler yaratması cerrahları aksillanın durumunu değerlendirmede yeni arayışlara yönlendirmiş ve neticede sentinel lenf nodu biyopsisi kavramı ve yönteminin gelişmesine neden olmuştur.

Son yıllarda meme kanseri cerrahisinin de gelişmesiyle birlikte radikal ameliyatlar yerini meme koruyucu ameliyatlara bırakmıştır. Meme ve anatomisini korumaya yönelik yaklaşımlar aksillanın korunması için de yeni araştırmalar yapılmasına yol açmış ve ilk kez 1977 yılında Cabanas tarafından penil karsinomda uygulanan sentinel lenf nodu biyopsisi meme kanserinde de uygulanmaya başlanmıştır [118].

Meme kanserinde sentinel lenf nodu biyopsisi ile ilgili ilk yayın Krag'e aittir ve 1993 yılında yayınlanmıştır. Krag işaretleme için radyoizotop kullanmıştır [119]. Giuliano ve arkadaşları ise 1994 yılında yayınladıkları çalışmalarında aksiller haritalama ve sentinel lenf nodu tespiti için mavi boya kullandıklarını belirtmişlerdir [120].

Sentinel lenf nodunun belirlenmesinde sadece mavi boya (metilen mavisi, izosulfan mavisi, patent blue viole), sadece nükleer madde (genellikle Tc-99) tek başına kullanılabileceği gibi iki yöntem birleştirilerek de kullanılabilir.

Sentinel lenf nodu diseksiyonu öncelikli olarak fizik muayene ve/veya radyolojik yöntemlerle klinik olarak lenf nodu negatif erken meme kanserli kadınlarda bölgesel lenf nodlarını değerlendirmek için kullanılır. İnflamatuvar meme karsinomu olan hastalara, daha önce aksiller diseksiyon geçirmiş hastalara, palpable lenf nodu tespit edilmiş ya da metastazı daha önce biyopsi ile kanıtlanmış hastalara ise önerilmemektedir [8, 113, 121, 122].

Uygulanan teknik, tercih edilen ajan, enjeksiyonun lokalizasyonu ve tekniği, verilecek işaretleyici maddenin miktarı ve beklenecek süre konusunda farklı uygulamalar mevcut olup uygulayanın tercih ve tecrübesine bağlıdır. Genel olarak tarif etmek gerekirse; ameliyatın hemen öncesinde belirlenen miktarda (5-10 ml) metilen mavisi subareolar alana enjekte edilir. Yaklaşık 5-10 dakika beklendikten sonra aksiller kıl çizgisinin hemen altından 2-3 cm'lik insizyon yapılarak aksiller bölgeye girilir ve sentinel lenf nodu aranır. Tespit edilen lenf nodu ya da nodları çıkarılarak frozen çalışılır. Frozen sonucu negatif ise aksillaya işlem uygulanmaz ve insizyon kapatılır. Frozen sonucu pozitif gelirse aksiller diseksiyon yapılır.

Tümörün lokalizasyonu, çıkarılan lenf nodu sayısı gibi bazı durumlar sentinel lenf nodu diseksiyonunda yanlış negatiflik üzerine etkilidir [123]. Çıkarılacak lenf nodu sayısının belirlenmesine yönelik çok fazla çalışma olmakla birlikte genel kanı 3-4 lenf nodu çıkarılmasının yeterli olacağı yönündedir [124].

2.8. Meme Kanserinde Prognostik ve Prediktif Faktörler

Ulusal tarama programlarının etkinliği, halkın meme kanseri konusunda bilinç ve farkındalık düzeyinin önceki yıllara göre artmış olması, kısa sürede tanı ve tedavi imkânı gibi nedenler meme kanserinde daha erken tanı ve tedavi imkânı sağlamış, hastalığa bağlı sorunların ve en önemlisi mortalitenin azalmasına katkıda bulunmuştur. Bununla birlikte neoadjuvan ve adjuvan tedavilerin yaygın olarak kullanılıyor olması da mortalitenin azalmasında önemli rol oynamaktadır. Ancak neoadjuvan ve adjuvan tedavilerin sağladıkları avantajların yanında hastalar üzerinde olumsuz etkileri de bulunmakta, bazen hastalar gereksiz toksisiteye maruz kalmaktadır. Bu nedenle hangi hastanın tedaviden ne ölçüde fayda göreceğini tahmin etmede, tedaviyi yönlendirmede, hastaları gereksiz maliyet ve toksisiteden kurtarmada prognostik ve prediktif faktörlerin kullanılması önem arz etmektedir.

Meme kanserinin davranışı ve doğal seyri her hastada aynı değildir. Hastalar arasında belirgin farklılıklar göstermekle birlikte benzer tümör morfolojisine sahip hastalardan bazılarında tümör nüksü çok kısa sürede ortaya çıkarken diğerleri daha uzun süre sağlıklı olarak yaşamaya devam etmektedir. Hastalardaki bu klinik ve biyolojik davranış farklılıklarını ve hastalığın hızla gelişebileceği yüksek risk grubunu belirlemek için prognostik ve prediktif faktörler kullanılır [71].

Prognostik faktörler tanı anında hastada mevcut olan ve tedaviden bağımsız olarak hastalığın klinik seyri ile hastalıklı ya da hastalıksız sağkalım hakkında bilgi veren parametreleri ifade ederken, prediktif faktörler daha çok tedaviye verilen yanıt hakkında tahminde bulunmaya yardımcı olur [125]. Bu prognostik ve prediktif faktörleri tümöre bağlı faktörler ve hastaya bağlı faktörler olarak gruplandırmak mümkündür.

- **Tümöre bağlı faktörler:** Tümörün evresi, tümör boyutu, lenf nodu tutulumu olup olmaması, lenfovasküler invazyon durumu, tümör grade'i, hormon reseptör durumu, HER2/neu ekspresyonu, intraduktal komponentin yayılımı.
- **Hastaya bağlı faktörler:** Yaş, aile hikayesi, kişisel meme hastalığı/kanseri anamnezi, menopozal durum, kemoradyoterapi öyküsü ve immünsüpresyon durumu.

Her biri ayrı ayrı önemli olmakla birlikte meme kanserinde en önemli prognostik faktör tümörün evresi, tümör boyutu ve aksiller lenf nodu tutulumu ile metastatik lenf nodu sayısıdır [126, 127].

2.9. Meme Kanseri Evrelemesi

Meme kanserinde evreleme klinik evreleme ve patolojik evreleme olarak yapılmaktadır. Klinik evreleme, meme cildi ve dokusu ile bölgesel lenf nodlarının (aksiller, supraklavikuler vs.) fizik muayenesi ve değerlendirilmesi ile yapılırken patolojik evreleme cerrahi olarak rezeke edilmiş primer tümör ile bölgesel lenf nodlarının incelenmesi ile yapılır [128].

Meme kanseri evrelemesinde American Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafından tanımlanan tümör, nod, metastaz (TNM) evreleme sistemi kullanılır. TNM evreleme sistemi tümörün boyutu ve invazyon derinliği (T), tutulmuş lenf nodu sayısı (N) ve metastaz durumu (M) dikkate alınarak yapılmış bir evreleme sistemidir [22, 129, 130].

2.9.1. Primer Tümör (T) Evrelemesi:

T_x		Primer tm değerlendirilememiştir
T₀		Primer tm yoktur.
T_{is}		Karsinoma in situ
	T_{is} (DCis)	Duktal Karsinoma in Situ
	T_{is} (LCis)	Lobüler Karsinoma in Situ (AJCC 8. Baskıda TNM evrelemesinden çıkarıldı)
	T_{is} (Paget)	Meme başının alttaki meme parankiminde invaziv karsinoma ve/veya karsinoma in situ ile birlikte olmayan
T₁		En büyük tm çapı ≤ 20 mm
	T_{1(mic)}	En büyük tm çapı ≤ 1 mm
	T_{1a}	En büyük tm çapı > 1 mm fakat ≤ 5 mm
	T_{1b}	En büyük tm çapı > 5 mm fakat ≤ 10 mm
	T_{1c}	En büyük tm çapı > 10 mm fakat ≤ 20 mm
T₂		En büyük tm çapı > 20 mm fakat ≤ 50 mm
T₃		En büyük tm çapı > 50 mm
T₄		Tümör herhangi bir boyutta ancak göğüs duvarına ve/veya cilde invazyon mevcut
	T_{4a}	Göğüs duvarına invazyon mevcut (pektoralis majör kası dahil)
	T_{4b}	Cilt tutulumu. İnflamatuvar karsinoma kriterlerini karşılamayan ülserasyon ve/veya ipsilateral satellit nodüller ve/veya deride ödem (peaud'orange dahil)
	T_{4c}	T4a + T4b
	T_{4d}	İnflamatuvar karsinom (meme derisinin üçte biri veya daha fazla kısmında tipik deri değişikliği)

Tablo 5. Meme Kanseri Primer Tümör (T) evrelemesi [22, 129, 130].

2.9.2. Bölgesel Lenf Nodları (N) – Klinik Evreleme:

N_x		Bölgesel lenf nodu değerlendirilemez. (Örn: daha önceden alınmış)
N₀		Bölgesel lenf nodu metastazı yok.
N₁		İpsilateral Level 1, 2 aksiller lenf nodu (LN) veya nodlarına metastaz (nodlar mobil)
N₂		İpsilateral Level 1, 2 aksiller LN veya nodlarına metastaz (nodlar fiks veya konglomere); veya Klinik olarak tespit edilmiş ipsilateral internal mammariyan nodlarda metastaz var ancak klinik olarak aksiller LN metastazı yok.
	N_{2a}	İpsilateral Level 1, 2 aksiller LN veya nodlarına metastaz nodlar fiks veya konglomere
	N_{2b}	Klinik olarak tespit edilmiş ipsilateral internal mammariyan nodlarda metastaz var ancak klinik olarak aksiller LN metastazı yok.
N₃		İpsilateral infraklaviküler (Level 3) LN veya nodlarında metastaz var ancak Level 1, 2 aksiller LN tutulumu yok; veya Hem klinik olarak tespit edilmiş ipsilateral internal mammariyan LN veya nodları hem de klinik olarak gösterilmiş Level 1, 2 aksiller LN metastazı mevcut; veya Aksiller ya da internal mammariyan LN tutulumu olsun veya olmasın ipsilateral supraklaviküler LN metastazı
	N_{3a}	İpsilateral infraklaviküler LN veya nodlarında metastaz
	N_{3b}	İpsilateral internal mammariyan LN veya nodları ve aksiller LN metastazı
	N_{3c}	İpsilateral supraklaviküler LN metastazı

Tablo 6. Meme Kanseri Bölgesel Lenf Nodları (N) – Klinik Evrelemesi [22, 129, 130].

2.9.3. Bölgesel Lenf Nodları (N) – Patolojik Evreleme:

pN_x		Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez (Örn: önceden çıkarılmış veya patolojik incelemeye gönderilmemiş)
pN₀		Histolojik olarak LN metastazı tespit edilmemiş.
	pN_{0(i-)}	Histolojik olarak bölgesel LN metastazı yok, negatif immunohistokimya (İHC)
	pN_{0(i+)}	Bölgesel LN (veya nodlarında) 0,2 mm'den büyük olmayan malign hücreler (H&E veya İHC ile tespit edilmiş)
	pN_{0(mol-)}	Histolojik olarak LN metastazı tespit edilmemiş, negatif moleküler bulgular [reverse transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR)]
	pN_{0(mol+)}	Pozitif moleküler bulgular (RT-PCR), ancak histolojik olarak veya İHC ile bölgesel LN metastazı tespit edilmemiş.
pN₁		Mikrometastaz; veya 1-3 aksiller lenf nodunda metastaz ve/veya SLNB sırasında internal mammariyan lenf nodunda (İMLN) metastaz tespit edilmiş ancak klinik olarak tespit edilememiş.
	pN_{1mi}	Mikrometastaz (0,2 mm'den ve/veya 200 hücreden büyük fakat 2,0 mm'den küçük)
	pN_{1a}	1-3 aksiller lenf nodunda metastaz ve en azından 1 metastaz 2,0 mm'den büyük
	pN_{1b}	İMLN'de klinik olarak tespit edilememiş ancak SLNB ile tespit edilmiş mikro veya makrometastazlar
	pN_{1c}	1-3 aksiller lenf nodunda metastaz ile beraber İMLN'de klinik olarak tespit edilememiş ancak SLNB ile tespit edilmiş mikro veya makrometastazlar
pN₂		4-9 aksiller lenf nodunda metastaz veya aksiller lenf nodlarında tutulum yok ancak klinik olarak da tespit edilmiş İMLN metastazı
	pN_{2a}	4-9 aksiller LN metastazı (en azından bir tm depoziti > 2,0 mm)
	pN_{2b}	Aksiller LN metastazı olmadan klinik olarak da tespit edilmiş İMLN metastazı
pN₃		10 veya daha fazla aksiller lenf nodunda veya infraklaviküler (Level 3) lenf nodunda veya Level 1, 2 aksiller tutulum ile beraber klinik olarak da tespit edilmiş ipsilateral İMLN'da veya 3'ten fazla aksiller lenf nodu ile beraber klinik olarak tespit edilmemiş ancak SLNB ile mikro veya makrometastaz tespit edilmiş İMLN'da veya ipsilateral supraklaviküler LN metastazı
	pN_{3a}	10 veya daha fazla aksiller lenf nodunda tutulum (en azından bir tm depoziti > 2,0 mm); infraklaviküler LN metastazı
	pN_{3b}	Bir veya daha fazla aksiller LN tutulumu ile beraber klinik olarak da tespit edilmiş İMLN tutulumu veya 3'ten fazla aksiller LN tutulumu ile beraber klinik olarak tespit edilmemiş ancak SLNB ile mikro veya makrometastaz tespit edilmiş İMLN
	pN_{3c}	İpsilateral supraklaviküler LN metastazı

Tablo 7. Meme Kanseri Bölgesel Lenf Nodları (N) – Patolojik Evrelemesi [22, 129, 130].

2.9.4. Uzak Metastaz (M) Evrelemesi:

M_x		Uzak metastaz değerlendirilemez.
M₀		Klinik veya radyografik olarak tespit edilmiş metastaz yok.
	cM_{0(i+)}	Klinik olarak veya radyografik olarak tespit edilebilmiş metastaz yok ancak dolaşımdaki kanda, kemik iliğinde veya bölgesel olmayan diğer lenf nodu dokularında moleküler veya mikroskopik olarak tespit edilen ve 0,2 mm'den büyük olmayan tümör hücreleri depozitleri mevcut, hastada metastazlara dair semptom veya bulgu yok.
M₁		Klinik veya radyografik olarak tespit edilmiş ve/veya histolojik olarak da kanıtlanmış 0,2 mm'den büyük uzak metastaz mevcut.

Tablo 8. Meme Kanseri Uzak Metastaz (M) Evrelemesi [22, 129, 130].

TNM EVRE GRUPLAMASI			
EVRE 0	T _{is}	N ₀	M ₀
EVRE 1A	T _{1a}	N ₀	M ₀
EVRE 1B	T ₀	N _{1mi}	M ₀
	T _{1a}	N _{1mi}	M ₀
EVRE 2A	T ₀	N _{1b}	M ₀
	T _{1a}	N _{1b}	M ₀
	T ₂	N ₀	M ₀
EVRE 2B	T ₂	N ₁	M ₀
	T ₃	N ₀	M ₀
EVRE 3A	T ₀	N ₂	M ₀
	T _{1a}	N ₂	M ₀
	T ₂	N ₂	M ₀
	T ₃	N ₁	M ₀
EVRE 3B	T ₄	N ₀	M ₀
	T ₄	N ₁	M ₀
	T ₄	N ₂	M ₀
EVRE 3C	Herhangi T	N ₃	M ₀
EVRE 4	Herhangi T	Herhangi N	M ₁

Tablo 9. TNM Evre Gruplaması [22, 129, 130].

2.10. Meme Kanseri Tedavisi

Cerrahi tedavi öncesinde meme kanseri tanısının kesin olarak elde edilmiş olması gerekir. Tüm hastalıklarda olduğu gibi meme kanserinde de tedavi kişiye özeldir ve tek bir doğru yoktur. Meme kanseri tanısı konduktan sonra hasta için belirlenecek tedavi hastanın genel sağlık durumu ve hastalığın evresi gibi etkenlere bağlıdır. Tüm tedavi planlamalarında olduğu gibi meme kanserinde de tedavi öncesi mutlaka hasta bilgilendirilmeli, belirlenen tedavi yöntemi ve beraberinde getireceği olumlu/olumsuz tüm durumlar hakkında detaylı bilgilendirme yapılarak onayı alınmalı ve en önemlisi planlanan tedavi hakkında hasta ve cerrah arasında mutlak bir fikir birliği sağlanmalıdır.

2.10.1. İn Situ Meme Kanseri

Lobuler karsinoma in situ (LCİS) invaziv hastalığın prekürsörü olmaktan çok artmış risk göstergesi olduğu için LCİS'i tedavi etmenin faydası yoktur. Çünkü hastalık her iki memeyi de tutabilir ve her iki memede kanser gelişme riski eşittir. Bu tedavide amaç LCİS bulunan kişilerde gelişebilecek invaziv karsinomu önlemek veya erken evrede yakalamaktır. LCİS'te önerilen tedavi izlem, kemoprevensiyon ve bilateral total mastektomidir [22, 71, 76, 131].

