TC.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

SENTİNEL LENF NODU METASTAZI OLAN MEME KANSERİ HASTALARINDA SENTİNEL DIŞI LENF NODU METASTAZI RİSKİNİ BELİRLEYEN ÜÇ MODELİN DEĞERLENDİRİLMESİ

VE

YENİ BİR MODEL OLUŞTURULMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr.Zekai Serhan DERİCİ

İZMİR – 2010

TC.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

SENTİNEL LENF NODU METASTAZI OLAN MEME KANSERİ HASTALARINDA SENTİNEL DIŞI LENF NODU METASTAZI RİSKİNİ BELİRLEYEN ÜÇ MODELİN DEĞERLENDİRİLMESİ

VE

YENİ BİR MODEL OLUŞTURULMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr.Zekai Serhan DERİCİ

TEZ DANIŞMANI

Yard.Doç.Dr.Ali İbrahim SEVİNÇ

İZMİR – 2010

ÖNSÖZ

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser türü olarak güncelliğini korumaya devam etmektedir. Günümüzde erken tanı alan kanser olgularının sayısının artmasıyla daha az girişimsel teknik kullanarak tedavi etme yönünde bir eğilimin oluştuğunu görmekteyiz. Meme, modifiye apokrin bir organ olmanın dışında, kanser cerrahisi sonrasında kadınlarda beden algısının ve benlik saygısının bozulmasına neden olabilen, sosyal hayatın devamlılığı için önem taşıyan bir organdır. Meme kanserinin tedavisi planlanırken hastaların psikososyal açıdan da zarar görmemeleri için özen gösterilmelidir.

Bu noktadan hareketle hastalığın tanı ve tedavisinde daha az girişimsel yöntemlerin tanımlanması ihtiyacı doğmuştur. Zaman içinde "radikal mastektomi" ile başlayan süreç günümüzde "meme koruyucu cerrahi" uygulamalarla devam etmektedir. Bu süreç içinde "aksiller lenf nodu diseksiyonu" uygun vakalar için yerini "sentinel lenf nodu biyopsisi"ne bırakmıştır. Bu sürecin devamı olarak aksilladaki sentinel dışı lenf nodlarının metastaz riskini önceden belirleyebilmek, bilim insanlarının yeni hedefi olmuştur.

Biz de bu çalışmayla, belirlenen hedefe giden yolda katkı sağlayabilmeyi amaçladık.

Genel Cerrahi Uzmanlığı eğitimim sürecinde, ömrüm boyunca ircâ etmekten gurur duyacağım mesleğimin inceliklerini ve güzelliklerini öğrenmem için benden emeklerini esirgemeyen, başta Üniversitemiz rektörü Prof.Dr.Mehmet FÜZÜN ve Anabilim Dalı başkanımız Prof.Dr.İbrahim ASTARCIOĞLU olmak üzere bütün kıymetli hocalarıma en içten teşekkürlerimi sunmayı bir borç bilirim. Beş yıllık asistanlık sürecimin bir sonucu olarak heyecan içinde hazırlamış olduğum uzmanlık tezim için beni destekleyen tez hocam Yard.Doç.Dr.Ali İbrahim SEVİNÇ'e ve bu süreçte tecrübelerinden faydalanma şansını yakaladığım Prof.Dr.Ömer HARMANCIOĞLU'na teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin temelini oluşturan patoloji verilerini benimle paylaşan Prof.Dr.Tülay CANDA'ya ve istatistiksel analiz konusunda benimle aynı heyecanı paylaşarak çalışmama değer katan Doç.Dr.Hülya ELLİDOKUZ'a teşekkür ederim.

Ailem olarak gördüğüm ve birlikte çalışmaktan onur duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, uzmanlık eğitimim boyunca uyum içinde çalıştığım tüm poliklinik, servis, ameliyathane hemşire ve çalışanlarına teşekkür ederim.

Beni yetiştiren ve tüm hayatım boyunca beni destekleyen sevgili anne, babama ve kardeşime,

Asistanlık hayatım boyunca, hep yanımda olan ve bana inanan eşim Dr.Şölen DERİCİ'ye ve varlığı ile bana güç veren kızım Ela'ya sonsuz teşekkür ederim.

Dr.Zekai Serhan DERİCİ
Eylül 2010, İZMİR

ÖZET

GİRİŞ

Sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) erken evre meme kanserlerinin evrelemesi ve tedavisi amacıyla günlük uygulamada sıkça kullanılan bir yönemdir. Ne var ki SLNB sonucunda metastaz saptanmış olan hastaların aksiller diseksiyon (AD) materyalleri incelendiğinde %40-70 kadarında ilave lenf nodu metastazı saptanmamaktadır. Bu durumdaki hastalar için yapılan aksiller diseksiyonun evrelemeye ve tedaviye katkısı olmayacağı düşünülmektedir. Aksiller diseksiyonun seroma, uyuşukluk ve hissizlik, omuz ve kol bölgesinde ağrı, kolda lenfödem, omuz ve kol hareketlerinde kısıtlılık, yara enfeksiyonu gibi komplikasyonları da göz önünde bulundurulduğunda; bu hasta grubunu önceden belirleyebilmek önem kazanmıştır. Son yıllarda bu amaç için hazırlanmış nomogramlar birçok merkez tarafından değerlendirmeye tabi tutulmuştur.

AMAÇ

Çalışmamızda sentinel dışı lenf nodu (SDLN) metastaz riskinin belirlenebilmesi amacıyla oluşturulmuş olan nomogramları değerlendirmeyi ve SDLN metastazına etki eden faktörleri tanımlayarak Dokuz Eylül Üniversitesi verileriyle yeni bir hesaplama sistemi oluşturmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Temmuz 2008 – Ağustos 2010 tarihleri arasında primer meme kanseri tanısı ile ameliyat edilen ve SLNB sonucu pozitif olarak belirlenen 170 hastanın dosyası geriye dönük olarak incelendi. Hastalar “SDLN metastazı olmayan” (grup 1 - 70 hasta) ve “SDLN metastazı olan” (grup 2 – 100 hasta) şeklinde iki gruba ayrılarak incelendi. Hastaların yaşı, tümörün yerleşimi, tipi, büyüklüğü, derecesi, multifokalitesi, SBR derecesi, nükleer, mitoz ve histolojik dereceleri, intraduktal komponent oranı - türü, tümörün lenfositik infiltrasyon durumu, elastozis varlığı, lenf damarı - kan damarı – perinöral – deri - fasya invazyon durumu, ER ve PR durumu,

boyanma yoğunlukları kaydedildi. Sentinel lenf nodu saptama metodu, pozitif ve negatif SLN sayıları saptandı, SLN oranı hesaplandı, SLN metastazında kapsül invazyon durumu, metastaz boyutu (izole tümör hücresi, mikrometastaz, makrometastaz) incelendi. Tüm veriler SPSS 15.0 programı ile istatistiksel açıdan incelendi. İstatistiksel olarak anlamı olan değişkenler ve diğer nomogramda anlamlı olarak saptanmış değişkenler için çoklu regresyon analizi yapıldı. Tüm hastalar için MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Kanser Merkezi), Tenon ve Stanford nomogramlarına göre hesaplamalar yapıldı.

Ayrıca istatistik verilerine dayanarak DEÜ için yeni bir formül geliştirildi ve tüm çalışma hastalarına uygulandı.

BULGULAR

Tek değişkenli analizlerde multifokalite (*p:0,001)*, LVİ varlığı (*p:0,019)*, PR reseptör durumu (*p:0,050)*, PR boyanma yoğunluğu (*p:0,022)*, negatif sln sayısı (*p:0,001)*, metastatik sln oranı (*p:0,001)*, SLN kapsül invazyonu (*p:0,001)*, SLN metastaz büyüklüğü (*p:0,046)* istatistiksel olarak SDLN metastazına etki eden faktörler olarak belirlendi. Çok değişkenli analizlerde ise multifokalite (OR:2,35 (%95 CI=1,00-5,51)), pozitif SLN oranı (OR: 14,674 (%95 CI=3,51-61,22)), lenfovasküler invazyon (OR: 2,90 (%95 CI=0,87-9,66)), SLN kapsül invazyonu (OR:7,83 (%95 CI=3,64-16,80)) SDLN metastazına etkili faktörler olarak görüldü.

MSKCC, Tenon ve Stanford nomogramlarının sonuçlarına göre ROC eğrileri çizildi EAA (eğri altındaki alan) hesaplamaları yapılarak etkinlikleri değerlendirildi. MSKCC nomogramı için EAA:0,713; Tenon nomogramı için EAA:0,671; Stanford nomogramı için EAA:0,534 olarak hesaplandı.

DEÜ formülü için Elde edilen sonuçlarla ROC eğrisi çizilerek EAA hesaplaması yapıldı. Bu formül için EAA:0,814 olarak hesaplandı.

TARTIŞMA

Yapılan değerlendirmede, hastaları sentinel dışı lenf nodu metastazı açısından riski yüksek ve düşük olarak ayırmak adına oluşturulmuş nomogramlardan, MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Kanser Merkezi) nomogramının kullanılabilir olduğu

sonucuna varıldı. Diğer iki nomogramın etkinliğinin yeterli düzeyde olmadığı anlaşıldı.

DEÜ nomogramı için yapılan değerlendirmede bu nomogramın metastaz riski için ayrımı yüksek başarı yüzdesiyle yapabildiği görüldü.

Böylece yayımlanmış olan bu nomogramları kullanmadan önce nomogramlar için etkinlik değerlendirmesi yapılması gerektiği ve metastaz riski değerlendirmesinin mümkün oldukça birden çok nomogram ile yapılması gerektiği sonucuna ulaşıldı.

ABSTRACT

INTRODUCTION

At present sentinel lymph node biopsy (SLNB) has become a standard procedure for staging and selecting the treatment of early stage breast cancer. Although patients who have positive SLNB should undergo to axillary lymph node dissection (ALND), about 40-70% of them have no nonsentinel lymph node (NSLN) metastasis. Therefore many patients undergo to unnecessary axillary dissection. SLNB gains importance because of ALND has some complications like seroma, lymphedema, nerve injury and frozen shoulder. Several institutions have developed nomograms to identify patients with a sufficiently low risk of nonsentinel lymph node metastasis to avoid completion axillary lymph node dissection.

PURPOSE

The aim of the study is to evaluate the available breast nomograms (MSKCC, Stanford, Tenon) to predict non-sentinel lymph node metastasis (NSLNM) and to determine the variables on NSLNM in the SLN positive breast Cancer (BC) patients in the our population.

METHOD

We retrospectively reviewed BC patients who underwent SLN biopsy Between Jul 2008 and Aug 2010 in our hospital. One hundred and seventy SLN biopsy positive patients who had completion axillary lymph node dissection were evaluated. The patients who received neoadjuvant chemotherapy were excluded from the analysis. We described two groups; group one NSLN negative (70 patients), group two NSLN positive (100 patients).

The variables documented included: patient age, pathologic size of the tumor in centimeters, nuclear grade and tumor type, SBR grade, the number of positive SLNs, the number of negative SLNs, the method of detection of SLNs [frozen

section (FS), routine haematoxylin & eosin (HE), serial section haematoxylin & eeosin (SSHE) and immunohistochemistry (IHC)], estrogen receptor status, progesterone receptor status, lymphovascular invasion (LVI), elastosis, invasion of the skin, fascia and the vessels; metastatic tumor size [the largest size of SLN metastasis (macro metastasis, <macrometastasis)], SLN extracapsular extention and multifocality of the tumor.

All variables recorded to the SPSS 15.0 program and analyzed by this program.

The likelihood of having positive NSLNM based on the factors was evaluated by use of chi square test, student t-test and mann whitney u test. Stepwise multiple logistic regression analysis was used to estimate a predictive model for NSLNM. Four factors were found to contribute significantly to the logistic regression model.

After multiple logistic regression analysis of significant parameters, we designed a new formula to predict non-sentinel lymph node metastasis, based on the multivariate analysis.

The areas under (AUC) the receiver operating characteristic curve (ROC) were used to describe the performance of the diagnostic value of MSKCC, Stanford, Tenon nomograms and our new nomogram.

RESULTS

Negative SLN number (*p:0,001)*, SLN extracapsular extention (*p:0,001)* proportion of positive SLN to total SLN (*p:0,001)*, metastasis size of SLN (*p:0,046)*, progesterone receptor status (*p:0,050),* LVI (*p:0,019)*, and multifocality (*p:0,001)* were found statistically significant on NSLNM with univariate analysis. The multivariate analysis was performed on the data with the parameters which were found to be significant in univariate analysis.

After stepwise multiple logistic regression analysis multifocality (OR:2,35 (%95 CI=1,00-5,51)), *)* proportion of positive SLN to total SLN (OR: 14,674 (%95 CI=3,51-61,22)), LVI (OR: 2,90 (%95 CI=0,87-9,66)), SLN extracapsular extention (OR:7,83 (%95 CI=3,64-16,80)) found statistically significant.

AUC results for each nomograms: MSKCC:0,713 / Tenon:0,671 / Stanford:0,534 / DEU:0,814

CONCLUSION

The MSKCC nomogram was good discriminator of NSLN metastasis in SLN positive BC patients for our population. Stanford nomogram and Tenon nomogram were not predict NSLN metastasis as well as MSKCC nomogram.

A newly created formula depending on four factors (Multifocality, LVI, and proportion of positive SLN among total SLN, SLN extracapsular extention) is the best prediction toll for discriminate of NSLN metastasis in SLN positive BC patients for our population.

We recommend that; nomograms must be validated before using it for the population, and more than one validated nomograms may be used together while consulting patients

KISALTMALAR

RM	:	Radikal mastektomi
MRM	:	Modifiye radikal mastektomi
MKC	:	Meme koruyucu cerrahi
ALND	:	Aksiller lenf nodu diseksiyonu
SLN	:	Sentinel lenf nodu
SLNB	:	Sentinel lenf nodu biyopsisi
SDLN	:	Sentinel dışı lenf nodu
MSKCC	:	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
UICC	:	International Union Against Cancer
AJCC	:	American Joint Committe on Cancer
ABD	:	Amerika Birleşik Devletleri
BRCA 1	:	Breast cancer susceptibility gene 1
BRCA 2	:	Breast cancer susceptibility gene 2
DCIS	:	Duktal karsinoma in situ
LCIS	:	Lobuler karsinoma in situ
ÜDK	:	Üst dış kadran
ÜİK	:	Üst iç kadran
ADK	:	Alt dış kadran
AİK	:	Alt iç kadran
RT-PCR	:	Ters transkriptaz/ polimeraz zincir reaksiyonu
H&E	:	Hematoksilen-eosin
IHK	:	İmmünhistokimya
ER	:	Östrojen reseptörü
PR	:	Progesteron reseptörü
USG	:	Ultrasonografi
MR	:	Manyetik rezonans
KT	:	Kemoterapi
RT	:	Radyoterapi
Tc	:	Teknesyum
Au	:	Altın
HT	:	Hormonoterapi
mCi	:	Miliküri

ROC	:	Receiver operating characteristics
EAA	:	Eğri altındaki alan
MF	:	Multifokalite
LVİ	:	Lenfovasküler invazyon
SBR	:	Scarf Bloom Richardson
DEÜ	:	Dokuz Eylül Üniversitesi

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER **1**
I.GİRİŞ VE AMAÇ **2**
II. GENEL BİLGİLER **4**
2.1. Anatomi **4**
2.1.1. Meme anatomisi 4
2.1.2. Aksilla anatomisi 11
2.2. Meme Kanseri **13**
2.2.1. Meme kanseri epidemiyolojisi 13
2.2.2. Meme kanserinde risk faktörleri 13
2.2.3. Meme kanseri histopatolojisi 18
2.2.4. Meme kanseri evrelemesi 19
2.2.5. Histopatolojik grade (G) 24
2.2.6. Rezidüel tümör (R) 25
2.2.7. Prognostik faktörler 26
2.2.8. Meme kanserinde tanı yöntemleri 29
2.2.9. Tedavi 31
2.3. Aksiller Disseksiyon **35**
2.3.1. Aksiller disseksiyon yöntemleri 37
2.3.2. Aksiller disseksiyon komplikasyonları 38
2.4. Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi (SLNB) **40**
2.4.1. Sentinel lenf nodu tanımı ve tarihçesi 40
2.4.2. SLNB'de lenfosintigrafi 41
2.4.3. Sentinel lenf nodu biyopsisinde cerrahi teknik 48
2.5. Sentinel Dışı Lenf Nodu Metastaz Olasılığını Belirleyen Modeller **53**
2.5.1. Memorial Sloan-Kettering Kanser Merkezi (MSKCC) nomogramı 53
2.5.2. Tenon nomogramı 54
2.5.3. Stanford nomogramı 55
2.5.4. Meme Hastalıkları Dernekleri Federasyonu Nomogramı (MF08-01) 56
III. GEREÇ VE YÖNTEM **58**
IV. BULGULAR **60**
V.TARTIŞMA **83**
VI. SONUÇ **92**
VII. KAYNAKLAR **93**

I.GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri günümüzde kadınlarda en sık görülen kanser olarak önemini halen korumaktadır. Meme kanseri hastalarında aksiller lenf nodu tutulumu en önemli prognostik faktör olarak ortaya konmuştur. Aksiller lenf nodu tutulumu durumunda tedavi şekli değişeceği gibi beklenen sağkalım süresi de kısalacaktır. Bu nedenle "aksiller lenf nodu metastazını belirlemek", tümörün salim cerrahi sınırlarla kanser cerrahisi prensipleri içerisinde rezeksiyonundan sonraki en önemli aşama olarak tanımlanmıştır (1). Meme kanseri tedavisiyle ilgili olarak birikimlerin ve teknolojik gelişmelerin ışığında memeye yönelik cerrahi şeklinde değişiklikler olmuştur. Radikal mastektomi (RM) zamanla yerini modifiye radikal (MRM) tekniklere, ardından da meme koruyucu cerrahi (MKC) olarak tanımlanan daha az invaziv tedavilere bırakmıştır.

Tanı ve tarama yöntemlerindeki gelişmeler doğrultusunda olguların erken evrelerde yakalanıyor olmasıyla meme kanseri cerrahisinde daha az invaziv yöntemler sıklıkla uygulanır olmuştur. Öte yandan meme kanserlerinde birincil lenfatik drenajın olduğu aksiller lenf nodlarının cerrahi tedavisinde daha az gelişme sağlanmıştır. Meme kanseri olgularında aksiller lenf nodu disseksiyonu (ALND) ameliyatların vazgeçilmez parçasıyken yirminci yüzyılın sonlarında, daha önce penil kanser olgularında tanımlanan ve ardından malign melanom hastalarında uygulanmaya başlanmış olan sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) kavramı meme kanseri olguları için tartışılmaya başlanmıştır. Sentinel lenf nodu biyopsisi meme kanseri hastalarında aksiller lenf nodlarının durumunun saptanması, dolayısıyla tedavi planının yapılabilmesi amacıyla 21. yüzyılın başlarından itibaren birçok merkezde günlük uygulamada kullanılır hale gelmiştir.

Meme kanseri cerrahisinde radikal girişimlerin, yerini daha az radikal ameliyatlara, özellikle de meme koruyucu cerrahi girişimlere bırakmasıyla meme kanseri nedeniyle tedavi gören hastaların psikososyal yönden görecekleri hasar azaltılmıştır. Benzer şekilde aksiller lenf nodlarına yönelik cerrahinin de daha az girişimsel hale getirilmesi, özellikle aksiller lenf nodu disseksiyonuna bağlı olarak ortaya çıkan; hareket kısıtlılığı, ağrı, lenfödem vb. gibi yan etkilerin daha az görülmesini sağlamıştır. Böylece hastaların hayat kalitesinin arttırılması açısından olumlu yönde gelişme elde edilmiştir.

Bir taraftan bu gelişmeler olurken diğer yandan da toplumun meme kanseri konusunda bilinçlendirilmesi ve tarama programlarının oluşturulması ve merkezlerin tarama programlarını günlük uygulamanın bir parçası şeklinde planlaması ile meme kanserlerinin daha da erken evrelerde tanı alması sağlanmıştır. Kanserin doğası gereği erken evre olguların aksiller lenf nodlarına metastazı daha az sıklıkla olmaktadır. Aradan geçen yaklaşık 10 senelik zaman sürecinde kazanılan tecrübelerin ışığında "sentinel lenf nodu metastazı" olup da geride kalan aksiller lenf nodlarına metastazı olmayan erken evre meme kanserli olguların durumu tartışma konusu olmuştur. Amaç bu hasta grubunu önceden belirleyerek metastazın olmadığı aksiller lenf nodlarının disseke edilmesinin önlenmesi ve gelişebilecek morbiditenin azaltılması olmuştur.

Doğru ve etkin tedavinin daha az girişimsel yöntemlerle sağlanabilmesi düşüncesi, bilim insanlarını, sentinel lenf nodu metastazı olan hastalarda, arda kalan aksiller lenf nodlarının metastatik olma riskini öngörmeye ve bu amaçla skorlama sistemleri oluşturmaya yönlendirmiştir. Bu amaçla Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) tarafından 2003 yılında ilk nomogram tanımlanmıştır. Bunu Stanford University, Cambridge University ve Tenon Hospital skorlama sistemleri takip etmiştir.

Biz bu çalışmamızda Temmuz 2008 – Ağustos 2010 arasında meme kanseri nedeniyle tedavileri yapılmış olan olguları geriye dönük olarak inceleyerek, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) nomogramının, Stanford University ve Tenon Hospital skorlama sistemlerinin bizim olgularımızdaki güvenirliğini saptamayı ve Dokuz Eylül Üniversitesi deneyimleri ışığında olası metastaz riskinin belirlenebilmesi için değerli olabilecek verileri ortaya koymayı planladık. İkincil hedef olarak üniversitemiz verileri ile ileriye dönük olarak doğrulanmak üzere yeni bir risk belirleme sistemi oluşturmayı amaçladık. Bu sayede oluşturulacak geniş kapsamlı skorlama sistemlerine katkı sağlamayı planladık.

II. GENEL BİLGİLER

2.1. Anatomi

2.1.1. Meme anatomisi

Meme embriyonel hayatın 5-6. haftalarında, kalınlaşmış ektodermin ventral yüzde oluşturduğu iki meme hattı (süt çizgisi) üzerinde, gövdenin her iki yanında oluşmaya başlar. Doğumda erkek ve kızlarda memeler benzerdir; sadece majör kanalların varlığı gösterilebilir. Kızlarda pubertede over kaynaklı östrojen ve progesterona yanıt olarak epitelyal ve bağ doku proliferasyonu olur. Memenin gelişimini tamamlaması gebelik ile olur.

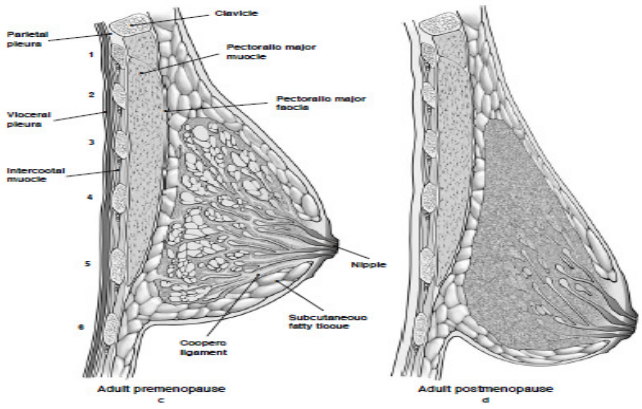
Meme bezi yapı ve gelişim açısından deriye bağlı tubuloalveolar yapıda apokrin bir bezdir. Meme, meme başından başlayarak ışınsal tarzda yerleşmiş15-20 lobdan oluşur. Her lob ayrı bir kanalla meme başına açılır.

Her lob 20-40 lobülüsten, her bir lobülüs de 10-100 asinüsten oluşur. Asinüsler birleşerek terminal duktus denen bir kanala açılır. Terminal duktusun başlangıç bölümü ve buna açılan asinüsler birlikte memenin en küçük işlevsel birimi olan "terminal duktal lobüler üniteyi" oluşturur. Terminal duktuslar birleşerek subsegmental duktusu, birkaç subsegmental duktus da laktifer (segmental) duktusu oluşturur. Laktifer duktus meme başına girdiği yerde genişler ve bu bölüme laktifer sinüs denir. Laktifer sinüsler de ampulla ile meme başından dışarı açılırlar (Şekil 1,2).

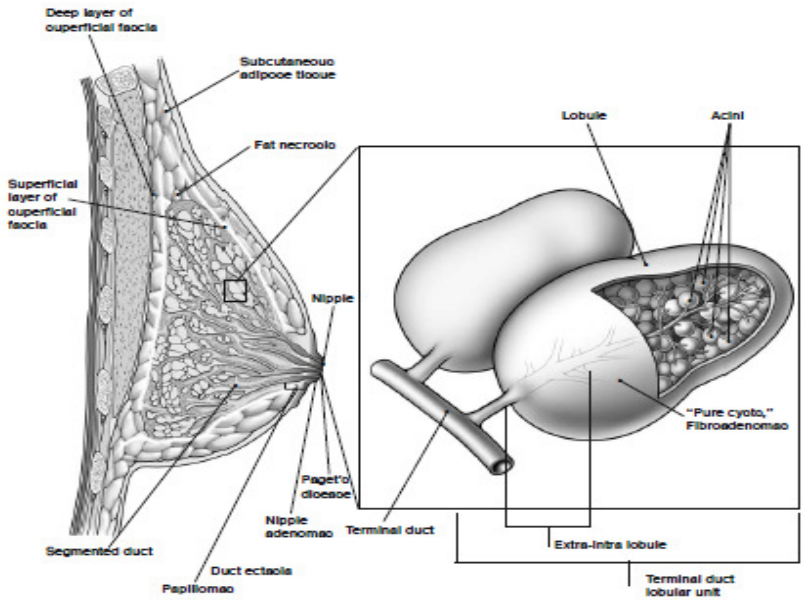
Erişkin bir kadında meme dokusu göğüs ön duvarında, yüzeysel fasyanın yüzeysel ve derin tabakaları arasında yer alır. Erişkin kadın memesi üstte, ikinci kosta ya da üçüncü kostanın üst sınırından başlar. Altta, altıncı kosta hizasında biter. Medial sınırı sternumun kenarında, lateral sınırı orta veya ön aksiller hattadır. Meme üst dış ucunda, m. pektoralis majör kasının alt kenarı boyunca koltuk altına doğru uzanır (Spence'in aksiller kuyruğu). Bu uzantı bazen ele gelen, hatta gözle görülebilen bir kitle oluşturabilir. Meme dokusunun ana kitlesi genellikle üst yarıda ve daha çok dış kadranda yerleşmiştir. Bu nedenle memeye ait lezyonlar daha sık üst dış kadranda görülür.

Derin planda, memenin yaklaşık dörtte üçü m.pectoralis majör üzerinde bulunur. Dışta m. serratus anteriorun, altta kısmen m. serratus anterior ve eksternal oblik kasın, içte de rektus kılıfının üst kısmını örter.

Meme dokusunu septalara ayıran, meme parankimini saran, cilt ile yüzeysel fasyanın yüzeysel tabakası arasında uzanan ve yönleri cilde dik olan Cooper ligamentleri; memenin asıcı fibröz bağlarıdır. Cooper ligamentlerinin malign tümörlerle infiltre olması sonucu, ya da herhangi bir nedenle gelişen fibrozis nedeniyle kısalması, deride karakteristik içeri çekilmeye neden olur. Kanserin sekonder işaretlerinden olan ciltte retraksiyonun nedeni budur (Şekil 1,2).



Şekil 1. Meme anatomisi



Şekil 2. Meme lobüler anatomi

Memenin kan dolaşımı;

Memenin arterleri;

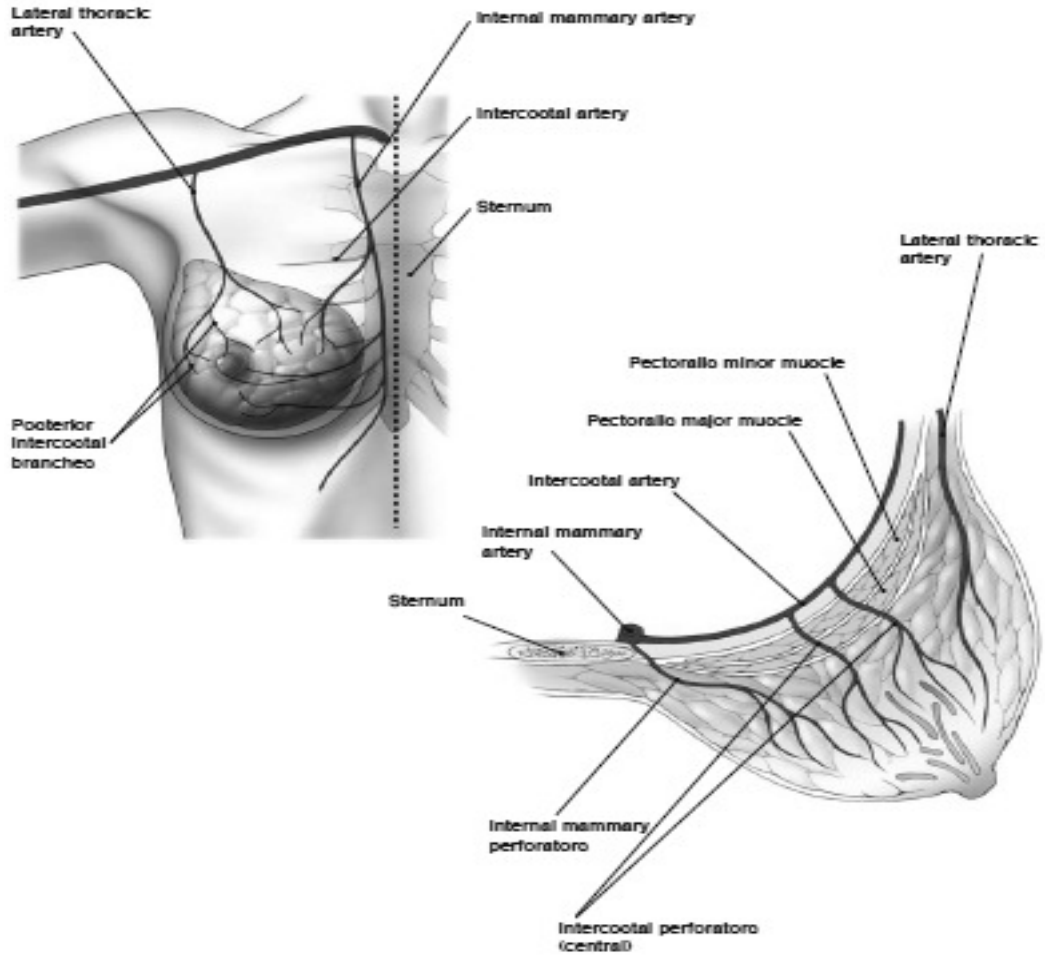
1. İnternal mamarian arterin iki, üç ve dördüncü anterior perforan dalları göğüs duvarını sternumun kenarından delerek memenin medialini ve orta kısımlarını besler. Bunlar memenin en büyük damarlarıdır. Laktasyon sırasında büyük oranda genişlerler.