Duktal karsinoma in situ (DCİS) hastalarında tedavi seçerken tümörün boyutu, grade'i, hastaya ait özellikler ve radyolojik yöntemlerle elde edilen veriler (mikrokalsifikasyon vs.) göz önünde bulundurulmalıdır. DCİS varlığında tümör 4 cm ve üzeri boyutta ise, multisentrisite söz konusu ise yaygın hastalıktan bahsedilir ve seçilecek olan yöntem genellikle mastektomidir. Tümör küçükse, hastalık sınırlıysa ve düşük grade'e sahipse lumpektomi ve radyasyon tedavisi tercih edilebilir. Östrojen reseptör pozitifliği durumunda adjuvan tamoksifen tedavisi değerlendirilebilir [22, 76].

2.10.2. Erken İnvaziv Meme Kanseri

Evre 1 ve 2 erken evre meme kanseri olarak kabul edilmektedir. Günümüzde erken evre meme kanseri hastalarında meme koruyucu cerrahi (MKC) ile aksiller evreleme ve üstüne radyoterapi ile mastektomi ve aksiller evreleme eşdeğer olarak kabul edilmektedir [22,132]. Bu konuda birçok çalışma mevcut olmakla birlikte evre 1 ve 2 meme kanseri olan hastalarda unifokal hastalığı olanlarda ve BRCA mutasyonu olmayanlarda lumpektomi ve radyasyon tedavisi standart yaklaşım haline gelmiştir [22]. Meme koruyucu cerrahi mutlaka radyoterapi ile tamamlanmalıdır [8, 122, 123].

2.10.3. Lokal-İleri Meme Kanseri

Lokal ileri olarak tanımlanan grup evre 3A ve 3B'dir. Bu hastalarda uzak metastaz yoktur. Lokal-ileri evre meme kanserli hastalarda öncelikle metastaz taraması yapılmalı, neoadjuvan kemoterapi tedavisi uygulanmalı, tedavi sonrası yanıt değerlendirmesi yapılarak yanıt alınanlarda cerrahi tedavi ve sonrasında adjuvan tedavi verilmeli, neoadjuvan tedaviye yanıt alınamayanlarda ise alternatif sistemik tedaviler değerlendirilmelidir. Önerilen tedavi mastektomi ile birlikte aksiller diseksiyon (modifiye radikal mastektomi) ve cerrahi sonrası kemoterapi ve radyoterapi kombinasyonudur [22, 76, 120]. Kemoterapi metastazsız sağkalımı artırmak için verilirken, radyoterapi lokal kontrolü ve hastalıksız sağkalımı maksimuma çıkarmak için uygulanır [22].

2.10.4. Uzak Metastatik Meme Kanseri

Evre 4 meme kanserinde tedavi küratif değil palyatiftir ve hastanın sağkalımını ve hayat kalitesini artırmak temel amaçtır [133]. Evre 4 meme kanserli hastalarda tedavi hedefleri net olarak ortaya konmalı, detaylı durum değerlendirmesi yapılmalıdır. Hormon reseptörü pozitif olanlara tamoksifen verilmeli, metastaz durumunda ya da hormon reseptörü negatif olanlarda sistemik tedavi değerlendirilmelidir [22, 76].

2.11. Meme Kanseri Tedavisinde Cerrahi Teknikler

Ameliyat öncesi klinik değerlendirme ile hastanın genel sağlık durumu, tedaviden beklentisi ve tedaviye uyumu, hastalığının evrelendirilmesi yapılır. Kişiye özel tedavi protokolü oluşturulur, hasta hastalığı ve planlanan tedavi yöntemi hakkında detaylıca bilgilendirilir mutlak fikir birliği sağlandıktan ve aydınlatılmış onam formu alındıktan sonra tedavi aşamasına geçilir.

Meme kanserinde çok farklı tedavi yöntemleri olmakla birlikte başvuru ve sıklıkla uygulanan tedavi yöntemleri şunlardır:

- A. Meme Koruyucu Cerrahi (MKC)
 - a. Lumpektomi
 - b. Kadranektomi
- B. Deri Koruyucu Mastektomi
- C. Meme Başı Koruyucu Mastektomi
- D. Simple (total) Mastektomi
- E. Extended Simple (genişletilmiş) Mastektomi
- F. Radikal Mastektomi (RM)

G. Modifiye Radikal Mastektomi (MRM)

H. Aksillanın Değerlendirilmesi ve Lenf Nodu Cerrahisi

a. Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi (SLNB)

b. Aksiller Lenf Nodu Diseksiyonu (ALND)

2.11.1. Meme Koruyucu Cerrahi

Günümüzde evre 1 ve 2 meme kanserinin standart tedavisidir. Meme kanserinde, meme koruyucu cerrahi denince; memenin tamamı alınmadan, meme kanserinin çevresindeki sağlam dokuyla birlikte çıkarılması, aksiller lenf nodu tutulumu durumunun değerlendirilmesi ve adjuvan radyoterapi olmak üzere 3 temel husus akla gelir;

Meme koruyucu cerrahide yapılan tümör rezeksiyonları;

A. **Lumpektomi:** Meme kanseri, çevresindeki sağlam meme dokusu ile beraber çıkarılır. Cerrahi sınır en az 2 mm olmalıdır. Cilt çıkarılmaz ancak açık biyopsi yapılmış ise buna ait skar çıkarılır. Meme koruyucu cerrahide en sık uygulanan yöntemdir. Tiletomi ile eş anlamlıdır.

B. **Kadranektomi:** Tümörün bulunduğu kadran, üzerindeki cilt ve arkasındaki fasya ile beraber çıkarılır. Parsiyel mastektomi ve segmental mastektomi, kadranektomi ile eş anlamlıdır.

Önceden memeye veya göğüs duvarına radyasyon tedavisi almış olmak, re-rezeksiyon sonrası devam eden cerrahi sınır pozitifliği, multisentrisite, ileri evre meme kanseri, radyoterapi imkânı olmaması ve/veya zayıf hasta uyumu, gebelik, sistemik lupus eritematozis (SLE), romatoid artrit (RA), skleroderma gibi hastalıklar meme koruyucu cerrahinin kontrendike olduğu bazı durumlardır.

2.11.2. Deri Koruyucu/Subkutan Mastektomi

Areola kenarından yapılan dairesel insizyonla tüm meme dokusu ve areola kompleksi birlikte çıkarılır. Simple mastektomideki gibi tüm meme dokusu çıkarılmış olur. Bu hastalarda aynı seansta meme rekonstrüksiyonu uygulanabilir.

2.11.3. Meme Başı Koruyucu Mastektomi:

Areolanın kenarından yarım daire şeklinde insizyon yapılarak tüm meme dokusu çıkarılır. Bazen meme altı çizgisinden ya da redüksiyon mammoplastisine benzer insizyonlar kullanılır.

2.11.4. Total (Simple) Mastektomi:

Simple (total) mastektomide, 15-20 cm'lik yatay eliptik bir insizyon ile tüm meme dokusu ve üzerindeki cilt çıkarılır. İnflamatuvar durumlarda palyasyon amacıyla yapılan total mastektomiye toilet (tuvalet) mastektomi adı verilir.

2.11.5. Genişletilmiş (Extended Simple) Mastektomi:

Genişletilmiş mastektomide, 15-20 cm'lik yatay eliptik bir insizyon ile tüm meme dokusu ve üzerindeki cilt ve internal mammariyan lenf nodları ile supraklavikuler lenf nodları da çıkarılır.

2.11.6. Radikal Mastektomi:

Eskiden meme kanserinde radikal mastektomi yapılırdı. Günümüzde modifiye radikal mastektomi ile radikal mastektominin etkinliğinin aynı olduğu saptanmıştır. Nadiren de olsa halen pektoral kaslara invazyon gösteren büyük tümörlerde radikal mastektomi yapılır. Radikal mastektomide, 15-20 cm'lik yatay eliptik bir insizyon ile tüm meme dokusu ve üzerindeki cilt, pektoralis majör ve minör kasları ve level 1, level 2, level 3 lenf nodları ile çıkarılır.

2.11.7. Modifiye Radikal Mastektomi (MRM):

Modifiye radikal mastektomide, 15-20 cm'lik yatay eliptik bir insizyon ile tüm meme dokusu ve üzerindeki cilt level 1 ve level 2 lenf nodları ile birlikte çıkarılır. Modifiye radikal mastektominin Patey, Scanlon, Auchinclose olmak üzere 3 önemli modifikasyonu vardır:

- A. Patey Modifikasyonu: Pektoralis minör kası çıkarılır ve level 3 lenf nodlarına kolayca ulaşılır ve çıkarılır.
- B. Scanlon Modifikasyonu: Pektoralis minör kasının başı kesilir ve level 3 lenf nodlarına kolayca ulaşılır ve çıkarılır.
- C. Auchinclose Modifikasyonu: Pektoralis minör kasına dokunulmaz. İyi bir ekartasyonla istenirse level 3 lenf nodlarına kolayca ulaşılır ve çıkarılır.

2.11.8. Aksillanın Değerlendirilmesi ve Lenf Nodu Cerrahisi

2.11.8.1. Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi (SLNB):

Sentinel'in kelime anlamı "nöbetçi, bekçi"dir. Tümördeki kanser hücrelerinin yayılma ihtimalinin en fazla olduğu lenf nodudur. Sentinel lenf nodu biyopsisi, sentinel lenf nodunun işaretlenmesi, bulunması, çıkarılması ve histopatolojik olarak incelenmesidir.

Sentinel lenf nodunu işaretlemek için blue dye (mavi boya, izosulfan blue) ya da radyoaktif madde; tümörün içine, çevresine ya da meme başı çevresine enjekte edilir. Lenfatik damarlar, boyayı kanserin de olasılıkla ilk gideceği lenf noduna götürür. Lenf nodu radyoaktiviteyi ölçen gamma prob yardımı ile ya da mavi renk değişikliği yardımı ile bulunur. Her iki yöntem birden uygulanırsa, radyoaktivitenin en fazla olduğu yerden insizyon yapılır ve maviye boyanmış lenf nodu/nodları çıkarılır.

Sentinel lenf nodu biyopsisi ile çıkarılan lenf nodu patolojisi aynı seansta (frozen) ya da daha sonra normal takiple incelenir. Eğer sentinel lenf nodu biyopsisi ile çıkarılan lenf nodu pozitif gelirse, aksiller lenf nodu diseksiyonu yapılır.

2.11.8.2. Aksiller Lenf Nodu Diseksiyonu (ALND):

Aksiller lenf nodu diseksiyonu genellikle aynı seansta yapılır. Modifiye radikal mastektominin bir parçası olarak aynı insizyondan ya da meme koruyucu cerrahide ayrı bir aksilla insizyonundan yapılabilir.

Meme koruyucu cerrahide, sentinel lenf nodu biyopsisinde metastaz görülürse, aksiller lenf nodu diseksiyonu lumpektomiye eklenir. Aksiller lenf nodu diseksiyonunda ortalama 10-40 lenf nodu çıkarılır.

Aksiller lenf nodu diseksiyonunun en korkulan komplikasyonu lenfatik akımın bozulmasına bağlı olarak tüm kolda ödem görülmesidir. Cerrahi sonrası radyoterapi lenfödemi artırır. Lenfödem sentinel lenf nodu biyopsisi sonrası oldukça nadir görülür.

2.12. Meme Kanseri Tedavisinde Cerrahi Komplikasyonlar

Meme kanserinin cerrahi tedavisinden sonra gelişen komplikasyonlar genellikle minör komplikasyonlardır ancak hastalığın yaygınlığı ve uygulanan cerrahinin büyüklüğüne bağlı olarak görülme sıklıkları ve etkileri değişkenlik gösterir. Cerrahi sonrası görülebilecek komplikasyonları genel anlamda iki grupta inceleyebiliriz:

A. Meme Müdahalesiyle İlgili Komplikasyonlar: Seroma, hematoma, enfeksiyon, flep nekrozu vs.

B. Aksiller Müdahaleyle İlgili Komplikasyonlar: Ağrı, hareket kısıtlılığı, sinir hasarı, seroma, hematoma, enfeksiyon, lenfödem vs.

2.13. Nomogramlar

Son yıllarda kanser türlerinin çoğunda istatistiksel tahmin modelleri geliştirilmiştir [134]. Bu öngörü araçları bir klinik olayın sayısal bir olasılığını oluşturan istatistiksel bir tahmin modelinin basit bir grafik ile temsilini oluşturan nomogramlardır. İlk nomogram 19. yüzyılda geliştirilmiş, teknolojideki gelişmelerle birlikte günümüzde de yaygın olarak kullanılır hale gelmişlerdir [135].

Birçok kanser türü için oluşturulan bu nomogramlar, geleneksel TNM evreleme sistemleriyle de karşılaştırılmış ve bu nedenle alternatif veya yeni bir standart olarak önerilmiştir [136, 137]. Nomogramların kişiselleştirilmiş tahminler üretme yeteneği ayrıca klinik araştırmalara katılım için hastaların tanımlanmasında ve sınıflandırılmasında kullanılmalarına olanak sağlamaktadır [138-140].

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen tümördür ve bu tümörün tedavisinde en etkili seçenek cerrahidir. Meme kanseri cerrahisi temel anlamda memeye ve aksiller bölgeye uygulanan invaziv girişimlerin bütünü olmakla birlikte tarih boyunca meme kanseri cerrahisinde birçok yöntem uygulanmış ve uygulanmaya devam etmektedir. Radikal mastektomi ile başlayan süreç zamanla modifiye radikal mastektomiye evrilmiş, meme koruyucu cerrahi tekniğinin gelişimiyle birlikte günümüzdeki halini almıştır. Radikal girişimler yerini hastalar için daha konforlu işlemlere bırakmış, morbiditesi daha az işlemler temel yaklaşım olarak benimsenmiştir [141].

Meme kanseri cerrahisi için yapılan girişimlerdeki değişimi aksillaya yapılan girişimlerin evrimi takip etmiş, rutin uygulanan aksiller diseksiyon yöntemi yerini sentinel lenf nodu biyopsisi tekniğine bırakmıştır. Araştırmacılar bununla da kalmamış, geçmişi çok eski olmayan sentinel lenf nodu biyopsisi tekniğine yardımcı olması ve aksiller lenf nodu metastazı riskini belirlemek, sentinel ve nonsentinel lenf nodlarının tespiti/öngörüsü amacıyla nomogramlar geliştirmişlerdir. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) Nomogramı, MD Andersen Cancer Center (MDACC) Nomogramı, Tenon Hospital Nomogramı, Cambridge Nomogramı, Stanford Nomogramı ve Türkiye Meme Hastalıkları Dernekleri Federasyonu Nomogramı bunlardan bazılarıdır [142, 143]. Bu nomogramların her birinde farklı değişkenler kullanılarak incelemeler yapılmış olsa da temelde amaç aksiller diseksiyonun hastaya getireceği komorbiditeyi önlemek, sentinel ve nonsentinel lenf nodu tutulumunu öngörmek olmuştur. Bununla birlikte bu nomogramlardan hiçbirisi evrensel bir uygulanabilirlik kazanamamıştır.

Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) nomogramında hastanın yaşı, tümörün boyutu, tümörün grade ve histolojisi, yerleşim yeri, multifokalitesi, lenfovasküler invazyon (LVİ) durumu, hormon reseptör durumu (östrojen ve progesteron) olmak üzere 9 farklı değişken kullanılmaktadır [143].

MD Andersen Cancer Center (MDACC) nomogramında ise tümörün histolojisi, boyutu/çapı, çıkarılan toplam lenf nodu ile pozitif lenf nodu sayısı, sentinel lenf nodundaki metastazın boyutu, ektranodal yayılım ve lenfovasküler invazyon (LVİ) olmak üzere 7 değişken kullanılmaktadır [144].





Memorial Sloan Kettering
Cancer Center.

[Prediction Tools](#)
[Breast Cancer Nomograms](#)
[Sentinel Lymph Node Metastasis](#)

BREAST CANCER INFORMATION | MAKING AN APPOINTMENT

mskcc.org
PREDICTION TOOLS

TEXT SIZE [A](#) [A](#) [A](#)

Breast Cancer Nomogram: Sentinel Lymph Node Metastasis

This nomogram can be used to help newly diagnosed breast cancer patients assess the likelihood that their breast cancer has spread to the sentinel lymph nodes.

Enter Your Information [Clear](#) [Calculate](#)

Current Age
Enter current age. Must be between 20 and 91.

 (20 to 91 yrs)

Breast Tumor Size
Size of the primary tumor (as measured either in imaging study or pathological exam), in centimeters.

 (0.1 to 11.0 cm)

Special Type?
Check box if tumor has been pathologically defined as pure lobular, pure colloid (mucinous), or typical medullary carcinoma on the pathology report. Other histologies such as atypical medullary carcinoma or carcinoma with ductal and lobular features should be classified as ductal — see Tumor Type and Grade section below for more details.

☐ YES

Tumor is confined to UIC?
Check box if tumor is confined within the upper inner quadrant (UIQ) of the breast.

☐ YES

Lymphatic or Vascular Structure Involvement (Lymphovascular Invasion)
Select YES if one or more tumor cells found in the blood or lymphatic vessels.

☐ YES

Multifocality?
Select YES if breast cancer has cancer cells separated from the main tumor mass.

☐ YES

Tumor Type and Grade
Indicate if tumor type is ductal or lobular, as noted in the pathology report. If ductal, indicate the nuclear grade — I: slight or no variation in the size and shape of the nucleus; II: moderate variation in the size and shape of the nucleus; III: marked variation in the size and shape of the nucleus.