2. Torasik aortadan çıkan iki, üç, dört ve beşinci posterior interkostal arterlerin perforan dalları göğüs kafesi yanında kasları deldikten sonra ikiye ayrılırlar. Ön dallar meme derisini ve parankiminin lateralini beslerken, arka dallar da kaslara gider.

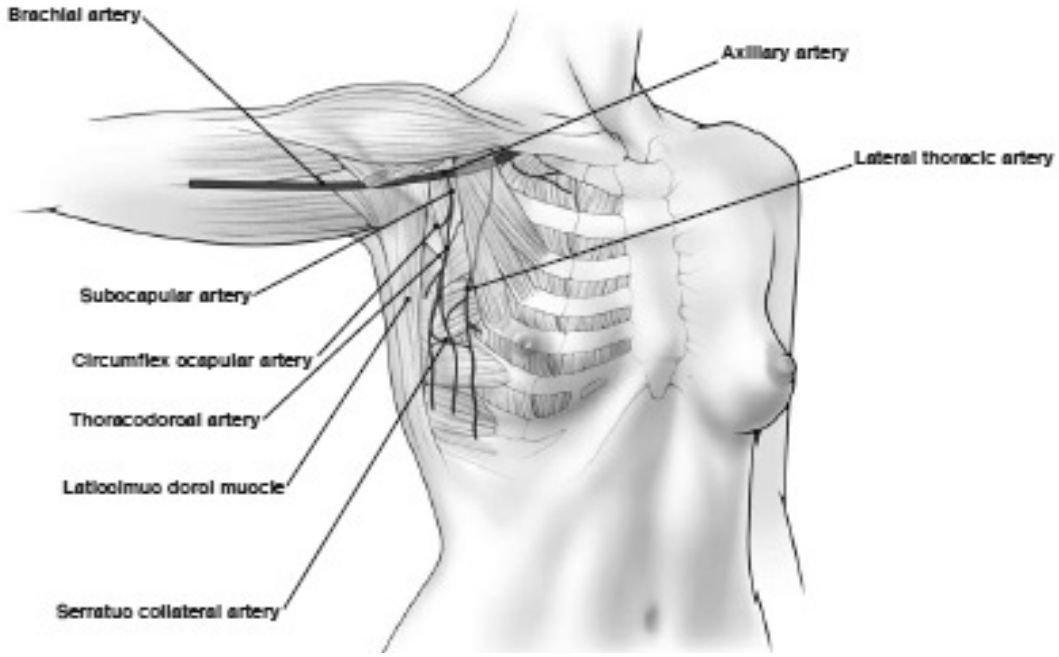
3. Aksiller arterin dalları daha çok üst dış kadranı ve memenin kuyruğunu besler. Baslıca dört adet dal vardır. Lateral torasik arter, süperior torasik arter, torakoakromial arterin pektoral dalı, subskapular arter.

Memenin yaklaşık %60'ını internal mamarian arterin perforan dalları, %30'unu da lateral torasik arter besler. Ancak tüm arterler arasında yaygın anastomozlar vardır (Şekil 3).

A.



B.



Şekil 3 A-B. Memenin kanlanması

Memenin venleri;

Memenin venöz akımı genel olarak aksillaya doğrudur. Meme başı çevresinde venler bir anastomoz çemberi ‘’circulus venosus’’ oluştururlar. Memenin ve göğüs duvarının venöz kanını taşıyan baslıca üç grup ven vardır;

1. İnternal torasik venin perforan dalları
2. Aksiller vene dökülen dallar
3. Posterior interkostal venlerin perforan dalları (Bunlar arkada vertebral ven pleksusuna, santralde ise azygos venine açılırlar).

Memenin lenfatik anatomisi:

Merkezi sinir sistemi, kıkırdak, timus, diş, tırnak, kıl, epidermis, plasenta, kemik ve kemik iliği dışında vücudun diğer doku ve organlarında bulunan lenfatik sistem, kan kapillerlerine paralel olarak görülen lenf kanalları ve lenf nodlarından oluşmaktadır. Lenfatik sistem venüller tarafından reabsorbe edilemeyen protein, eritrositler ve mikroorganizmaların dokulardan drenajı ile görevlidir.

Genellikle kan kapillerlerine veya küçük venüllere yakın olarak yerleşen başlangıç lenfatiklerinin çapları, 10-50 μm arasında değişmektedir. İnterstisyel alanda kör uçlu lenfatikler halinde başlayan başlangıç lenfatikleri, dış duvarında bulunan flamentlerle doku aralığına bağlanarak, lümenin sürekli açık kalmasını sağlamaktadır. Bu flamentlerin kasılması sonucunda porlar açılmakta, doku aralığı sıvısı lümene geçmektedir. Bu lenfatiklerin iç duvarını, tek sıra, yassı endotel hücreler oluşturmaktadır. Dış katmanında ise devamlılığı olmayan bazal membran bulunmaktadır. Endotel hücrelerinin çapı, perinükleer alanda 2-4 μm, uçlarda ise 0,1 μm kadardır. Endotel hücreleri arasında bulunan 10-25 nm genişliğindeki porlar, doku aralığı sıvı basıncının artmasıyla açılarak, plazma proteinlerinin ve partiküllerin lümene geçmesine izin vermektedir. Endotel hücreleri oblik olarak üst üste gelerek bir kapak görevi görmektedir. Bu kapaklar, lenf sıvısının lümene geçişine izin verirken, intraluminal basınç artışında kapanarak, lenf sıvısının lümen dışına

çıkmasını engellemektedir. Ayrıca endotel hücreleri, pinositoz yoluyla 30 nm den daha büyük partiküllerin, lümene geçmesinde rol oynamaktadır (2, 3).

Lenfatik damarlar, anatomik yerleşimlerine göre 'yüzeysel ve derin lenfatikler' şeklinde isimlendirilmektedir. 'Yüzeysel' damarlar, deri veya kaviter organların epitel tabakasının hemen altında, yüzeysel fasya içinde, kapiller ağ olarak başlar. Buradan geniş damarlar oluşturarak daha derindeki lenfatiklerle birleşirler. Derin fasya içinde uzanan, duvar yapılarında kas ve bağ dokusuna sahip olan 'derin' lenf damarları ise yüzeysel lenfatiklere oranla daha kalındır ve intimal kıvrımların oluşturduğu kapaklara sahiptir. Lenf damarlarında bulunan kapaklar, lenf akımının tek yönlü olmasından sorumludur (4)

Lenfatik sistemde sıvı, ortalama 120 ml/saat hızında hareket eder. İnsan vücudunda 24 saatlik lenf akımı, 2-4 litre arasındadır. Akım hızı, iskelet kaslarının hareketlerine, inspirasyon sırasında oluşan negatif intratorasik basınca, lenfatik akımın sonlandığı venlerdeki akım hızına ve büyük lenfatiklerin duvar kasılmasına bağlıdır(4,5).

Bir tarafı hafif basık, küçük fasülye şeklindeki lenf nodları, lenfatik sistem boyunca belirli aralıklarla yerleşmiştir. Bu yerleşim alanları, 'bölgesel lenf nodu' olarak adlandırılmaktadır. Bölgesel lenf gruplarındaki lenf nodları birbirleriyle bağlantılıdır. Vücutta ortalama 800 civarında bulunan lenf nodlarının boyutu, birkaç milimetreden 1 santimetreye kadar değişebilmektedir. Lenf nodunun dış kesimi korteks, iç kesimi ise medulla olarak adlandırılır. Korteks, hilusta izlenmemektedir. Lenf nodu, en dışta fibröz bir kapsül ile çevrilidir. Kapsülün hemen altında bulunan sinüsler, germinal merkezleri çevrelemektedir. Germinal merkezlerde çok sayıda fagositer hücre bulunmaktadır. Germinal merkezler "teknesyum 99m" ile işaretlenmiş sülfür kolloid gibi protein kolloidleri tutar, ancak vital boyalar burada tutulmazlar.

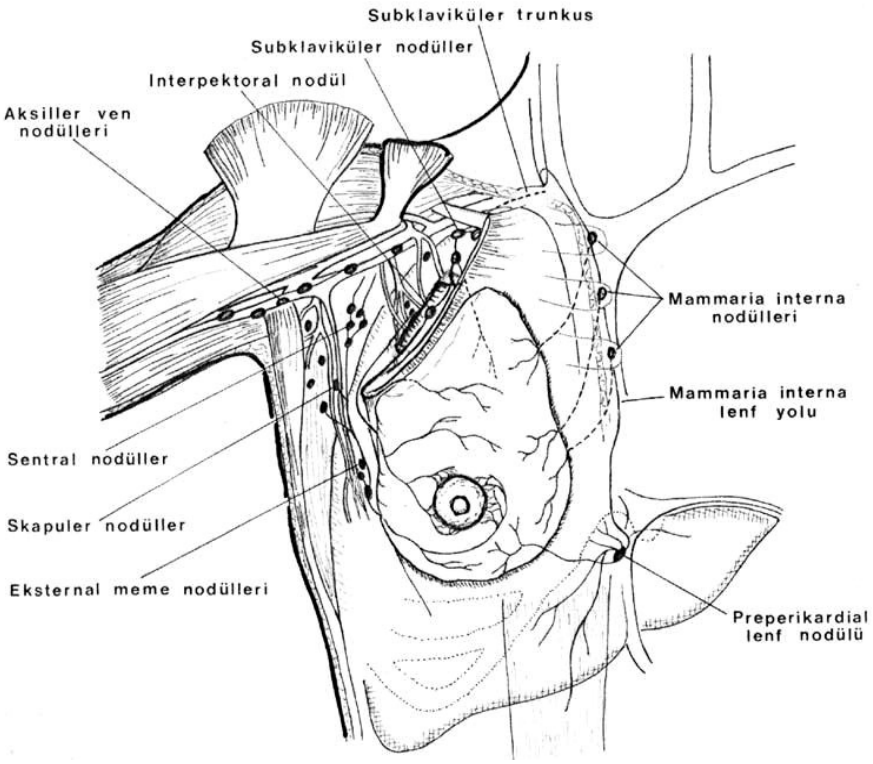
Afferent lenfatikler aracılığıyla lenf nodunun konveks yüzeyine gelen lenf sıvısı, buradan sinüslere dökülüp, korteksi ve medullayı geçerek hilustaki efferent lenfatiklere ulaşır. Böylece lenf sıvısı, ana kanalllara ulaşmadan önce bir dizi lenf nodundan geçmektedir. Lenf sıvısı için bir filtre görevi gören lenf nodları, tümör hücreleri de dahil her türlü yabancı partikülü ve bakteriyi tutarak, immün sistemin önemli bir parçasını oluşturmaktadır. Ancak bazen lenf sıvısı, lenf nodu içinden veya üzerinden geçerek, doğrudan hilusa ulaşabilir. Bu durum, ilk lenf nodu yerine bir sonraki lenf nodunda konaklayabilen skip metastazı açıklayabilir.

Bir deri eki olmasından dolayı memenin lenfatik akımı, yüzeyini örten derinin lenfatikleri ile büyük oranda paralellik gösterir. Meme lenfatik sistemi 'yüzeysel' ve 'derin' olmak üzere iki grupta incelenmektedir. Meme derisinin hemen altında bulunan yüzeysel lenfatikler, vücudun diğer bölgelerindeki yüzeysel lenfatik drenajına benzer özellikler göstermektedir.

Yüzeysel lenfatikler, 'papiller pleksus' ve 'subdermal pleksus' olarak adlandırılan iki grup lenf ağından oluşmaktadır. Papiller pleksus ince duvarlı, kapak içermeyen ve akımın her yöne doğru olduğu başlangıç lenfatiklerinden oluşur. Bu lenfatikler daha sonra, geniş damarlara sahip subdermal pleksus ile birleşir. Meme lobüllerinin çevresinde yoğun şekilde bulunan periduktal pleksus, areola altında toplanarak, subdermal lenfatik ağının bir parçası kabul edilen Sappey'in subareolar pleksusunu oluşturur. Memenin yüzeysel lenfatik pleksusları, birbirleri ile yakın ilişki içindedir. Subdermal alanda, lenfatik kanallar arasında mesafe 1 mm'ye kadar inerken; laktasyonun olmadığı durumlarda, lobüllerin çevresinde bu mesafe 8 mm'ye kadar çıkmaktadır.

Memenin derin lenfatikleri, lobüllerin çevresindeki gevşek bağ dokusunda, periduktal alanda başlar ve derin fasya boyunca derin lenfatik kollektörleri oluşturur. Yüzeysel ve derin fasya arasında yer alan fibröz bantlar boyunca uzanan lenfatikler, memenin derin ve yüzeysel lenfatik pleksuslarını birbirine bağlamaktadır.

Meme lenfatiklerinin akım yönü ve döküldüğü lenf nodları ile ilgili olarak E.Vendrell - Torne'nin, 200 sağlıklı denek üzerinde, memenin kadranlarına, intraparankimal ve subareolar enjeksiyon yoluyla Au198 uygulayarak yaptığı araştırma, bu konuda yapılan en kapsamlı çalışmalardan biridir. Bu çalışmanın sonucuna göre; memenin herhangi bir kadranına veya subareolar bölgeye yapılan enjeksiyonların çoğunlukla gideceği yer aksilladır, ikinci sıklıkla gideceği yer ise internal mamarian lenf nodlarıdır. İnternal mamarian lenf nodları, en çok alt iç kadrana yapılan enjeksiyonda; en az ise subareolar enjeksiyonda izlenmiştir. Lenfatik akımın üçüncü en sıklıkla yöneldiği alan, supraklaviküler lenf nodlarıdır. Supraklaviküler lenf nodları, en sık üst iç kadrana yapılan enjeksiyonda izlenirken, subareolar enjeksiyonda ise lenfatik akım izlenmemiştir (şekil 4), (6).



Şekil 4. Meme lenfatik anatomisi

2.1.2. Aksilla anatomisi

Aksiller lenf nodu sistemi, çoğu mikroskopik 30-50 adet lenf nodundan oluşmaktadır (7,8). Bu nodüller anatomik olarak beş alt grupta toplanmıştır:

1. Lateral (Brakiyal) Nod Grubu: Aksiller venin posteromedialinde bulunan bu grup, birkaç lenf nodundan oluşmaktadır. Üst ekstremiteden gelen lenf akımının, apikal lenf nodlarına dökülmesinde rol oynar.
2. Anterior (Pektoral) Nod Grubu: Pektoralis majör kasının inferior sınırında bulunan bu lenf grubu, memenin sentrilateral kısmının lenfini toplar.
3. Posterior (Subskapular) Nod Grubu: Aksillanın posterior duvarında bulunan bu grup, boynun inferoposterior bölgesinin lenfini toplar.
4. Santral Nod Grubu: Bu lenf grubu, aksiller yağ yatağında 3 ya da 4 adet büyük lenf nodu şeklinde bulunur. Bir önceki lenf gruplarından lenfi alarak, efferent lenfatikleri yoluyla apikal nodlara dökülür.

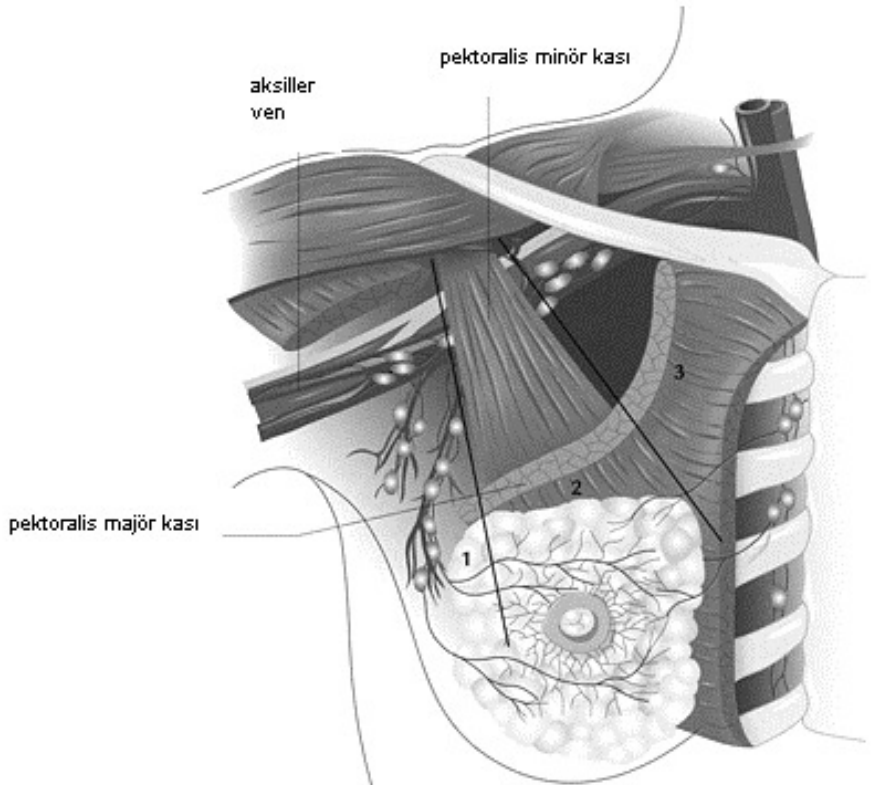
5. Apikal (Terminal) Nod Grubu: Aksillanın apeksinde bulunan bu lenf grubu, pektoralis majör kasının posterioru ve kısmen de kasın süperiorunda yerleşmiştir. Yukarıda bahsedilen lenf gruplarından gelen lenfatik akımı toplar.

Meme kanseri, aksiller lenf grupları arasında çoğunlukla belirli bir sıra takip etmektedir. Bu nedenle, aksiller lenf nodları, cerrahi uygulamalara kolaylık sağlamak amacıyla, pektoralis minör kasının neresinde bulunduğuna göre sınıflandırılmaktadır:

1. Düzey I lenf nodları: Pektoralis minör kasının lateral kenarında bulunan lenf nodları (brakiyal, pektoral, subskapular).

2. Düzey II lenf nodları: Pektoralis minör kasının arkasında bulunan lenf nodları (santral, apikal).

3. Düzey III lenf nodları: Pektoralis minör kasının medial kenarında bulunan lenf nodları (medialdeki apikal) (Şekil 5).



Şekil 5. Aksiller lenf grupları

2.2. Meme Kanseri

2.2.1. Meme kanseri epidemiyolojisi

Meme kanseri, kadınlar arasında en sık görülen kanser tipidir ve kadın kanserlerinin %28'ini, kansere bağlı ölümlerinin ise yaklaşık % 14'ünü oluşturur. 1975'ten 2007' ye kadar yapılan istatistikler, invaziv meme kanserine yakalanma olasılığının 1/13 ten 1/8 e kadar arttığını göstermektedir. Yaşla birlikte meme kanseri insidansı ve kansere bağlı ölüm oranı artmaktadır. Çok nadir olmakla beraber erkeklerde de görülebilir. Meme kanserinin erkek kadın görülme oranı 1/100-125 dir.

Meme kanseri dünya çapında bir epidemiyolojik problemdir. Mortalite oranları en fazla 27,7/100.000 ile İngiltere ve Galler'den verilmektedir. ABD'de 22,0/100.000 ve en düşük mortalite oranları 2,6/100.000 ile Güney Kore'den bildirilmektedir. Endüstriyel ülkelerde yaşayan kadınlarda gelişmemiş ülkelerde yaşayan kadınlara oranla meme kanseri daha fazla görülmektedir (9).

Meme kanseri Japon kadınlarda az görülmektedir. Japonya'dan ABD'ye göç eden ve yerleşen Japon kadınların burada doğan ikinci kuşak kızlarında meme kanseri görülme oranı ABD'ye Avrupa'dan göç etmiş olan kadınlardaki orana hemen hemen eşit olmaktadır. Bu Japonya'daki Japon kadınlarında meme kanserinin az görülmesinin sadece bir ırk etkenine bağlı olamayacağını göstermektedir (10).

2.2.2. Meme kanserinde risk faktörleri

Coğrafi etkiler:

Meme kanseri insidansı dünyanın çeşitli ülkelerinde farklıdır. ABD'de, Japonya ve Tayvan'a göre beş kat daha sıktır. Eskimolar'da ise hemen hemen hiç rastlanmamaktadır. ABD'de de etnik gruplar arasında farklar vardır. ABD'nin beyaz ve zenci popülasyonlarında insidans en yüksektir. Bu farkların sadece genetik olmadığı, göçmenlerde meme kanserinin insidansının da değişmesinden anlaşılabilir. ABD'ye göç eden Japon kadınlarında meme kanseri insidansı kendi yaşamları

süresince pek değişmez; ama kendilerinden sonraki kuşaklarda insidans giderek artar ve beyaz Amerikan kadınlarındaki insidansa ulaşır (10).

Genetik yatkınlık:

Genetik predispozisyon mutlaka etkilidir. Meme kanserinin büyük çoğunluğu sporadik vakalar olmasına rağmen yaklaşık %5-10 oranında kalıtsal nedenli ailesel meme kanseri ortaya çıkmaktadır. Kalıtsal meme kanserinde nadir gözlenen yüksek penetransa sahip meme kanserine yatkınlık genleri olarak "Breast cancer susceptibility gene 1" (BRCA- 1) ve "Breast cancer susceptibility gene 2" (BRCA-2) genleri bulunmuştur (11,12).

Meme kanserindeki herediteyi 2 ayrı grupta incelemek uygundur:

1-Herediter meme kanseri

2- Familyal meme kanseri

Herediter meme kanserinde şüpheli gen otozomal dominant olarak intikal etmektedir. Bu genetik tip, meme kanserlerinin sadece %5-10'uyla ilgilidir. Bu tipte etkilenmeyen erkeklerdeki bu şüpheli gen kızlarına geçmektedir. Herediter meme kanseri daha genç yaşlarda (40-45) ortaya çıkmakta ve bilateral olma riski yüksek bulunmaktadır. Örneğin ilk meme kanseri çıkışından 20 yı1 sonra diğer memede kanser görülme oranı %46'ya ulaşmaktadır. Genellikle meme kanserlerinin %10-15'i aile öyküsüyle ilgilidir, bunların da küçük bir kısmında, dominant geçen meme kanserine eğilim genleri söz konusudur. Kalıtımla geçen hastalıkların birçoğu gibi meme kanserinin genetik tipleri de hastalığın daha erken yaşta ortaya çıkması, bilateral oluşu ve yüksek bir penetrasyon ile karakterizedir (11).

Bazı herediter sendromlarda (Meme-Over Kanseri Sendromu, Li-Fraumeni Sendromu, Cowden Senromu, Muir Torre Sendromu) meme kanseri görülme sıklığı artmaktadır (12,13).

Familyal meme kanserinde ise bahsi geçen gen geçişi olmayıp kişinin iki veya daha fazla sayıdaki birinci derece yakınında meme kanseri bulunması söz konusudur. Bu formda meme kanserinin hayat boyu görülme riski normal popülasyona oranla 3 misli daha fazladır (11,12).

BRCA-1, meme ve over kanserlerine eğilimi çok arttıran spesifik bir gendir, 1995'te izole edilmiştir. Herediter olarak geçen meme kanserlerinin önemli bir kısmından sorumlu bu gen kromozom 17q12-21'de lokalize edilmiştir. Mutasyona uğrayan bu tümör süpresör gen otozomal dominant biçimde geçer. 300 kadından biri bu geni taşır. Tüm yaş gruplarını ele alırsak bu mutant gen meme kanserlerinin %4'ü ile ilgilidir. Fakat 40 yaşın altındakilerde ortaya çıkan meme kanserlerinin %25'iyle ilgilidir. BRCA-1 genini taşıyanların 50 yaşına gelinceye kadar meme ve/veya over kanserine yakalanma olasılığı %60, 70 yaşına gelinceye kadar %85'tir. Son yıllarda meme kanserine eğilim genlerinden olan BRCA-2, 13. kromozomda lokalize edilmiştir. BRCA-2'deki mutasyonların, BRCA-1 ile ilgili olmayan herediter meme kanserlerinin %70'inden sorumlu olduğu ve erkek meme kanserinde de risk artışı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (14).

İleri yaş:

Meme kanseri 20 yaş altında seyrektir, fakat menopoza doğru sürekli bir artış, ardından daha yavaş bir artış gözlenmektedir. ABD'de meme kanserlerinin %95'i 40 yaşın üzerindeki kadınlarda görülür. Yaş ve kanser arasındaki ilişkinin önemi genellikle kabul edilmekte ise de, memede fizyolojik yaşlanma süreci ile meme kanseri riski arasındaki ilişki iyi incelenmemiştir. Memede cereyan eden involüsyonun hızı ve derecesi meme kanseri riski bakımından önemli olabilir. Memede yaşlanma süreci çeşitli hormonların etkisindedir. Bu nedenle memede yaşlanma süreci öteki dokulardaki gibi olmayabilir (15).

Obezite:

Artan risk yağ depolarındaki östrojen sentezine bağlanmaktadır (16).

Cinsel olgunluk süresi:

Erken menarj ve geç menopozda risk artar. 13 yaşından önce adet görmeye başlayan bir kadında meme kanseri rölatif riski, daha sonra adet görmeye başlayan kadınlarınkinin iki katıdır. Doğal olarak menopoza 55 yaşından sonra giren kadınlarda riskin, 44 yaşından önce menopoza girenlerinkinin iki katı olduğu bildirilmiştir. Kadının ilk doğumu yaptığı yaş da önemlidir. İlk doğumu 19 yaşın altında yapan kadın için meme kanseri riski, hiç doğurmayan kadının %50'si kadardır (17).

Endojen östrojen fazlalığının da anlamlı bir rol oynadığı düşünülmektedir, daha önce belirttiğimiz risk faktörlerinin çoğu; yaşamın cinsel olgunluk döneminin uzun sürmesi, nulliparite ve ilk doğum yaşının geç olması, menstrüasyon siklusu sırasındaki östrojen yükselmelerine aşırı maruz kalmaya bağlıdır. Östrojenlerin nasıl rol oynadığı konusunda bazı kanıtlar vardır. Normal meme epitelinde östrojen ve progesteron reseptörlerinin bulunduğu bilinmektedir. Progesteron reseptörleri östrojen bağlayan reseptörlerin düzeyi ile kontrol edilmektedir. Östrojen reseptör-hormon kompleksi nükleusa taşınabilir ve burada hormonlar, hücre bölünmesiyle, progesteron reseptörünün sentezini sağlayan genleri harekete geçirirler. Bazı meme kanserlerinde steroid reseptörleri tanımlanmıştır, bu da dengesiz östrojenik uyarıların karsinojenik süreçte promotor rolü oynayabileceği şeklinde akla yatkın bir mekanizmayı düşündürmektedir (18).

Alkol:

Çeşitli çalışmalardan alınan sonuçlara göre günlük alkol alım miktarının artışı ile rölatif riskin de arttığını görülebilmektedir. 30 yaşından önce alkol almanın, bir kadının meme kanserine yakalanması riski bakımından daha sonraki yaşlarda alkol kullanmaktan daha önemli olduğu ileri sürülmüştür (19).

Sigara:

Diğer kanser türlerinde de olduğu gibi sigara dumanındaki çeşitli karsinojenlere maruziyet sonucu artmış risk söz konusudur.

Dışarıdan östrojen verilmesi:

Meme kanseri aile öyküsü olanlarda östrojen replasman tedavisi risk artışına neden olabilmektedir.

Kanser dışı meme hastalığı:

Atipik epitelyal hiperplazi ile birlikte olan fibrokistik değişikliklerde risk 4,4 kat artar. Selüler proliferasyon bulunan kadınlar için riskin orta derecede (1,6 kat) artmış olduğu kabul edilmektedir. Nonproliferatif lezyonlarda, meme kanseri riski genel popülasyondaki kadınlarınkinden fazla değildir. Meme kanseri aile öyküsü olan bir kadında 8 kat, proliferatif patern atipik hiperplazi ile birlikte ise riskin dramatik bir biçimde 9 kat arttığı bildirilmiştir (20,21).

Daha önce meme kanseri geçirmiş olmak:

İnvaziv kanser nedeni ile mastektomi yapıldıktan sonra diğer meme izlenirken, bu memede de bir kanser ortaya çıkma riski her yıl için %0,5-1'dir. Bir in situ duktal ya da lobüler kanser tanısından sonra da böyle bir meme kanserinin ortaya çıkması riski vardır (22).

Radyasyon:

Kadın memesinin iyonize radyasyon etkisine kanser oluşumu bakımından duyarlılığı, atom bombasından sonra sağ kalan Japonların ve tüberküloz ya da skolyoz tedavisi için ya da selim hastalıklar için radyoterapi uygulanan kadınların

incelenmesi ile gösterilmiştir. Toraks duvarına yüksek dozda iyonize radyasyon uygulanmış meme kanseri riskini artırır. Ancak, mammografiden korkulmaz, mammografi sadece 200-400 milirad radyoaktivite taşımaktadır ve teknolojik gelişmeler sayesinde dijital mammografi cihazları ile radyoaktivite düzeyi daha da düşürülmüştür (23,24).

2.2.3. Meme kanseri histopatolojisi

Kanser, bazal membranı aşma ya da aşmama durumuna göre 'in situ' veya 'invaziv' olarak değerlendirilir. Broder'ın tanımladığı şekliyle:

İn-situ karsinom;

Kanser hücrelerinin çevre dokulara invazyon yapmaması ve kendi doğal duktusunda veya alveolünde sınırlı kalmasıdır. İn-situ karsinom, duktal veya lobüler orijinli olabilmektedir. Multisentrik (diğer kadranlarda) multifokal (aynı kadranda) veya bilateral meme dokusunda görülebilir (25,26).

İnvaziv karsinom;

Tümör hücrelerinin bazal membranı aşarak çevre dokulara yayılmasıdır. Duktal veya lobüler orijinli olabilir. İnvaziv duktal karsinom, en sık görülen ve en kötü prognoza sahip olan histopatolojik tiptir. Fibröz üretimi nedeniyle katı yapıdadır. Genellikle 50-60 yaş arasında, perimenopozal dönemde, sınırları net olarak ayırt edilemeyen soliter bir kitle olarak izlenir (25,26).

Meme kanserlerinde klasik olarak kitle sert, zor hareket ettirilebilen, elastik olmayan kolayca kesilebilen bir yapıdadır. Kitleye iştirak eden epitelyal ve konnektif doku miktarına göre tümörün kıvamı değişir. Tümör konnektif dokudan zenginse "skirö" karsinomdan söz edilir. Diğer makroskobik görünümler arasında "kolloid, medüller" tümörler vardır. Histolojik karakterlerine göre "adenokarsinom, papiller, sarkom", histogenezine göre "duktal, lobüler, asiner" olarak ayrılır.

Tablo 1. İnvaziv meme tümörlerinin histopatolojik sınıflaması

1.Duktal karsinom	
a.Adenokarsinom	%80
b.Medüller	%4
c.Müsinöz (kolloid)	%2
d.Papiller	%2
e.Tübüler	%2
2.Lobüler karsinom	%10
3.Meme başının Paget karsinomu	
4.Nadir tip	
a.Adenoid kistik	
b.Skuamöz	
c.Apokrin	

Tablo 2. Meme kanserinde tümör lokalizasyonları

Tümör yerleşimi	Yüzde %
Üst dış kadran	50
Santral bölüm	20
Alt dış kadran	10
Üst iç kadran	10
Alt iç kadran	10

2.2.4. Meme kanseri evrelemesi

Kanserlerde evrelemenin amaçları arasında tedaviyi yönlendirmek, tedavi etkinliğini karşılaştırmak, hastalığın seyri ve prognozu ile ilgili çıkarımda bulunabilmek önceliklidir. Klinik evreleme; "derinin, meme dokusunun ve bölgesel lenf nodlarının" fiziki muayenesini içermektedir. Ancak bu veriler yetersiz olduğundan, evreleme için; "mammografi, akciğer grafisi, bilgisayarlı tomografi, ultrasonografi, intraoperatif bulgular, primer tümörün ve aksiller lenf nodlarının patolojik incelemesi" de gerekmektedir.

TNM, meme kanseri sınıflamasında ve evrelemesinde en sık kullanılan sistemdir. Bu sınıflama UICC (International Union Against Cancer) ve AJCC

(American Joint Committe on Cancer) tarafından benimsenmektedir. Bu sistemde, primer tümör 'T', lenf nodu 'N' ve metastaz 'M' harfi ile temsil edilmektedir. AJCC'nin 2003 değerlendirmesine göre meme kanseri evrelemesi;(27)

Primer Tümör (T):

Patolojik ve klinik sınıflamalarda primer tümörün tanımlanması aynıdır. Tümör boyutu ölçümü eğer fizik muayene ile yapıldıysa, sınıflamada ana gruplar (T1, T2 veya T3), mammografik veya patolojik olarak yapıldıysa T1'in alt grupları kullanılabilir.

Tx Primer tümör saptanamamaktadır

T0 Primer tümör yok

Tis Karsinoma in situ

Tis(DCIS) Duktal karsinoma in situ

Tis(LCIS) Lobüler karsinoma in situ

Tis (Paget) Meme başının kitlesiz Paget hastalığı (Tümör olan Paget hastalığında sınıflama tümörün boyutuna göre yapılır.)

T1 Tümörün en büyük boyutu 2 cm veya daha az

T1mic En büyük boyutu 0,1 cm veya daha az olan mikroinvazyon

T1a En büyük boyutu 0,1 cm'den büyük olan ancak 0,5 cm'yi geçmeyen tümör

T1b En büyük boyutu 0,5 cm'den büyük olan ancak 1 cm'yi geçmeyen tümör

T1c En büyük boyutu 1 cm'den büyük olan ancak 2 cm'yi geçmeyen tümör

T2 En büyük boyutu 2 cm'den büyük olan ancak 5 cm'yi geçmeyen tümör

T3 En büyük boyutu 5 cm'den büyük olan tümör

T4 Herhangi bir boyutta ancak göğüs duvarına veya cilde direkt yayılım olmasıdır.

T4a Pektoral kasa ulaşmamış göğüs duvarı yayılımı

T4b Meme cildinde ödem (Peau D'orange da dahil) veya ülserasyon, veya aynı memede satellit deri nodülleri

T4c T4a ve T4b birlikte

T4d Enflamatuar karsinom

Bölgesel Lenf Nodülleri (N):

Klinik Sınıflama:

Nx Bölgesel lenf nodları saptanamamaktadır (örn. daha önce çıkartılmış)

N0 Bölgesel lenf nodu metastazı yok

N1 İpsilateral lenf nod(lar)ında metastaz (fikse değil)

N2 Fikse veya gruplaşmış ipsilateral aksiller lenf nodlarında metastaz veya klinik olarak belirgin* aksiller lenf nodu metastazı olmadığı durumlarda klinik olarak belirgin ipsilateral internal mamarian nodlarında metastaz

N2a Birbirlerine veya çevre dokulara fikse ipsilateral aksiller lenf nodlarında metastaz

N2b Sadece klinik olarak aksiller lenf nodu metastazı olmadığında klinik olarak belirgin* ipsilateral internal mamarian nodlarda metastaz olduğunda

N3 Aksiller lenf nodu tutulumu olsun ya da olmasın ipsilateral infraklaviküler lenf nod(ları) metastazı veya klinik olarak belirgin***** ipsilateral internal mamarian lenf nod(ları) metastazı ile birlikte klinik olarak belirgin aksiller lenf nodu metastazı; veya aksiller ya da internal mamarian lenf nodu metastazı olsun ya da olmasın ipsilateral supraklaviküler lenf nod(ları) metastazı

N3a İpsilateral infraklaviküler lenf nod(ları) metastazı

N3b İpsilateral internal mamarian lenf nod(ları) ve aksiller lenf nod(ları) metastazı

N3c İpsilateral supraklaviküler lenf nod(ları) metastazı

* Görüntüleme metotları (lenfosintigrafi hariç) veya klinik muayene ile veya patolojik bakıda makroskobik olarak saptanma durumunda "klinik olarak belirgin" terimi kullanılır.

Patolojik Sınıflama (pN)[a]

pNx Bölgesel lenf nodları saptanamamakta (örn. patolojik inceleme için daha önce çıkartılmış veya hiç çıkartılmamış)

pN0 Histolojik olarak bölgesel lenf nodu metastazı olmayan, izole tümör hücreleri (ITH) için ek inceleme yok.

Not: Hemotoksilin&Eozin (H&E) boyası ile ortaya konabilen ancak daha sıkça sadece immünohistokimyasal (IHK) veya moleküler metotlarla saptanan, 0,2 mm'den daha geniş olmayan tek tümör hücreleri veya küçük hücre kümeleri "izole tümör hücreleri (ITH)" olarak tanımlanır. ITH, proliferasyon veya stromal reaksiyon gibi malign aktivite kanıtlarını genellikle göstermez.

pN0(i-) Histolojik bölgesel lenf nodu metastazı yok, negatif IHK

pN0(i+) Histolojik bölgesel lenf nodu metastazı yok, pozitif IHK, 0,2 mm'den geniş IHK kümesi yok

pN0(mol -) Histolojik bölgesel lenf nodu metastazı yok, negatif moleküler bulgular (RTPCR)[b]

pN0(mol+) Histolojik bölgesel lenf nodu metastazı yok, pozitif moleküler bulgular (RTPCR)[b]

a:Sınıflama sentinel lenf nodu disseksiyonu uygulanan veya uygulanmayan aksiller lenf nodu disseksiyonuna göre yapılır. Ardından aksiller lenf nodu

disseksiyonu uygulanmayan sentinel lenf nodu disseksiyonuna dayalı yapılan sınıflama, sentinel nod için (sn) ile belirtilir, örn; pN0(i+)(sn).

b:RT-PCR: ters transkriptaz/ polimeraz zincir reaksiyonu

pN1 1-3 arası aksiller lenf nodlarında ve/veya internal mamarian nodlarda sentinel lenf nodu disseksiyonu ile saptanan mikroskobik metastaz, fakat klinik olarak belirgin değil**

pN1mi Mikrometastaz (0,2 mm'den geniş, 2,0 mm'den geniş değil)

pN1a 1-3 adet aksiller lenf nodunda metastaz

pN1b Sentinel lenf nodu disseksiyonu ile internal mamarian nodlarda mikroskopik hastalık olarak saptanan metastaz, fakat klinik olarak belirgin değil**

pN1c 1-3 adet aksiller lenf nodunda ve internal mamarian nodlarda sentinel lenf nodu disseksiyonu ile mikroskopik olarak saptanan metastaz, fakat klinik olarak belirgin değil**.

(3 aksiller lenf nodundan fazla pozitif nod varsa, artmış tümör yükünü göstermek için internal mamarian lenf nodları pN3b olarak sınıflandırılır). (pN1a + pN1b)

pN2 4-9 aksiller lenf nodunda metastaz veya aksiller lenf nodu metastazı olmadığında internal mamarian lenf nodlarında klinik olarak belirgin* metastaz

pN2a 4-9 aksiller lenf nodunda metastaz (2,0 mm'den büyük en az bir tümör odağı)

pN2b Aksiller lenf nodu metastazı yokken, internal mamarian lenf nodlarında klinik olarak belirgin* metastaz

pN3 10 veya daha fazla aksiller lenf nodunda veya infraklaviküler lenf nodlarında veya 1 ya da daha fazla aksiller lenf nodu pozitif olduğunda klinik olarak belirgin* ipsilateral internal mamarian lenf nodlarında metastaz; veya internal mamarian lenf nodlarında klinik olarak negatif mikroskopik metastazla birlikte 3'ten daha fazla aksiller lenf nodunda metastaz; veya ipsilateral supraklaviküler lenf nodlarında metastaz.

pN3a 10 veya daha fazla aksiller lenf nodunda metastaz (2,0 mm'den büyük en az bir tümör odağı), veya infraklaviküler lenf nodlarına metastaz.

pN3b 1 veya daha fazla pozitif aksiller lenf nodu varlığında klinik olarak belirgin* ipsilateral internal mamarian lenf nodu metastazı veya sentinel lenf nodu disseksiyonuyla saptanan fakat klinik olarak belirgin olmayan** mikroskopik hastalıkla birlikte 3 veya daha fazla aksiller lenf nodunda veya internal mamarian lenf nodlarında metastaz.

pN3c ipsilateral supraklaviküler lenf nodlarında metastaz

*Görüntüleme metotları (lenfosintigrafi hariç) veya klinik muayene ile saptanan metastazlarda 'klinik olarak belirgin' terimi kullanılır.

** Görüntüleme metotları (lenfosintigrafi hariç) veya klinik muayene ile saptanamayan metastazlarda 'klinik olarak belirgin olmayan' terimi kullanılır.

Uzak Metastaz (M):

MX Uzak metastaz bulunamıyor

M0 Uzak metastaz yok

M1 Uzak metastaz var

2.2.5. Histopatolojik grade (G)

Medüller karsinom dışındaki tüm invaziv meme kanserleri derecelendirilmelidir. Buna invaziv lobüler ve müsinöz karsinomlar da dahildir.

Gx: Değerlendirilemiyor
G1: İyi diferansiye
G2: Orta derecede diferansiye
G3: Kötü Diferansiye
G4: İndiferansiye

2.2.6. Rezidüel tümör (R)

Hastada küratif amaçlı tedaviden sonra kalan tümör (örn. Kür için cerrahi rezeksiyon) R sınıflaması adı altında bir sistemle sınıflanır.

Rx: Rezidü tümör varlığı gösterilememektedir

R0: Rezidü tümör yok

R1: Mikroskopik rezidü tümör

R2: Makroskobik rezidü tümör

Tablo 3. Meme kanseri evrelemesi

Evre	**Gruplar**		
0	Tis	N0	M0
I	T1mic, T1	N0	M0
IIA	T0 T1mic, T1 T2	N1 N1 N0	M0 M0 M0
IIB	T2 T3	N1 N0	M0 M0
IIIA	T0 T1mic, T1 T2 T3 T3	N2 N2 N2 N1 N2	M0 M0 M0 M0 M0
IIIB	T4 T4 T4	N0 N1 N2	M0 M0 M0
IIIC	Her T	N3	M0
IV	Her T	Her N	M1

2003 yılında yeniden değerlendirilen TNM evreleme sistemindeki önemli değişiklikler (27):

1. Mikrometastazlar büyüklüklerine göre dikkate alınmış.
2. Sentinel lenf nodu kullanımı eklenmiş.

3. Lenf nodunun ana sınıflandırılması, tutulan aksiller lenf nodu sayısının H&E gibi rutin yöntemlerle veya immünhistokimyasal boyama ile belirlenmesine göre yapılmış.
4. İnfraklaviküler lenf nodu metastazı N3 olarak değerlendirilmiş.
5. İnternal mamarian lenf nodlarına metastaz, saptama yöntemine ve aksiller nodal tutulumun olması veya olmamasına göre yeniden sınıflanmış. Sentinel lenf nodu disseksiyonuyla saptanan internal mamarian nodların mikroskopik tutulumu N1 olarak sınıflanmış. Eğer aksiller lenf nodu metastazı eşlik etmiyorsa internal mamarian nodların mikroskopik tutulumu N2, aksiler metastaz eşlik ediyorsa N3 olarak sınıflanmış.
6. Supraklaviküler lenf nodlarına metastaz, M1 yerine N3 olarak değiştirilmiş.

2.2.7. Prognostik faktörler

Uzun hastalıksız dönem ve yüksek yaşam süresinin sağlanmasında, yani hastalığın prognozunda hangi faktörlerin rol aldığını bilmek, kanserin tedavisinde en önemli adımlardan biri olmuştur.

Hastalığın evresi:

En önemli prognostik faktörlerden biridir. Tedavi yöntemini değiştirme potansiyelinden dolayı evreleme, hastalığın tanı aşamasından başlayarak doğru şekilde yapılmalıdır. Aksi halde yaşam süresi hızla kısalmaktadır. SEER (Surveillence Epidemiology and End Results) data programı üzerinden, 1983 ve 1987 yılları arasında meme kanserli kadınlarda, hayatta kalma oranları hesaplanmıştır. Buna göre 5 yıllık yaşam oranları sırasıyla; evre I için %94, IIa için %85, IIb için %70, IIIa için %52, IIIb için %48 ve evre IV için ise %18 olarak bildirilmiştir (28).

Lenf nodu metastazı:

Aksiller lenf nodlarında metastaz ve metastatik lenf nodlarının sayısı ile hastalıksız dönemin uzunluğu arasında yakın ilişki bildirilmiştir. Aksillanın negatif olduğu olgularda, 10 yıllık hastalıksız yaşam süresi %70-80 olarak bildirilirken, bu oran aksillanın pozitif olduğu olgularda %30'a kadar düşmektedir. Metastatik lenf nodu sayısındaki artış, prognozun kötüleşmesine neden olmaktadır. Aksillada 4'ten fazla metastatik lenf nodu olanların prognozu, bu sayının altında kalanlara göre daha kötüdür. Erken evrelerde aksiller lenf nodlarına metastaz olasılığı %10-20 civarında iken bu oran ileri evrelerde hızla yükselmektedir. Yani, aksillanın durumu yaşam süresi hakkında bilgi vermektedir. Aksiller lenf nodlarında metastaz, cerrahi olarak lenf nodları çıkarılsa bile aksiller nüks oranını arttırmaktadır. Ayrıca bu hastalarda nüksün ortaya çıkma süresi kısalmaktadır. Pozitif aksiller lenf nodlarının sayısındaki artış, tedavinin başarı şansını olumsuz yönde etkilemektedir (29-31). SLN kavramı geliştikçe, aksiller lenf nodlarında mikrometastazın (çapı <2 mm) önemi artmaktadır. Bununla birlikte prognozun değişmediğini bildiren yazarlar olmasına karşın günümüzde aksiller mikrometastaz, kanserin aksillaya yayılımının habercisi olarak kabul edilmektedir (32, 33).

Tümör boyutu:

Tümörün davranışı hakkında bilgi vermesi açısından önemlidir. Boyut arttıkça tümörün agresiflik özelliği artmaktadır. SEER verilerine göre 1973-2000 yılları arasında, erken evre meme kanserlerinde aksiller metastaz oranları T1a, T1b, T1c, T2 ve T3 için sırasıyla, %7,8; %13,3; %28,5; %50,2 ve %70,1'dir (30). Lenf nodu metastazı olmayan ve tümörün 1 cm'den küçük olduğu olgularda, 10 yıllık hastalıksız yaşam süresinin %90 düzeyinde olduğu bildirilmiştir. Lenf nodu negatif hastalarda, neoadjuvan tedavinin verilmesini yönlendirmektedir. Diffüz infiltre, multisentik tümörlerin lokal soliter tümörlere oranla prognozu daha kötüdür. Tümör boyutu ölçümünde tartışma devam etmektedir. Özellikle tümörün klinik ve patolojik boyutları arasında fark olduğunda, patolojik boyutun esas alınması gerekmektedir (29, 30).

Histopatolojik tip:

Meme kanserleri içinde, prognozu en kötü olan histopatolojik tip, "invaziv duktal karsinom" dur. Daha nadir görülen tübüler, müsinöz ve medüller karsinomda ise prognoz daha iyidir. Tümörün indiferansiye olması, histolojik derecenin yüksek olması, nekroz içermesi ve vasküler/lenfatik invazyon veya inflamatuar infiltrasyon varlığı hem lokal nüksü arttırır, hem de genel sağ kalım süresini azaltır. İntraduktal parçaların varlığı, rezidü tümör varlığına işaret ettiğinden, rekürrens oranının yükselmesi ile birliktedir. Diploid tümörler, anaploid DNA dağılımına sahip tümörlerden daha iyi prognoza sahiptir. İmmünsüpresyon, erken menarj, geç menopoz, etnik yapı, aile öyküsü ve beslenme alışkanlıkları meme kanserine yakalanma olasılığını arttırmaktadır. Prognostik faktörler arasında sayılan hasta yaşı, tartışmalı bir konudur. Erken yaşta görülen kanserin prognozunun daha kötü olduğu genellikle kabul edilmekle birlikte yaş artışı ile prognozun kötüleştiğini bildiren yayınlar da mevcuttur.

Östrojen reseptörünün, kanser hücrelerinde gösterilmesi meme kanserinde, 'nodal statü' ve 'tümör boyutu' kadar önemli bir prognostik faktördür. Östrojen reseptör pozitifliği, daha uzun bir hastalıksız dönem öngörmekte ve birlikte tedavi sürecine önemli bir katkı sağlamaktadır (29, 30).

Tablo 4. Meme kanserinde prognoza etki eden faktörler

	İyi prognoz	**Kötü prognoz**
Aksiller lenf nodu durumu	negatif	pozitif
Tümör çapı	<1cm	>1cm
Östrojen (ER)reseptörü	pozitif	negatif
Progesteron(PR)reseptörü	pozitif	negatif
HER2/neu ekspresyonu	normal	aşırı ekspresyon
Nükleer grade	düşük	yüksek
Histolojik grade	iyi diferansiye	kötü diferansiye
Yaş	ileri yaş	erken yaş
Menopoz	postmenopozal	premenopozal
Aile hikayesi	yok	var
Meme kanseri hikayesi	yok	var
İmmünsüpresyon	yok	var
Radyoterapi öyküsü	yok	var

2.2.8. Meme kanserinde tanı yöntemleri

Meme kanseri tedavisinin en önemli aşaması erken tanıdır. Erken tanının sağlanabilmesi amacıyla bireyler bilinçlendirilmeli ve bireylerin "kendi kendine muayene" ve tarama programlarına uyum konusunda gerekli özeni göstermeleri sağlanmalıdır.

Ultrasonografi:

Yoğun meme dokusu bulunduğu durumlarda kullanılabilecek etkin bir yöntemdir. Özellikle genç hastalarda yoğun meme dokusunun gizleyebileceği lezyonların değerlendirmesinde fayda sağlar. Ultrasonografi değerlendirmesi için yaş sınırı söz konusu değildir. Mammografi ile beraber kullanılarak saptanan lezyonların kistik-solid ayrımında; sınır, içyapı, şekil gibi özelliklerinin malignite açısından değerlendirilmesinde fayda sağlar. Aynı zamanda meme lezyonlarının lokalizasyonunda, perkütan biyopsi gibi girişimsel tekniklerin uygulanmasında kılavuz yöntem olarak kullanılabilir. (34-36)

Mammografi:

Üç boyutlu meme yapılarının X ışını kullanarak iki boyutlu (kraniokaudal ve mediyolateral) görüntülenmesidir. Mammografide oluşan görüntü, meme yapılarının kapsadığı su miktarına göre X ışınlarını absorbe etme ve yayma özelliklerine ya da kalsifikasyonda olduğu gibi metallerin absorbsiyon özelliklerine göre ortaya çıkar. Mammografilerde izole belirgin kanallar, asimetrik densite artışı, meme yapısında distorsiyon, meme derisinde kalınlaşma ve önceden çekilen mammografilere göre artmış densite gölgesi maligniteden kuşkulandıran belirtilerdir. Malignansi için karakteristik olan kalsifikasyonlardır. Lobüloduktal kompleksteki artmış selüler aktivite sonucu kalsiyum hidroksiapatit ya da trikalsiyum fosfat yapısındaki sekresyon ürünleridirler. Erken kanser tanısı koyduran en değerli belirti, noktalar şeklinde serpintili küçük kalsifikasyon odaklarıdır. Çekilen mammografilerde bu kalsifikasyonlar çoğu zaman çıplak gözle zor görülebildiklerinden, grafiler büyüteç yardımı ile incelenmelidir. Birbirlerinden farklı izole, kaba, küçük kalsifikasyon

odakları genellikle duktuslarda ya da küçük kistlerdeki dejeneratif değişikliklere kalsiyum çökmesi ile açığa çıkarlar (34-36)

Dijital mammografi:

Standart mammografi gibidir. X- ray kullanarak meme görüntülemesi yapılır. Dijital ortamda çekim sonrası inceleme ve çalışma imkanı vardır. 50 yaşın altındaki kadınlarda, yoğun meme dokusu varlığında dijital mammografinin anlamlı olarak üstün olduğu yönünde görüşler mevcuttur (34-36).

Meme manyetik rezonans (MR):

Meme görüntülemesi için en uygun teknik Gadolinyum-DTPA adı verilen maddenin intravenöz enjekte edilmesinden sonra yapılan görüntülemedir. Duyarlılığı %94-100 arasında değişen bu yöntemin özgüllüğü %37-97 arasında değişebilmektedir. Özgüllüğünün düşük olmasının sebebi hem malign hem benign lezyonları benzer morfolojik ve farmokokinetik yapıda algılamasıdır. Klinik, mammografik ve ultrasonografik olarak değerlendirilmesi yapılamayan problemli olgularda, koltuk altı lenf bezi metastazı ile ortaya çıkan okült karsinomlu olgularda, cerrahi sonrası mammografi ve ultrasonografi ile sonuç alınamayan olgularda yineleme değerlendirilmesinde, protezli memelerde, meme koruyucu cerrahi planlanan yoğun memelerde çok odaklı ve çok merkezli tümör araştırılması için kullanılması uygundur (34-36).

Bilgisayarlı tomografi:

Kontrastlı bilgisayarlı tomografi ile meme kanserinin görüntülenmesi mümkün olmakla birlikte, mammografiye göre duyarlılığı ve özgüllüğü daha düşüktür. Hasta daha çok radyasyona maruz kaldığı gibi, maliyeti de yüksektir. Yalnızca mastektomi uygulanmış hastalarda göğüs duvarı ve aksilla nükslerinin saptanmasında ve problemli olgularda önerilir (34-36).

2.2.9. Tedavi

Meme kanseri tedavisinde cerrahi yöntemler:

Radikal mastektomi:

Halsted 1894 yılında, radikal mastektomi ile yapılacak daha geniş bir rezeksiyonun hastalığın kontrolünde daha iyi bir şans sağlayabileceğini önermiştir. İşlem, level I,II, III aksiller lenf nodları ile birlikte, pektoralis major ve minor kaslarının ve memenin üzerindeki deri ile birlikte tamamının çıkarılmasını içermektedir.

İnternal mamarian lenf nodlarını da içine alacak şekilde yapılan cerrahiye ise "genişletilmiş radikal mastektomi" adı verilir.

Modifiye radikal mastektomi (MRM):

Meme dokusu, pektoral majör kasının fasyasını içerecek şekilde çıkartılır ve level I,II aksiller lenf nodu disseksiyonu yapılır. MRM meme başı-areola kompleksini ve varsa biyopsi skarını içine alacak şekilde yapılır. İnsizyon orta koltuk çizgisini geçmez. Cilt flepleri, cilt altı yağ ve meme dokusu arasındaki planda hazırlanır. Üstte klavikulanın alt sınırına, altta rektus kılıfının süperioruna, medialde sternum lateral kenarına kadar, lateralde ise latissimus dorsi kası sınır alınarak flepler kaldırılır. Daha sonra pektoralis major kasının fasyası ile meme dokusu sıyrılır. Aksiller lenf nodu disseksiyonu aynı insizyondan yapılır. Meme dokusuyla aksilla tek parça çıkartılır. Hemostazı takiben, aksilla apeksine ve meme fleplerinin altına uzanan birer adet aspiratif dren yerleştirilir (8,37,38).

Basit mastektomi (Simple Mastektomi):

Tüm meme dokusu çıkartılır. MRM'den farkı aksiller disseksiyon yapılmamasıdır. DCIS'da hasta tercihi olarak, meme koruyucu cerrahi sonrası rekürrenste, profilaktik olarak, tuvalet mastektomisi amacıyla uygulanmaktadır (8,37,38).

Meme koruyucu cerrahi uygulamaları (MKC):

Meme koruyucu cerrahinin amacı tümörü histolojik olarak negatif sınırlar elde edecek şekilde çıkarmak ve bunu yaparken de kabul edilebilir kozmetik sonuçlar sağlamaktır. Bu amaçla yapılan cerrahi işlemler "geniş eksizyon, lumpektomi, kadrantektomi, parsiyel mastektomi" olarak sıralanabilir. Tümör, çevresindeki sağlıklı doku ile çıkartılır. Takiben tümör yatağına mutlaka radyoterapi uygulanır. MKC tüm invaziv meme kanserlerinde, kuralları yerine geldiği sürece uygulanabilir.

Koruyucu cerrahi endikasyonları:

- <5cm tümör olmak
- Daha önce göğüs duvarına radyoterapi almamış olmak
- Kadın olmak
- Hamile olmamak (gestasyon haftasına göre değerlendirilir)
- Meme / tümör oranının kozmetiğe uygun olması
- Mammografide yaygın mikrokalsifikasyon olmaması
- Multisentrik tümör olmaması
- Aktif lupus ve skleroderma olmamak

Ancak multisentrik tümör, gebelik, radyoterapi imkanı olmaması, yeterli kozmetik sonuç alınamayacak olması durumunda MKC kontrendikedir (3).

Tümör çevresinde en az 2 mm normal meme dokusu ile birlikte tek parça olarak çıkartılır. Tümör pektoralis kasına invaze ise kası da içeren geniş eksizyon yapılır. Kavite radyoopak hemoklipler konularak işaretlenir, böylece yüksek radyoterapi uygulanacak alan belirlenmiş olur. Hemostaz sağlanır, tümör yatağına dren konulmaz. Kaviteye yaklaştırıcı dikişler atılmaz. Cilt altı ve cilt kapatılır(8,37,38).

Tedavi protokolleri:

k,pT1 – k,pT2 hastalar:

N0 olgularda risk grupları (St. Galen 2003):

	Düşük risk	**Yüksek risk**
Tümör boyutu	≤ 2cm	> 2cm
ER ve / veya PR reseptör durumu	En az biri pozitif	Her ikisi de negatif
Grade	I	II – III
Yaş	≥ 35	< 35

Aksiller metastazı olmayan (N0) olguların tedavi protokollerine, düşük ve yüksek riskli oluşlarına göre kemoterapi (KT) ilave edilir:

pN0 hastalar

Tedavi grubu	**Düşük risk**	**Yüksek risk**
Premenopoz		
Reseptör +	HT	KT + HT / OA + HT
Reseptör –	-	KT
Postmenopoz		
Reseptör +	HT	KT + HT
Reseptör –	-	KT
> 70 yaş olgular		
Reseptör +	HT	HT
Reseptör –	-	KT (?)