Estrogen-Receptor Status
Select NEGATIVE if estrogen receptors stain positive in <10% of cells; select POSITIVE if estrogen receptors stain positive in ≥10% of cells.

Progesterone-Receptor Status
Select NEGATIVE if progesterone receptors stain positive in <10% of cells; select POSITIVE if progesterone receptors stain positive in ≥10% of cells.

[Clear](#) [Calculate](#)

Your Results

[Learn more](#) about your results below.

Probability of Spread to Sentinel Lymph Nodes

[Print These Results](#)

Şekil 2. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) Nomogramı [143].

THE UNIVERSITY OF TEXAS

MDAnderson

CancerCenter

LOCATIONS

CAREERS

CONTACT US

OUR DOCTORS

LANGUAGES

Search

PATIENTS & FAMILY

PREVENTION & SCREENING

DONORS & VOLUNTEERS

FOR PHYSICIANS

RESEARCH

EDUCATION & TRAINING

CANCER MOONSHOTS

Breast Cancer Nomogram to Predict Additional Positive Non-SLN, without Neoadjuvant Chemotherapy

This software calculates the probability of finding additional positive non-sentinel lymph nodes in breast cancer patients found to have disease on sentinel lymph node biopsy without completion of neoadjuvant chemotherapy. This nomogram was developed at the University of Texas M. D. Anderson Cancer Center and has been externally validated.

Enter SLN met size as a continuous variable

Histology:

Choose the histologic type of the tumor. The "Other" category includes mucinous, tubular, papillary and medullary tumors.

Select

Tumor Size:

Size of the primary tumor, in centimeters, on surgical pathology.

(cm)

of lymph nodes removed:

Total number of lymph nodes removed, either SLN or non-SLN, during SLN dissection. Enter a number from 1-13.

Select

of Positive SLNs

Total number of SLNs found to contain cancer. Enter a number from 1-6.

Select

Size of SLN metastasis

Indicate the amount of metastasis found in the SLN by pathologic examination. If the exact size of the metastasis (in millimeters) is known, please click on the link above to be directed to the nomogram "SLN met size as a continuous variable".

Select

Extranodal extension

Indicate whether any extranodal extension was identified in the positive lymph node(s).

Select

Lymphovascular invasion (LVI)

Indicate whether tumor cells were present in blood vessels or lymphatic structures.

Select

calculate clear

Anderson, A., Mittelman, J., Anglin, A., Deyrup, S., Harrell, R., Konecni, M., et al. (2018). Validation of a nomogram for predicting additional positive non-sentinel lymph nodes in breast cancer patients found to have disease on sentinel lymph node biopsy without completion of neoadjuvant chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*, 36(15), 1555-1562.

Şekil 3. MD Andersen Cancer Center (MDACC) Nomogramı [144].

2.14. Meme Kanseri ve İnflamasyon ile İlişkisi

Meme kanseri; morfolojisi, kliniği ve tedaviye yanıtına göre farklı özelliklere sahip, kişiye özgü prognostik ve prediktif faktörler etkisinde, başlangıcından itibaren farklı yollarla sistemik etkilere yol açabilen bir hastalıktır. Bu da meme kanseri konusunda insanları daha çok araştırma yapmaya yönlendirmiş, araştırmacıların hastalığı sistemik olarak ele almalarına neden olmuştur.

Radikal mastektomilerden meme koruyucu cerrahilere, aksiller diseksiyonlardan sentinel lenf nodu biyopsilerine ve sentinel-nonsentinel metastazı göstermede nomogramlar kullanılmasına evrilen süreç meme kanserine de sistematik bakış açısı kazandırmış, kanser gelişim sürecinde moleküler ve hücresel etkilerin araştırılmasını sağlamıştır.

Hastalıkların oluşma sürecinde hücresel düzeyde bir takım fiziksel, kimyasal ve biyolojik değişikliklerin meydana geldiği bilinmektedir. Gelişen teknoloji ile birlikte araştırmalar hastalıkların ve özellikle kanserlerin daha hücresel düzeyde tanınmasına ve önlenmesine yoğunlaşmıştır. Bu çalışmalar sonucunda bazı laboratuvar parametrelerinin özellikle irdelenmesinin kanser gelişim sürecinde yol gösterici olacağı kanısına varılmıştır. Bu çalışmaların bazılarında özellikle CRP, PLT, NEU, LYM gibi hemogram parametreleri ile bazı inflamatuvar sitokinlerin (interlökin 1 (İL-1), interlökin 3 (İL-3) ve interlökin 6 (İL-6)) etkileri araştırılmıştır [14]. Hatta kanser hastalarında inflamatuvar yanıtların oluşmasında lenfosit ve plateletlerin etkin rol oynayabileceği görüşü giderek önem kazanmıştır [15]. Bu gibi gelişmeler son zamanlarda sistemik inflamatuvar göstergelerin kanser türlerinde güvenilir, hızlı ve kolayca uygulanabilen prognostik belirteçler olarak tanımlanmasına yol açmıştır [145-147]. Bu yönde elde edilen veriler de inflamasyonun kanser gelişimi ve yayılımındaki rolünü desteklemektedir [148].

Bu gelişmeler ışığında sistemik dolaşımdaki inflamatuvar hücrelerin sayısına bağlı olarak bazı endeksler geliştirilmiş ve sistemik inflamasyonu değerlendirmek amacıyla farklı parametreler önerilmiştir. Bu parametrelerden biri de meme, akciğer, kolon ve rektum ile mide kanserinde hasta prognozu ile ilişkili olduğu gösterilen nötrofil lenfosit oranıdır (NLR) [149-151].

Mide, over, kolon ve rektum, pankreas kanseri ve kolanjiyokarsinom dahil çeşitli kanser türlerinde prognostik bir belirteç olarak önerilen platelet lenfosit oranı (PLR) ile baş ve boyun kanserleri, mesane kanseri ve yumuşak doku sarkomlarında prognostik belirteç olarak

önerilen lenfosit monosit oranı (LMR) da diğer önemli inflamatuvar endeksler olarak ifade edilmektedir [149, 152-154].

Meme kanseri ile ilgili yapılan çalışmalar daha çok NLR'ye odaklanmış olmakla birlikte, PLR ve LMR'nin meme kanseri prognozundaki rolleri hakkında daha az veri bulunmaktadır [155]. Ayrıca bu oranların meme kanserindeki prognostik ve prediktif faktörler ve aksiller lenf nodu metastazı durumunu öngörmeye kullanılan nomogramlarla kombinasyonu ya da karşılaştırılması konusunda yeterli çalışma bulunmamaktadır.

Son yıllarda kanser hastalarında hastalığa bağlı sonuçların öngörülmesinde hastayla ilişkili faktörlerin özellikle de inflamasyona yanıtın önemi anlaşılmıştır [156]. Kanser hastalarının sonuçlarının sadece tümör özelliklerine bağlı olmadığı, sistemik inflamatuvar yanıtların da farklı kanser türlerinde prognozu ve sağkalımı öngörebileceğine yönelik çok sayıda çalışma bulunmaktadır [147, 157-159]. Özellikle nötrofil, lenfosit, platelet ve monosit gibi beyaz kan hücreleri ve bunların birbirleri ile kombinasyonlarının bu etkiye sahip olabileceği vurgulanmaktadır [160]. Ek olarak son zamanlardaki bazı çalışmalar, hemostazda önemli rolü olan trombositlerden salınan büyüme faktörlerinin de kanser hücrelerinde büyümeye neden olabileceği gösterilmiştir [161].

Bu verilerden yola çıkarak, meme kanseri gelişim sürecinde etkili olduğu gösterilen inflamatuvar belirteçler ile diğer bazı laboratuvar parametrelerinin klinik bulgularla desteklenerek oluşturulabilecek nomogramların meme kanseri prognozunda ve sağkalımı öngörmeye etkili olabileceği sonucuna varılabilir. Daha önceden oluşturulmuş nomogramların yeni parametreler eklenerek geliştirilebileceği, farklı ve daha etkin nomogramlar oluşturulabileceği düşünülebilir. Hatta geliştirilebilecek bu yeni nomogramların meme kanserinde aksiller ve/veya uzak metastazı öngörmeye daha etkin sonuçlar verebileceği, klinikte de daha yaygın kullanım alanları bulabileceği öngörülebilir.

Çalışmamızın amacı; meme kanseri tanısı alanlarda preoperatif sentinel lenf nodu tutulumunu öngörmeye PET/BT görüntülemenin ve SUVmax değerinin rolünün araştırılması ve klinik bulgular ile karşılaştırılması, bazı laboratuvar parametrelerinin (PLR, NLR, LMR ve MPR) sentinel lenf nodu tutulumunu öngörmeye etkin olup olmadığının değerlendirilmesi ve elde edilen sonuçların bu amaçla kullanılan nomogramlarla karşılaştırılmasıdır. Elde edilecek veriler doğrultusunda daha kapsamlı ve güvenilir bir nomogram oluşturulup oluşturulamayacağı da amaçlarımızdan biridir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 24.11.2020 tarihinde onay almış 2020/277 karar numaralı çalışmadır.

Çalışmaya Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği'ne 2015 - 2020 yılları arasında memede ağrı, kitle, akıntı veya kontrol amacıyla başvurmuş, histopatolojik olarak meme kanseri tanısı almış, tanı anında uzak metastazı olmayan, ultrasonografik görüntüleme sonucuna sahip olup PET/BT çekimi yapılmış, sentinel lenf nodu biyopsisi uygulanmış ve bilgilerine hastane bilgisayar veri tabanından eksiksiz olarak ulaşılabilen hastalar dahil edildi.

Lenfatik yayılımı etkileyeceği ve yanlış pozitif sonuçlar verebileceği için inflamatuvar meme kanseri olanlar, tedavi sonrası lenf nodu tutulumunda gerileme olması beklenen ve dolayısıyla yanlış negatif sonuçlar verebilecek olan neoadjuvan tedavi alanlar, lenfatik ağın bozulmasına sebep olabilme ihtimalinden dolayı daha önce memeye cerrahi girişim öyküsü olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği'nde sentinel lenf nodu tayini için metilen mavisi kullanılmakta olup tüm hastalara anestezi indüksiyonu sonrasında standart dozda (10 ml) ve standart sürede (10 dk.) metilen mavisi uygulanmaktadır. Metilen mavisi tüm hastalarda aynı bölgelere (subareolar alan) enjekte edilmekte, her hasta için aynı yöntem uygulanmakta ve frozen çalışılmaktadır. Sentinel lenf nodu pozitif gelen hastalarda ise aksiller diseksiyon uygulanmaktadır.

Hastaların bilgilerine hastane bilgisayar veri tabanı sistemi (KARMED®) kullanılarak ulaşıldı ve dosyalar retrospektif olarak incelendi.

Hastalara ait yaş, fizik muayene bulguları, radyolojik tetkiklere ait veriler (mamografi, ultrasonografi, manyetik rezonans görüntüleme), laboratuvar verileri, preoperatif biyopsi ve postoperatif patolojik bulgular, uygulanan cerrahi teknik, PET/BT çekimine ait veriler incelenerek tablolar oluşturuldu.

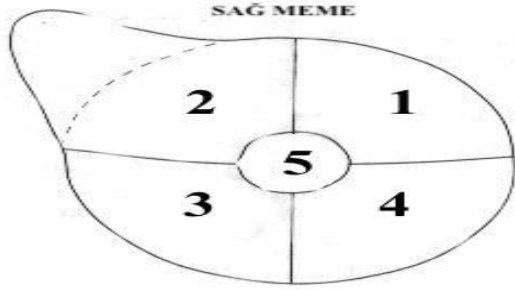
Hastaların tanı anındaki yaşı, fizik muayene bulguları (lokalizasyon, boyut vb.), ultrasonografi ve PET/BT'ye ait radyolojik bulguları (boyut, lokalizasyon, SUVmax değerleri vb.), histopatoloji sonuçları (tanı, boyut, evre, reseptör durumu, grade, Ki67, lenfovasküler invazyon durumu vb.) ve preoperatif çalışılan laboratuvar parametreleri (WBC, PLT, RDW, LYM, MONO, NEU, MPV, CRP, Total Bilirubin, ALB) kaydedildi.

Laboratuvar parametreleri (PLR, NLR, LMR ve MPR) ameliyat öncesi 24 saat içinde alınan tam kan sayımından hesaplandı.

Laboratuvar parametreleri arasındaki oransal ilişki (PLR, NLR, LMR, MPR) ve bu değerlerin sentinel lenf nodu pozitifliği üzerine etkisi olup olmadığı araştırıldı.

Her bir hasta için MSKCC nomogram değeri hesaplandı. Sentinel lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda (lenf nodu invazyon durumu olmadığından) MDACC nomogram değeri hesaplanamadı. Bu nedenle MDACC nomogramı ile ilgili kısım çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda ortak görüntüleme yöntemi olarak kullanılmış olması nedeniyle ultrasonografi sonuçları esas alındı.



(Şekil 4).

Kitlenin yerleşimi öncelikle sağ – sol ayrımı olarak 2 ana gruba, devamında ise memedeki yerleşimine göre üst iç kadran, üst dış kadran, alt dış kadran, alt iç kadran ve retroareolar alan olarak 5 alt gruba ayrıldı

Şekil 4. Memenin kadrantları.

Fizik muayene, ultrasonografi ve PET/BT olmak üzere üç farklı tümör boyutu elde edildi. Bu boyut farklılıklarını ortadan kaldırmak adına her hasta için en büyük boyut tümör boyutu olarak kabul edildi.

Aksilla pozitifliği için çalışmaya dahil edilen hastaların fizik muayene, ultrasonografi ve PET/BT kayıtları esas alındı. Hastalar fizik muayene bulguları ile ultrasonografi ve PET/BT görüntüleme sonuçlarına göre ayrı ayrı aksilla pozitif ve negatif olarak gruplara ayrıldı.

PET/BT verileri her bir hasta için tümör SUVmax ve aksilla SUVmax değerlerini içerecek şekilde tabloya aktarıldı.

Patolojik veriler histopatolojik tanı, tümör boyutu, çıkarılan sentinel ve/veya aksiller (aksiller diseksiyon yapılması halinde) lenf nodu sayısı, evre, östrojen, progesteron ve HER2/neu reseptör durumu, Ki-67 proliferasyon indeksi oranı ile lenfovasküler invazyon durumunu içerecek şekilde tablo oluşturularak incelendi.

Laboratuvar parametreleri her hastada ortak çalışılmış olması nedeniyle hemogram (WBC, PLT, RDW, LYM, MONO, NEU, MPV), albümin, CRP ve total bilirubin değerlerinden oluşacak şekilde tablo oluşturuldu.

Çalışmada özetle;

- ✓ Fizik muayene, ultrasonografi ve PET/BT’de aksiller tutulumun SLN pozitifliğini göstermedeki oranı,
- ✓ PET/BT’de tümör ve aksilla SUVmax değerleri ile aksiller tutulum arasında ilişki olup olmadığı,
- ✓ Fizik muayene ve radyolojik olarak ölçülen tümör boyutu ile aksiller tutulum arasındaki ilişki durumu,
- ✓ Yaş ve tümör yerleşimine göre aksiller tutulum durumu,
- ✓ Sentinel lenf nodu pozitif ve negatif olanlarda östrojen, progesteron, HER2/neu durumu, Ki67 yüzdesi, tümörün evresi, lenfovasküler invazyon durumu,
- ✓ Sentinel lenf nodu pozitif ve negatif olan hastaların laboratuvar parametreleri arasında farklılık olup olmadığı,
- ✓ Sentinel lenf nodu pozitifliğini öngörmede kullanılan MSKCC nomogramı, fizik muayene bulguları, radyoloji ve laboratuvar verileri arasında ilişki olup olmadığı araştırıldı.

Çalışma retrospektif olması nedeniyle çalışmaya dahil edilen hastalardan gönüllülük onamı alınmadı, bilgilendirilmiş onam formu düzenlenmedi.

Hastalar temelde tutulan lenf nodu sayısına bakılmaksızın sentinel lenf nodu biyopsi sonucu pozitif olanlar ve negatif olanlar olmak üzere iki gruba ayrıldı. Lenf nodu pozitif ve negatif hastalardan elde edilen tüm veriler istatistiksel testler ile karşılaştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler; sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum olarak verildi. Değişkenlerin normal dağılıma uyumları Shapiro-Wilk testleri ve histogram grafikleri ile değerlendirildi. Bağımsız iki gruptaki sayısal verilerin karşılaştırılmasında normal dağılan değişkenler için T-testi kullanıldı. Normal dağılmayan değişkenler ise Mann-Whitney U testleri ile karşılaştırıldı. Kategorik değişkenler için verilerin dağılımına göre Pearson’ın ki-kare testi veya Fisher’in kesin testi kullanıldı. SUVmax değerlerinin, pozitif lenf nodu saptanan grup ile negatif lenf nodu saptanan grubu ayırmadaki performansı (Receiver Operating Characteristic) ROC eğrisi analizi ile değerlendirildi. Çalışmada incelenen değişkenlerin, lenf nodu pozitifliğini öngörmede bağımsız birer faktör olup olmadığını göstermek için lojistik regresyon analizi yapıldı ve her bir faktör için olasılık oranı (OR) %95

güven aralıkları ile beraber hesaplandı. Anlamlılık $p < 0.05$ olarak belirlendi ve analizler Statistical Package for Social Sciences 25.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) kullanılarak yapıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 48 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen her hastadan ortalama 2-3 adet sentinel lenf nodu çıkarılarak frozen çalışıldığı tespit edildi.

Çalışmaya dahil edilen 48 hastanın 22'sinde (%45,8) tümör sağ memede, 26'sında (%54,2) sol memede yerleşimli idi.

Hastaların 21'inde (%43,75) SLNB sonucu pozitif, 27'sinde (%56,25) SLNB sonucu negatif olarak raporlandı.

SLNB sonucu negatif olan 27 hastada yaş ortalaması 55.9 ± 14.1 yıl iken, SLNB sonucu pozitif olan 21 hastanın yaş ortalaması 52.9 ± 11.3 yıl idi. İki grup arasında yaş bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.428$) (Tablo 10).

Tümör yerleşimine göre, SLNB sonucu negatif hastaların %40.7'sinde ($n=11$) tümör sağ memede, %59.3'ünde ($n=16$) sol memedeydi. SLNB sonucu pozitif hastaların %52.4'ünde ($n=11$)'sinde tümör sağ memede, %47.6'sında ($n=10$) sol memedeydi. İki grup arasında tümör yerleşimi bakımından anlamlı fark bulunmadı ($p=0.422$) (Tablo 10).

SLNB sonucu negatif hastaların %48.1'inde ($n=13$) tümör üst dış kadranda, %22.2'sinde ($n=6$) üst iç kadranda, %18.5'inde ($n=5$) alt iç kadranda, %7.4'ünde ($n=2$) alt dış kadranda ve %3.7'inde ($n=1$) retroareolar bölgede idi. SLNB sonucu pozitif hastaların %61.9'unda ($n=13$) tümör üst dış kadranda, %14.3'ünde ($n=3$) alt dış kadranda, %9.5'inde ($n=2$) üst iç kadranda, %9.5'inde ($n=2$) alt iç kadranda ve %4.8'inde ($n=1$) retroareolar bölgede idi. Her iki grupta da tümör lokalizasyonu üst dış kadranda daha sık olarak gözlenmekle birlikte, iki grup arasında lokalizasyon bakımından anlamlı fark gözlemlenmedi ($p=0.628$) (Tablo 10).

Tablo 10. Hastaların yaş, tümör yerleşim yeri ve SLN tutulum durumuna göre dağılımı

Toplam	(n=48)	SLNB Negatif (n=27)	SLNB Pozitif (n=21)	p-değeri
Yaş		55.9 ± 14.1	52.9 ± 11.3	0.428 ^a
Taraf				0.422 ^b
Sağ	(n=22)	11 (%40.7)	11 (%52.4)	
Sol	(n=26)	16 (%59.3)	10 (%47.6)	
Lokalizasyon				0.628 ^c

Üst İç	(n=8)	6 (%22.2)	2 (%9.5)
Üst Dış	(n=26)	13 (%48.1)	13 (%61.9)
Alt Dış	(n=5)	2 (%7.4)	3 (%14.3)
Alt İç	(n=7)	5 (%18.5)	2 (%9.5)
Retroareolar	(n=2)	1 (%3.7)	1 (%4.8)

Veriler ortalama±standart sapma veya sayı (yüzde) ile özetlenmiştir. ^aBağımsız gruplar için t-testi ^bPearson'ın ki-kare testi ^cFisher'in kesin testi.

Çalışmaya dahil edilen 48 hastanın 22'sinde fizik muayenede aksilla pozitif olarak değerlendirilirken bu hastaların 17'sinde SLNB sonucu pozitif olarak raporlanmış olup 5'inde SLNB sonucu negatif olarak raporlandı. Toplam 48 hastanın 26'sında fizik muayenede aksilla negatif olarak değerlendirilirken bu hastaların 4'ünde SLNB sonucu pozitif, 22'sinde ise SLNB sonucu negatif olarak tespit edildi.

Çalışma kapsamındaki 48 hastanın 19'unda ultrasonografide aksilla pozitif olarak değerlendirilirken 29 hastada aksilla negatif olarak saptandı. Ultrasonografide aksilla pozitif saptanan 19 hastanın 13'ünde SLNB sonucu pozitif, 6'sında SLNB sonucu negatif gelirken ultrasonografide aksilla negatif olan 29 hastanın 8'inde SLNB sonucu pozitif, 21'inde SLNB sonucu negatif olarak tespit edilmiştir.

Çalışmada yer alan 48 hastanın 16'sında PET/BT'de aksillada tutulum gözlenirken (aksilla pozitif), 32'sinde tutulum gözlenmedi (aksilla negatif) olarak raporlanmıştır. Aksillada tutulum gözlenen 16 hastanın 12'sinde SLNB sonucu pozitif, 4'ünde SLNB sonucu negatif olarak tespit edilmiş olup aksillada tutulum gözlenmeyen 32 hastanın 9'unda SLNB sonucu pozitif, 23'ünde SLNB sonucu negatif olarak saptanmıştır.

Sonuç olarak aksilla pozitifliği bakımından fizik muayene, USG ve PET/BT bulguları ile patoloji sonucu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu (sırasıyla $p<0.001$, $p=0.005$ ve $p=0.002$) (Tablo 11). SLNB sonucu negatif olan hastaların %18.5'inde (n=5) fizik muayenede aksilla pozitif olarak saptanırken, SLNB sonucu pozitif olan hastalarda bu oran %81 idi (n=17). SLNB sonucu negatif olan hastaların %22.2'sinde (n=6) ultrasonografide aksilla pozitif olarak saptanırken, SLNB sonucu pozitif olan hastalarda bu oran %61.9 idi (n=13). SLNB sonucu negatif olan hastaların %14.8'inde (n=4) PET/BT'de aksilla pozitif olarak saptanırken, SLNB sonucu pozitif olan hastalarda bu oran %57.1 idi (n=12).

Tablo 11. Hastaların aksilla bulgularına göre dağılımı

Toplam	(n=48)	SLNB Negatif (n=27)	SLNB Pozitif (n=21)	p-değeri ^a
Aksilla FM				<0.001
Negatif	(n=26)	22 (%81.5)	4 (%19.0)	
Pozitif	(n=22)	5 (%18.5)	17 (%81.0)	

Aksilla USG				0.005
Negatif	(n=29)	21 (%77.8)	8 (%38.1)	
Pozitif	(n=19)	6 (%22.2)	13 (%61.9)	
Aksilla PET/BT				0.002
Negatif	(n=32)	23 (%85.2)	9 (%42.9)	
Pozitif	(n=16)	4 (%14.8)	12 (%57.1)	

Veriler sayı (yüzde) ile özetlenmiştir. ^a Pearson'ın ki-kare testi.

Tümör boyutu fizik muayene, ultrasonografi ve PET/BT'de yaklaşık rakamlar olmakla birlikte farklılıklar içeriyordu. Bu nedenle tümör boyutu olarak histopatolojik ölçüm esas alındı. Sentinel lenf nodu biyopsi sonucu pozitif olanlarda tümör boyutu 10 – 47 mm (ortalama değer 26,14 mm) arasında değişirken, SLNB sonucu negatif olanlarda tümör boyutu 3 – 55 mm (ortalama değer 25,74 mm) arasında değişmekte idi.

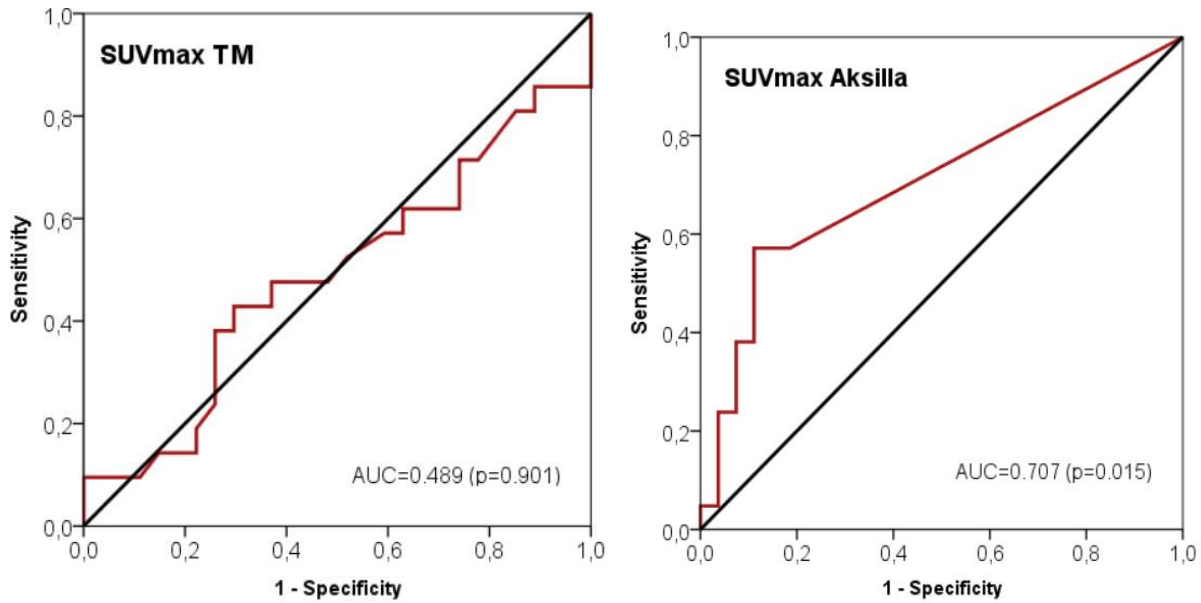
Tümörün SUVmax değeri SLNB sonucu negatif ve pozitif hastalar arasında anlamlı olarak farklılık göstermedi (7.09±4.19 vs. 7.11±4.83, p=0.901) (Tablo 12). Aksillanın SUVmax değeri SLNB sonucu pozitif hastalarda, negatif olanlara göre daha yüksek olup bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı idi (2.90±3.46 vs. 0.66±1.86, p=0.004) (Tablo 12).

Tablo 12. Hastaların SUVmax değerlerine göre dağılımı

Toplam	(n=48)	SLNB Negatif (n=27)	SLNB Pozitif (n=21)	p-değeri^a
SUVmax tümör		7.09±4.19	7.11±4.83	0.901
		6.1 (2.1-16.1)	0.0 (0.0-8.3)	
SUVmax aksilla		0.66±1.86	2.90±3.46	0.004
		6.1(1.36-18.3)	2.2 (0.0-12.3)	

Veriler ortalama±standart sapma ve medyan (min-max) ile özetlenmiştir. ^aMann Whitney U testi

SUVmax tümör ve SUVmax aksilla değerlerinin, sentinel lenf nodu biyopsi sonucu pozitif saptanan grup ile negatif saptanan grubu ayırmadaki performansı ROC eğrisi analizi ile değerlendirildiğinde SUVmax aksilla değeri istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.004) (Şekil 5).



Şekil 5. SUVmax tümör ve SUVmax aksilla için ROC eğrisi analizi ile lenf nodu pozitifliğinin tahmin edilmesi.

Yapılan ROC analizinde, SUVmax aksilla değeri için ROC eğrisi altında kalan alan (AUC) 0.707 (%95 Güven Aralığı: 0.552-0.862) olarak bulundu. Hastaların SUVmax aksilla değerleri incelendiğinde, pozitif lenf nodlarını tahmin etmek için cut off (eşik) değeri 1.6 olarak belirlendi (duyarlılık %57.1, özgüllük %88.9) (Tablo 13).

Tablo 13. SUVmax değerlerinin sentinel lenf nodu pozitifliğini göstermesine ait ROC analizi

	SUVmax TM	SUVmax Aksilla
AUC (%95 Güven Aralığı)	0.489 (0.319-0.660)	0.707 (0.552-0.862)
p-değeri	0.901	0.015
Cut-off değeri	6.8	1.6
Duyarlılık	%47.6	%57.1
Özgüllük	%63.0	%88.9

AUC: ROC eğrisi altındaki alan.

Negatif hastalarda tümörün histopatolojik boyutu 25.74 ± 11.24 mm iken, pozitif hastalarda 26.14 ± 11.84 mm idi (Tablo 14).

Çalışmaya dahil edilen 48 hastanın 44'ü (%91,67) histopatolojik olarak invaziv duktal karsinom, 2'si (%4,17) invaziv lobuler karsinom, 1'i (%2,08) müsinöz karsinom ve 1'i (%2,08) papiller karsinom tanısı almıştır. Sentinel lenf nodu biyopsi sonucu negatif ve pozitif hastalarda, histopatolojik tanı ve histopatolojik boyut bakımından anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla $p=1.000$ ve $p=0.905$) (Tablo 14). SLNB sonucu negatif olan hastaların %88.9'u

(n=24) ve pozitif olan hastaların %95.2'si (n=20) invaziv duktal karsinom tanısına sahipti. Negatif grupta invaziv lobuler karsinom, müsinöz karsinom ve papiller karsinom tanısına sahip olan birer hasta mevcuttu. Pozitif grupta ise bir hasta invaziv lobuler karsinom tanısına sahipken, müsinöz karsinom ve papiller karsinom tanılı hasta bulunmamaktaydı.

Tablo 14. Histopatolojik tanıya göre dağılım

Toplam	(n=48)	SLNB Negatif (n=27)	SLNB Pozitif (n=21)	p-değeri
Histopatolojik tanı				1.000 ^a
İnvaziv duktal karsinom	(n=44)	24 (%88.9)	20 (%95.2)	
İnvaziv lobuler karsinom	(n=2)	1 (%3.7)	1 (%4.8)	
Müsinöz karsinom	(n=1)	1 (%3.7)	0 (%0)	
Papiller karsinom	(n=1)	1 (%3.7)	0 (%0)	
Histopatolojik boyut (mm)		25.74±11.24	26.14±11.84	0.905 ^b

Veriler ortalama±standart sapma veya sayı (yüzde) ile özetlenmiştir. ^aFisher'in kesin testi.

^bBağımsız gruplar için t-testi.

SLNB sonucu negatif ve pozitif saptanan hastalarda, çıkarılan lenf nodu sayısı bakımından anlamlı farklılık bulunmadı (2.56±0.506 vs. 2.52±0.512, p=0.901) (Tablo 15).

48 hastanın 14'ünde (%29,17) tümörde lenfovasküler invazyon (LVİ) saptanmış olup, 34'ünde (%70,83) LVİ saptanmamıştır. LVİ saptanan 14 hastanın 9'unda (%64,28) SLNB sonucu pozitif bulunmuş, LVİ saptanmayan 34 hastanın 12'sinde (%35,3) SLNB sonucu pozitif olarak tespit edilmiştir. LVİ bakımından iki grup arasında sınırda bir anlamlılık vardı (p=0.066) (Tablo 15).

Tablo 15. Çıkarılan lenf nodlarına ait bulgular

	SLNB Negatif (n=27)	SLNB Pozitif (n=21)	p-değeri
Çıkarılan lenf nodu sayısı	2.56±0.506	2.52±0.512	0.901 ^a
	3 (2-3)	3 (2-3)	
Pozitif lenf nodu sayısı	-	1.9±0.7	-
		2 (1-3)	
Lenfovasküler invazyon			0.066 ^b
Yok	22 (%81.5)	12 (%57.1)	
Var	5 (%18.5)	9 (%42.9)	

Sayısal veriler ortalama±standart sapma ve medyan (min-max) ile, kategorik veriler sayı (yüzde) ile özetlenmiştir. ^aMann Whitney U testi ^bPearson'ın ki-kare testi.

48 hastanın 8'i Evre 1A, 7'si Evre 1B, 18'i Evre 2A, 7'si Evre 2B, 7'si Evre 3A ve 1 tanesi Evre 3C olarak tanımlanmıştır. Evre 1A ve Evre 2A olan hastaların tamamında SLNB sonucu negatif gelirken Evre 2B olan hastaların 1'inde SLNB sonucu negatif olarak raporlanmıştır. Evre 1B, Evre 3A ve Evre 3C hastaların tamamında SLNB sonucu pozitif gelirken, Evre 2B olan hastaların 6'sında pozitif olarak raporlanmıştır. İki grupta hastalık

evresine göre dağılım anlamlı şekilde farklıydı ($p<0.001$) (Tablo 16). Negatif hastaların %66.7'si ($n=18$) 2A, %29.6'sı ($n=8$) 1A, %3.7'si ($n=1$) 2B evresindeydi. Pozitif hastaların ise %33.3'ü ($n=7$) 1B, %33.3'ü 2B ($n=7$), %28.6'sı ($n=6$) 2B, %4.8'i ($n=1$) 3C evresindeydi.

Tablo 16. Hastaların hastalık evresine göre dağılımı

Evre	(n=48)	SLNB Negatif (n=27)	SLNB Pozitif (n=21)	p-değeri ^a
1A	(n=8)	8 (%29.6)	0 (%0)	<0.001
1B	(n=7)	0 (%0)	7 (%33.3)	
2A	(n=18)	18 (%66.7)	0 (%0)	
2B	(n=7)	1 (%3.7)	6 (%28.6)	
3A	(n=7)	0 (%0)	7 (%33.3)	
3B	(n=0)	0 (%0)	0 (%0)	
3C	(n=1)	0 (%0)	1 (%4.8)	
4	(n=0)	0 (%0)	0 (%0)	

Veriler sayı (yüzde) ile özetlenmiştir. ^a Fisher'ın kesin testi.

Hastaların östrojen reseptör durumu; 41 hastada (%85,42) pozitif, 7 hastada (%14,58) negatif olarak tespit edilmiştir. Östrojen reseptör durumu pozitif olan 41 hastanın 18'inde SLNB sonucu pozitif, östrojen reseptör durumu negatif olan 7 hastanın 3'ünde SLNB sonucu pozitif olarak saptanmıştır.