Aksiller metastazı olan tüm olguların (70 yaş üstü olgular performansa bakılarak) tedavilerine KT ilave edilir.

pN(+) hastalar

Tedavi grubu	
Premenopoz	
Reseptör +	OA + KT + HT
Reseptör –	KT
Postmenopoz	
Reseptör +	KT + HT
Reseptör –	KT
> 70 yaş olgular	
Reseptör +	HT + KT (?)
Reseptör –	KT (?)

kT3 hastalar:

Bu grup hastalar lokal ileri olarak kabul edilirler. MKC için uygun değillerdir. Meme için cerrahi yöntem olarak mastektomi tercih edilmelidir. Cerrahi protokol olarak modifiye radikal mastektomi (MRM) veya basit mastektomi + sentinel lenf nodu örneklemesi yapılmalıdır.

pN (+) olan olgularda periferik lenfatik alanlar da radyoterapi alanına dahil edilecektir.

kN2-N3 veya kT4 hastalar:

Bu grup hastalar başlangıçta inoperabldır. Tedaviye öncelikli olarak KT ile başlanır. KT sonrası MRM uygulanır ve takiben tüm göğüs duvarı ile birlikte periferik lenfatik alanlara RT uygulanır. (39)

2.3. Aksiller Disseksiyon

Meme kanserinin doğru olarak evrelendirilmesinde ve cerrahiden sonra adjuvan kemoterapinin gerekli olup olmadığının kararlaştırılmasında, aksiller lenf nodlarında metastaz varlığının ve yaygınlığının gösterilmesi gerekmektedir.

16. yüzyılda Cervinius ilk kez meme kanseri cerrahisinde aksiller lenf nodlarının çıkarılmasının gerekliliğini savunanlardandır. Le Dran (1685 -1770) meme kanserinin erken dönemde lokal bir lezyon olduğunu ve lenfatikler yoluyla yayıldığını bu nedenle lenfatiklerin çıkarılmasının önemini ve gerekliliğini vurgulamıştır. Jean Louis Petit (1674 -1750) geniş eksizyon, aksiller lenf nodlarının dikkatli çıkarılmasını ve disseksiyonun tek seferde yapılmasını, ayrıca ameliyat esnasında pektoral kasın değerlendirilmesini önererek modern meme cerrahisinin ilklerinden olmuştur. Sappey (1885) meme lenfatiklerini net olarak tanımlamış, meme parankiminin ve lenfatiklerinin pektoral fasyayı aşarak pektoral kasa penetre olduklarını ileri sürmüştür, böylece radikal mastektominin temelleri atılmaya başlanmıştır. Charles H. Moore (1867) meme kanserinde cerrahinin radikal olması gerektiğini söyleyerek ameliyat esnasında tümörden uzak durulmasını, tüm meme glandının, tümöre yakın derinin, meme başının ve aksiller lenf nodlarının çıkarılmasının önemini vurgulamıştır.

Aksiller disseksiyonun meme kanseri tedavisindeki yeri ilk olarak 18. yüzyılda bir Alman cerrah olan Lorenz Heister tarafından sorgulanmıştır. 1875'te Richard Volkmann meme lenfatiklerinin aksilla ile pektoral fasya aracılığı ile de bağlantılı olduğunu göstermiştir. Charles Moore Londra'da meme kanserinin tedavi edilebilmesi için metastazlı lenf nodlarının çıkartılması gerektiğini bildirmiştir. Banks, Moore'un gözlemlerini desteklemiş ve aksiller lenf nodlarında klinik olarak tutulum saptanmasa bile çıkarılmalarını önermiştir. Gross ve Volkmann pektoral fasyanın rutin çıkarılmasını önermişlerdir. Lister (1837 -1912) Moore'un öğretilerini kuvvetle savunmuş ve pektoral kası keserek aksillanın daha iyi görülüp daha dikkatli bir disseksiyon yapılabileceğini göstermiştir. Radikal mastektomi kavramı 1739 yılında Petit ile başlayan Moore ile teorik temelleri oluşan, Alman cerrahi hocaları Volkmann, Bilroth ve Heidenhain ile uygulamaya giren ve 1894 yılında Halsted ve Meyer ile sonuca ulaşılan uzun ve yorucu bir serüvendir. 1894'te Halsted ve Mayer

eş zamanlı olarak radikal mastektomiyi tarif etmişler ve bu yöntemle daha iyi lokal kontrol ve sağkalım sağlandığını bildirmişleridir (40-43).

William Halsted (1852 -1923) meme kanserinin lokal bir hastalık olduğunu ve lenfatikler yoluyla aksillaya yayıldığı varsayımına dayanan 'HALSTEDİAN HİPOTEZİ' ni ortaya atmış ve bundan hareketle de 1882 yılında ilk radikal mastektomi ameliyatını yapmıştır (41). Radikal mastektomi zamanla çeşitli modifikasyonlara uğramıştır. 1930 yılında Patey pektoralis majörü, Auchincloss ve Madden ise pektoralis majör ve minörü korudukları modifiye radikal mastektomi işlemlerini tanımlamışlardır. Bu yöntem daha iyi kozmetik sonuç vermesine karşın çıkarılan lenf nodu sayısı standart radikal mastektomiye oranla daha azdır. Auchincloss, 1960'lı yıllarda Stewart'ın uzun yıllar önce önerdiği transvers kesiyi yaygın olarak uygulamaya sokmuş ve aksiller disseksiyon esnasında pektoralis minör kasını koruyarak, aksillanın alt 2/3'ünü çıkarmaya başlamıştır. Böylece aksillanın tepesine kadar uzanan radikal aksiller disseksiyondan uzaklaşılmaya başlanmıştır.

Son 50 yıldır, meme cerrahisinde uygulanan radikal mastektomiden giderek daha koruyucu cerrahiye geçilmesine karşın aksiller disseksiyon yerini korumuştur. Bunun nedenlerinden biri aksiller metastaz varlığının, meme kanserinde yüksek prognostik değeri, bir diğeri ise aksillanın değerlendirilmesinde, invaziv olmayan yöntemlerin ALND' ye alternatif olamamasıdır.

Aksillanın değerlendirilmesi amacıyla ALND yapılmasına karşın, aksiller metastazın nispeten düşük olduğu erken evre meme kanserinde, gerekli olup olmadığı tartışma konusu olmuştur. Hastalığın lokal kontrolünde, ALND' nin yeri olduğu ifade edilmekle birlikte yaşam süresi üzerine etkisi kanıtlanamamıştır. Klinik olarak aksiller metastazı olmayan hastalarda profilaktik amaçlı yapılan ALND ile aksiller metastazı olan hastalarda yapılan ALND' nin karşılaştırılmasında, yineleme oranları arasında fark izlenmediği belirtilmiştir (8). Yani, klinik olarak N0 hastalarında ALND, yüksek komplikasyonları dikkate alındığında aşırı bir yaklaşım olmaktadır.

Meme kanseri tedavisinde bu tartışmalar devam ederken 1992 yılında Morton ve arkadaşları malign melanomda SLNB tekniğinin uygulanmasını önermişlerdir (44). Melanomda uygulanan sentinel lenf nodu biyopsi tekniğinin 1993 yılında Krag ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarla ve 1994 yılında Giuliano ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarla meme kanseri olgularında da uygulanması gündeme gelmiştir (45,46).

2.3.1. Aksiller disseksiyon yöntemleri

Örnekleme:

Anatomik sınır dikkate alınmaksızın alt aksiller bölgeden lenf nodlarının çıkarılmasıdır. Normalden büyük olduğu düşünülen ve genellikle aksillanın I. seviyesindeki lenf nodlarının eksizyonu yapılır. Bazı çalışmalarda örneklemeden elde edilen sonuçlar alt aksiller disseksiyonla denk kabul edilir.

Alt Aksiller Disseksiyon (Low Axillary Dissection):

I. seviye lenf nodlarının üstte aksiller vene, lateralde latissimus dorsiye ve medialde pektoralis minör kasına kadar çıkarılmasıdır.

I. ve II. Seviye Aksiller Disseksiyon:

Aksillanın orta ve alt kısmının disseksiyonudur. Pektoralis minör kasının medial kenarına kadar yine üstte aksiller ven, lateralde latissimus dorsi kası sınır olacak şekilde disseksiyon yapılır. Pektoralis majör kası kesilirse işlem rahat uygulanır. Kesilmezse bu kas ekarte edilerek arkasındaki lenf nodları temizlenir.

Komplet Aksiller Disseksiyon:

Tüm aksiller lenfatik içeriğin çıkarılmasıdır (seviye I,II,III). Lateralde latissimus dorsi kasından, medialde subklavius kasına (Halsted ligamenti) kadar aksiller ven boyunca disseksiyon uygulanır.

Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi:

Sentinel lenf nodu primer tümörden ayrılıp lenfatik dolaşıma katılan hücrelerin ilk ulaştığı lenf nodu ya da lenf nodu grubudur. İşlem sadece bu lenf nodu grubunun çıkarılmasını içermektedir.

2.3.2. Aksiller disseksiyon komplikasyonları

Lenfödem:

Aksiller disseksiyon sonrasında o taraf üst ekstremitede geç dönemde ortaya çıkan kalıcı bir rahatsızlıktır. Yaşam kalitesini önemli ölçüde düşürür. Aksiller cerrahi sonrası %2 ile %32 arasında görüldüğü rapor edilmektedir. Bu farklı rakamlar ölçüm metodu, takip süresi, uygulanan cerrahi teknik gibi faktörlere bağlıdır (47,48). Lenfödem varlığının değerlendirilmesinde kol ve ön kol çevresi ölçümleri, el sırtında ödem varlığına bakılmasızın her iki kolun hacimlerinin suya daldırılarak ölçümü gibi yöntemler kullanılır. Normal popülasyonda iki kol arasında kullanıma bağlı kas hipertrofisinden kaynaklanabilen %20'lik bir fark görülebilir. Fakat 2-2,5 cm fark lenfödem olarak değerlendirilir (49). Lenfödem iki yılı aşkın sürede ortaya çıkar. Lenfatik staz ve venöz dönüşün bozulmasına bağlıdır. Aksiller disseksiyon ve radyoterapinin birlikte uygulanması lenfödem görülme oranını artırır. Lenfödem varlığı genellikle uygulanan cerrahinin genişliği ile orantılıdır. Farklı çalışmalarda aksillanın tedavi edilmediği vakalarda %1 örnekleme uygulanıldığında %2,7 I. ve II. seviyenin çıkarıldığı vakalarda %9,4 komplet aksiller disseksiyonda ise %16 civarında rapor edilmiştir. Aksiller venin çıplaklaştırılması ve pektoralis minör kasının kesilmesi lenfödem görülme sıklığını arttırır. Radyoterapi küçük lenfatik damarları tıkayarak ya da skar oluşturarak lenfödeme yol açar. Sadece aksillaya direk radyasyon uygulandığında %4 civarında lenfödem görülebilir (49-51).

Aksiller disseksiyon uygulanan taraftaki koldan tansiyon ölçülmemeli, intravenöz ya da intramüsküler ilaç uygulanılmamalı, oluşabilecek küçük yaralar itina ile tedavi edilmelidir. Ayrıca hastaya bu kolunu kesilme ve yaralanmadan

özenle koruması, yemek yaparken ya da diğer riskli işlerde koruyucu eldiven kullanması öğütlenmelidir.

Seroma:

Aksiller cerrahi sırasında lenfatik kanalların kesilmesi ve bu kanallardan oluşan sızıntılara bağlı olarak gelişir. Ameliyat sonrası ilk iki hafta içerisinde oluşur ve 2-3 hafta kadar devam eder. Postoperatif dönemde hasta konforunu bozduğu gibi yara iyileşmesinin de gecikmesine neden olur ve enfeksiyona yatkınlık yaratır. Ultrasonografik olarak hastaların %90 kadarında minimal seroma tespit edilebilir. Klinik önemi olanlar ise %2 civarında görülür (43,50).

Uyuşukluk / Hissizlik:

Cerrahi prosedür esnasında "interkostobrakiyal" sinirde meydana gelen yaralanma nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Hastalar şikayetlerini kolun üst iç kısmında uyuşukluk / hissizlik, keçeleşme olarak tarif ederler. Yaklaşık olarak %80 hastada görülür.

Yara Enfeksiyonu:

Yara enfeksiyonu, genel predispozan faktörlerin yanı sıra, seroma varlığı, konulan drenin uzun süre kalması fleplerin ince olması gibi sebeplerle ortaya çıkabilir. Hastaların ortalama %5-14' ünde görülür. (43,50).

Kronik Ağrı / Omuz Hareketlerinde Kısıtlılık:

Aksiller cerrahi sonrası hastaların %4-22'sinde görülen "devamlı" ağrıdır. Aksiller disseksiyon sırasında interkostobrakiyal sinirlerin kesilmesine bağlı oluştuğu düşünülmektedir. Bu ağrıya bağlı kollarını hareket ettirmekten kaçınan hastalarda omuz hareketlerinde kısıtlılık (frozen shoulder) gelişebilir. Cerrahi sırasında sinirlerin korunmasına dikkat edilirse görülme oranı düşer (47,50).

Ağrılı Lenfatik Oklüzyon:

Nadir görülür. Hasta cerrahiden 4-6 hafta sonra omuz ve el hareketlerinde şiddetli ağrı şikayeti ile gelir. Fizik muayenede aksillada omuz hareketlerini sınırlayan bir band palpe edilir. Bu bandın lenfatik oklüzyona bağlı geliştiği ve genel anestezi altında kesilmesiyle şikayetlerin ortadan kalktığı bildirilmiştir (47).

Tablo 5. Aksiller disseksiyon komplikasyonları

ALND komplikasyonları	Sıklık %
Seroma	90
Uyuşukluk ve hissizlik	80
Omuz ve kol bölgesinde ağrı	30-40
Kolda lenfödem	2-32
Omuz ve kol hareketlerinde kısıtlılık	17
Yara enfeksiyonu	5-14
İntraoperatif komplikasyonlar,	<5
Cilt nekrozu	<2
Lenfanjiosarkom	<2
Pnömotoraks	<1

2.4. Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi (SLNB)

2.4.1. Sentinel lenf nodu tanımı ve tarihçesi

Sentinel lenf nodu (SLN) primer tümörün lenfatik kanallar aracılığıyla drene olduğu ilk lenf nodu veya nodlarıdır. "Sentinel" kelimesi Türkçede "bekçi" anlamına gelmektedir.

Meme kanserinde sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB); malign özellik taşıyan tümörün lenfatik yayılımla metastaz yapacağı ilk lenf nodunun belirlenerek, buraya metastazın olup olmadığının araştırılması ve bu lenf nodundaki metastaz durumuna göre aksiller yataktaki diğer lenf nodlarının disseksiyonunun planlanması diye tanımlanabilir. Eğer sentinel lenf nodu metastaz taşımıyorsa aksiller lenfatik disseksiyona gerek kalmaz ve aksiller disseksiyona bağlı oluşabilecek komplikasyonların önüne geçilmiş olur. Ayrıca işleme bağlı yüksek maliyetten de kaçınılmış olunur.

SLNB aksillanın evrelemesinde düşük morbidite ve % 95'in üzerinde doğruluk oranıyla kolay uygulanabilir bir teknik olarak meme cerrahisinde başarı ile birçok merkezde uygulanmaktadır. Yapılan birçok çalışmada SLNB'nin yaklaşık % 5 yanlış negatif sonuçla etkili ve kolay uygulanan bir yöntem olduğu gösterilmiştir (52).

Günümüzde lenfatik yayılımının prognostik açıdan önemli olduğu saptanmış meme, malign melanom, tiroid, kolorektal, mide, vulva, serviks, penis, prostat gibi solid tümörlerde, sentinel lenf nodu biyopsisi yapılmaktadır.

Günümüzde kullanılan SLN terimi ilk kez Cabanas tarafından 1977 yılında penil karsinomlarda yaptığı çalışmalarda tanımlanmıştır (53). 1991 yılına kadar bu konu üzerinde çok fazla durulmamış, 1992'de ilk olarak malign melanomlu hastalarda Morton ve ark. (44), lenfatik haritalama yapmışlardır. Bu çalışmada hastaların %90'ında biyopsi ile kanıtlanan bölgesel lenf nodu metastazlarının, cerrahi işlem öncesi klinik olarak belirlenemediği görülmüştür. Melanom hastalarında yapılan çalışmalarda lenf nodu metastazına uygulanan disseksiyonun sağkalımda %27 artışa sebep olduğu, lenf nodu negatif olan hastalarda ise sağkalıma katkısı olmadığı görülmüştür. Morton gereksiz lenf nodu disseksiyonunu önlemek için sentinel lenf nodu biyopsisini evre 1 melanomu olan hastalarda uygulamıştır. Bu işlem sırasında mavi boya kullanmıştır. Elde ettiği sonuçlarla evre 1 melanom hastalarında SLNB lenf nodu metastazını değerlendirmek için doğru bir teknik olduğuna ve SLNB negatif olan hastalarda lenf nodu disseksiyonunun gerekli olmadığına karar vermiştir.

Meme kanserinde SLNB'nin ilk yayınlandığı çalışma Krag ve ark. (45) tarafından yapılmıştır. Tümör çevresine ya da biyopsi kavitesi etrafına "Tc 99m" ile işaretli, filtre edilmemiş sülfür kolloid enjekte ederek intraoperatif gama prob yardımıyla sentinel lenf nodunu lokalize etmişlerdir. Meme kanserinde SLNB tekniğinde mavi boya ilk kez 1994 yılında Giuliano ve ark. (46) tarafından yayınlanan çalışmada kullanılmıştır. Mavi boya ve radyoaktif madde tekniklerinin birlikte kullanımı ise ilk kez 1996 yılında Albertini ve ark. (54) tarafından uygulanmıştır.

2.4.2. SLNB'de lenfosintigrafi

Lenfosintigrafi, bölgesel olarak enjekte edilen radyofarmasötiklerin fizyolojik lenf akımı ile lenf nodlarına taşınmasını gösteren bir görüntüleme yöntemidir. İlk defa 1953 yılında Sherman ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (55). Bölgesel lenfatik haritalamanın yanı sıra bir gama prob yardımı ile sentinel lenf nodunun saptanması için de kullanılabilir.

Sentinel lenf nodunu saptamak için doku lenfatiklerinde ilerleyerek zincir üzerindeki ilk lenf noduna ulaşacak radyofarmasötikler kullanılmaktadır. Günümüzde SLN saptamak için kullanılan farklı tür ve özellikte lenfosintigrafi ajanları vardır. Kolloidlerin lenf yollarında ilerleme hızı ve yol almaları parçacık boyutları ile yakından ilişkilidir (56). Genelde büyük kolloid parçacıkları (> 500 nm) kapiller membranlara güçlükle penetre olurlar ve lenf yollarında ilerlemeleri olanaksızdır. Daha küçük parçacıklar (< 5 nm) ise lenf yollarında rahatça ilerleyerek hızla lenf nodlarına ulaşırlar. Lenf nodlarının pinositoz özelliğinden yararlanarak ideal koşullarda görüntülenebilmesi için parçacık çapının 100 nm'den az olması tavsiye edilmektedir.

Hızlı ilerleme yeteneğine sahip radyofarmasötikler nükleer tıp kliniğinde yapılan görüntüleme işleminden sonra operasyona kadar geçecek sürenin uzaması halinde daha distaldeki lenf nodlarına geçerek cerrahı yanıltabilir. Yavaş hareket eden radyofarmasötiklerin de bazen enjeksiyon yerinden daha ileri geçmediği görülebilir. Ortalama 80 nm parçacık çapı kullanıldığı varsayılırsa, görüntüleme ile operasyon arasındaki en uygun sürenin 2 saat civarında olacağı söylenebilir.

Tablo 6. Lenfosintigrafide kullanılan radyofarmasötikler

Radyokolloidler	**Parçacık boyutu**
Au 198	9-15 nm
Tc-99mHSA Nanokolloid(nanoagrege)	10-80 nm
Tc 99m HSA	2-3 nm
Tc 99m sülfür kolloid	100-300 nm
Tc 99m sülfür minikolloid	10 nm
Tc 99m antimon sülfid kolloid	3-30 nm
Tc 99m renyum kolloid	3-15 nm
Tc99mHSA mikrokolloid(mikroagrege)	200-1000 nm
99m kalay fitat	in vivo kolloid formasyon

Sentinel lenf nodu tespiti amacıyla uygulanan radyokolloidin başarısında üç önemli etken rol oynamaktadır. Bunlar sırasıyla enjeksiyon tekniği, enjeksiyon hacmi ve aktivite miktarıdır.

Meme kanserinde sentinel lenf nodu uygulamasında en çok tartışılan konu, enjeksiyon tekniği olmuştur. Bunun nedeni, tümörün yayıldığı bölgesel lenf nodlarının bilinmesine karşın, hangi lenfatik yol üzerinden yayıldığının tam olarak

anlaşılamamasıdır. Bugüne kadar, meme kanserinde birçok enjeksiyon tekniği uygulanmıştır.

Genel olarak, meme dokusuna uygulanan enjeksiyonlar, 'derin' ve 'yüzeysel' enjeksiyonlar şeklinde iki grup altında incelenebilir.

Derin enjeksiyonlar; intratümöral, peritümöral ve subtümöral olarak uygulanmaktadır. İlk uygulanan tekniklerden biri olan intratümöral teknik, tümörün kendi ortamındaki lenfatik akımın kullanılması esasına dayanmaktadır. Enjeksiyon, doğrudan tümör içine yapılmaktadır. Optimal görüntüleme elde etmek için derin enjeksiyonda, yüksek radyokolloid hacminin (1-5 ml) ve aktivitesinin (1-10 mCi) olması gereklidir. Bunun nedenleri arasında, tümörün kendi lenfatik sisteminin olmaması ve çevre dokulardaki lenfatik sistemi değiştirmesi sayılabilir. Bununla birlikte, yüksek hacim ve yüksek aktivite, radyoaktif saçılmaya neden olarak, gama probun etkinliğini düşürmektedir. Yüksek hacim nedeniyle doku aralığında oluşan basınç artışı, radyokolloidin farklı lenfatik yollara girmesine ve sonuçta aktivite alınan non-sentinel lenf nodlarının sayısının artmasına neden olmaktadır. Ayrıca sentinel lenf nodları, oldukça uzun sürede ortaya çıkmaktadır (57,58).

Peritümöral enjeksiyonun gerekçesini, tümörün, normal çevre dokudaki lenfatikler aracılığıyla yayıldığı hipotezi oluşturmaktadır. Doku aralığına dökülen tümör hücreleri normal lenfatikler tarafından alınmakta ve bölgesel lenf nodlarına götürülmektedir. Peritümöral enjeksiyon, tümör çevresinde 4 kadrana ve tümörün 0,5 cm uzağındaki normal doku içine yapılmaktadır. Bu teknikte yüksek aktivite ve hacime gerek duyulmaktadır. Ortalama 0,5-1 ml hacminde, 0,2-0,5 mCi radyokolloid yeterli olmaktadır. Peritümöral enjeksiyonda sentinel lenf nodları, intratümöral enjeksiyona oranla daha kısa sürede ortaya çıkmaktadır. Aktivite miktarı, intratümöral enjeksiyona oranla daha az olmakla birlikte, enjeksiyonun parankim içine yapılmasından dolayı radyoaktif saçılma gama prob kullanımında, dezavantaj yaratmaktadır. Peritümöral enjeksiyonun, sentinel lenf nodu tespit oranı %70-95 aralığında değişmektedir. Roumen, 83 hasta üzerinde, Krag ise 443 hasta üzerinde peritümöral sülfür kolloid enjeksiyonu yaparak, sentinel lenf nodu tespit oranını sırasıyla %68 ve %93 olarak bildirmişlerdir (59-62).

Yüzeysel enjeksiyonlar; intradermal, subdermal, periareolar ve subareolar şeklinde sıralanabilirler.

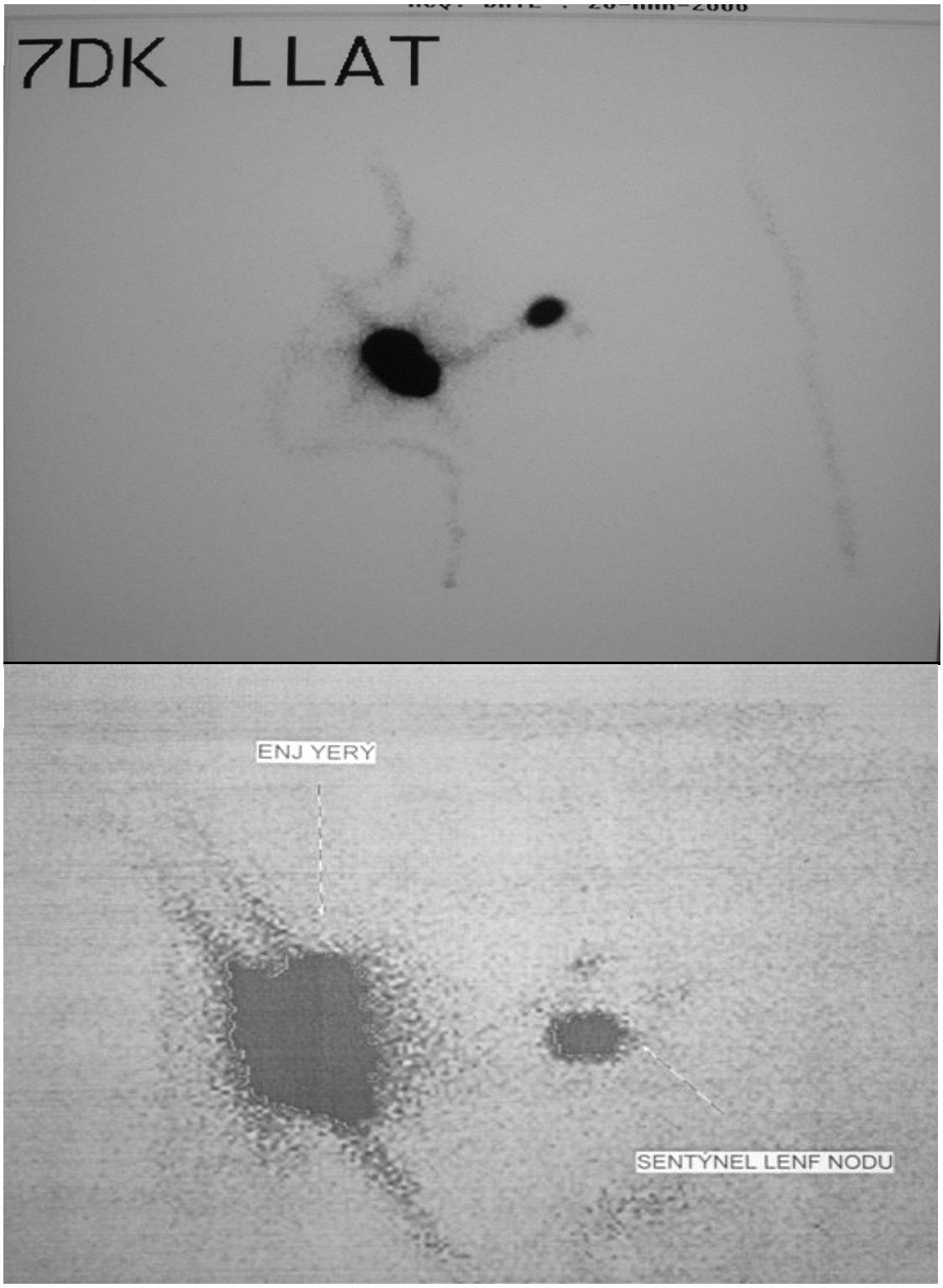
İntradermal enjeksiyon, ‘memenin, üzerindeki deri ile birlikte biyolojik bir bütün olduğu ve ortak lenfatik yol kullandığı’ görüşü temelinde şekillenmiştir. Meme dokusunun herhangi bir noktasında başlayan lenfatik sistemin, mutlaka subdermal pleksusa uğrayacağı varsayımı, tekniğin gerekçesini oluşturmaktadır. Yapılan araştırmalar, meme derisinin lenfatik ağ bakımından parankime oranla daha zengin olduğunu ortaya koymuştur. İntradermal enjeksiyon, 0,1-0,3 ml hacmindeki 0,2-0,5 mCi radyokolloidin, deri içine verilmesi ile gerçekleştirilir. Radyokolloid, lenfatik kanallar tarafından hızla alınmakta ve yaklaşık 20-30 dakika içinde lenf nodları görüntülenmektedir. Tekniğin, sentinel lenf nodlarını saptamada, yüksek başarı gösterdiği birçok çalışmada bildirilmiştir. Lin K. ve arkadaşları, 180 hasta üzerinde intradermal ve peritümöral enjeksiyon tekniğini karşılaştırmıştır. Sentinel lenf nodu tespit oranı, peritümöral ve intradermal enjeksiyon için sırasıyla %78 ve %97 olarak bulunmuştur. McMasters K. ve arkadaşları ise 2206 hastayı kapsayan çok merkezli bir çalışmada, peritümöral ve intradermal enjeksiyon tekniğini karşılaştırmış ve başarı oranlarını sırasıyla %89 ve %98 olarak bulmuştur. İntradermal enjeksiyonun bu derece başarılı olmasının nedenleri arasında, derinin lenfatik ağ açısından zengin oluşu, uygulamanın çok kolay ve hızlı olması, fazla deneyim gerektirmemesi, radyoaktif saçılmanın diğer enjeksiyonlara oranla daha az olması ve yüzeysel lenfatiklerin görüntülenerek gerçek sentinel lenf noduna ulaşılabilmesi sayılabilir. Bu teknikte, internal mamarian lenf nodları nadiren izlenebilmektedir. Tekniğin dezavantajları arasında, aktif lenf nodu sayısının fazla olması nedeniyle, gerçek sentinel lenf nodunun tespit edilememesi sayılabilir (Şekil 6) (63,64).