Hastaların progesteron reseptör durumu; 38 hastada (%79,17) pozitif, 10 hastada (%20,83) negatif olarak tespit edilmiştir. Progesteron reseptör durumu pozitif olan 38 hastanın 16'sında SLNB sonucu pozitif, progesteron reseptör durumu negatif olan 10 hastanın 5'inde SLNB sonucu pozitif olarak sonuçlanmıştır.

SLNB sonucu negatif ve SLNB sonucu pozitif gruplar arasında östrojen ve progesteron reseptör tutulum düzeyleri bakımından anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla $p=1.000$ ve $p=0.729$) (Tablo 17). SLNB sonucu negatif hastalarda östrojen reseptörü pozitifliği %85.2 ($n=23$) ve progesteron reseptörü pozitifliği %81.5 ($n=22$) iken, lenf nodu pozitif hastalarda bu oranlar sırasıyla %85.7 ($n=18$) ve %76.2'dir ($n=16$).

Tablo 17. Hastaların östrojen ve progesteron reseptör durumu

	(n=48)	SLNB Negatif (n=27)	SLNB Pozitif (n=21)	p-değeri ^a
Östrojen				1.000
Negatif	(n=7)	4 (%14.8)	3 (%14.3)	0.729
Pozitif	(n=41)	23 (%85.2)	18 (%85.7)	
Progesteron				0.729
Negatif	(n=10)	5 (%18.5)	5 (%23.8)	0.729
Pozitif	(n=38)	22 (%81.5)	16 (%76.2)	

Veriler sayı (yüzde) ile özetlenmiştir. ^a Fisher'ın kesin testi.

Hastaların HER2/neu reseptör durumu; 15 hastada (%31,25) pozitif, 33 hastada (%68,75) negatif olarak tespit edilmiştir. HER2/neu reseptör durumu pozitif olan 15 hastanın 8'inde SLNB sonucu pozitif olarak saptanmış olup, HER2/neu reseptör durumu negatif olan 33 hastanın 13'ünde SLNB sonucu pozitif olarak tespit edilmiştir.

Ki67 yüzdesi SLNB sonucu pozitif olanlarda (21 hasta) minimum %3 maksimum %60, biyopsi sonucu negatif olanlarda (27 hasta) minimum %3 maksimum %90 olarak saptandı.

SLNB sonucu negatif ve SLNB sonucu pozitif gruplar arasında HER2/neu bakımından anlamlı fark bulunmadı ($p=0.367$) (Tablo 18). SLNB sonucu negatif hastalarda HER2/neu pozitifliği %25.9 ($n=7$) iken, SLNB sonucu pozitif hastalarda bu oran %38.1'dir ($n=8$). SLNB sonucu negatif ve SLNB sonucu pozitif hastaların Ki67 değerleri arasında anlamlı fark yoktu (24.5 ± 21.3 vs. 18.4 ± 13.5 , $p=0.510$) (Tablo 18).

Tablo 18. Hastaların HER2/neu ve Ki67 bulguları

	(n=48)	SLNB Negatif (n=27)	SLNB Pozitif (n=21)	p-değeri
HER2/neu				0.367 ^a
Negatif	(n=33)	20 (%74.1)	13 (%61.9)	
Pozitif	(n=15)	7 (%25.9)	8 (%38.1)	
Ki67 (%)		24.5±21.3	18.4±13.5	0.510 ^b
		20 (3-90)	20 (3-60)	

Veriler sayı (yüzde) veya ortalama±standart sapma ve medyan (min-max) ile özetlenmiştir. ^a

Pearson'ın ki-kare testi. ^b Mann Whitney U testi.

Hastaların hemogram parametreleri incelendiğinde SLNB sonucu negatif veya pozitif hastalarda hemogram parametreleri arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 19).

Tablo 19. Hastaların hemogram parametreleri

Hemogram parametreleri	SLNB Negatif (n=27)	SLNB Pozitif (n=21)	p-değeri ^a
WBC (k/ul)	7.0±1.8	7.2±1.8	0.703
PLT (k/ul)	264.7±40.8	278.8±105.8	0.568
RDW	15.2±1.7	14.6±1.5	0.202
LYM (k/ul)	2.1±0.6	2.1±0.6	0.831
MONO (k/ul)	0.5±0.1	0.5±0.2	0.263
NEU (k/ul)	4.3±1.3	4.4±1.4	0.730
MPV (k/ul)	8.8±1.3	9.1±1.6	0.440
CRP (mg/l)	6.2±7.1	4.8±6.8	0.497
Total Bilirubin (mg/dl)	0.6±0.2	0.6±0.3	0.996
ALB (g/l)	42.9±2.6	41.4±7.5	0.362

PLR	133.9±39.3	138.9±44.3	0.683
NLR	2.1±0.6	2.2±0.8	0.600
LMR	4.6±1.6	4.7±3.9	0.948
MPR	0.034±0.008	0.037±0.014	0.354

Veriler ortalama±standart sapma ile özetlenmiştir. ^aBağımsız gruplar için t-testi

MSKCC nomogramı kullanılarak sentinel lenf nodu pozitifliği tahmin yüzdesi histopatolojik olarak SLNB negatif olanlarda (27 hasta) minimum %5 maksimum %96, SLNB pozitif olanlarda (21 hasta) minimum %11 maksimum %90 olarak saptandı. SLNB sonucu negatif ve pozitif hastaların MSKCC değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı (43.9±23.0 vs. 51.8±22.9, p=0.243) (Tablo 20).

Tablo 20. Hastaların MSKCC değerlerinin karşılaştırılması

	SLNB Negatif (n=27)	SLNB Pozitif (n=21)	p-değeri ^a
MSKCC (%)	43.9±23.0	51.8±22.9	0.243

Veriler ortalama±standart sapma ile özetlenmiştir. ^aBağımsız gruplar için t-testi.

MSKCC nomogramının örnek hasta üzerinde uygulanması Şekil – 6’da gösterilmiştir.



Memorial Sloan Kettering
Cancer Center

► BREAST CANCER INFORMATION | ► MAKING AN APPOINTMENT

mskcc.org
PREDICTION TOOLS

Prediction Tools ► Breast Cancer Nomograms ► Sentinel Lymph Nodes Metastasis

TEXT SIZE ⏮ ⏭

Breast Cancer Nomogram: Sentinel Lymph Node Metastasis

This nomogram can be used to help newly diagnosed breast cancer patients assess the likelihood that their breast cancer has spread to the sentinel lymph nodes.

Enter Your Information
Clear
Calculate ►

Current Age
Enter current age. Must be between 20 and 91. 32 (20 to 91 yrs)

Breast Tumor Size
Size of the primary tumor (as measured either in imaging study or pathological exam), in centimeters. 1.7 (0.1 to 11.0 cm)

Special Type?
Check box if tumor has been pathologically defined as pure tubular, pure colloid (mucinous), or typical medullary carcinomas on the pathology report. Other histologies such as atypical medullary carcinoma or carcinoma with ductal and lobular features should be classified as ductal – see Tumor Type and Grade section below for more details. ☐ YES

Tumor is confined to UIQ?
Check box if tumor is confined within the upper inner quadrant (UIQ) of the breast. ☐ YES

Lymphatic or Vascular Structure Involvement (Lymphovascular Invasion)
Select YES if one or more tumor cells found in the blood or lymphatic vessels. ☒ YES

Multifocality?
Select YES if breast cancer has cancer cells separated from the main tumor mass. ☐ YES

Tumor Type and Grade
Indicate if tumor type is ductal or lobular, as noted in the pathology report. If ductal, indicate the nuclear grade – I: slight or no variation in the size and shape of the nucleus; II: moderate variation in the size and shape of the nucleus; III: marked variation in the size and shape of the nucleus. Ductal, I

Estrogen-Receptor Status
Select NEGATIVE if estrogen receptors stain positive in <10% of cells; select POSITIVE if estrogen receptors stain positive in ≥10% of cells. Positive

Progesterone-Receptor Status
Select NEGATIVE if progesterone receptors stain positive in <10% of cells; select POSITIVE if progesterone receptors stain positive in ≥10% of cells. Positive

Clear
Calculate ►

Your Results

[Learn more](#) about your results below.

Probability of Spread to Sentinel Lymph Nodes
63%

Print These Results

Şekil 6. MSKCC nomogramının örnek hasta üzerinde uygulanması.

Lenf nodu pozitifliğini tahmin etmek için kullanılabilecek parametreleri değerlendirmek için lojistik regresyon analizi yapıldı. Regresyon analizinde bağımlı değişken

lenf nodu pozitifliği, bağımsız değişkenler de yaş, SUVmax TM, SUVmax Aksilla, Histopatolojik tümör boyutu, Östrojen, Progesteron, HER2/neu, Ki67, Lenfovasküler İnvazyon, PLR, NLR ve LMR değerleri kullanıldı. SUVmax Aksilla değerindeki artışın lenf nodu pozitifliğini pozitif yönde etkilediği görüldü (OR: 1.570, %95 G.A.: 1.020- 2.416, p= 0.040) (Tablo 21). Diğer parametreler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0.05).

Tablo 21. Lenf nodu pozitifliğini tahmin etmek için bağımsız parametrelerin lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmesi.

Faktörler	OR	OR için %95 GA	p
Yaş	0.994	0.922 - 1.070	0.866
SUVmax TM	0.846	0.642 - 1.114	0.233
SUVmax Aksilla	1.570	1.020 - 2.416	0.040
Histopatolojik boyut	0.969	0.892 - 1.052	0.456
Östrojen, <i>pozitif</i>	1.624	0.028 - 94.380	0.815
Progesteron, <i>pozitif</i>	0.946	0.027 - 32.964	0.976
HER2/neu, <i>pozitif</i>	3.358	0.330 - 34.131	0.306
Ki67 (%)	0.983	0.937 - 1.031	0.480
Lenfovasküler invazyon	2.462	0.290 - 20.887	0.409
PLR	1.004	0.981 - 1.027	0.760
NLR	1.482	0.340 - 6.464	0.601
LMR	1.094	0.832 - 1.439	0.521

OR: Odds oranı. GA: Güven aralığı. Modelin uyum iyiliği Hosmer-Lemeshow testinde 0,353' lük bir p-değeri ile doğrulanmıştır. p<0.05 istatistiksel anlamlılık düzeyi.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada meme kanseri tanısı alan hastalarda preoperatif sentinel lenf nodu tutulumunu tahmin etmede kullanılan standart nomogramlarda belirtilen başlıkların dışında

klirik bulgular ile başta PET/BT olmak üzere radyolojik tetkikler vasıtasıyla elde edilen verilerin ve bazı laboratuvar parametrelerinin etkinlikleri değerlendirilmiştir.

Meme kanseri tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de kadınlarda en sık görülen kanser tipi olmakla birlikte insidansı giderek artmaktadır. Görülme sıklığı premenopozal dönemde postmenopozal döneme göre daha az olmakla birlikte yaş arttıķa insidans artmakta bu da yaşın meme kanseri aķısından en önemli bağımsız risk faktörü olduğunu göstermektedir [162].

Çalışmaya dahil edilen hastaların tamamı kadın olmakla birlikte hastaların yaşı 32 – 81 arasında dağılım göstermektedir. Yaş gruplarına göre dağılım yapıldığında 48 hastanın 19'u (%39,58) 18-49 yaş aralığında, 12'si (%25) 50-59 yaş aralığında, 11'i (%22,92) 60-69 yaş aralığında ve 6'sı (%12,5) 70 yaş ve üzeri grupta idi. Sentinel lenf nodu biyopsi sonucu negatif olan 27 hastada yaş ortalaması 55.9 ± 14.1 yaş iken, biyopsi sonucu pozitif olan 21 hastanın yaş ortalaması 52.9 ± 11.3 yıl idi. Literatürde meme kanseri görülme sıklığının yaşla birlikte arttığına dair çok sayıda çalışma bulunmaktadır ancak çalışmamızda yer alan hastaların yaş ortalaması literatürde bahsedilen ortalamaya göre düşük olmakla birlikte, SLNB sonucu negatif ve pozitif hastalar arasında yaş dağılımı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Meme kanserleri; morfolojisi, kliniği, hormon reseptör düzeyi ve tedaviye yanıtlarına göre farklı özellikleri olan, heterojen gruplara sahip tümörlerdir. Yapılan araştırmalar da bunu desteklemekte olup meme kanseri görülme sıklığının dünya genelinde coğrafi bölgelere, ülkelere, etnik gruplara ve yaşam standartlarına göre farklılıklar gösterdiğini belirtmektedir.

Yıllar iķerisinde tüm kanser tiplerinde olduğu gibi meme kanseri görülme sıklığında da artış olmakla birlikte moleküler olarak meme kanserine etki eden faktörlerin tanımlanması, ulusal tarama programları kapsamında etkin taramalar yapılması ve daha erken dönemlerde tanıya gidilebilmesi, toplumsal farkındalık kazandırılması, erken tanı ve tedavi modalitelerindeki gelişmeler sayesinde morbidite ve mortalite oranlarında önemli düşüşler görülmektedir.

Modern meme kanseri tedavisinde kişiye özel tedavi stratejisi belirlenmekte olup tümörün başlangıç evrelemesi ve prognozu öngörme seķilecek tedavi modalitesinde önemli bir yer tutmaktadır. Tümör tipi, tümör boyutu, aksiller lenfatik invazyon varlığı, proliferasyon hızı, östrojen-progesteron reseptör durumu, p53 tümör supresör geni ile c-erbB2

protoonkogeninin ekspresyonu gibi hastalığın oluşumuna, tedavi yanıtına ve sağkalım süresine etkisi olduğu belirtilen birçok faktör bulunmaktadır [5].

Literatürdeki çalışmaların çoğunda gelişmiş ülkelerde erken evrede tanı alan meme kanseri hasta oranlarının, az gelişmiş ülkelere göre daha yüksek olduğu görülmektedir [163, 164]. Bizim çalışmamızda da literatüre uygun olarak hastaların daha çok erken evrede tanı aldıkları sonucuna varılmış ancak tümör evresi ile SLNB sonucu pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Meme kanserine yaklaşım bütüncül olmakla birlikte herhangi bir şikayetle kliniklere başvuran ya da rutin tarama kapsamında kontrollere gelen hastalarda ayrıntılı bir anamnez ve fizik muayene ile başlar. Hastanın özgeçmişine yönelik sorgulamada meme kanseri riskini belirlemek için önemli olabilecek birçok bilgi edinilebileceği gibi muayeneden elde edilecek verilerle korele edilebilir, hastaya özel tarama ve tedavi modalitesi oluşturulabilir. Anamnez ve fizik muayene sonrasında her hasta için uygun görüntüleme yöntemi belirlenir ve tanıya yönelik inceleme derinleştirilir.

Meme kanseri için pek çok risk faktörü belirlenmiştir. Yaş, cinsiyet gibi demografik özellikler, kişiye özel birtakım bilgileri içeren reproduktif öykü, ailesel ve genetik faktörler, hormon replasman tedavisi ve radyasyon gibi çevresel faktörler ve kişisel meme hastalıkları/kanseri öyküsü bu risk faktörlerindendir. Görüldüğü üzere meme kanseri gelişimi üzerine etkili çok sayıda risk faktörü bulunmaktadır. Bu risk faktörleri tarih boyunca birbirleri ile korele edilerek pek çok risk modeli geliştirilmiş ve kişiye özgü risk tahminlerinde bulunmaya çalışılmıştır. Bu çalışmalar günümüzde de devam etmekte olup yeni risk modelleri geliştirilmekte hastalardan elde edilen veriler kullanılarak çeşitli nomogramlar oluşturulmakta ve meme kanseri tanı ve tedavisinde farklı aşamalarda kullanılmaya çalışılmaktadır.

Meme kanserinin davranışı ve doğal seyri her hastada aynı değildir. Hastalar arasında belirgin farklılıklar göstermekle birlikte benzer tümör morfolojisine sahip hastalardan bazılarında tümör nüksü çok kısa sürede ortaya çıkarken diğerleri daha uzun süre sağlıklı olarak yaşamaya devam etmektedir. Hastalardaki bu klinik ve biyolojik davranış farklılıklarını ve hastalığın hızla ilerleyebileceği yüksek risk grubunu belirlemek için prognostik ve prediktif faktörler kullanılır [71]. Bu prognostik ve prediktif faktörleri tümöre bağlı faktörler (evresi, boyutu, lenf nodu tutulumu olup olmaması, lenfovasküler invazyon durumu, grade'i, hormon reseptör durumu, HER2/neu ekspresyonu, intraduktal komponentin yayılımı vb.) ve hastaya

bağlı faktörler (yaş, aile öyküsü, kişisel meme hastalığı/kanseri anamnezi, menopozal durum, kemoradyoterapi öyküsü ve immünsüpresyon durumu) olarak gruplandırmak mümkündür. Her biri ayrı ayrı önemli olmakla birlikte meme kanserinde en önemli prognostik faktör tümörün evresi, tümör boyutu ve aksiller lenf nodu tutulumu ile metastatik lenf nodu sayısıdır [126, 127].

Brezilya’da 2015 yılında yapılan bir çalışmada erken evre meme kanserli hastalarda aksiller lenf nodu tutulumuna etki eden prediktif faktörler araştırılmış, triple negatif (östrojen negatif, progesteron negatif, HER2/neu negatif) olanların diğer gruplara göre daha az metastaz riskine sahip olduğu gösterilmiştir [165]. Lu X ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada HER2 ve östrojen reseptör durumu negatif olan hastaların lenf nodu metastaz oranlarının düşük olduğunu göstermiştir [166]. Her ne kadar literatürde östrojen ve progesteron reseptör pozitifliklerinin lenf nodu metastazlarına etkisi görülse de çalışmamızda östrojen, progesteron, HER2/neu pozitifliği ve lenfovasküler invazyon ile Ki67 yüzdesi arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Meme kanseri tanı ve tedavisinde görüntüleme yöntemlerine sıkça başvurulmaktadır. Yaklaşımın olmazsa olmazı kabul edilebilecek görüntüleme yöntemleri kişiye özel muayene bulgularının radyoloji ile korele edilmesine olanak sağlamakta, doğru tanı konmasında ve etkin tedavi uygulanmasında önemli yer edinmektedir.

J. Manjer ve arkadaşları 1961 ve 1991 yılları arasında invaziv meme kanseri tanısı konmuş ve aksiller diseksiyonu da içeren meme cerrahisi uygulanmış 3472 kadın hastaya ait verileri inceleyerek tümörün lokalizasyonu ile aksiller lenf nodu metastazı arasındaki ilişkiyi araştırmışlar, santral ve dış kadranda yerleşimli tümörler ile aksiller lenf nodu tutulumu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu saptamışlardır [172]. Ayrıca tümör lokalizasyonu açısından literatür verileri incelendiğinde tümörün sağ memeye göre sol memede daha çok görüldüğü bilgisi yer almaktadır (%4-8) [173]. Bizim çalışmamızda da tümör yerleşimi literatür ile uyumlu olarak sol memede daha fazla idi. Aynı şekilde çalışmamızda tümör yerleşimi literatür verilerine uygun olarak dış kadranda daha sık bulunuyordu ancak tümör yerleşimi ile aksiller metastaz arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Mamografi, meme hastalıklarının tanısında ve meme kanserinin erkenden saptanmasında etkinliği kanıtlanmış, günümüzde de yaygın olarak kullanılan temel görüntüleme yöntemidir. Kullanım amacına göre tanısallık ve tarama amaçlı olarak

adlandırılabilir. Genellikle de tarama amaçlı kullanılır. Tarama mamografisi sonrasında erken tanı nedeniyle meme kanseri mortalitesinde %33'lük azalma olduğu bildirilmiştir [72].

Aksiller görüntüleme yöntemleri içerisinde kolay ulaşılabilirliği, morfolojik değerlendirme ve eş zamanlı biyopsi yapılabilmesine imkân vermesi nedeniyle ultrasonografi en sık kullanılan yöntemdir. Fizik muayene ile aksiller değerlendirme çoğu zaman yetersiz kabul edilmekte ve mutlaka ultrasonografi ile desteklenmesi gerektiği ifade edilmektedir.

Ultrasonografi mamografide tespit edilen, klinikte palpable ya da nonpalpable lezyonların tanımlanmasında, karakteristiklerinin değerlendirilmesinde önemli bir görüntüleme yöntemidir. Günümüzde mamografinin tamamlayıcısı durumundadır [101]. En önemli endikasyonu olan mamografide tespit edilen kitlelerin solid-kistik ayrımının yapılmasının yanı sıra girişimsel işlemlere kılavuzluk yapması da önemli bir kullanım alanıdır.

PET, pozitron emisyon prensibi ile dokuların canlılığının, perfüzyon ve performansının değerlendirildiği, hücrelerdeki biyokimyasal olayların vücuda verilen oksijen, karbon, azot gibi radyonüklid ajanlar aracılığıyla ölçüldüğü ve bilgisayarlı tomografi yardımıyla ölçülerek lokalizasyonların belirlendiği bir yöntemdir. Görüntüler yorumlanırken patolojik aktivitesi artmış, FDG tutan odaklar araştırılır. Belirlenen odağın vücut ortalaması ile oranına bakılır. Maksimum standart uptake değeri (SUV maks) bulunur. FDG değeri tüm vücutta aynı değeri veriyorsa SUVmaks 1 olarak saptanır. SUVmaks'ın 1'den büyük olması artmış aktivite tutulumunu, 1'den küçük olması azalmış aktivite tutulumunu gösterir.

Kanserin değerlendirilmesinde PET/BT ile diğer görüntüleme yöntemleri arasındaki en önemli fark, USG, BT, MR gibi görüntüleme metodlarının tümörün daha çok anatomik ve morfolojik özelliklerini değerlendirirken, PET/BT'nin tümörün fonksiyonel ve metabolik özelliklerini de değerlendiriyor olmasıdır. Onkolojik hastalıklar PET/BT'nin en yaygın kullanım alanı olmakla birlikte, primer tümör evrelemesi, uygulanan tedaviye yanıtın ve nükslerin değerlendirilmesi, primeri bilinmeyen kanserlerde ise primer tümör ve metastazlarının araştırılması vb. endikasyonlarda da kullanılmaktadır [106].

Literatürde ultrasonografinin sentinel lenf nodunu belirlemedeki sensitivitesi %48,8-87,1 arasında değişmektedir [167]. Çalışmamızda fizik muayene, ultrasonografi ve PET/BT'deki aksiller tutulum ile sentinel lenf nodu biyopsi sonucu pozitifliği arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Bu da bize tümörün yerleşim yerinden bağımsız olarak, klinik

olarak aksiller tutulum durumunun histopatolojik sonucu öngörmeye etkili olabileceğini düşündürmüştür.

Meme kanserli hastalarda metastatik lenf nodlarında artmış 18F-FDG tutulumu izlenmesi nedeniyle cerrahi öncesi aksiller evrelemede PET/BT'nin rolünü değerlendiren çok sayıda çalışma olmakla birlikte literatürde aksiller lenf nodu metastazı saptamada PET/BT duyarlılığı %84-100, özgülüğü %85-100 arasında bildirilmektedir [168, 169, 170]. Alavi ve ark. Tümöre ait SUVmax değerinin aksiller lenf nodu metastazı olanların ($4,1 \pm 3,5$) olmayanlara göre ($2,8 \pm 2,3$) daha yüksek olduğunu saptamıştır [171]. Çalışmamızda histopatolojik olarak aksiller sentinel lenf nodu metastazı olan grup ile olmayanlar arasında primer tümörün SUVmax değeri yönünden anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak aksiller SUVmax değeri ile SLNB sonucu pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur.

Meme kanseri olan hastalarda bölgesel ve uzak metastaz varlığı majör prognostik faktördür ve tedavi planlamasında önemli rolü vardır. Meme kanseri kemik, karaciğer, akciğer, beyin vb. pek çok organa metastaz yapabildiği için hastalığın yayılımını göstermede ayrı ayrı alana özel görüntüleme yöntemleri yerine tek seferde tüm vücut görüntülemesi imkânı sunan PET/BT'nin önemli rolü vardır.

Görüntüleme yöntemlerinin tamamlanmasından sonra elde edilen veriler değerlendirilir, şüpheli lezyonlardan biyopsi planlanır. Bu aşama tanıya yönelik en önemli aşamadır çünkü meme kanserinin kesin tanısı ancak biyopsi ile konur.

Meme kanseri kullanılan prognostik faktörlerden biri de tümörün histopatolojik tipidir. Meme kanseri histopatolojik olarak invaziv ve in situ karsinom olarak ikiye ayrılır. İnvaziv karsinomun en sık histopatolojik alt tipi invaziv duktal karsinoma olmakla birlikte invaziv lobuler, tübüler, müsinöz, papiller vb alt tipleri de bulunmaktadır [174]. Bizim çalışmamızda da literatüre benzer sonuçlar elde edilmiş ve %91 oranında invaziv duktal karsinom tespit edilmiştir.

Meme kanserinin cerrahi tedavisinde primer tümörün tedavisi yanında hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım ile korelasyon gösteren en önemli basamak aksiller lenf nodlarında metastaz olasılığının belirlenmesi ve aksiller lenf nodlarına yönelik bir girişim yapılıp yapılmayacağına, eğer yapılması gerekiyorsa bunun hangi genişlikte ve hangi yöntemle yapılması gerektiğine karar verilmesidir.

Yeterli prognostik bilgiyi edinmek ve uygulanacak tedavi gereksinimini belirlemek için aksiller lenf nodu diseksiyonu meme cerrahisinin ayrılmaz bir parçası olmuştur. Aksiller lenf nodu diseksiyonu doğrudan beklenen yaşam süresini uzatmaktan ziyade daha çok lokorejyonel kontrolü sağlamakta ve uygun tedavi modalitelerinin seçimi açısından da önem arz etmektedir. Buna rağmen meme cerrahisindeki morbiditenin de en önemli nedeni aksiller lenf nodu diseksiyonudur. Aksilla diseksiyonu yapılması olası aksiller lenf nodu metastazlarının çıkarılmasını garanti etmekle birlikte başta kol ödemi olmak üzere kolda parestezi, omuzda ve kolda hareket kısıtlılığı ve ağrı gibi yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilecek komplikasyonların ortaya çıkma olasılığını artırmaktadır. Bu nedenle meme kanserinin cerrahi tedavisi planlanırken aksilla diseksiyonu gerekliliğinin ve genişliğinin doğru şekilde belirlenmesi gerekir.

Son yıllarda meme kanseri cerrahisinde gelişen yenilikler ile artık radikal ameliyatlara yerini meme koruyucu ameliyatlara bırakmıştır. Meme anatomisini korumaya yönelik bu yaklaşımlar aksilla için de araştırılmaya başlanmış ve sentinel lenf nodu biyopsisi tekniği geliştirilmiştir. Öyle ki bu teknik günümüzde de yaygın olarak kullanılmaktadır.

Sentinel lenf nodu primer tümör bölgesindeki drenajı alan ilk lenf nodudur. Sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) ise primer tümörü drene eden ve büyük olasılıkla tümör hücresi içeren ilk aksiller lenf nodunu göstermeyi amaçlayan yöntemdir. Bu lenf nodlarına metastaz yapmamış olan vakalarda aksiller yayılım olmadığı ve morbiditeyi artıran aksiller küretajın bu hastalarda gereksiz olduğu bildirilmektedir [7, 8].

Sentinel lenf nodunun belirlenmesinde sadece mavi boya (metilen mavisi, izosulfan mavisi, patent blue viole), sadece nükleer madde (genellikle Tc-99) tek başına kullanılabileceği gibi iki yöntemin birleştirilmesinin başarıyı artırdığı genel kabul gören bir durumdur.

Çalışmaya dahil olan hastaların tamamında sentinel lenf nodunun belirlenmesinde standart dozda (10 ml) ve standart sürede (10 dk.) metilen mavisi kullanılmıştır.

Sentinel lenf nodu diseksiyonu öncelikli olarak fizik muayene ve/veya radyolojik yöntemlerle klinik olarak lenf nodu negatif erken meme kanserli hastalarda bölgesel lenf nodlarını değerlendirmek için kullanılır. Çıkarılacak lenf nodu sayısının belirlenmesine yönelik çok fazla çalışma olmakla birlikte genel kanı 3-4 lenf nodu çıkarılmasının yeterli olacağı yönündedir [124].

Çalışmaya dahil edilen her hastadan ortalama 2-3 adet sentinel lenf nodu çıkarılarak sentinel lenf nodu biyopsisi için frozen çalışıldı. Çıkarılan lenf nodlarında pozitif lenf nodu sayısı 1-3 arasında değişmekle birlikte ortalama değer 1,9 idi. Lenf nodu negatif ve pozitif saptanan hastalarda, çıkarılan lenf nodu sayısı bakımından anlamlı farklılık bulunmadı.

SLNB oldukça sensitif bir yöntem olsa da cerrahi prosedür zaman almaktadır ve bu da cerrahların SLNB yapılmadan aksillanın durumunun değerlendirilmesi için farklı yöntemlere başvurmalarına sebep olmaktadır. Bu noktada PET/BT günümüzde sıkça başvurulanan yöntem olarak kullanılmakta ve aksiller diseksiyona yönlendirmedeki spesifitesinin %93-100 arasında olduğu bildirilmektedir [112]. Çalışmamızda PET/BT'nin aksiller pozitifliği göstermedeki sensitivitesi %57,1 spesifitesi %88,9 bulunmuştur.

Son yıllarda kanser türlerinin çoğunda istatistiksel tahmin modelleri geliştirilmiştir [134]. Bu öngörü araçları bir klinik olayın sayısal bir olasılığını oluşturan istatistiksel bir tahmin modelinin basit bir grafik ile temsilini oluşturan nomogramlardır. İlk nomogram 19. yüzyılda geliştirilmiş, teknolojiye gelişmelerle birlikte günümüzde yaygın olarak kullanılır hale gelmişlerdir [135]. Birçok kanser türü için oluşturulan bu nomogramlar, geleneksel TNM evreleme sistemleriyle de karşılaştırılmış ve bu nedenle alternatif veya yeni bir standart olarak önerilmiştir [136, 137].

Zaman içerisinde aksiller bölgeye yönelik daha agresif girişimlerden ziyade daha konservatif yaklaşımlar tercih edilir oldu ve klinisyenleri hastalığın seyri konusunda daha çok düşünmeye sevk etti. Bu doğrultuda yeni çalışmalar yapıldı ve SLN tutulumunu preoperatif aşamada tahmin eden yeni nomogramlar oluşturuldu. Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) ve MD Anderson Cancer Center'ın (MDACC) hazırlamış oldukları nomogramlar bunlardan bazılarıdır. Bu nomogramların her birinde farklı değişkenler kullanılarak incelemeler yapılmış olsa da temelde amaç aksiller diseksiyonun hastaya getireceği komorbiditeyi önlemek, sentinel ve nonsentinel lenf nodu tutulumunu öngörmek olmuştur. Bununla birlikte bu nomogramlardan hiçbiri evrensel bir uygulanabilirlik kazanamamıştır.

Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) Nomogramında hastanın yaşı, tümörün boyutu, tümörün grade ve histolojisi, yerleşim yeri, multifokalitesi, lenfovasküler invazyon (LVİ) durumu, hormon reseptör durumu (östrojen ve progesteron) olmak üzere 9 farklı değişken kullanılmaktadır [143]. MD Andersen Cancer Center (MDACC) Nomogramında ise tümörün histolojisi, boyutu/çapı, çıkarılan toplam lenf nodu ile pozitif lenf

nodu sayısı, sentinel lenf nodundaki metastazın boyutu, ektranodal yayılım ve lenfovasküler invazyon (LVİ) olmak üzere 7 değişken kullanılmaktadır [144].

Çalışmaya dahil olan 48 hastadan MSKCC nomogramı kullanılarak hesaplanan sentinel lenf nodu pozitifliği tahmin yüzdesi histopatolojik olarak SLNB sonucu negatif olanlarda (n=27) %5-96 aralığında bulunurken (ortalama değer %43,85) SLNB pozitif olanlarda (n=21) %11-90 arasında (ortalama değer %51,76) saptandı. SLNB sonucu pozitif hastalardaki MSKCC nomogram değeri SLNB sonucu negatif olan hastalara göre daha yüksek olmasına rağmen bu değer istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Meme kanseri; morfolojisi, kliniği ve tedaviye yanıtına göre farklı özelliklere sahip, kişiye özgü prognostik ve prediktif faktörler etkisinde, başlangıcından itibaren farklı yollarla sistemik etkilere yol açabilen bir hastalıktır. Bu da meme kanseri konusunda insanları daha çok araştırma yapmaya yönlendirmiş, araştırmacıların hastalığı sistemik olarak ele almalarına neden olmuştur.

Hastalıkların oluşma süreçlerinin hücresel düzeydeki fiziksel, kimyasal ve biyolojik bir takım patolojik değişiklikler ile başladığı bilinmektedir. Bu değişikliklerin henüz moleküler düzeyde iken, herhangi bir yapısal değişiklik oluşmadan erken dönemde tespit edilmesi hastalıkların tanısında önemli katkılar sağlamaktadır. Sağlanacak veriler hastalığın tanısının yanı sıra hastalığın oluş mekanizmalarının açıklanmasında, koruyucu tedbirler alınmasında, tedavi yöntemlerinin belirlenmesinde ve tedaviye yanıtın takibinde de oldukça önemli bir yer tutmaktadır.

Son zamanlarda kanser prognozunda inflamasyonun rolünün aydınlatılması büyük ilgi çekmektedir. Kanser hastalarında hastalığa bağlı sonuçların öngörülmesinde hastayla ilişkili faktörlerin özellikle de inflamasyona yanıtın önemi anlaşılmıştır [156]. Kanser hastalarının sonuçlarının sadece tümör özelliklerine bağlı olmadığı, sistemik inflamatuvar yanıtların da farklı kanser türlerinde prognozu ve sağkalımı öngörebileceğine yönelik çok sayıda çalışma bulunmaktadır [147, 157-159].

C-reaktif protein (CRP), trombositoz, nötrofili ve lenfopeni gibi belirteçler ile kanser prognozunun ilişkisi araştırılmaktadır. Özellikle nötrofil, lenfosit, platelet ve monosit gibi beyaz kan hücreleri ve bunların birbirleri ile kombinasyonlarının bu etkiye sahip olabileceği vurgulanmaktadır [160]. Kanser hastalarında inflamatuvar bir cevabın bulunması ve lenfosit (LYM) ve plateletlerin bu inflamasyonda etkin rol alması nedeniyle platelet/lenfosit oranının (PLR) prognostik bir belirteç olarak kullanılabileceği düşünülmektedir.