Subkutan enjeksiyon, intradermal enjeksiyon ile benzer bir uygulama olup sonuçları açısından da benzerdir. Mirzaei ve arkadaşları, subkutan enjeksiyon yaparak sentinel lenf nodu tespit oranını, radyokolloid için %95 ve mavi boya için %82 olarak bildirmişlerdir. Subdermal enjeksiyon, 0,1-0,3 ml hacmindeki 0,2-0,5 mCi radyokolloidin, deri altına verilmesi ile gerçekleştirilir (65).

Subareolar veya periareolar enjeksiyon, ‘meme lenfatikleri sentripedal olarak Sappey’in subareolar pleksusunda toplanmaktadır’ hipotezine uygun olarak geliştirilen bir tekniktir. Daha çok mavi boya enjeksiyonu ile yapılan çalışmalar mevcuttur. Reitsamer ve arkadaşları, periareolar ve periareolar+subdermal enjeksiyon tekniğini karşılaştırmışlar ve sentinel lenf nodu tespit oranlarını, sırasıyla %98,3 ve %90,5 olarak bildirmişlerdir (66).

A.

B.

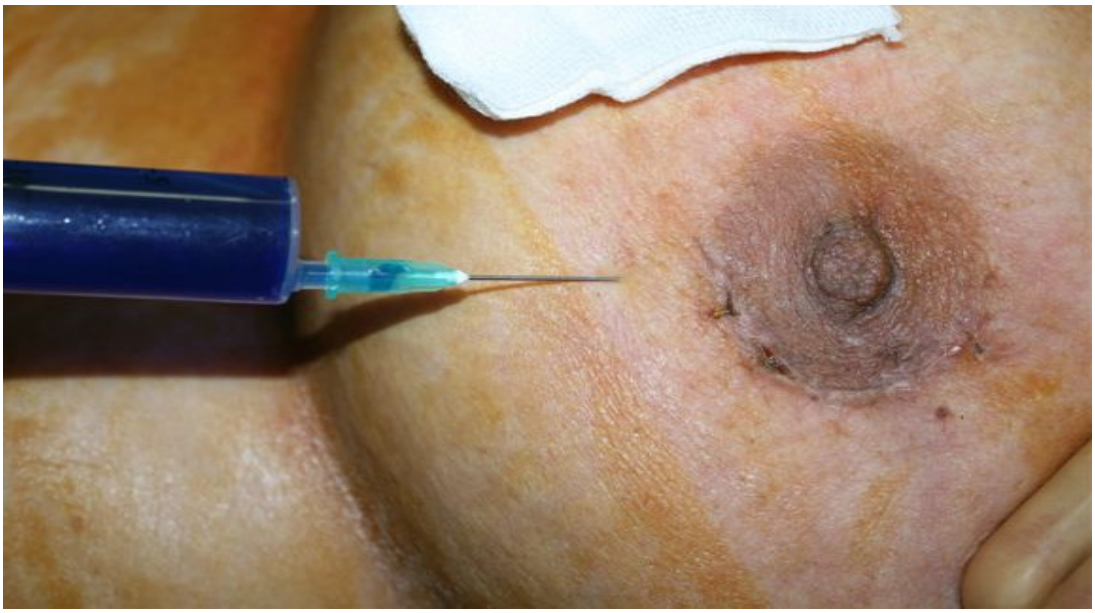


Şekil 6 A-B. Lenfosintigrafi sonrası gama kamera çekim görüntüsü

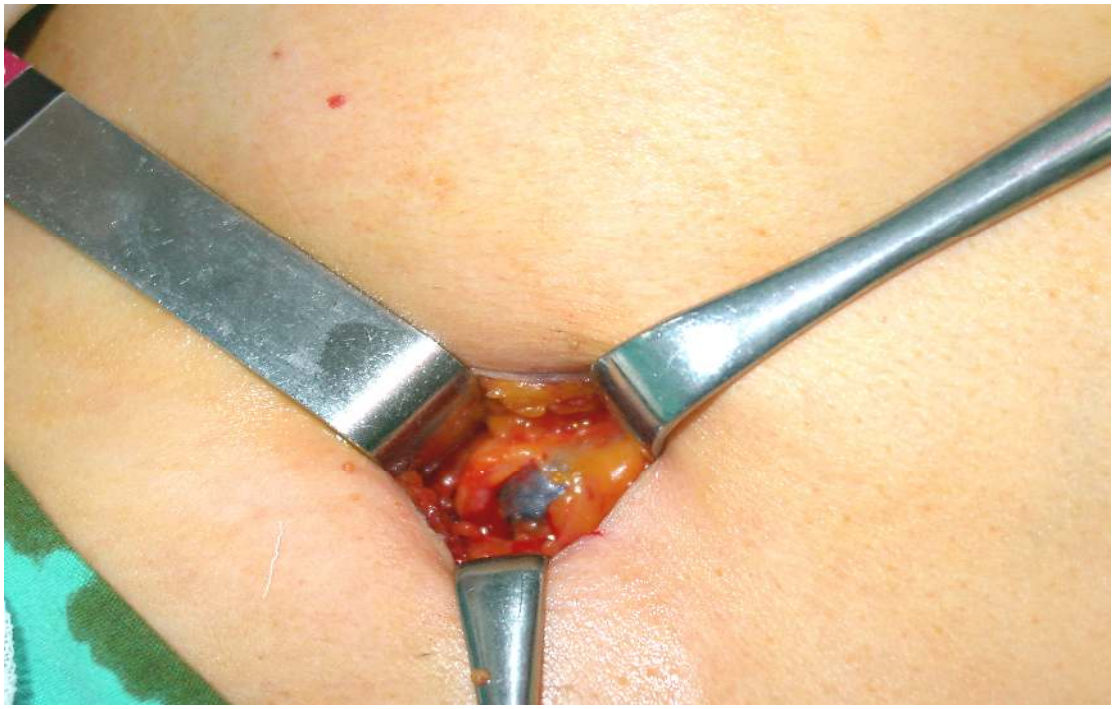
Mavi boya yöntemi:

SLN biyopsisinde en çok kullanılan boyalar izosulfan mavisi, patent mavisi ve metilen mavisidir. Bunun dışında indigokarmen ve indosiyanin yeşili de kullanılmaktadır. İzosulfan mavisi lenfatiklerde proteine bağlı olarak taşınmaktadır. Metilen mavisi ise plazma proteinlere bağlanmaz ve alerjik reaksiyonlar daha az gözlemlenir. İzosulfan mavisi uygulandıktan sonra görülen en önemli komplikasyon basit döküntüden anaflaktik reaksiyona kadar değişebilen alerjik reaksiyonlardır. Literatürde % 0,1-1,1 arasında değişen oranlarda alerjik reaksiyon görülmüştür (67-70). Metilen mavisi intradermal yapıldığında ciltte nekroza yol açabilmektedir. Bu nedenle yüzeysel enjeksiyonlardan kaçınılması önerilmektedir. Mastektomi yapılacak hastalarda eksize edilecek cilt bölümüne intradermal enjeksiyonlar yapılabilir (69,71). Daha az yan etkinin görülmesi, ucuz olması ve kolay bulunabilmesi nedeniyle boya olarak metilen mavisi sıklıkla kullanılmaktadır.

Mavi boya kullanılarak yapılan SLNB'de 3-5 ml mavi boya tümör etrafındaki meme parankimine, eksizyonel biyopsi yapılan hastalarda kavite duvarına, palpe edilemeyen lezyonlarda ultrasonografi veya mammografi rehberliğinde lezyon çevresine ya da sıklıkla subareolar alana enjekte edilir. Bass ve ark. enjeksiyon sonrası yapılan masajın mavi boya ile SLN saptanma oranını %73'den %88'e çıkardığını göstermişlerdir (72). Masaj süresi, tümörün aksillaya yakınlığına göre 5-10 dakika arasında değişmektedir. Aksiller bölgede yapılan insizyon sonrası yağlı gözeli dokuda mavi ile boyanan lenfatik kanal bulunur. Lenfatik kanal proksimal ve distaline doğru dikkatli ve nazik bir disseksiyonla takip edilerek SLN bulunmaya çalışılır. Mavi ile boyalı kanalın kesilmemesine dikkat edilmelidir. Bazı durumlarda noda drene olan kanalların tümör hücreleri tarafından tıkanması sonucu, lenf nodu mavi boya ile boyanmayabilir. Böyle bir durumda lenf noduna gelen mavi boyalı lenf kanalı tespit edildiğinde, o lenf nodu SLN olarak kabul edilebilir (Şekil 7,8)



Şekil 7. Mavi boya yöntemiyle yapılan SLNB için enjeksiyon



Şekil 8. Mavi boya yöntemiyle yapılan SLNB'de lenf nodunun görünümü

2.4.3. Sentinel lenf nodu biyopsisinde cerrahi teknik

Uygun işaretlemeyi takiben SLNB için aksiller kıl çizgisinin 1 cm altından insizyon yapılır. Klavipektoral faysa açılır ve disseksiyon klavipektoral fasyanın derinliklerine doğru ilerletilir. SLN aranırken belirli anatomik yapılara dikkat edilmelidir. Sentinel lenf nodunun en sık bulunduğu üçgenin sınırlarını 3. interkostal sinirin lateral dalı, pektoralis minör ve lateral torasik ven oluşturmaktadır. Bu alan klavipektoral fasyanın hemen altındadır. Bu fasya açıldıktan sonra meme kuyruğuna doğru uzanan lateral torasik ven takip edilir ve bunun 3. interkostal sinirin lateral dalını çaprazladığı yerde sıklıkla SLN bulunur. Lenfosintigrafi ile işaretlenmiş lenf nodunun saptanmasında gama prob rehberliğinde disseksiyona devam edilir. Mavi boya tekniğinde de boyanmış lenf kanallarını izleyerek sentinel lenf noduna ulaşmak mümkündür. SLN bulunana kadar bu kanalların yaralanmamasına özen gösterilmelidir. İşlem sırasında sadece mavi boya kullanılmışsa ilk boyanmış lenf nodu bulunduktan sonra disseksiyona devam edilerek başka bir lenf nodunun olup olmadığı araştırılmalıdır. Mavi boya ile boyanmış birden fazla kanal görülürse her bir kanal takip edilmelidir. Çoğunlukla bu kanallar aynı lenf noduna gitse de ilave lenf nodlarına gittiği de görülebilmektedir (67).

SLNB'de gama prob kullanımı:

Gama prob, ucunda yüzeye çarpan gama fotonları algılayarak SLN saptamada elle kullanılan bir cihazdır (Şekil 9).

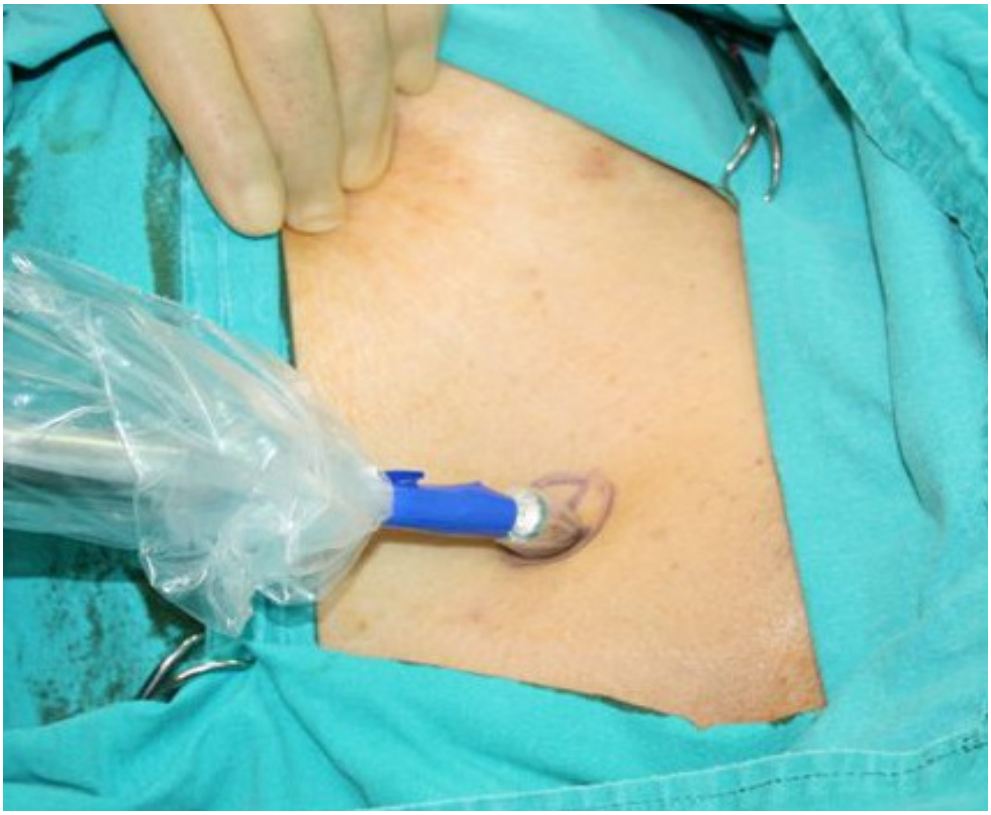
Gama prob ile önce SLN'nin yeri lokalize edilir. İnsizyon aksiller kıl çizgisinin 1 cm altına yapılır. Klavipektoral fasya açıldıktan sonra tariflenmiş olan anatomik yapılar dikkate alınarak disseksiyona başlanır ve bu esnada gama prob SLN'nin yerini saptamada yönlendirici olarak kullanılır (Şekil0). Yüksek aktivite gösteren lenf nodu belirlenir (*in-vivo*). Bu nodül çıkarıldıktan sonra hastadan ve ameliyat masasından uzaklaştırılarak artmış aktivite için tekrar kontrol edilir (*ex-vivo*). Geride kalan aksiller lenf nodları tekrar prob ile taranır. Yüksek aktivite saptanıyorsa bu diğer sentinel lenf nodlarının varlığını gösterir ve bunlar da bulunup çıkartılır. Tekrar geride kalan lenf nodları prob ile taranır. Başka sentinel lenf nodunun olmadığı kanaatine ulaşılabilmesi için, geride kalan lenf nodlarının gösterdiği aktivitenin, çıkartılmış olan SLN'nin *in-vivo* aktivitesinin 1/3'ünden, *ex-*

vivo aktivitesinin 1/10'undan az olması gerekmektedir. Gama prob kullanımı cerrahın gereksiz disseksiyon yapmaktan kaçınmasını sağlamaktadır. Gama prob kullanılırken probun ucu hiçbir zaman memeye doğru bakmamalıdır. Memedeki aktivite yansıyacağından yanıltıcı yüksek aktiviteler alınmasına neden olur (Şekil 10-14).

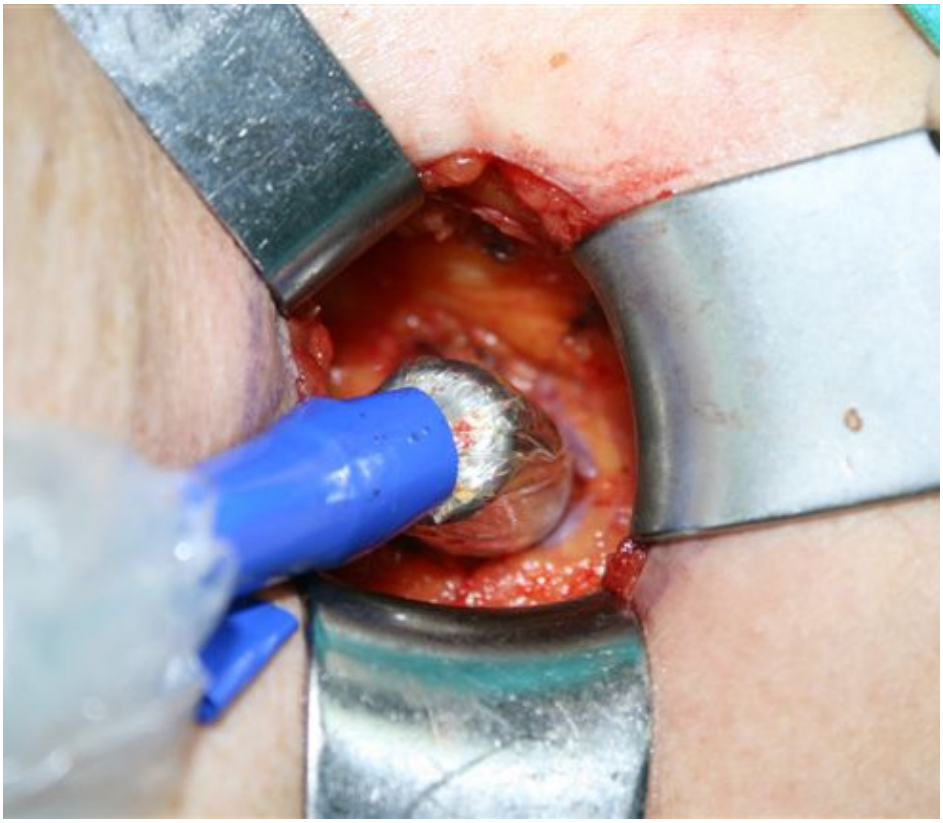
Şekil 9. Gama prob

A.

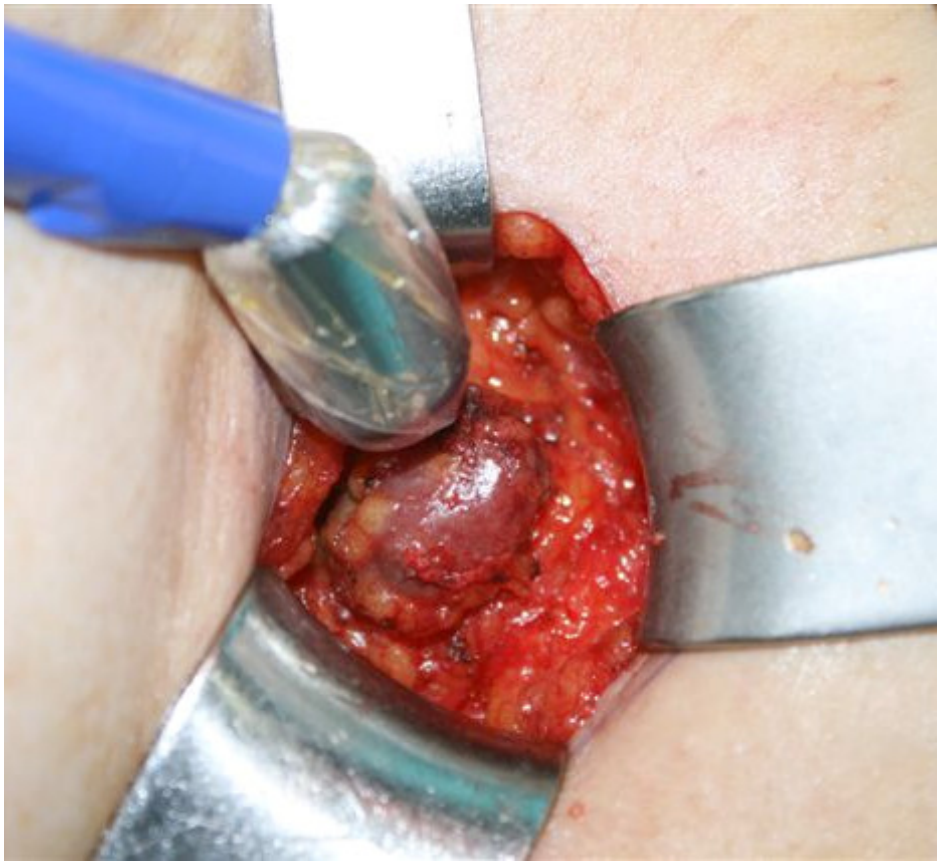
B.



Şekil 10 A.Lenfosintigrafi sonrası en yüksek aktivitenin alındığı işaretli alan
B. Cerrahi girişim öncesi gama prob ile aktivite kontrolü

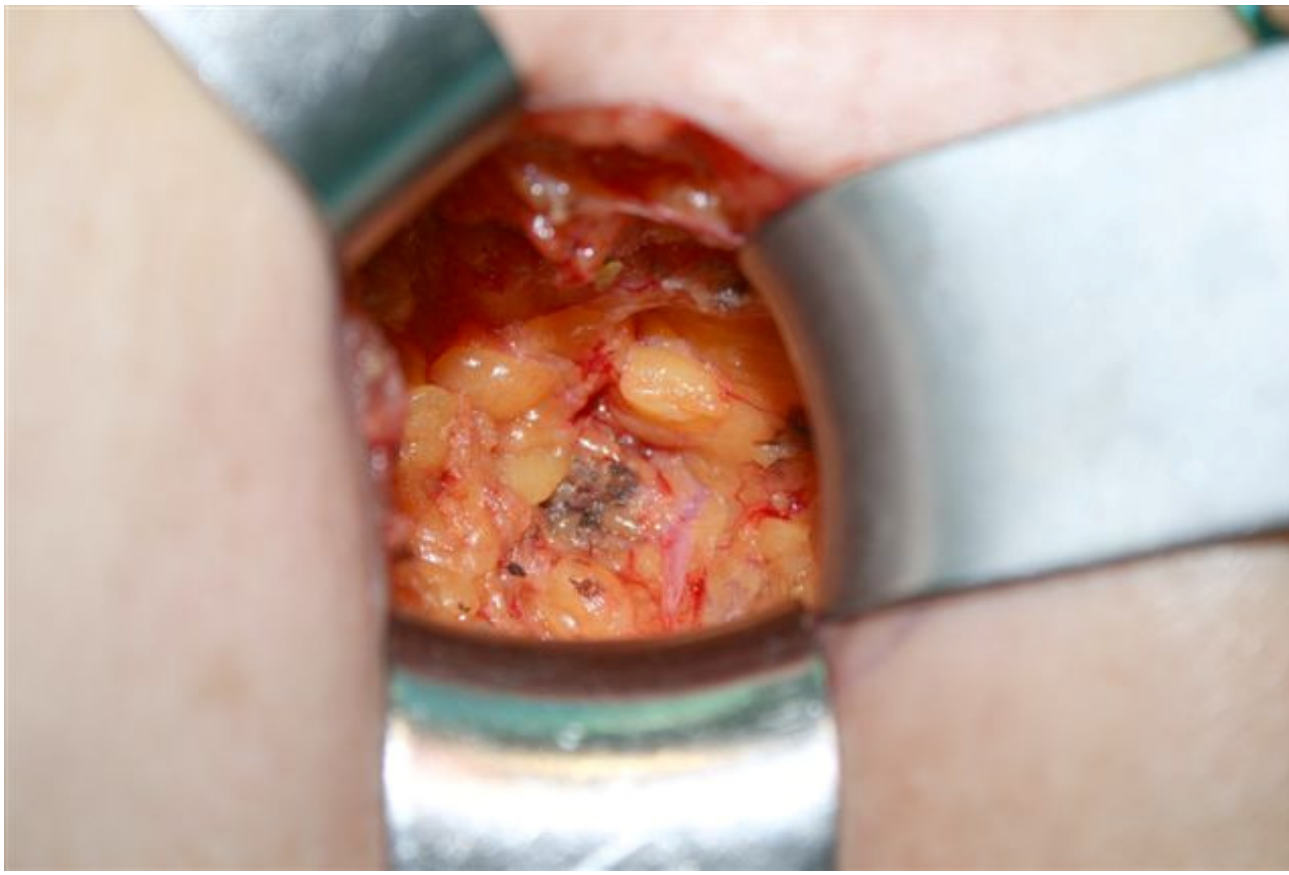


Şekil 11. Gama prob kılavuzluğunda disseksiyon



Şekil 12. Gama prob ile SLN in-vivo aktivite ölçümü

Şekil 13. Gama prob ile SLN ex-vivo aktivite ölçümü

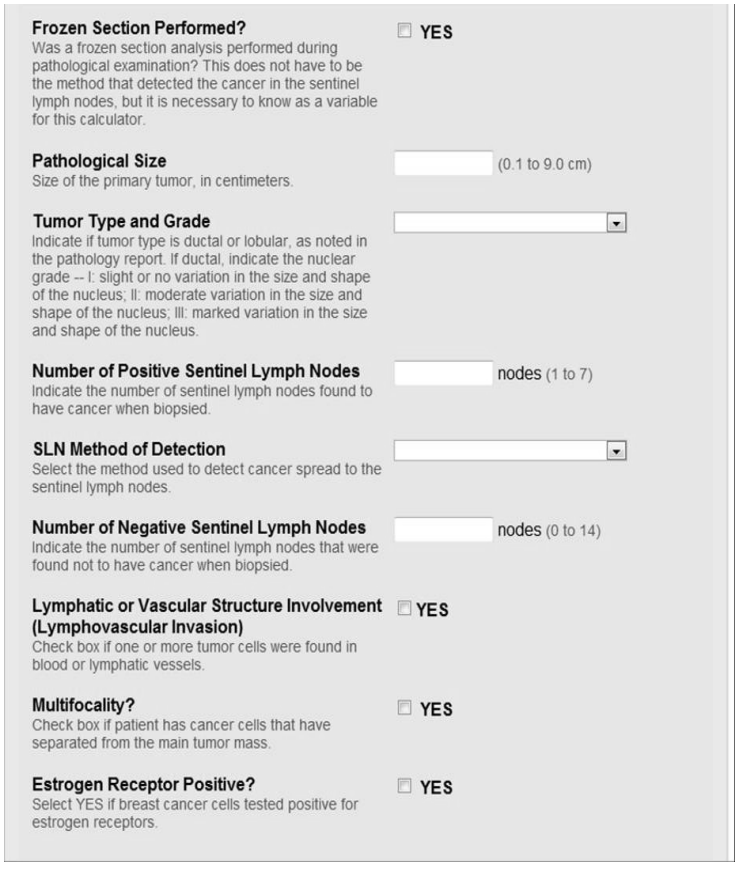


Şekil 14. SLNB sonrası aksiller fossanın görünümü

2.5. Sentinel Dışı Lenf Nodu Metastaz Olasılığını Belirleyen Modeller

2.5.1. Memorial Sloan-Kettering Kanser Merkezi (MSKCC) nomogramı

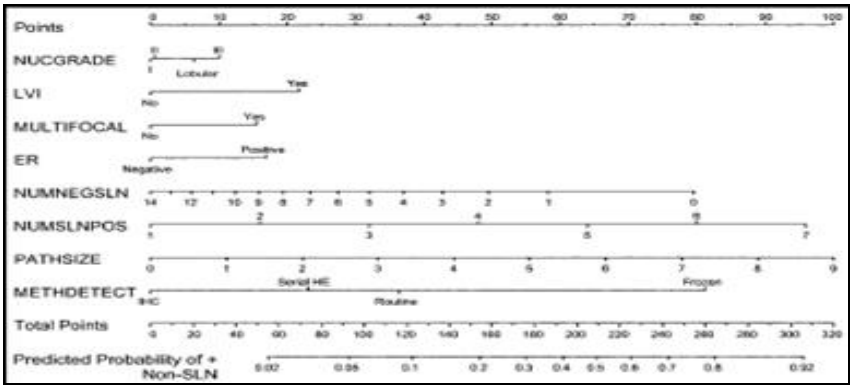
2003 yılında Van Zee ve ark. (73) tarafından yayınlanan MSKCC nomogramı bilinen ilk nomogramdır. Bu nomogramda 9 değişken kullanılmaktadır (Şekil 15). Bunlar arasında, frozen inceleme yapılıp yapılmaması, tümör çapı, tümör histolojisi ve nükleer grade, lenfovasküler invazyon, multifokalite, östrojen reseptör durumu, SLN' yi saptama yöntemi, pozitif SLN sayısı ve negatif SLN sayısı bulunmaktadır.



Şekil 15. MSKCC nomogramının görünümü

Bu modelde SLN metastazı olan 702 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiş ve her bir değişkenin SLN metastazı ile ilişkisi çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile saptanmıştır. Her değişkenin puanını gösteren hesaplama

cetveli oluşturulmuştur (Şekil 16). Daha sonra bu hesaplama cetveli prospektif olarak 373 hastalık başka bir grupta uygulanarak yöntemin doğrulaması yapılmıştır. Bu yöntem için receiver operating characteristic (ROC) eğrisi çizilmiş ve eğri altı alan (EAA) değeri 0.76 olarak bulunmuştur. Genel olarak bir nomogramın EAA değeri 0,7 -0,8 arasında ise iyi, 0,8 ve üzerinde ise çok iyi ayrım gücüne sahip olduğuna inanılmaktadır (73).



Şekil 16. MSKCC nomogramı hesaplama cetveli

Bu nomograma, http://www.mskcc.org/applications/nomograms/breast/BreastAdditionalNonSLNMetastasesPage.aspx adresiyle internet üzerinden ulaşılabilmektedir.

2.5.2. Tenon nomogramı

2005 yılında Barranger ve ark. tarafından Tenon hastanesinde oluşturulan yeni bir skorlama sistemi yayınlanmıştır. Yapılan çalışmada; tümör boyutu, makrometastaz varlığı, SLN metastazı belirleme yöntemi, pozitif SLN sayısı, pozitif SLN oranı, lenfovasküler invazyon durumu, SLN metastaz boyutunun SDLN metastazı ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Bu verilere dayanarak "Tenon aksilla skorlama sistemi" oluşturulmuştur. Bu skorlama sistemi şu üç değişkene dayanmaktadır: 1-pozitif SLN sayısının disseke edilen toplam SLN sayısına oranı, 2-makrometastaz varlığı, 3-histolojik tümör boyutu. Bu değişkenlerle 0-7 arasında bir puan elde edilerek olasılık hesaplanmıştır (Tablo 7). Hastaların skorlarının <3,5 olması durumunda %97,3 olasılıkla SDLN metastazının olmayacağı sonucuna varılmıştır (74).