Bu gelişmeler ışığında sistemik dolaşımdaki inflamatuvar hücrelerin sayısına bağlı olarak bazı endeksler geliştirilmiş ve sistemik inflamasyonu değerlendirmek amacıyla farklı parametreler önerilmiştir. Bu parametrelerden biri de meme, akciğer, kolon ve rektum ve mide kanserinde hasta prognozu ile ilişkili olduğu gösterilen nötrofil-lenfosit oranıdır (NLR) [149-151]. Mide, over, kolon ve rektum, pankreas kanseri ve kolanjiyokarsinom dahil çeşitli kanser türlerinde prognostik bir belirteç olarak önerilen platelet-lenfosit oranı (PLR) ile baş ve boyun kanserleri, mesane kanseri ve yumuşak doku sarkomlarında prognostik belirteç olarak önerilen lenfosit-monosit oranı (LMR) da diğer önemli inflamatuvar endeksler olarak ifade edilmektedir [149, 152-154]. Meme kanseri ile ilgili yapılan çalışmalar daha çok NLR'ye odaklanmış olmakla birlikte, PLR ve LMR'nin meme kanseri prognozundaki rolleri hakkında daha az veri bulunmaktadır [155]. Ayrıca bu oranların meme kanserindeki prognostik ve prediktif faktörler ve aksiller lenf nodu metastazı durumunu öngörmede kullanılan nomogramlarla kombinasyonu ya da karşılaştırılması konusunda yeterli çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda SLNB sonucu pozitif olan hastalarda PLR, NLR, LMR ve MPR değerleri SLNB negatif hastalara göre daha yüksek olsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Lenf nodu pozitifliğini tahmin etmek için kullanılabilecek faktörleri değerlendirmek için lojistik regresyon analizi yapıldı. Regresyon analizinde bağımlı değişken lenf nodu pozitifliği, bağımsız değişkenler de yaş, SUVmax TM, SUVmax Aksilla, Histopatolojik tümör boyutu, Östrojen, Progesteron, HER2/neu, Ki67, Lenfovasküler İnvazyon, PLR, NLR, LMR ve MPR değerleri kullanıldı. SUVmax Aksilla artışının lenf nodu pozitifliği olasılığını anlamlı şekilde pozitif yönde etkilediği görülürken diğer faktörler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bunun olası nedenleri klinik anlamsızlığın yanı sıra, veri sayısının azlığı ve bu nedenle odds oranlarına ait güven aralıklarının çok geniş olması olabilir. Daha geniş örneklem grubu ile yapılabilecek çalışmalarda daha anlamlı sonuçlar çıkabileceği düşünülmektedir.

6. SONUÇ

Çin Halk Cumhuriyeti'nde ortaya çıkan ve kısa sürede tüm dünyayı etkisi altına koronavirüs (COVID-19) salgını nedeniyle bu çalışmaya toplamda 48 hasta dahil edilmiştir.

Çalışmanın sonucunda;

Yaş ve tümör yerleşimine göre aksiller tutulum durumu incelendiğinde aksiller tutulum üzerine etkili olmadığı sonucuna varılmıştır.

Sentinel lenf nodu pozitif ve negatif olanlarda östrojen, progesteron, HER2/neu durumu, Ki67 yüzdesi, tümörün evresi, lenfovasküler invazyon durumu değerlendirilmiş ve aksiller tutulum üzerine anlamlı etkileri bulunamamıştır.

PLR, NLR, LMR ve MPR parametrelerinin sentinel lenf nodu pozitif ve negatifliğini öngörmedeki yeri hakkında literatürde desteklenen çalışmalar olsa da çalışmamızda anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Literatürde aksiller metastazı öngörmede kullanılan nomogramlardan biri olan MSKCC nomogramı her ne kadar çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da aksiller tutulumu olan hastalarda aksiller tutulum olmayan hastalara oranla daha yüksek ortalama değere sahip olduğu sonucuna varılmıştır.

Sentinel lenf nodu pozitifliğini öngörmede kullanılan MSKCC nomogramı ile fizik muayene bulguları, radyoloji ve laboratuvar verileri arasında ilişki olup olmadığı incelendiğinde anlamlı bir sonuca ulaşılamamıştır.

Fizik muayene, ultrasonografi ve PET/BT'de tümör boyutu ve aksiller tutulum durumunun patoloji sonuçlarındaki aksilla pozitifliği üzerine etkisi değerlendirildiğinde fizik muayene ve ultrasonografi bulgularının aksilla pozitifliğini göstermede PET/BT verilerine kıyasla daha yüksek orana sahip olduğu görülmüştür.

PET/BT’de tümör SUVmax değerleri ve aksilla SUVmax değerleri ile aksiller tutulum arasında ilişki olup olmadığı incelendiğinde tümör SUVmax değerinin aksiller tutulumu göstermede anlamlı olmadığı ancak aksiller SUVmax değerinin belirgin düzeyde anlamlı olduğu bulunmuştur.

Daha önceden oluşturulmuş nomogramların günümüzde çok sayıda çalışmaya da konu olan, tümör fizyolojisine işaret edebilecek laboratuvar parametreleri (LMR, NLR, PLR gibi) eklenerek geliştirilebileceği, farklı ve daha etkin nomogramlar oluşturulabileceği düşünülebilir. Yeni geliştirilecek bu nomogramlar daha geniş kapsamlı çalışmalarda kullanılabilir ve daha etkin sonuçlar elde edilebilir. Hatta geliştirilebilecek bu yeni nomogramların meme kanserinde aksiller ve/veya uzak metastazı öngörmede klinikte daha yaygın kullanım alanları bulabileceği öngörülebilir.

7. KAYNAKÇA

1. ME, L., Breast Cancer, in Harrison's Hematology and Oncology, L. DL, Editor. 2010, New York McGraw Hill. p. 459-471.
2. Hossfeld DK, S.C., Love RR, Bosch FX, Manuel of Clinical Oncology. 5th ed. 1990, UICC, Genova.
3. Giuliano, A.E., et al., Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. Journal of Clinical Oncology, 1997. 15(6): p. 2345-2350.
4. Bos, R., et al., Biologic Correlates of 18Fluorodeoxyglucose Uptake in Human Breast Cancer Measured by Positron Emission Tomography. Journal of Clinical Oncology, 2002. 20(2): p. 379-387.
5. Cihan, Y.B., et al., Lack of prognostic value of blood parameters in patients receiving adjuvant radiotherapy for breast cancer. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, 2014. 15(10): p. 4225-4231.
6. Avril, N., et al., Glucose Metabolism of Breast Cancer Assessed by ¹⁸F-FDG PET: Histologic and Immunohistochemical Tissue Analysis. Journal of Nuclear Medicine, 2001. 42(1): p. 9-16.
7. Alexandrakis, M.G., et al., Serum proinflammatory cytokines and its relationship to clinical parameters in lung cancer patients with reactive thrombocytosis. Respiratory Medicine, 2002. 96(8): p. 553-558.
8. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet, 2005. 365(9472): p. 1687-717.
9. Albertini, J.J., et al., Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. Jama, 1996. 276(22): p. 1818-22.
10. Eberlein, T.J., Current management of carcinoma of the breast. Ann Surg, 1994. 220(2): p. 121-36.
11. Ferlay, J., et al., Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. Int J Cancer, 2019. 144(8): p. 1941-1953.

12. Gu, X., et al., Prognostic value of platelet to lymphocyte ratio in non-small cell lung cancer: evidence from 3,430 patients. *Scientific Reports*, 2016. 6(1): p. 23893.
13. Gu, X., et al., Clinicopathological and prognostic significance of platelet to lymphocyte ratio in patients with gastric cancer. *Oncotarget*, 2016. 7(31): p. 49878-49887.
14. Nieweg, O.E., et al., Positron emission tomography with fluorine-18-deoxyglucose in the detection and staging of breast cancer. *Cancer*, 1993. 71(12): p. 3920-3925.
15. Veronesi, U., et al., Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet*, 1997. 349(9069): p. 1864-7.
16. Inoue, T., et al., Preoperative evaluation of prognosis in breast cancer patients by [(18)F]2-Deoxy-2-fluoro-D-glucose-positron emission tomography. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2004. 130(5): p. 273-8.
17. Schirrmester, H., et al., Fluorine-18 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose PET in the preoperative staging of breast cancer: comparison with the standard staging procedures. *Eur J Nucl Med*, 2001. 28(3): p. 351-8.
18. You, J., et al., Preoperative platelet to lymphocyte ratio is a valuable prognostic biomarker in patients with colorectal cancer. *Oncotarget*, 2016. 7(18): p. 25516-27.
19. Zhang, M., et al., High Platelet-to-Lymphocyte Ratio Predicts Poor Prognosis and Clinicopathological Characteristics in Patients with Breast Cancer: A Meta-Analysis. *Biomed Res Int*, 2017. 2017: p. 9503025.
20. Donegan, W.L., History of breast cancer. *Breast cancer*, 2006: p. 1-14.
21. Celsus, De medicina. 1935: Harvard University Press.
22. Kelly K. Hunt, J.F.R.R., Kirby I. Bland, Meme, in Schwartz Cerrahinin İlkeleri, D.K.A. F. Charles Brunicardi, Timothy R. Billiar, David L. Dunn, John G. Hunter, Jeffrey B. Matthews, Raphael E. Pollock, Editor. 2016, Güneş Tıp Kitabevleri: McGraw-Hill Education / Medical. p. 497-564.
23. SW, B., History of the therapy of breast cancer, in *The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Disorder*, C. BA, Editor. 2004, Philadelphia: Saunders.
24. Sikora, K., Current Issues in Cancer: Genes dreams and cancer. *BMJ*, 1994. 308(6938): p. 1217-1221.
25. Le Dran, H.-F., Memoire avec un precis de plusieurs observations sur le cancer. 1757.
26. Moore, C.H., On the Influence of Inadequate Operations on the Theory of Cancer. *Med Chir Trans*, 1867. 50: p. 245-80.

27. Halsted, W.S., I. The Results of Operations for the Cure of Cancer of the Breast Performed at the Johns Hopkins Hospital from June, 1889, to January, 1894. *Ann Surg*, 1894. 20(5): p. 497-555.
28. Haagensen, C.D. and A.P. Stout, Carcinoma of the Breast. II-Criteria of Operability. *Ann Surg*, 1943. 118(6): p. 1032-51.
29. Patey, D.H. and W.H. Dyson, The prognosis of carcinoma of the breast in relation to the type of operation performed. *Br J Cancer*, 1948. 2(1): p. 7-13.
30. Madden, J.L., Modified radical mastectomy. *Surg Gynecol Obstet*, 1965. 121(6): p. 1221-30.
31. Auchincloss, H., Significance Of Location And Number Of Axillary Metastases In Carcinoma Of The Breast. *Ann Surg*, 1963. 158(1): p. 37-46.
32. Keynes, G., Conservative Treatment of Cancer of the Breast. *Br Med J*, 1937. 2(4004): p. 643-666.3.
33. MP, O., Breast development and anatomy, in *Diseases of the breast*, L.M. Haris JR, Morrow M, Hellman S, Editor. 1996, Lippincott-Raven: New York.
34. Moore KL, P.T., *Klinik Yönleri ile İnsan Embiryolojisi*. 2002, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi.
35. Robinson, G.W., Cooperation of signalling pathways in embryonic mammary gland development. *Nature Reviews Genetics*, 2007. 8(12): p. 963-972.
36. Kuzey, G.M., *Temel Patoloji*. 2007: Güneş Kitabevi.
37. Nayak, R., Breast Disorders, in *Exam Preparatory Manual for Undergraduates: Pathology*. 2017, Jaypee Brothers Medical Publishers. p. 20.
38. Spratt JS, T.G., Gross anatomy of the breast, in *Cancer of the breast*, S.J. Donegan WL, Editor. 1995, Saunders Co: London. p. 22-42.
39. CD, H., Anatomy of the mammary glands, in *Diseases of the breast*, H. CD, Editor. 1986, Saunders Co: London.
40. Fowler, P.A., et al., Cyclic changes in composition and volume of the breast during the menstrual cycle, measured by magnetic resonance imaging. *Br J Obstet Gynaecol*, 1990. 97(7): p. 595-602.
41. Ross MH, R.L., *Histology, A text and atlas*. 1989, Baltimore: Williams and Wilkins.
42. Kopans, D.B., *Breast Imaging*. 2nd ed. 1997: Lippincott Williams & Wilkins.
43. PA, S., The nerve supply of the human nipple. *Journal of Anatomy*, 1969: p. 105-201.
44. AP, C.S., *The anatomy and disease of the breast*. 1999, Philadelphia: Lea and Blanchard.

45. Enders, G.C., Clinically Oriented Anatomy, Fifth Edition. Shock, 2006. 25(6): p. 660.
46. Sukhikh, G.T. and A.N. Sencha, Multiparametric Ultrasound Diagnosis of Breast Diseases. 2018: Springer.
47. The Rôle Of The Vertebral Veins In Metastatic Processes. Annals of Internal Medicine, 1942. 16(1): p. 38-45.
48. O, Y., Erken Evre Meme Kanserli Hastalarda Sentinel Lenf Nodu Biyopsisinin Yeri, in Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı. 2009, Çukurova Üniversitesi.
49. (IARC), İ.A.f.R.o.C. GLOBOCAN 2020: Latest global cancer data. 2020; Available from: <https://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers>.
50. Ferlay, J., et al., IARC cancer base no. 5 Version 2.0. Lyon: IARC Pr, 2004.
51. McCracken, M., et al., Cancer incidence, mortality, and associated risk factors among Asian Americans of Chinese, Filipino, Vietnamese, Korean, and Japanese ethnicities. CA Cancer J Clin, 2007. 57(4): p. 190-205.
52. Ozmen, V., Breast cancer screening: current controversies. J Breast Health, 2011. 7: p. 1-4.
53. Palmer, J.R., et al., Dual effect of parity on breast cancer risk in African-American women. J Natl Cancer Inst, 2003. 95(6): p. 478-83.
54. Bernstein, L., et al., Physical exercise and reduced risk of breast cancer in young women. JNCI: Journal of the National Cancer Institute, 1994. 86(18): p. 1403-1408.
55. Singletary, S.E., Rating the risk factors for breast cancer. Annals of surgery, 2003. 237(4): p. 474.
56. Lynch, H., G. Mulcahy, and P. Lynch, Genetic factors in breast cancer: A survey. Pathology annual, 1976. 11: p. 77-101.
57. Henderson, I.C., Risk factors for breast cancer development. Cancer, 1993. 71(S6): p. 2127-2140.
58. Siegel, R., D. Naishadham, and A. Jemal, Cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin, 2012. 62(1): p. 10-29.
59. Henderson, T.O., et al., Systematic review: surveillance for breast cancer in women treated with chest radiation for childhood, adolescent, or young adult cancer. Ann Intern Med, 2010. 152(7): p. 444-55; w144-54.
60. Lynch, B.M., H.K. Neilson, and C.M. Friedenreich, Physical activity and breast cancer prevention. Physical activity and cancer, 2010: p. 13-42.

61. Campbell, J.B., Breast cancer-race, ethnicity, and survival: a literature review. *Breast Cancer Res Treat*, 2002. 74(2): p. 187-92.
62. Dupont, W.D. and D.L. Page, Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *New England Journal of Medicine*, 1985. 312(3): p. 146-151.
63. McCormack, V.A. and I. dos Santos Silva, Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 2006. 15(6): p. 1159-1169.
64. Boyd, N.F., et al., Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. *New England journal of medicine*, 2007. 356(3): p. 227-236.
65. Zhang, S., et al., A prospective study of folate intake and the risk of breast cancer. *Jama*, 1999. 281(17): p. 1632-1637.
66. Pathak, D.R. and A.S. Whittemore, Combined effects of body size, parity, and menstrual events on breast cancer incidence in seven countries. *American journal of epidemiology*, 1992. 135(2): p. 153-168.
67. Willett, W.C., et al., Relative weight and risk of breast cancer among premenopausal women. *American journal of epidemiology*, 1985. 122(5): p. 731-740.
68. Friedenreich, C., Review of anthropometric factors and breast cancer risk. *European journal of cancer prevention*, 2001. 10(1): p. 15-32.
69. Rinaldi, S., et al., Anthropometric measures, endogenous sex steroids and breast cancer risk in postmenopausal women: a study within the EPIC cohort. *Int J Cancer*, 2006. 118(11): p. 2832-9.
70. Armstrong, K., A. Eisen, and B. Weber, Assessing the risk of breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 2000. 342(8): p. 564-571.
71. al, Ö.V.e., *Meme Hastalıkları Kitabı*. 2012, *Meme Hastalıkları Dernekleri Federasyonu: Güneş Tıp Kitabevleri*.
72. Glasziou, P. and N. Houssami, The evidence base for breast cancer screening. *Preventive medicine*, 2011. 53(3): p. 100-102.
73. Schrag, D., et al., Decision Analysis — Effects of Prophylactic Mastectomy and Oophorectomy on Life Expectancy among Women with BRCA1 or BRCA2 Mutations. *New England Journal of Medicine*, 1997. 336(20): p. 1465-1471.
74. Ş, İ., *Meme Karsinomu Patolojisi*. Vol. 54. 2006: *İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri*.
75. Broders, A.C., Carcinoma In Situ Contrasted With Benign Penetrating Epithelium. *Journal of the American Medical Association*, 1932. 99(20): p. 1670-1674.