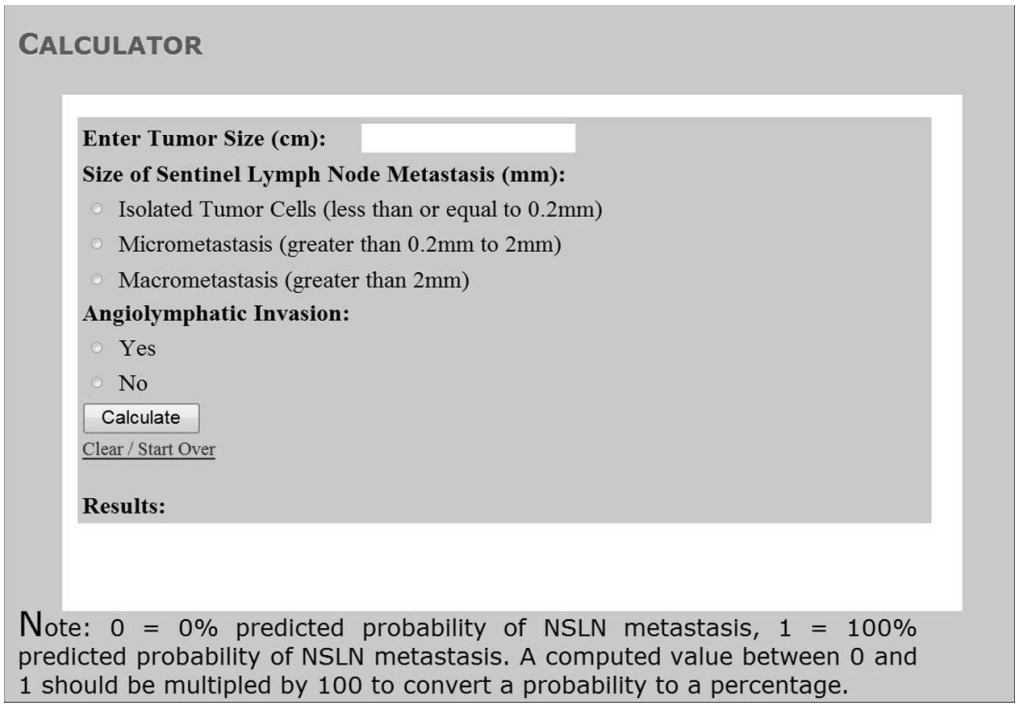
Bu çalışmada SLN metastazı olan hastaların sadece 1/3'lük kısmında SDLN metastazı olduğu görülmüştür. Aynı zamanda mikrometastazlı hastaların sadece %24'ünde SDLN metastazı görülürken, makrometastazlı hastaların %40'ında SDLN metastazı görülmesiyle SLN metastaz büyüklüğünün önemi de ortaya koyulmuştur.

Tablo 7. Tenon aksilla skorlama sistemi

Değişken	**Puan**	**Çok değişkenli analiz *(p)***
Makrometastaz		*0,02*
Var	0	
Yok	2	
Histolojik tümör boyutu (mm)		*0,006*
≤ 10	0	
11-20	1,5	
>20	3	
Pozitif SLN sayısının disseke edilen toplam SLN sayısına oranı		*0,003*
<0,5	0	
0,5-1	1	
1	2	

2.5.3. Stanford nomogramı

2008 yılında Kohrt ve ark. (66) tarafından hazırlanan ve Stanford nomogramı olarak adlandırılan bu nomogram için 13 parametre incelenmiştir. Tek değişkenli analizlerde bu parametrelerden 8 tanesi (tümör boyutu, AJCC T skoru, tümör derecesi, ER durumu, PR durumu, lenfovasküler invazyon varlığı, SLN metastaz büyüklüğü, metastaz saptama metodu) anlamlı bulunmuştur. Yapılan çok değişkenli analizlerde sadece üç değişkenin (tümör boyutu, lenfovasküler invazyon varlığı, SLN metastaz büyüklüğü) SDLN metastazını belirleyebilmek amacıyla kullanılabilir olduğu sonucuna varılmıştır. Bu parametrelerden oluşan bir hesaplama sistemi oluşturulmuştur (Şekil 17) (75).



Şekil 17. Stanford nomogramının görünümü

Çalışmanın sonuçlarına göre SLN tutulumu olan hastalarda primer tümör çapı T1 ise SDLN metastazı olasılığı %25, T2 ise bu oran %46, T3 ise %60 olarak bulmuştur. Ayrıca bu çalışmada lenfatik invazyon saptanan hastalarda risk lenfatik invazyon olmayanlara göre 3,9 kat artmış olarak bulunmuştur. SLN'ye izole tümör hücresi metastazı durumunda hastalarda risk %4,7 iken mikrometastazı olanlarda (0,2-2mm) %42, makrometastazlarda (≥2mm) ise %71 olduğu görülmüştür. Modelin doğruluğu RPROC analizi ile incelendiğinde %77 olarak saptanmıştır.

Bu nomograma https://www3-hrpdcc.stanford.edu/nsln-calculator/ adresiyle internet üzerinden ulaşılabilmektedir

2.5.4. Meme Hastalıkları Dernekleri Federasyonu Nomogramı (MF08-01)

2009 yılında yapılan ve 2010 yılında "European Journal of Surgical Oncology" dergisinde yayınlanan "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" isimli çalışmayla Türk hasta popülasyonuna yönelik kullanım amacıyla yeni bir formül ve nomogram tanımlanmıştır.

Bu çalışma çok merkezli olarak dizayn edilmiş ve SLNB sonucu metastaz saptanmış ve aksiller disseksiyonu tamamlanmış olan 607 meme kanseri hastası çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmanın amacı "MSKCC, Stanford, Cambridge ve Tenon nomogramlarının etkinliklerinin değerlendirilmesi ve Türk hasta popülasyonuna yönelik kullanım için yeni bir nomogram oluşturulması" olarak belirlenmiştir.

Çalışmada nomogramlar için çizilmiş olan ROC eğrilerindeki EAA hesapları;

MSKCC	0,70
Stanford	0,73
Cambridge	0,71
Tenon	0,58

şeklinde saptanmıştır. Bu sonuçlarla MSKCC, Stanford, Cambridge nomogramları kullanılabilir kabul edilirken; Tenon nomogramının kullanılabilir olmadığı sonucuna varılmıştır.

Aynı zamanda yapılan çoklu regresyon analizlerinde lenfovasküler invazyon, metastatik sentinel lenf nodu oranı ve SLN metastazı ölçümsel büyüklüğü SDLN metastazına etki eden faktörler olarak tanımlanmıştır. Yapılan çalışmalarla;

$$p = \frac{1}{1 + \exp\{3.46 - 0.10 \times OMS - 0.90 \times P - 1.85 \times L\}}$$

P: metastatik sentinel lenf nodu oranı, OMS: SLN metastazı ölçümsel büyüklüğü(mm)
L: lenfovasküler invazyon

Formülüne ulaşılmıştır. Bu formül ile yapılan değerlendirme için yeni bir ROC eğrisi çizilmiştir. EAA sonucu olarak 0,8023 gibi yüksek bir değer elde edilmiştir.

III. GEREÇ VE YÖNTEM

Temmuz 2008 – Ağustos 2010 tarihleri arasında primer meme kanseri tanısı ile Dokuz Eylül Üniversite Hastanesi'nde ameliyat edilen hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Sentinel lenf nodlarının patolojik bakısında <5mm lenf nodları ikiye bölünerek, >5mm lenf nodları ise 3mm kalınlıkta seri kesitler alınarak imprint yapılmış ve hematoksilen-eosin (H&E) uygulanarak değerlendirilmişti. Ardından tüm dokulara frozen kesitler yapılmış ve frozen kesitler sonrası tüm sentinel ve non sentinel lenf nodları formalin ile fikse edilip parafin ile bloklanmıştı. Bu bloklardan 4µm kalınlığında 25µm aralıkla 4 kesit alınmıştı. Bu kesitlerin birinci, üçüncü ve dördüncü olanlarına hematoksilen-eosin (H&E) uygulanmıştı. İkinci kesit immünhistokimya için ayrılmış ve immünhistokimya tekniği için AE1/AE3 (1:100 dilution, MS-343, Neomarker, ABD) markırıyla streptavidin biotin peroksidaz metodu uygulanmıştı.

SLN biyopsisi başarı ile uygulanmış 289 hasta içinden SLNB sonucu pozitif olarak saptanmış 170 hasta çalışmaya dahil edildi. Primer meme kanseri nedeniyle ameliyat edilen ve SLN biyopsisi negatif olanlar, sentinel lenf nodları başarı ile lokalize edilemeyen, klinik olarak aksiller lenf nodu metastazı olduğu düşünülen hastalar, uzak metastazı olanlar, neoadjuvan tedavi almış olanlar, aksiller disseksiyon uygulanmamış olanlar çalışmanın dışında tutuldu.

Hastaların yaşı, tümörün yerleşimi, tipi, büyüklüğü, derecesi, multifokalitesi, Scarf Bloom Richardson (SBR) derecesi, nükleer, mitoz ve histolojik dereceleri, intraduktal komponent oranı, İDK türü, tümörün lenfositik infiltrasyon durumu, elastozis varlığı, lenf damarı, kan damarı, perinöral, deri, fasya invazyon durumu, ER ve PR durumu, boyanma yoğunlukları kaydedildi. Sentinel lenf nodu saptama metodu, pozitif ve negatif SLN sayıları saptandı, SLN oranı hesaplandı, SLN metastazında kapsül invazyon durumu, metastaz boyutu kaydedildi.

Hastalar "SDLN metastazı olmayan" (grup 1) ve "SDLN metastazı olan" (grup 2) şeklinde iki gruba ayrıldı. Tüm hastalar için MSKCC, Tenon ve Stanford nomogramlarına göre hesaplama yapıldı. Kayıtlar SPSS 15.0 programı kullanılarak

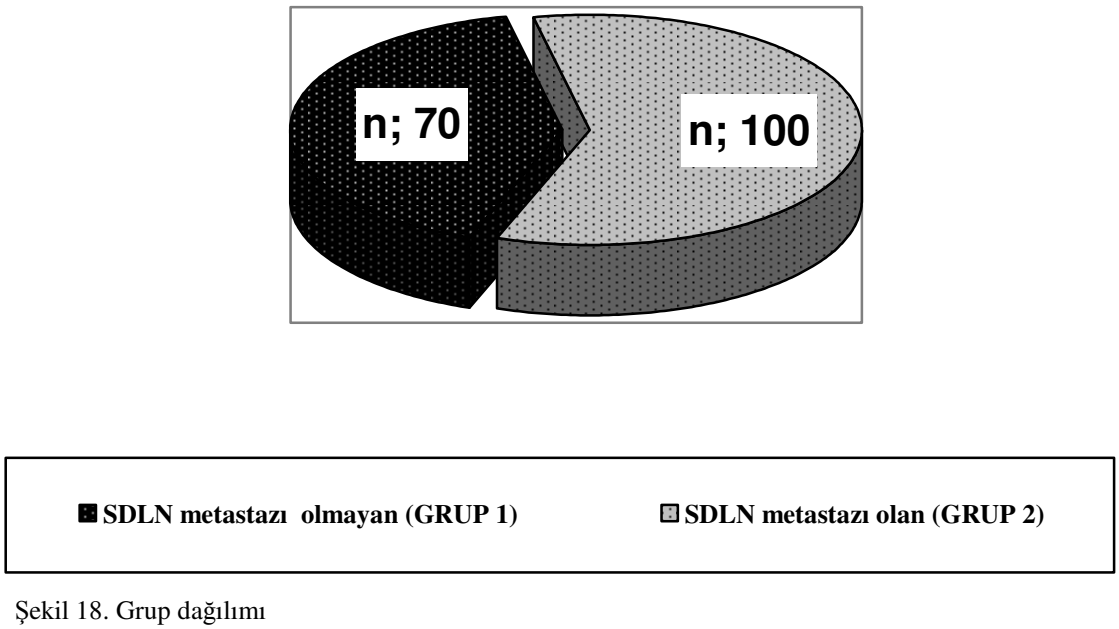
istatistiksel veri haline getirildi. SDLN metastazına etki eden faktörlerin saptanabilmesi amacıyla SPSS 15.0 programı ile student t-test, one way anova, Mann-Whitney U, chi – square testleri ile tekli değişken analizleri yapıldı. Bu analizler sonucunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edilen parametrelerle diğer nomogramlarda anlamlı olarak tanımlanmış parametrelere çoklu değişken analizi için lojistik regresyon analizi uygulandı ve istatistiksel anlamlılık katsayısı ve risk katsayıları belirlendi.

MSKCC, Tenon ve Stanford nomogramlarının etkinliklerinin değerlendirilmesi amacıyla yine SPSS 15.0 programı ile ROC eğrisi çizilerek her bir nomogram için eğri altındaki alan hesaplandı.

SLN metastaz büyüklüğü verilerimizde makrometastaz – mikrometastaz şeklinde yer aldığı için MF08-01 nomogramı için değerlendirme yapılamadı.

IV. BULGULAR

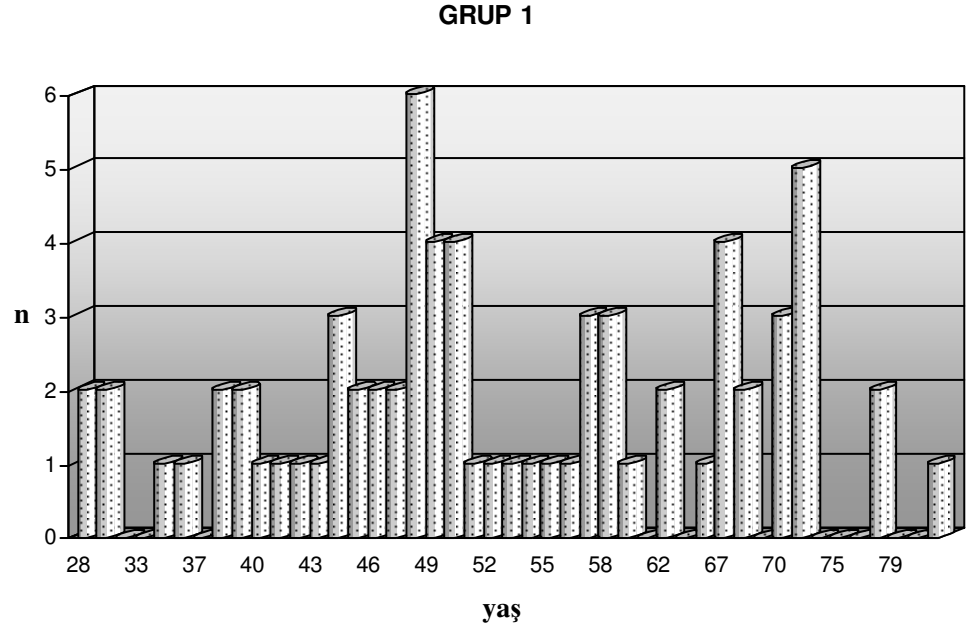
Hastalar "SDLN metastazı olmayan" (grup 1) ve "SDLN metastazı olan" (grup 2) olarak iki grupta incelendi. Her iki grupta da hastaların tümü kadındı. Hastaların ortalama yaşı grup 1'de 53,16 (±12,81) iken, grup 2'de 51,02 (±12,03) idi. Her iki grup benzer yaş dağılımı göstermekteydi ve aralarında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu (*p:0,269)* (Tablo 8; Şekil 18,19,20).



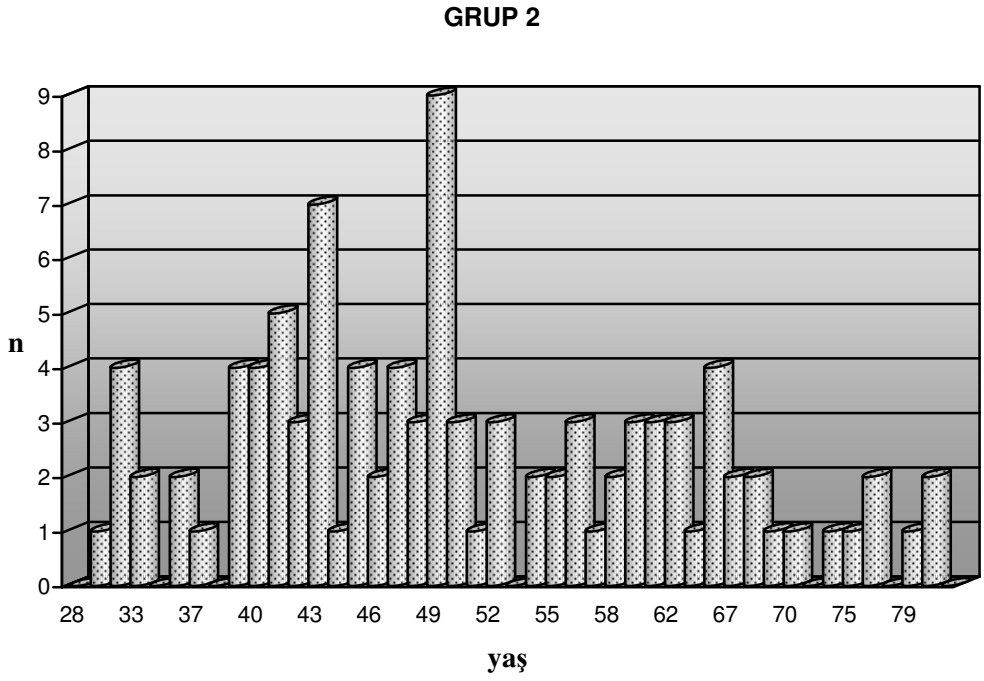
Şekil 18. Grup dağılımı

Tablo 8. SDLN tutulumuna göre yaş ortalamaları

	n	Ortalama	Standart sapma	*p*
Grup 1	70 (%41,2)	53,16	12,814	*0,269*
Grup 2	100 (%58,8)	51,02	12,038	



Şekil 19. Grup 1 yaş dağılımı



Şekil 20. Grup 2 yaş dağılımı

Tümör yerleşimleri grup 1 için ÜDK 32 (%45,7) ÜİK 13 (%18,6) ADK 10 (%14,3) AİK 5 (%7,1) Retroareolar alan 10 (%14,3) olarak; grup 2 için ise ÜDK 56 (%9) ÜİK 13 (%13) ADK 13 (%13) AİK 9 (%9) Retroareolar alan 9 (%9) olarak saptandı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (*p:0,570*) (Tablo 9, Şekil 21.).

Tablo 9. SDLN durumuna göre tümör yerleşimleri

	GRUP 1		GRUP 2		
	n	%	n	%	*p*
Üst dış kadran	32	45,7	56	56	
Üst iç kadran	13	18,6	13	13	
Alt dış kadran	10	14,3	13	13	*0,570*
Alt iç kadran	5	7,1	9	9	
Retroareolar alan	10	14,3	9	9	

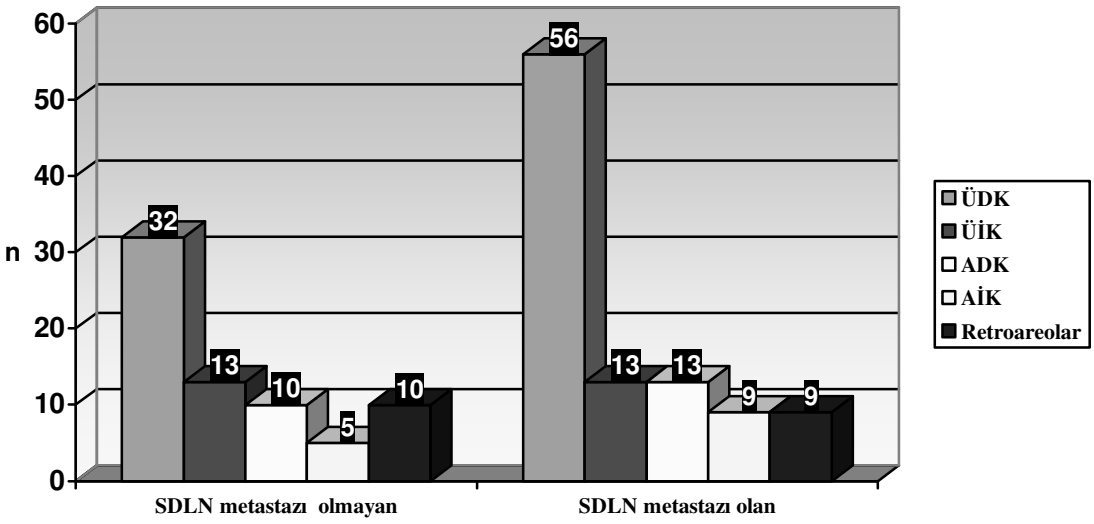
Ortalama tümör çapı grup 1'de ortalama 22,29 mm (± 8,94), grup 2'de 24,53 (± 10,95) olarak bulundu. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (*p:0,159*) (Tablo 10,11; Şekil 22,23).

Tablo 10. SDLN tutulumuna göre tümör çapı ortalamaları

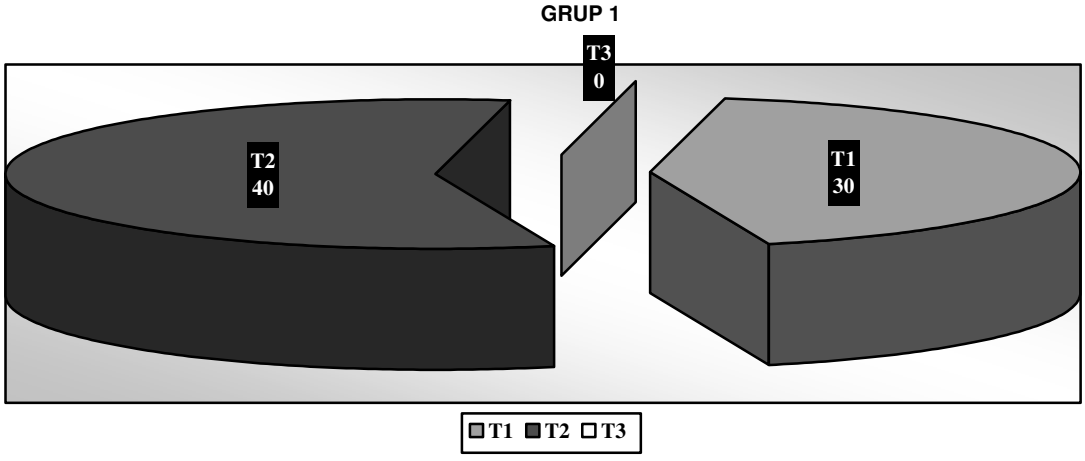
	n	Ortalama	Standart sapma	*p*
Grup 1	70	22,29	8,946	0,159
Grup 2	100	24,53	10,952	

Tablo 11. SDLN tutulumuna göre pT sınıflaması

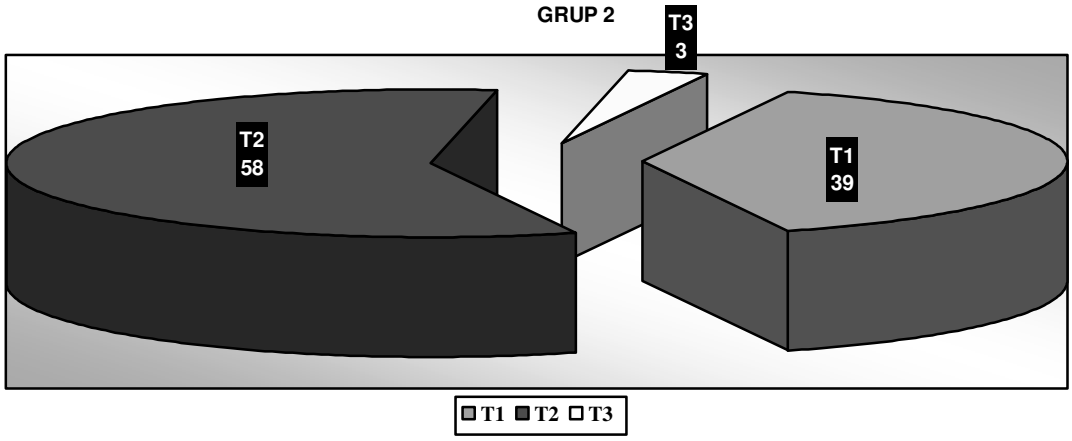
	GRUP 1		GRUP 2	
Tümör boyutu	n	%	n	%
T1	30	42,9	39	39
T2	40	57,1	58	58
T3	0	0	3	3
Toplam	70	100	100	100



Şekil 21. SDLN durumuna göre tümör lokalizasyonlarının dağılımı



Şekil 22. Grup 1 pT dağılımı

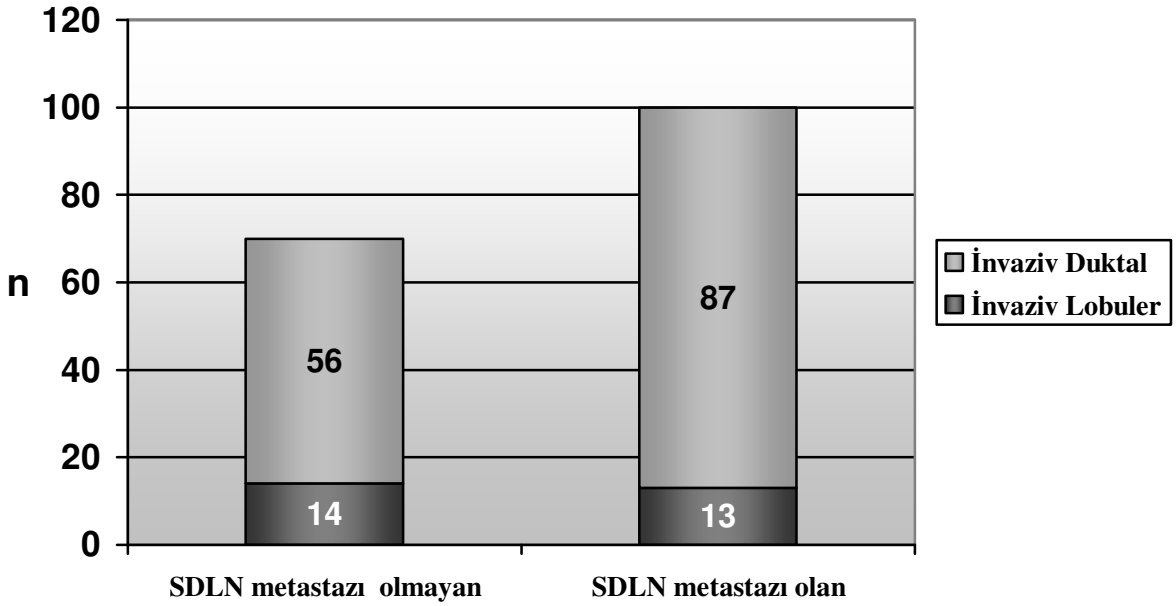


Şekil 23. Grup 2 pT dağılımı

Tümör tipleri grup 1'de İnvaziv Duktal 56 (%80), İnvaziv Lobüler 14 (%20) olarak; grup 2'de İnvaziv Duktal 87 (%87), İnvaziv Lobüler 13 (%13) olarak saptandı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (*p:0,219*) (Tablo 12, Şekil 23).

Tablo 12. SDLN tutulumuna göre tümör tipleri

	GRUP 1		GRUP 2		
Tümör tipi	**n**	**%**	**n**	**%**	***p***
İnvaziv Duktal	56	80	87	87	0,219
İnvaziv Lobüler	14	20	13	13	

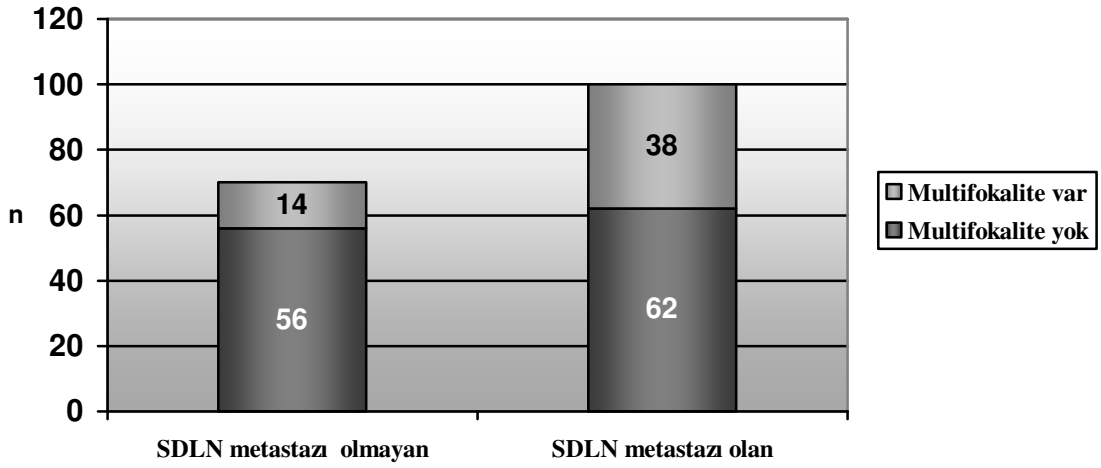


Şekil 24. SDLN durumuna göre tümör histolojik tiplerinin dağılımı

Her iki grup multifokalite açısından değerlendirildiğinde grup 1'de 14 (%20) hastada multifokalite saptanmışken, 56 (%80) hastada multifokalite saptanmamıştı. Grup 2'de ise multifokalite durumu sırasıyla 38 (%38) ve 62 (%62) idi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu (*p:0,01*) (Tablo 13; Şekil 25).

Tablo 13. Multifokalite durumu

	GRUP 1		GRUP 2		
Multifokalite	**n**	**%**	**n**	**%**	***p***
Var	14	20	38	38	*0,001*
Yok	56	80	62	62	



Şekil 25. SDLN durumuna göre multifokalite varlığı

Gruplar SBR (Scarf Bloom Richardson) sınıflaması açısından değerlendirildiğinde

Grup 1'de 12 (%17,1) hasta 1.derece, 33 (%47,1) hasta 2.derece, 25 (35,7) hasta 3.derece olarak derecelendirilmişti. Grup 2'de ise 15 (%15) hasta 1.derece, 52 (%52) hasta 2.derece, 33 (%33) hasta 3.derece olarak derecelendirilmişti. Gruplar arasında SBR sınıflaması açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (*p:0,818*) (Tablo 14).

Tablo 14. Scarf Bloom Richardson derecesi

	GRUP 1		GRUP 2		
SBR derecesi	**n**	**%**	**n**	**%**	***p***
1	12	17,1	15	15	
2	33	47,1	52	52	0,818
3	25	35,7	33	33	

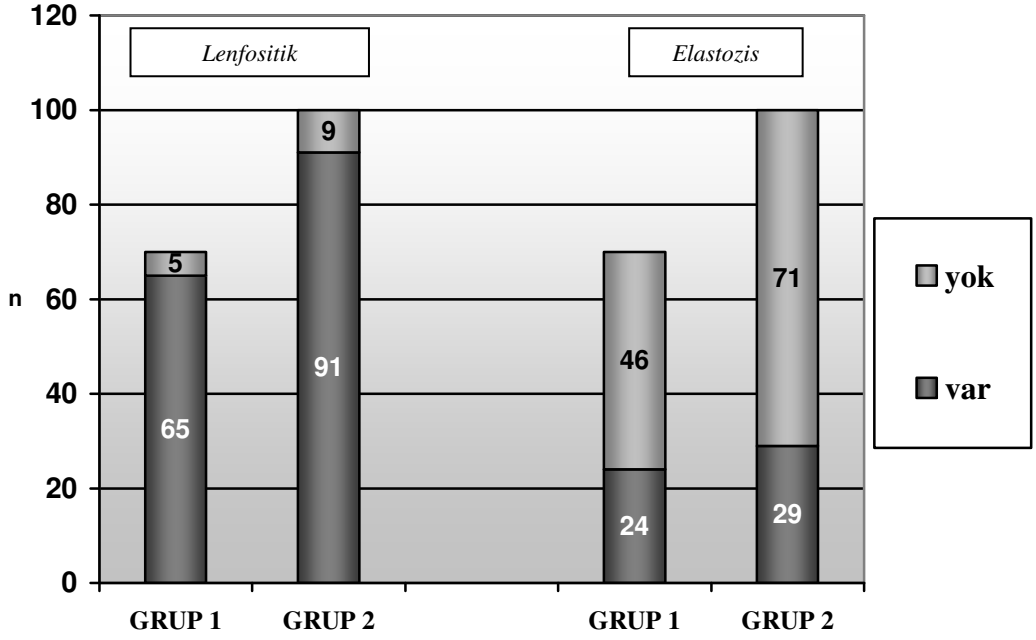
Lenfositik infiltrasyon ve elastozis açısından gruplar ayrı ayrı değerlendirildi.

Grup 1'de 65 (%92,9) hastada lenfositik infiltrasyon saptanırken, 5 (%7,1) hastada saptanmadı. Grup 2 için ise değerler sırasıyla 91 (%91) ve 9 (%9) olarak saptandı.

Elastozis için yapılan değerlendirmede; grup 1'de elastozis 24 (%34,3) hastada pozitif bulunurken 46 (%65,7) hastada negatif olarak bulundu. Grup 2'de ise 29 (%29) hastada pozitifken, 71 (%71) hastada negatif olarak belirlendi. İki parametre için de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (sırayla *p:0,665* ve *p:0,464*) (Tablo 15; Şekil 26).

Tablo 15. Lenfositik infiltrasyon ve Elastozis

	GRUP 1		GRUP 2		
	n	%	n	%	*p*
Lenfositik infiltrasyon var	65	92,9	91	91	0,665
Lenfositik infiltrasyon yok	5	7,1	9	9	
Elastozis var	24	34,3	29	29	0,464
Elastozis yok	46	65,7	71	71	

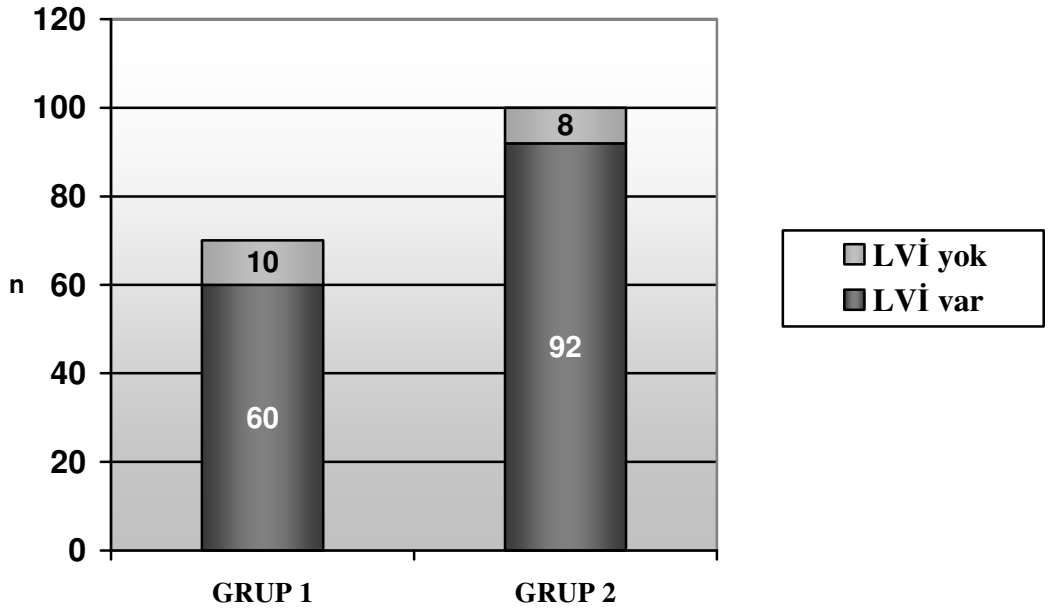


Şekil 26. SDLN durumuna göre Lenfositik infiltrasyon ve Elastozis varlığı

Hastalar lenfovasküler invazyon açısından incelendiğinde grup 1'de 60 (%85,7) hastada pozitifken 10 (%14,3) hastada negatif bulundu. Grup 2'de ise sırasıyla 92 (%92) ve 8 (%8) olarak saptandı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (*p:0,190*) (Tablo 16, Şekil 27).

Tablo 16. Lenfovasküler invazyon durum

	GRUP 1		GRUP 2		
Lenfo-vasküler invazyon	**n**	**%**	**n**	**%**	***p***
Var	60	85,7	92	92	0,190
Yok	10	14,3	8	8	



Şekil 27. SDLN durumuna göre LVİ varlığı

Deri invazyonu 1. grupta 7 (%10) hastada saptanırken, 63 (%90) hastada saptanmadı; rakamlar grup 2 için sırasıyla 9 (%9) ve 91 (%91) idi.

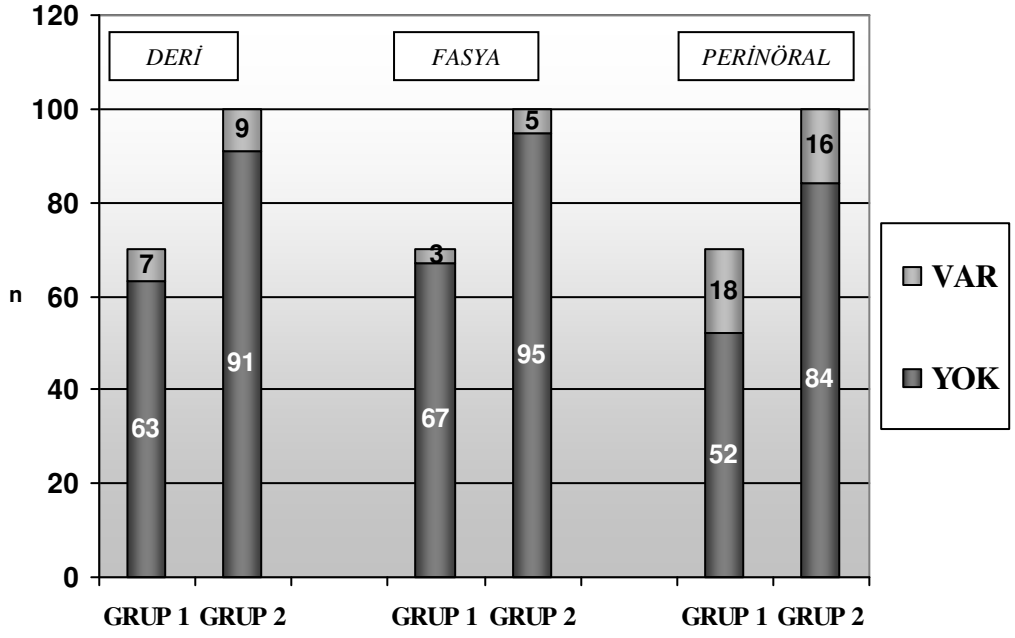
Fasya invazyonu grup 1'de 3 (%4,3) hastada saptanırken, 67 (%95,7) hastada saptanmadı; grup 2 için değerlendirildiğinde 5 (%5) hastada pozitif bulunurken 95 (%95) hastada negatif olarak saptandı.

Hastalar perinöral invazyon için değerlendirildiğinde grup 1'de 18 (%25,7) hastada invazyon saptanırken, 52 (%74,3) hastada invazyon bulgusuna rastlanmadı. Benzer şekilde grup 2'de de 16 (%16) hastada perinöral invazyon pozitif bulunurken, 84 (%84) hastada negatif olarak belirlendi.

Bu üç parametre için de gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (sırayla *p:0,826 & p:0,829 & p:0,119*) (Tablo 17, Şekil 28).

Tablo 17. Deri, fasya, perinöral invazyon durumu

		GRUP 1		GRUP 2		
		n	%	n	%	*p*
Deri invazyonu	Var	7	10	9	9	*0,826*
	Yok	63	90	91	91	
Fasya invazyonu	Var	3	4,3	5	5	*0,829*
	Yok	67	95,7	95	95	
Perinöral invazyon	Var	18	25,7	16	16	*0,119*
	Yok	52	74,3	84	84	



Şekil 28. SDLN durumuna göre Deri, Fasya, Perinöral invazyon dağılımı

Hastalar östrojen reseptör (ER) durumu, progesteron reseptör (PR) durumu, C erb B2 durumu için değerlendirildi.

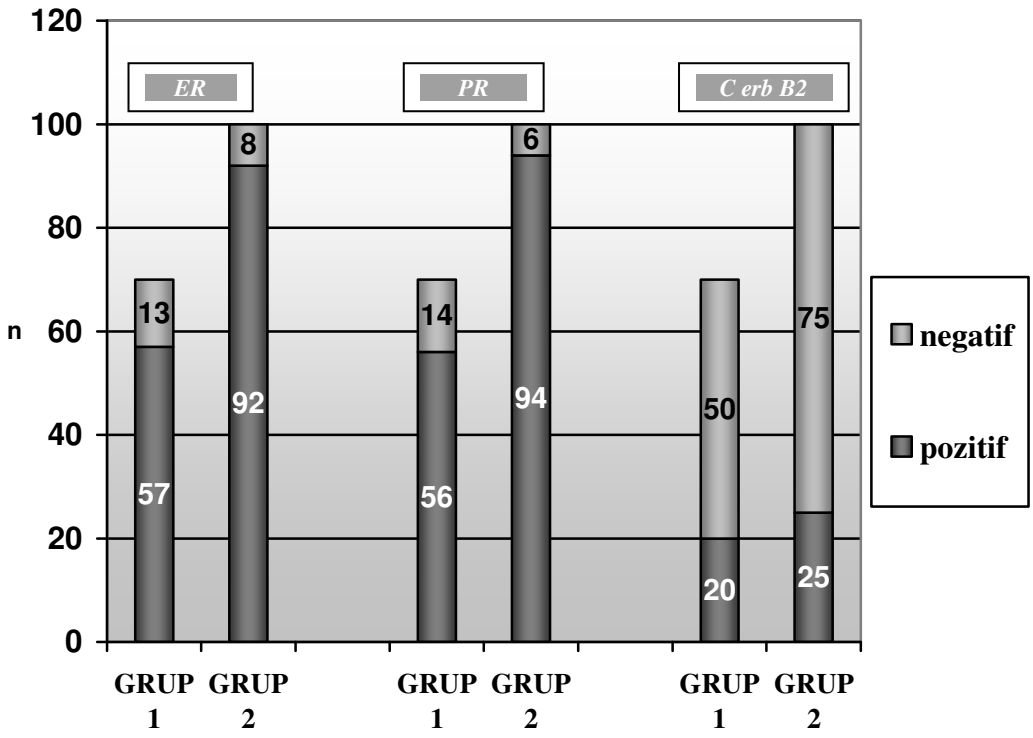
Grup 1'de ER 57 (%81,4) hastada pozitif iken 13 (%18,6) hastada negatif olarak saptandı. Grup 2'de ise 92 (%92) hastada pozitif, 8 (%8) hastada negatif olarak saptandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu (*p:0,039)*.

PR değerlendirildiğinde 1. grupta 56 (%80) hastada pozitif, 14 (%20) hastada negatif olduğu; 2. grupta 94 (%94) hastada pozitif, 6 (%6) hastada negatif olduğu görüldü. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu (*p:0,050)*.

C erb B2 araştırıldığında 1. grupta 20 (%28,6) hastada pozitif, 50 (%71,4) hastada negatif olduğu; 2. grupta 92 (%92) hastada pozitif, 8 (%8) hastada negatif olduğu görüldü. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (*p:0,603*) (Tablo 18, Şekil 29).

Tablo 18. Hormon reseptör ve C erb B2 durumu

	GRUP 1		GRUP 2		
	n	%	n	%	*p*
ER +	57	81,4	92	92	0,039
ER -	13	18,6	8	8	
PR +	56	80	94	94	0,050
PR -	14	20	6	6	
C erb B2 +	20	28,6	25	25	0,603
C erb B2 -	50	71,4	75	75	



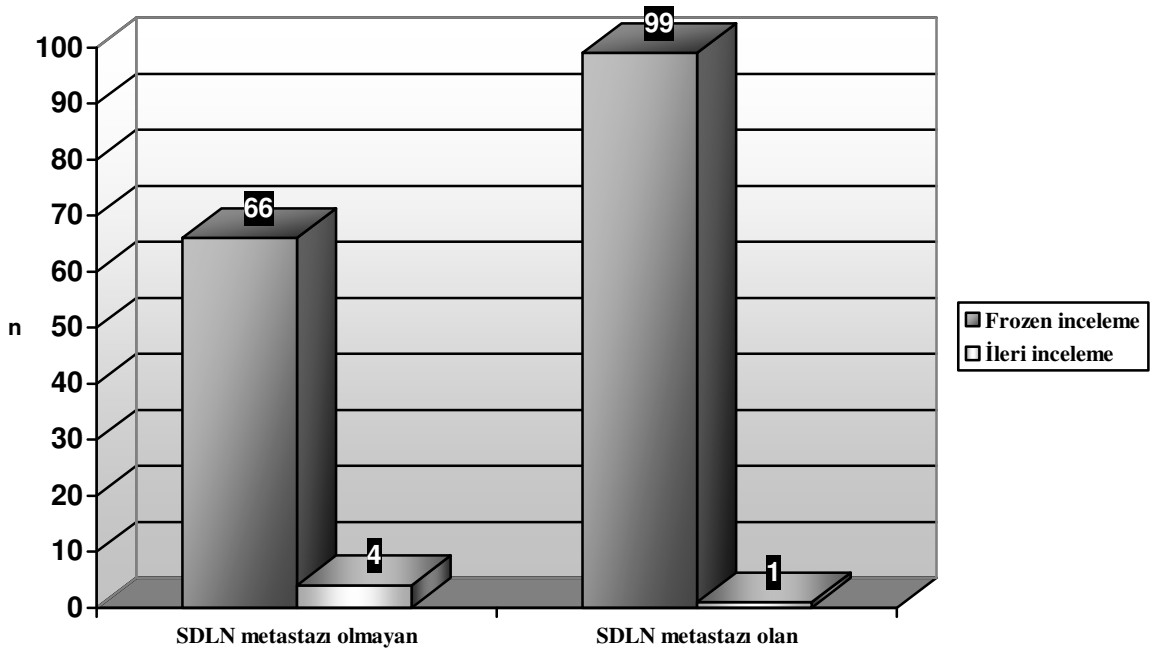
Şekil 29. SDLN durumuna göre Hormon reseptör ve C erb B2 durumu

Grup 1 ve grup 2 SLN metastazını belirleme yöntemleri için karşılaştırıldığında grup 1'de 66 (%94,3) hastanın frozen ile 4 (%5,7) hastanın ise ileri inceleme yöntemleriyle (h&e boyama, seri kesit inceleme, İHK ile inceleme) saptandığı belirlendi. Grup 2 için ise sonuçlar sırasıyla 99 (%99) ve 1 (%1) idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (*p:0,161*) (Tablo 19,Şekil 30).

Tablo 19. SLN metastazı belirleme yöntemi

	GRUP 1		GRUP 2		
	n	%	n	%	*p*
Frozen inceleme	66	94,3	99	99	*0,161*
İleri inceleme*	4	5,7	1	1	

* H&E boyama, Seri kesit inceleme, İHK inceleme



Şekil 30. SDLN durumuna göre SLN metastazı belirlenme dağılımı

Metastaz olan SLN sayısı 1. grupta ortalama 1,43 (± 0,714), 2.grupta 1,49 (± 0,870) olarak belirlendi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (*p:0,627*).

Metastaz olmayan SLN sayısı 1. grupta ortalama 0,45 (± 0,783), 2.grupta 1,00 (± 0,116) olarak belirlendi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu (*p:0,001*).

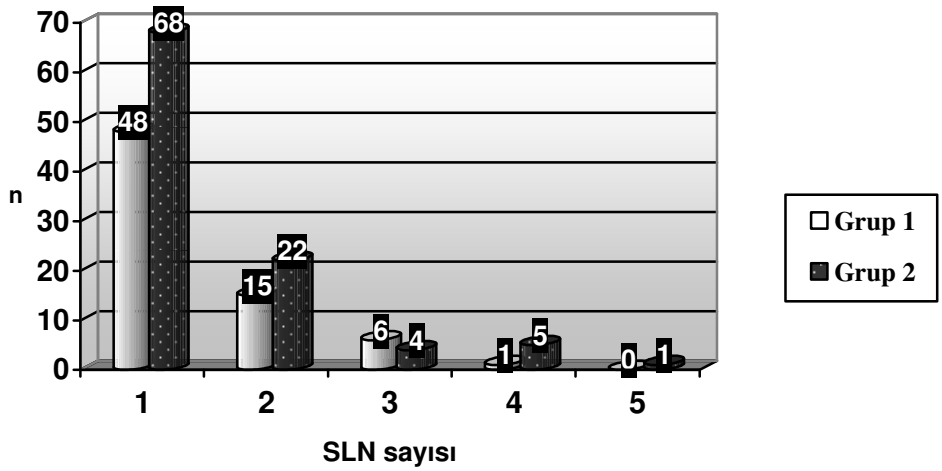
Gruplar metastatik SLN oranı (metastaz olan SLN sayısı / çıkartılan tüm sentinel lenf nodları) açısından incelendi 1. grupta ortalama oran 0,680 (± 0,283), 2. grupta 0,862 (± 0,225) olarak belirlendi. Gruplar arasında metastatik SLN oranı açısında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (*p:0,001*) (Tablo 20,21,22; Şekil 31,32,33).

Tablo 20. Metastatik SLN sayıları

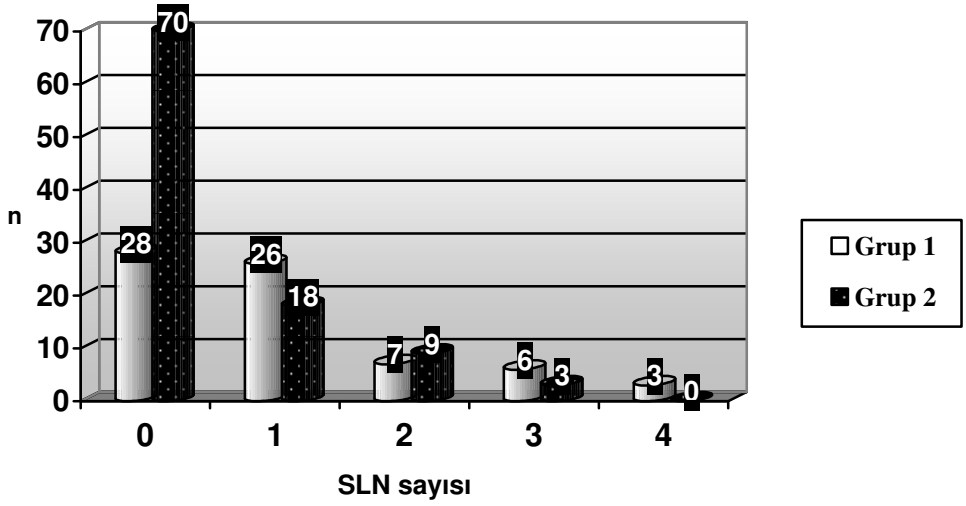
	n	Ortalama	Standart sapma	*p*
Grup 1	70	1,43	0,714	*0,627*
Grup 2	100	1,49	0,870	

Tablo 21. Metastatik olmayan SLN sayıları

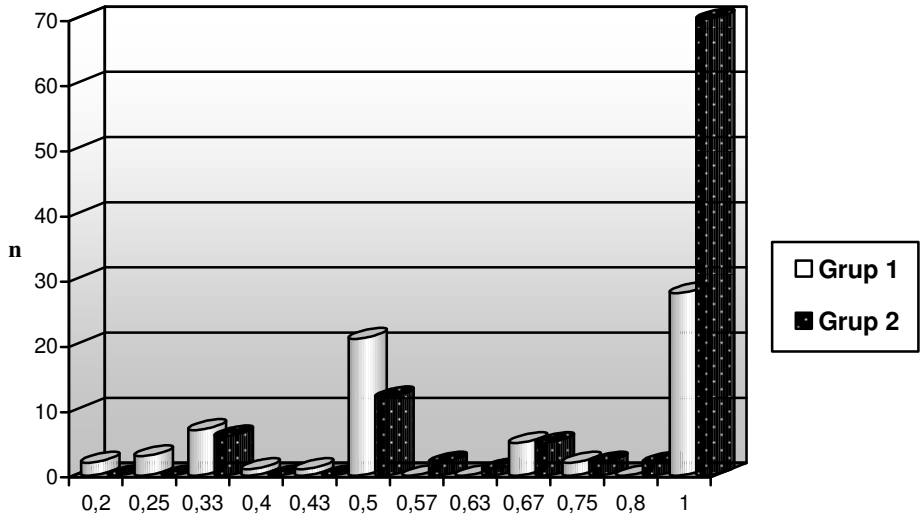
	n	Ortalama	Standart sapma	*p*
Grup 1	70	0,45	0,783	*0,001*
Grup 2	100	1,00	1,116	



Şekil 31. SDLN durumuna göre metastatik SLN sayıları dağılımı



Şekil 32. SDLN durumuna göre metastaz olmayan SLN sayıları dağılımı



Şekil 33. SDLN durumuna göre SLN metastaz oranı dağılımı

Tablo 22. SLN metastazı oranları

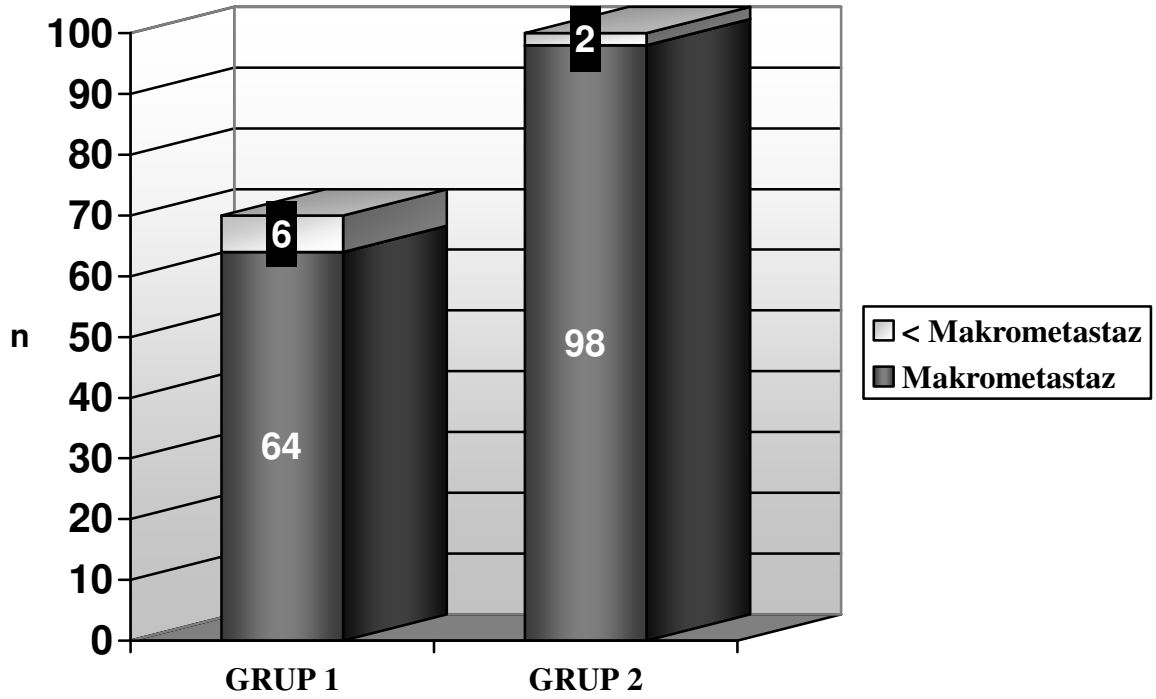
	n	Ortalama	Standart sapma	*p*
Grup 1	70	0,680	0,283	*0,001*
Grup 2	100	0,862	0,225	

SLN metastaz boyutları için metastazlar; makrometastaz (>2mm) ve <makrometastaz [izole hc.metastazı (<0,2mm) veya mikrometastaz (0,2-2mm)] olarak sınıflandırıldı. Gruplar karşılaştırıldığında 1. grupta 64 (%91,4) hastada makrometastaz, 6 (%8,6) hastada <makrometastaz saptandı. Grup 2 için ise 98 (%98) hastada makrometastaz, 2 (%2) hastada <makrometastaz saptandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu (*p:0,046*).

Hastalar SLN kapsül invazyonu varlığı açısından da değerlendirildi. Grup 1'de 24 (%34,3) hastada invazyon saptanırken 46 (%65,7) hastada saptanmadı. Grup 2'de 79 (%79) hastada invazyon saptanırken 21 (%21) hastada invazyon saptanmadı. Bu sonuçlarla iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görüldü (*p:0,001*) (Tablo 23,24; Şekil 34,35).

Tablo 23. SLN metastaz büyüklükleri

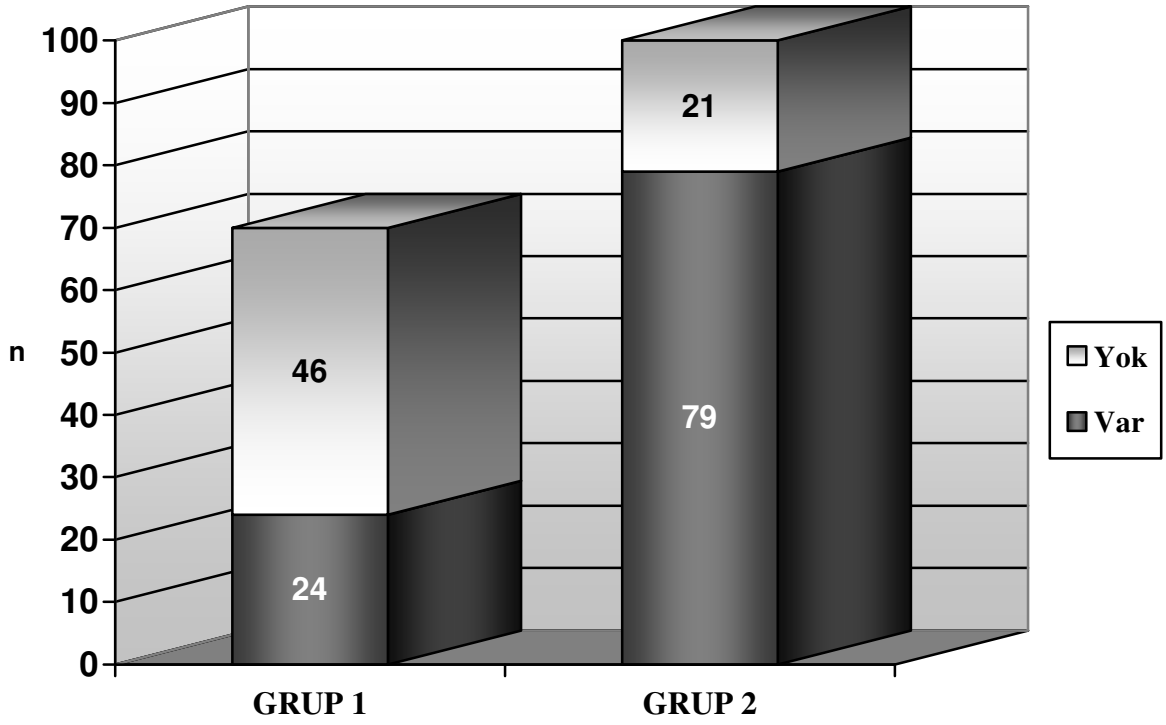
SLN metastaz boyutu	GRUP 1		GRUP 2		p
	n	%	n	%	
Makrometastaz	64	91.4	98	98	0,046
< Makrometastaz*	6	8,6	2	2	



Şekil 34. SDLN durumuna göre metastaz büyüklükleri dağılımı

Tablo 24. SLN kapsül invazyonu

SLN kapsül invazyonu	GRUP 1		GRUP 2		p
	n	%	n	%	
Var	24	34,3	79	79	0,001
Yok	46	65,7	21	21	



Şekil 35. SDLN durumuna göre SLN kapsül invazyonu dağılımı

MSKCC nomogramı 1. grup için ortalama 52,49 (± 15,92) olarak saptanırken 2. grup için ise 63,79 (± 12,82) olarak hesaplandı.