76. İ, S., SAYEK Temel Cerrahi. Vol. 4. 2013: Güneş Tıp Kitabevleri.
77. Recht, A., et al., The fourth EORTC DCIS Consensus meeting (Château Marquette, Heemskerk, The Netherlands, 23-24 January 1998)--conference report. *Eur J Cancer*, 1998. 34(11): p. 1664-9.
78. Silverstein, M.J. and M.D. Lagios, Choosing treatment for patients with ductal carcinoma in situ: fine tuning the University of Southern California/Van Nuys Prognostic Index. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 2010. 2010(41): p. 193-6.
79. Foote, F.W. and F.W. Stewart, Lobular carcinoma in situ: A rare form of mammary cancer. *Am J Pathol*, 1941. 17(4): p. 491-496.3.
80. Elston, C., I. Ellis, and S. Pinder, Prognostic factors in invasive carcinoma of the breast. *Clinical Oncology*, 1998. 10(1): p. 14-17.
81. Fabbri, A., M.L. Carcangiu, and A. Carbone, Histological classification of breast cancer, in *Breast Cancer*. 2008, Springer. p. 3-14.
82. Winchester, D.J., et al., A comparative analysis of lobular and ductal carcinoma of the breast: presentation, treatment, and outcomes. *Journal of the American College of Surgeons*, 1998. 186(4): p. 416-422.
83. Sastre-Garau, X., et al., Infiltrating lobular carcinoma of the breast: Clinicopathologic analysis of 975 cases with reference to data on conservative therapy and metastatic patterns. *Cancer*, 1996. 77(1): p. 113-120.
84. Soomro, S., et al., c-erbB-2 expression in different histological types of invasive breast carcinoma. *Journal of clinical pathology*, 1991. 44(3): p. 211-214.
85. Eisinger, F., et al., Mutations at BRCA1: the medullary breast carcinoma revisited. *Cancer Res*, 1998. 58(8): p. 1588-92.
86. Kumar, V., et al., Robbins and Cotran pathologic basis of disease, professional edition e-book. 2014: Elsevier health sciences.
87. Scopsi, L., et al., Mucinous carcinoma of the breast. A clinicopathologic, histochemical, and immunocytochemical study with special reference to neuroendocrine differentiation. *Am J Surg Pathol*, 1994. 18(7): p. 702-11.
88. Dunnwald, L.K., M.A. Rossing, and C.I. Li, Hormone receptor status, tumor characteristics, and prognosis: a prospective cohort of breast cancer patients. *Breast Cancer Research*, 2007. 9(1): p. R6.
89. Liberman, L., T.L. Feng, and B. Susnik, Case 35: Intracystic Papillary Carcinoma with Invasion. *Radiology*, 2001. 219(3): p. 781-784.

90. Ikeda, D.M., et al., Paget disease of the nipple: radiologic-pathologic correlation. *Radiology*, 1993. 189(1): p. 89-94.
91. Selaru, F.M., et al., An unsupervised approach to identify molecular phenotypic components influencing breast cancer features. *Cancer research*, 2004. 64(5): p. 1584-1588.
92. Millar, E.K., 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. *J Clin Oncol*, 2009. 27(28): p. 4701-8.
93. Guarneri, V. and P. Conte, Metastatic breast cancer: therapeutic options according to molecular subtypes and prior adjuvant therapy. *The oncologist*, 2009. 14(7): p. 645-656.
94. Sotiriou, C., et al., Gene expression profiling in breast cancer: understanding the molecular basis of histologic grade to improve prognosis. *Journal of the National Cancer Institute*, 2006. 98(4): p. 262-272.
95. Bosch, A., et al., Triple-negative breast cancer: molecular features, pathogenesis, treatment and current lines of research. *Cancer treatment reviews*, 2010. 36(3): p. 206-215.
96. Jatoi, I., Screening clinical breast examination. *The Surgical clinics of North America*, 2003. 83(4): p. 789-801.
97. Townsend CM, B.R., Evers BM, Mattox KL, Meme, in Sabiston Cerrahi, Modern Cerrahi Pratiğın Biyolojik Temeli, M.E. Hunt KK, Editor. 2018, Elsevier & Güneş Tıp Kitabevleri: Ankara. p. 820-879.
98. Marmot, M.G., et al., The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *British journal of cancer*, 2013. 108(11): p. 2205-2240.
99. Mandelson, M.T., et al., Breast Density as a Predictor of Mammographic Detection: Comparison of Interval- and Screen-Detected Cancers. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 2000. 92(13): p. 1081-1087.
100. D'Orsi CJ, S.E., Mendelson EB, Morris EA, et al, ACR BI-RADS® Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System. 2013, Reston, VA: American College of Radiology.
101. Sutton, D., A textbook of radiology and imaging. 1987.
102. Ozdemir A, K.E., Voyvoda NK, US screening in asymptomatic women with mammographically normal dense breasts. 2005: Chicago RSNA.
103. Çelik, L. and R. Çubuk, Meme manyetik rezonans görüntüleme: nasıl, niçin, ne zaman, kime.
104. Wahl, R.L., et al., Positron-emission tomographic scanning of primary and metastatic breast carcinoma with the radiolabeled glucose analogue 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose. *N Engl J Med*, 1991. 324(3): p. 200.

105. V, Ö., Pozitron emisyon tomografi (PET): Onkolojide ve meme kanserinde kullanılması, in Meme Sağlığı Dergisi. 2006. p. 105-108.
106. Brady, Z., et al., The clinical application of PET/CT: a contemporary review. *Australasian Physics & Engineering Sciences in Medicine*, 2008. 31(2): p. 90-109.
107. Utech, C.I., C.S. Young, and P.F. Winter, Prospective evaluation of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in breast cancer for staging of the axilla related to surgery and immunocytochemistry. *Eur J Nucl Med*, 1996. 23(12): p. 1588-93.
108. Barranger, E., et al., Evaluation of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the detection of axillary lymph node metastases in patients with early-stage breast cancer. *Ann Surg Oncol*, 2003. 10(6): p. 622-7.
109. Zangheri, B., et al., PET/CT and breast cancer. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2004. 31(1): p. S135-S142.
110. Kumar, R., et al., FDG PET positive lymph nodes are highly predictive of metastasis in breast cancer. *Nucl Med Commun*, 2006. 27(3): p. 231-6.
111. Gil- Rendo, A., et al., Fluorodeoxyglucose positron emission tomography with sentinel lymph node biopsy for evaluation of axillary involvement in breast cancer. *British journal of surgery*, 2006. 93(6): p. 707-712.
112. Eubank, W.B. and D.A. Mankoff. Current and future uses of positron emission tomography in breast cancer imaging. in *Seminars in nuclear medicine*. 2004. Elsevier.
113. Bland, K.I., et al., *The Breast E-Book: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases*. 2017: Elsevier Health Sciences.
114. Hansen, N.M., et al., Manipulation of the Primary Breast Tumor and the Incidence of Sentinel Node Metastases From Invasive Breast Cancer. *Archives of Surgery*, 2004. 139(6): p. 634-640.
115. Courneya, K.S., P.T. Katzmarzyk, and E. Bacon, Physical activity and obesity in Canadian cancer survivors: population- based estimates from the 2005 Canadian Community Health Survey. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 2008. 112(11): p. 2475-2482.
116. E, G., *Essentials in the management of breast diseases*. 2005, Bucharest.
117. Morton, D.L., et al., Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg*, 1992. 127(4): p. 392-9.
118. Karakousis CP, V.A., Speilman IE k, Scarozza J, The technique of sentinel node biopsy. *Eur J Surg Oncol*, 1996. 22: p. 271-275.

119. Krag, D.N., et al., Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol*, 1993. 2(6): p. 335-9; discussion 340.
120. Giuliano, A.E., et al., Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Annals of surgery*, 1994. 220(3): p. 391.
121. Bass, S.S., et al., Lymphatic Mapping and Sentinel Lymph Node Biopsy. *Breast J*, 1999. 5(5): p. 288-295.
122. Krag, D., et al., The sentinel node in breast cancer—a multicenter validation study. *New England Journal of Medicine*, 1998. 339(14): p. 941-946.
123. Krag, D.N., et al., Technical outcomes of sentinel-lymph-node resection and conventional axillary-lymph-node dissection in patients with clinically node-negative breast cancer: results from the NSABP B-32 randomised phase III trial. *Lancet Oncol*, 2007. 8(10): p. 881-8.
124. Goyal, A., et al., Factors affecting failed localisation and false-negative rates of sentinel node biopsy in breast cancer--results of the ALMANAC validation phase. *Breast Cancer Res Treat*, 2006. 99(2): p. 203-8.
125. Canda, T., Meme Kanserinde Prognostik Faktörler, in *Türkiye Ekopatoloji Dergisi*. 1995, DergiPark. p. 19-36.
126. Newman, L.A. Epidemiology of locally advanced breast cancer. in *Seminars in radiation oncology*. 2009. Elsevier.
127. Carter, C.L., C. Allen, and D.E. Henson, Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer*, 1989. 63(1): p. 181-7.
128. Frederick, L., et al., *AJCC cancer staging manual*. 2002: Springer Science & Business Media.
129. Manuel, A.C.S., *AJCC Cancer Staging Handbook*. 7th ed, ed. S. Edge, et al. 2010: Springer-Verlag New York.
130. Amin, M.B., et al., *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. 2017: Springer International Publishing.
131. Tan-Chiu, E., et al., Effects of tamoxifen on benign breast disease in women at high risk for breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 2003. 95(4): p. 302-307.
132. Lyman, G.H., et al., American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*, 2005. 23(30): p. 7703-20.
133. Favret, A.M., et al., Locally advanced breast cancer: is surgery necessary? *Breast J*, 2001. 7(2): p. 131-7.

134. Alran, S., et al., Validation and limitations of use of a breast cancer nomogram predicting the likelihood of non-sentinel node involvement after positive sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol*, 2007. 14(8): p. 2195-201.
135. Park, S.Y., Nomogram: An analogue tool to deliver digital knowledge. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2018. 155(4): p. 1793.
136. Sternberg, C.N., Are nomograms better than currently available stage groupings for bladder cancer? *J Clin Oncol*, 2006. 24(24): p. 3819-20.
137. Kattan, M.W., Nomograms are superior to staging and risk grouping systems for identifying high-risk patients: preoperative application in prostate cancer. *Curr Opin Urol*, 2003. 13(2): p. 111-6.
138. White, R.R., et al., Evaluation of preoperative therapy for pancreatic cancer using a prognostic nomogram. *Annals of surgical oncology*, 2006. 13(11): p. 1485-1492.
139. Eastham, J.A., M.W. Kattan, and P.T. Scardino. Nomograms as predictive models. in *Seminars in urologic oncology*. 2002.
140. Stephenson, A.J., et al., Postoperative nomogram predicting the 10-year probability of prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2005. 23(28): p. 7005.
141. Ünsal, M.G., et al., The adaptation process of a teaching and research hospital to changing trends in modern breast surgery. *Turkish Journal of Surgery/Ulusal cerrahi dergisi*, 2015. 31(1): p. 34.
142. Van Zee, K.J., et al., A nomogram for predicting the likelihood of additional nodal metastases in breast cancer patients with a positive sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol*, 2003. 10(10): p. 1140-51.
143. Gur, A.S., et al., Validation of breast cancer nomograms for predicting the non-sentinel lymph node metastases after a positive sentinel lymph node biopsy in a multi-center study. *Eur J Surg Oncol*, 2010. 36(1): p. 30-5.
144. Bevilacqua, J.L., et al., Doctor, what are my chances of having a positive sentinel node? A validated nomogram for risk estimation. *J Clin Oncol*, 2007. 25(24): p. 3670-9.
145. Teng, J.J., et al., Prognostic value of peripheral blood lymphocyte-to-monocyte ratio in patients with solid tumors: a meta-analysis. *Onco Targets Ther*, 2016. 9: p. 37-47.
146. Templeton, A.J., et al., Prognostic role of platelet to lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 2014. 23(7): p. 1204-1212.

147. Koh, C., et al., Utility of pre-treatment neutrophil–lymphocyte ratio and platelet–lymphocyte ratio as prognostic factors in breast cancer. *British journal of cancer*, 2015. 113(1): p. 150-158.
148. Crusz, S.M. and F.R. Balkwill, Inflammation and cancer: advances and new agents. *Nature reviews Clinical oncology*, 2015. 12(10): p. 584-596.
149. Azab, B., et al., Usefulness of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting short- and long-term mortality in breast cancer patients. *Ann Surg Oncol*, 2012. 19(1): p. 217-24.
150. Kishi, Y., et al., Blood neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts survival in patients with colorectal liver metastases treated with systemic chemotherapy. *Annals of surgical oncology*, 2009. 16(3): p. 614-622.
151. Lee, S., et al., Prognostic significance of neutrophil lymphocyte ratio and platelet lymphocyte ratio in advanced gastric cancer patients treated with FOLFOX chemotherapy. *BMC Cancer*, 2013. 13: p. 350.
152. Zou, Z.Y., et al., Clinical significance of pre-operative neutrophil lymphocyte ratio and platelet lymphocyte ratio as prognostic factors for patients with colorectal cancer. *Oncol Lett*, 2016. 11(3): p. 2241-2248.
153. Domínguez, I., et al., Preoperative platelet count and survival prognosis in resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *World journal of surgery*, 2008. 32(6): p. 1051-1056.
154. Kano, S., et al., Pretreatment lymphocyte- to- monocyte ratio as an independent prognostic factor for head and neck cancer. *Head & neck*, 2017. 39(2): p. 247-253.
155. Cho, U., et al., Prognostic value of systemic inflammatory markers and development of a nomogram in breast cancer. *PloS one*, 2018. 13(7): p. e0200936.
156. Hanahan, D. and R.A. Weinberg, Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 2011. 144(5): p. 646-74.
157. Szkandera, J., et al., Elevated preoperative neutrophil/lymphocyte ratio is associated with poor prognosis in soft-tissue sarcoma patients. *British journal of cancer*, 2013. 108(8): p. 1677-1683.
158. Allin, K.H., et al., Elevated pre-treatment levels of plasma C-reactive protein are associated with poor prognosis after breast cancer: a cohort study. *Breast Cancer Res*, 2011. 13(3): p. R55.
159. Guthrie, G.J., et al., The systemic inflammation-based neutrophil–lymphocyte ratio: experience in patients with cancer. *Critical reviews in oncology/hematology*, 2013. 88(1): p. 218-230.

160. Gabay, C. and I. Kushner, Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *New England journal of medicine*, 1999. 340(6): p. 448-454.
161. Ishii, Y., et al., Pathogenetic significance and possibility as a therapeutic target of platelet derived growth factor. *Pathol Int*, 2017. 67(5): p. 235-246.
162. Henderson BE, Ross R, Bernstein L. Estrogens as a cause of human cancer: the Richard and Hinda Rosenthal Foundation award lecture. *Cancer research*. 1988;48(2):246-53.
163. G.C. Zografos, M. Panou, N. Panou . Common risk factors of breast and ovarian cancer: recent view. *International Journal of Gynecological Cancer* 2004;14 (5), 721–740.
164. Youlten DR, Cramb SM, Yip CH, Baade PD. Incidence and mortality of female breast cancer in the AsiaPacific region. *Cancer Biol Med [Internet]*. 2014;11:101–15. Available from: www.cancerbiomed.org
165. Oliveira Filho HR, Dória MT, Piato JR, Soares Junior JM, Filassi JR, Baracat EC, Ricci MD, Criteria for prediction of metastatic axillary lymph nodes in early-stage breast cancer. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2015; 37(7):308-13. doi: 10.1590/SO100-720320150005343
166. Lu X, Lu X, Wang ZC, Iglehart JD, Zhang X, Richardson AL. Predicting features of breast cancer with gene expression patterns. *Breast Cancer Res Treat*. 2008 Mar;108:191–201. doi: 10.1007/s10549-007-9596-6. Epub 2007 May 22.
167. Alvarez S, Anorbe E, Alcorta P, Lopez F, Alonso I, Cortes J. Role of sonography in the diagnosis of axillary lymph node metastases in breast cancer: a systematic review. *AJR Am J Roentgenol*. 2006;186:1342–1348.
168. Utech CI, Young CS, Winter PF. Prospective evaluation of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in breast cancer for staging of the axilla related to surgery and immunocytochemistry. *European Journal of Nuclear Medicine*. 1996; 23: 1588–1593
169. Wahl RL, Siegel BA, Coleman RE, Gatsonis CG; PET Study Group. Prospective multicenter study of axillary nodal staging by positron emission tomography in breast cancer: a report of the Staging Breast Cancer with PET Study Group. *Journal of Clinical Oncology*. 2004; 22: 277–285.
170. Avril N, Rose CA, Schelling M, Dose J, Kuhn W, Bense S, et al. Breast imaging with positron emission tomography and fluorine-18 fluorodeoxyglucose: use and limitations. *J Clin Oncol*. 2000 Oct 15;18(20):3495-502.
171. Cermik TF, Mavi A, Basu S, Alavi A. Impact of FDG PET on the preoperative staging of newly diagnosed breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008 Mar;35(3):475-83.

172. J. Manjer, G. Balldin, J.P. Garne. Tumour location and axillary lymph node involvement in breast cancer: a series of 3472 cases from Sweden. *EJSO* (2004) 30, 610–617.
173. Dmitrenko AP. Lateral differences in Ki-67 in breast cancer. *Molecular and clinical oncology*. 2016;4(6):1041-4.
174. G.C. Zografos, M. Panou, N. Panou . Common risk factors of breast and ovarian cancer: recent view. *International Journal of Gynecological Cancer* 2004;14 (5), 721–740.