Stanford nomogramı 1. grup için ortalama 0,883 (± 0,265) olarak saptanırken 2. grup için ise 0,956 (± 0,121) olarak hesaplandı.

Tenon nomogramında ise 1. gruptaki hastaların ortalama skoru 5,27 (± 1,36) olarak hesaplanırken, 2. gruptaki hastaların ortalama skoru 6,03 (± 1,04) olarak hesaplandı.

MSKCC nomogramı için *p* değeri 0,001 Stanford nomogramı için *p* değeri 0,036 Tenon nomogramı için *p* değeri 0,001 olarak bulundu (Tablo 25,26,27).

Tablo 25. SDLN tutulumuna göre MSKCC skorları

	n	Ortalama	Standart sapma	*p*
Grup 1	70	52,49	15,92	*0,001*
Grup 2	100	63,79	12,82	

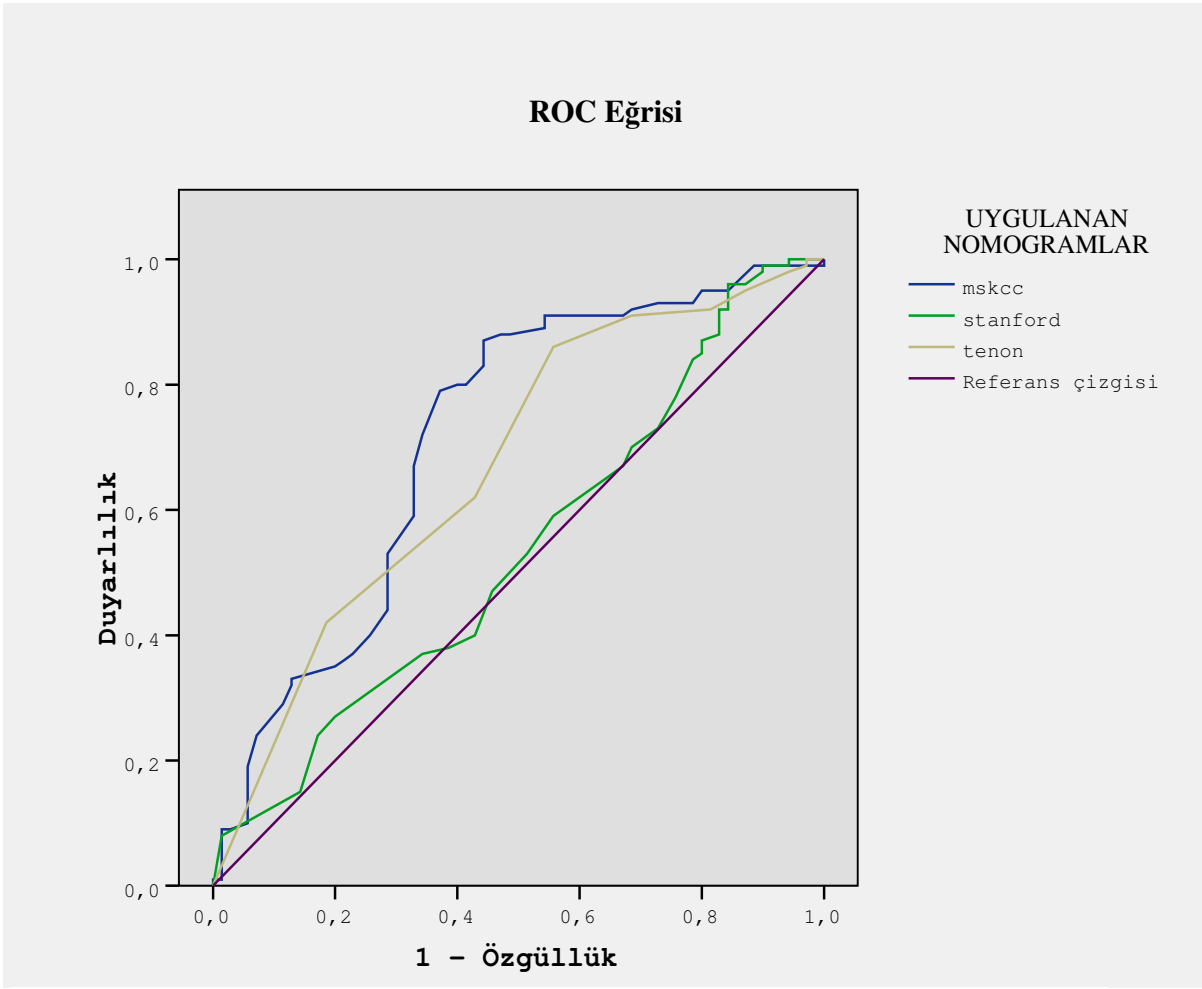
Tablo 26. SDLN tutulumuna göre Stanford skorları

	n	Ortalama	Standart sapma	*p*
Grup 1	70	0,883	0,265	*0,036*
Grup 2	100	0,956	0,121	

Tablo 27. SDLN tutulumuna göre Tenon skorları

	n	Ortalama	Standart sapma	*p*
Grup 1	70	5,27	1,36	*0,001*
Grup 2	100	6,03	1,04	

Her bir nomogram için ROC eğrisi çizilerek eğri altındaki alan (EAA) hesaplandı. MSKCC nomogramı için EAA:0,713 Stanford nomogramı için EAA:0,534 Tenon nomogramı için EAA: 0,671 olarak saptandı (Tablo 28,29,30,31; Şekil 36).



Şekil 36. ROC Eğrisi: Doğruluk (gerçek pozitiflik) & 1-Özgüllük (yanlış pozitif oranı) grafiği. Referans eğrisi grafiği iki kısıma ayırmaktadır. MSKCC ve Tenon nomogramları eğrileri grafiğin doğruluk tarafında yer aldığı için anlamlı olarak kabul edilmektedir. Stanford nomogramı da doğruluk tarafında yer almakla birlikte güçlü anlamlılık göstermemektedir.

Tablo 28. nomogramların EAA değerleri

Area Under the Curve

Test Result Variable(s)	Area	Std. Error	Asymptotic Sig.	Asymptotic 95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
mskcc	,713	,042	,000	,632	,795
stanford	,534	,045	,454	,445	,622
tenon	,671	,042	,000	,588	,754

Tablo 29. MSKCC nomogramı doğruluk & 1-özgüllük eğrisi koordinat değerleri

MSKCC Nomogramı

Skor	Doğruluk	1-Özgüllük
8,00	1,000	1,000
12,00	,990	1,000
16,50	,990	,986
19,00	,990	,971
20,50	,990	,957
24,00	,990	,943
28,00	,990	,929
29,50	,990	,914
32,50	,990	,900
36,50	,990	,886
38,50	,950	,843
40,00	,950	,800
41,50	,930	,786
42,50	,930	,743
43,50	,930	,729
44,50	,920	,686
45,50	,910	,671
46,50	,910	,629
47,50	,910	,614
49,00	,910	,543
50,50	,890	,543
51,50	,880	,486
52,50	,880	,471
53,50	,870	,443
54,50	,830	,443
55,50	,800	,414
56,50	,800	,400
57,50	,790	,371
58,50	,720	,343
59,50	,670	,329
60,50	,620	,329
61,50	,590	,329
62,50	,530	,286
63,50	,510	,286
64,50	,440	,286
65,50	,400	,257
66,50	,370	,229
67,50	,360	,214
68,50	,350	,200
69,50	,330	,129
70,50	,320	,129
71,50	,290	,114
72,50	,240	,071
73,50	,190	,057
74,50	,180	,057
75,50	,150	,057
77,00	,130	,057
78,50	,110	,057
79,50	,100	,057
80,50	,090	,029
82,00	,090	,014
83,50	,080	,014
84,50	,060	,014
85,50	,030	,014
88,00	,010	,014
91,00	,010	,000
93,00	,000	,000

Tablo 30. Stanford nomogramı doğruluk & 1-özgüllük eğrisi koordinat değerleri

Stanford Nomogramı

Skor	Doğruluk	1-Özgüllük
-,94900	1,000	1,000
,06100	1,000	,986
,08050	1,000	,971
,09450	1,000	,957
,11550	1,000	,943
,14100	,990	,943
,17050	,990	,929
,20300	,990	,914
,28850	,990	,900
,50350	,980	,900
,68500	,960	,871
,74950	,960	,857
,77950	,960	,843
,78750	,950	,843
,79800	,930	,843
,82050	,920	,843
,84750	,920	,829
,87100	,910	,829
,91200	,900	,829
,94900	,880	,829
,95900	,870	,800
,96450	,850	,800
,96900	,840	,786
,97300	,780	,757
,97650	,730	,729
,97950	,700	,686
,98250	,670	,671
,98500	,650	,643
,98750	,590	,557
,99000	,530	,514
,99150	,470	,457
,99250	,400	,429
,99350	,380	,386
,99450	,370	,343
,99550	,280	,214
,99650	,270	,200
,99750	,240	,171
,99850	,150	,143
,99950	,080	,014
2,00000	,000	,000

Tablo 31. Tenon nomogramı doğruluk & 1-özgüllük eğrisi koordinat değerleri

Tenon Nomogramı

Skor	Doğruluk	1-Özgüllük
-1,000	1,000	1,000
,750	1,000	,986
2,000	1,000	,971
2,750	,990	,971
3,250	,980	,943
3,750	,950	,871
4,250	,920	,814
4,750	,910	,686
5,250	,860	,557
5,750	,620	,429
6,500	,420	,186
8,000	,000	,000

Tablo 32. Kullanılan değişkenler ve analiz sonuçları

		GRUP 1		GRUP 2		TEST	*p*
		n	**%**	**n**	**%**		
Tümör yerleşimi	Üst dış kadran	32	45,7	56	56		
	Üst iç kadran	13	18,6	13	13		
	Alt dış kadran	10	14,3	13	13	Ki kare	*0,570*
	Alt iç kadran	5	7,1	9	9		
	Retroareolar alan	10	14,3	9	9		
Tümör histolojik tipi	İnvaziv Duktal	56	80	87	87	Ki kare	*0,219*
	İnvaziv Lobuler	14	20	13	13		
Multifokalite varlığı	Var	14	20	38	38	Ki kare	*0,001*
	Yok	56	80	62	62		
SBR derecesi	1	12	17,1	15	15		
	2	33	47,1	52	52	Ki kare	*0,818*
	3	25	35,7	33	33		
Nükleer derecesi	1	0	0	1	1		
	2	23	32,9	22	22	Ki kare	*0,214*
	3	47	67,1	77	77		
Mitoz derecesi	1	31	43,3	53	53		
	2	24	34,3	24	24	Ki kare	*0,329*
	3	15	21,4	24	23		
Histolojik derecesi	1	10	14,3	16	16		
	2	31	44,3	39	39	Ki kare	*0,787*
	3	29	41,4	45	45		
İntraduktal komponent oranı	0	14	20	29	29		
	%1-10	32	45	38	38		
	%11-25	8	11	18	18	Ki kare	*0,138*
	%26-50	12	17,1	12	12		
	%51-75	0	0	2	2		
	%75-100	4	5,7	1	1		
Tümörün lenfositik infiltrasyonu	Var	65	92,9	91	91	Ki kare	*0,665*
	Yok	5	7,1	9	9		
Elastozis varlığı	Var	24	34,3	29	29	Ki kare	*0,464*
	Yok	46	65,7	71	71		
Lenf damar invazyonu	Var	60	85,7	92	92	Ki kare	*0,190*
	Yok	10	14,3	8	8		
Kan damar invazyonu	Var	9	12,8	22	22	Ki kare	*0,129*
	Yok	61	87,2	78	78		
Lenfovasküler invazyon birlikteliği	Var	60	85,7	92	92	Ki kare	*0,190*
	Yok	10	14,3	8	8		
Perinöral invazyon	Var	18	25,7	16	16	Ki kare	*0,119*
	Yok	52	74,3	84	84		

		GRUP 1		GRUP 2		TEST	*p*
		n	**%**	**n**	**%**		
Deri invazyonu	Var	7	10	9	9	Ki kare	*0,826*
	Yok	63	90	91	91		
Fasya invazyonu	Var	3	4,3	5	5	Ki kare	*0,829*
	Yok	67	95,7	95	95		
ER durumu	Pozitif	57	81,4	92	92	Ki kare	*0,039*
	Negatif	13	18,6	8	8		
PR durumu	Pozitif	56	80	94	94	Ki kare	*0,050*
	Negatif	14	20	6	6		
C-erb B2 durumu	Pozitif	20	28,6	25	25	Ki kare	*0,603*
	Negatif	50	71,4	75	75		
SLN saptama metodu	Frozen inceleme	66	94,3	99	99	Ki kare	*0,161*
	İleri inceleme*	4	5,7	1	1		
Metastatik SLN oranı	≤ %50	35	50	18	18	Ki kare	*0,001*
	%51-99	7	10	12	12		
	%100	28	40	70	70		
SLN metastaz büyüklüğü	Makrometastaz	64	91.4	98	98	Ki kare	*0,046*
	< Makrometastaz**	6	8,6	2	2		
SLN kapsül invazyonu	Var	24	34,3	79	79	Ki kare	*0,001*
	Yok	46	65,7	21	21		

		n	**Ortalama**	**Standart sapma**	**TEST**	***p***
Yaş	Grup 1	70	53,16	12,814	T-testi	*0,269*
	Grup 2	100	51,02	12,038		
Tümör çapı	Grup 1	70	22,29	8,946	T-testi	*0,159*
	Grup 2	100	24,53	10,952		
pT evreleri	Grup 1	70	1,57	0,498	Mann Whitney U	*0,473*
	Grup 2	100	1,64	0,542		
ER boyanma yoğunluğu	Grup 1	70	2,23	1,157	T-testi	*0,502*
	Grup 2	100	2,34	0,913		
PR boyanma yoğunluğu	Grup 1	70	2,14	1,207	T-testi	*0,022*
	Grup 2	100	2,53	0,834		
Pozitif SLN sayısı	Grup 1	70	1,43	0,714	T-testi	*0,627*
	Grup 2	100	1,49	0,870		
Negatif SLN sayısı	Grup 1	70	1,00	1,116	T-testi	*0,001*
	Grup 2	100	0,45	0,783		

Yapılan hesaplamalar neticesinde istatistiksel değere sahip olan değişkenler için lojistik regresyon analizi yapılarak elde kalan değişkenlerin rölatif riskleri belirlendi (Tablo 33).

Tablo 33. Çoklu değişken analizi (lojistik regresyon analizi) sonuçları

								95,0% C.I.for EXP(B)	
		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	Lower	Upper
6.Adım	Multifokalite	0,857	0,433	3,917	1	0,048	2,357	1,008	5,510
	Pozitif SLN oranı	2,686	0,729	13,583	1	0,000	14,674	3,517	61,221
	Lenfovasküler invazyon	1,065	0,614	3,012	1	0,083	2,902	0,871	9,664
	SLN kapsül invazyonu	2,058	0,390	27,907	1	0,000	7,830	3,649	16,801
	Constant	-4,113	0,936	19,316	1	0,000	0,016		

V.TARTIŞMA

Meme kanseri günümüzde kadınlarda en sık görülen kanserdir. Erken evre meme kanseri hastalarında aksiller lenf nodu tutulumunun en önemli prognostik faktör olduğu bilinmektedir. Aksiller lenf nodu tutulumu durumunda tedavi şekli değişeceği gibi beklenen sağkalım süresi de kısalacaktır (1). Bundan dolayı meme kanserinin doğru olarak evrelendirilmesinde ve cerrahiden sonra adjuvan kemoterapinin gerekli olup olmadığının kararlaştırılmasında, aksiller lenf nodlarında metastaz varlığının ve yaygınlığının gösterilmesi gerekmektedir.

Yüzyıllar içinde meme kanserinin tanı ve tedavisinde önemli değişiklikler olmuştur. 1500'lü yıllara kadar yapılan cerrahi girişim sadece primer tümöre yönelik sınırlı bir cerrahi iken 17. ve 18. yüzyılda aksiller lenf nodlarının da cerrahi işlem esnasında disseke edilmesi yönünde görüş oluşmaya başlamıştır. İlerleyen dönemlerde radikal mastektomi tanımlanmış ve meme kanserinde uygulanmaya başlanmıştır. Yirminci yüzyılın ortalarında modifiye radikal mastektomi tekniği tanımlanmıştır. Cerrahi teknikte bu gelişmeler izlenirken 1990'lı yıllarda meme kanserinde sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) Krag'ın ve Giuliano'nun çalışmalarıyla ortaya atılmıştır (45,46,49).

Aksiller lenf nodu disseksiyonunun (ALND) çok sayıda denekle yapılmış çalışmalarla kanıtlanmış; seroma, lenfödem, sinir yaralanması, omuz hareketi kısıtlılığı, kronik ağrı gibi komplikasyonlarından kaçınmak amacıyla aksillaya yönelik sınırlı cerrahi kavramı cerrahlar arasında hızla kabul görmüştür (76).

Günümüzde SLNB %95'ten fazla güvenilir sonuçlarıyla birçok merkezde ALND yerine rutin olarak uygulanmaya başlanmıştır. On beş yıllık süre içinde özellikle hasta sayısı yüksek merkezlerin SLNB ile ilgili verileri incelemesiyle SLNB sonucunda metastaz saptanmış olan hastaların %40 - 70 kadarında ilave aksiller lenf nodu metastazı olmadığı görülmüştür (73,74,75).

Bu çalışmaların neticesinde SLNB pozitif SDLN metastazı olmayan hastaların invaziv olmayan yöntemlerle belirlenebilmesi gündeme gelmiştir. Bu

amaçla yapılan çalışmalarda radyolojik kontrast madde destekli USG çalışmalarında önemli etkinlik bulunmuş olmasına rağmen yanlış negatiflik oranları sıkıntı yaratmıştır (77).

2003 yılında Van Zee ve ark. tarafından Memorial Sloan-Kettering Cancer Center kayıtlarına dayanarak retrospektif analiz yöntemi ile bir nomogram oluşturulmuştur. Oluşturulan bu nomogram prospektif olarak test edilmiş ve ROC eğrisinde EAA 0,76 olarak saptanmıştır. Böylece meme kanseri hastalarında SDLN metastaz riskini belirlemek amacıyla oluşturulmuş ilk nomogram olarak MSKCC nomogramı tanımlanmıştır (73).

Bu nomogram, diğer meme kanseri cerrahisi merkezlerinde de, etkinliğinin saptanması amacıyla, kendi hasta verileri ile değerlendirilmiştir.

Barranger ve ark. da "Hospital Tenon, Paris, France" kendi verilerini retrospektif olarak tarayarak yeni bir nomogram oluşturmuşlardır. Ancak kendi verileriyle MSKCC nomogramı için bir analiz sonucu bildirmemişlerdir (74).

Takip eden zaman içinde 2008 yılında İngiltere'den Pal ve ark. MSKCC nomogramını kendi hastalarına uygulamış ve ROC eğrisinde EAA:68 olarak bulmuşlardır. Bu sonuçla MSKCC nomogramının kendi hastaları için uygun olmadığını bildirmiş ve Cambridge nomogramını yayınlamışlardır. Bu nomogram ile kendi hastaları için ROC eğrisinde EAA:0,84 olarak bildirilmişlerdir (78).

Stanford University School of Medicine'dan Kohrt ve ark. kendi verileri ile MSKCC nomogramını değerlendirmiş ve ROC eğrisinde EAA:0,62 olarak bildirmişlerdir. Bu sonuca dayanarak MSKCC nomogramının kendi hasta serileri için uygun bir nomogram olmadığı kanaatine vararak Stanford nomogramını yayınlamışlardır. Stanford nomogramı ile kendi hastaları için ROC eğrisinde EAA: 0,74 olarak saptamışlardır (75).

Son olarak 2009 yılında Türkiye'den A.S. Gür ve ark. tarafından yapılan çok merkezli çalışmada 607 hastanın verileri ile MSKCC, Cambridge, Stanford ve Tenon nomogramlarının etkinlikleri değerlendirilmiştir. Bu çalışma ile EAA değerleri

MSKCC için 0,70; Stanford için 0,73; Cambridge için 0,71; Tenon için 0,58 olarak saptanmıştır. Kendi verilerine dayanarak oluşturdukları nomogram için (MF08-01) EAA 0,802 olarak hesaplamışlardır (79).

Çalışmamızda öncelikli olarak tanımlanmış olan nomogramları kliniğimize ait hasta verileri ile değerlendirmeyi ve aksiller metastazı öngörebilmek adına anlamlı olabilecek parametreleri saptamayı amaçladık.

Bu amaç doğrultusunda hastalara ait; yaş, tümör yerleşimi, tipi, büyüklüğü, derecesi, multifokalitesi, SBR derecesi, nükleer, mitoz ve histolojik dereceleri, intraduktal komponent oranı, İDK türü, tümörün lenfositik infiltrasyon durumu, elastozis varlığı, lenf damarı, kan damarı, perinöral, deri, fasya invazyon durumu, ER ve PR durumu gibi veriler toplandı. Sentinel lenf nodu saptama metodu, pozitif ve negatif SLN sayıları saptandı, SLN oranı hesaplandı, SLN metastazında kapsül invazyon durumu, metastaz büyüklüğü (makrometastaz, <makrometastaz) kaydedildi.

SDLN metastazı kriter alınarak iki gruba ayrılmış olan hastalar için veriler istatistiksel olarak değerlendirildi. Tekli analiz yöntemi olarak student t-testi, ki kare testi, Mann whitney U testi kullanıldı. Bu testler sonucunda anlamlılık gösteren parametreler ve diğer nomogramlarda kullanılan parametreler seçilerek çok değişkenli analiz yöntemleriyle istatistiksel olarak tekrar değerlendirildi (Tablo 34).

Tablo 34. Tekli analiz yöntemleriyle istatistiksel anlamlılık gösteren değişkenler

Değişken	***p***
Multifokalite	*0,001*
PR reseptör durumu	*0,050*
PR boyanma yoğunluğu	*0,022*
Negatif SLN sayısı	*0,001*
Metastatik SLN oranı	*0,001*
SLN kapsül invazyonu	*0,001*
SLN metastaz büyüklüğü	*0,046*

Diğer taraftan da elde edilen verilerle MSKCC, Tenon ve Stanford nomogramlarını değerlendirmek için hesaplamalar yapıldı ve sonuçları kaydedildi. Her bir nomogram için ROC eğrisi ile EAA hesaplaması yapıldı. ("SLN metastaz büyüklüğü" verilerimizde sayısal olarak yer almadığı için MF08-01 nomogramı ile hesaplama yapılamadı)

EAA sonuçları;

- MSKCC için 0,71
- Tenon için 0,671
- Stanford için 0,534

olarak geldi. Bu veriler yorumlandığında MSKCC nomogramının uygulanabilirlik için hemen sınırda olduğu, Tenon ve Stanford nomogramlarının ise kendi hastalarımızın değerlendirilmesinde kullanılabilir olmadığı sonucuna ulaşıldı.

Literatür incelendiğinde de benzer sonuçlarla karşılaşmak mümkündür. Meme kanseri cerrahisi yapan klinikler bu nomogramları kendi hastalarına uyguladıklarında, nomogramların ilk oluşturulduğu merkezlerdeki etkinliklerini her zaman gösteremedikleri görülmektedir.

Bunun nedeni olarak SLN metastazı belirlenmesi esnasındaki teknik farklılıklar ve merkezlerin deneyimleri gösterilmektedir. Örneğin bizim serimizde SLN metastazı tanısı %97,1 gibi yüksek bir oranda frozen kesitlerin incelenmesi ya da imprint sonucuyla koyulmuştur. Ayrıca merkezimizde SLN metastaz boyutu makrometastaz – mikrometastaz ve izole tümör hücre metastazı olarak bildirilmektedir. Bu da SLN metastaz boyutunun kantitatif olarak değerlendirildiği nomogramların serimize uygulanamamasının nedenidir. Benzer şekilde tümör spesimenlerinin incelenmesi ve raporlanması açısından klinikler arasında yöntem farklılıkları olabilmektedir (80).

İlk tanımlanmış nomogram olması nedeniyle MSKCC nomogramının etkinliği açısından birçok merkez tarafından çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların sonuçları merkezler arasında farklılık göstermektedir. (79,81,82,83) (Tablo 35).

Tablo 35. MSKCC nomogramının etkinliğinin değerlendirildiği çalışmalar

Referans	Yıl	Ülke	Hasta sayısı	EAA
Smidt ve ark.	2005	Hollanda	222	0.78
Soni ve ark.	2005	Avusturya	149	0.75
Dengim ve ark.	2005	ABD	89	0.86
Dauphine ve ark.	2007	ABD	51	0,63
Cripe ve ark.	2006	ABD	92	0,82
Lambert ve ark.	2006	ABD	200	0.71
Zgajnar ve ark.	2007	Slovenya	276	0.72
Ponzone ve ark.	2007	İtalya	186	0.71
Alran ve ark.	2007	Fransa	588	0,72
Evrensel ve ark.	2007	ABD	233	0.73
Klar ve ark.	2008	Almanya	98	0.58
Pal ve ark.	2008	İngiltere	182	0,68
AS Gür ve ark.	2010	Türkiye	607	0,70
DEÜ	2010	Türkiye	170	0,71

Nomogramlar incelendiğinde tümör boyutu MSKCC, Tenon ve Stanford nomogramlarında ortak olarak kullanılan; lenfovasküler invazyon (LVİ) durumu MSKCC, Stanford ve MF08-01 nomogramlarında ortak olarak kullanılan değişkenlerdir. Tümör derecesi MSKCC ve Stanford nomogramlarında, pozitif SLN oranı Tenon ve MF08-01 nomogramlarında ortak değişkenlerdir. SLN metastaz boyutu sadece Stanford ve MF08-01 nomogramlarında kullanılmaktadır. Pozitif SLN sayısı, Negatif SLN sayısı, SLN metastaz saptama yöntemi, ER durumu, multifokalite sadece MSKCC nomogramında kullanılmaktayken; SLN mikro/makrometastaz durumu sadece Tenon nomogramında kullanılmaktadır (Tablo 36).

Tablo 36. Nomogramlarda kullanılan değişkenler

Değişken	MSKCC	Tenon	Stanford	MF08-01
Tümör boyutu	+	+	+	
Derece	+		+	
Pozitif SLN sayısı	+			
Negatif SLN sayısı	+			
SLN metastaz saptama yöntemi	+			
ER	+			
LVİ	+		+	+
Multifokalite	+			
SLN mikro/makrometastaz		+		
Pozitif SLN oranı		+		+
SLN metastaz boyutu			+	+

Dokuz Eylül Üniversitesi Meme Tümörleri Grubu verilerine dayanılarak yapılmış analizlerde saptanan istatistiksel anlamlı değişkenlere ve diğer nomogramlarda anlamlı olarak tanımlanmış olan değişkenlere lojistik regresyon analizi yapıldı. En yüksek tahmini rölatif risk (odds ratio) 14,674 (%95 CI=3,51-61,22) ile pozitif SLN oranına ait idi. Bunu OR:7,83 (%95 CI=3,64-16,80) ile SLN kapsül invazyonu, OR:2,90 (%95 CI=0,87-9,66) ile LVİ ve OR:2,35 (%95 CI=1,00-5,51) ile multifokalite takip etti (Tablo 37).

Tablo 37. Lojistik regresyon analizi sonuçlarımız

							95,0% C.I.for EXP(B)	
		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	Lower	Upper
6.Adım	Multifokalite	0,857	0,433	3,917	1	0,048	2,357	1,008	5,510
	Pozitif SLN oranı	2,686	0,729	13,583	1	0,000	14,674	3,517	61,221
	Lenfovasküler invazyon	1,065	0,614	3,012	1	0,083	2,902	0,871	9,664
	SLN kapsül invazyonu	2,058	0,390	27,907	1	0,000	7,830	3,649	16,801
	Constant	-4,113	0,936	19,316	1	0,000	0,016		

Elde edilen verilerle etkinlikleri değerlendirilen nomogramlar tekrar gözden geçirildiğinde, serimizde tahmini rölatif risk açısından 2. sırada yer alan SLN kapsül invazyonunun hesaplama yapılan hiçbir nomogramda kullanılmadığı görüldü. Bir başka dikkat çekici durum ise; serimizde rölatif riskleri tanımlanan parametrelerin üçünün, hesaplama yapılan üç farklı nomogramda ayrı ayrı değerlendirilebilir olmasıydı. Bu durum değerlendirdiğimiz nomogramların bizim serimiz için en büyük eksikliği olarak düşünüldü (Tablo 38).

Tablo 38. Nomogramlarda kullanılan değişkenler ve çalışmamızdaki istatistiksel anlamlı değişkenler

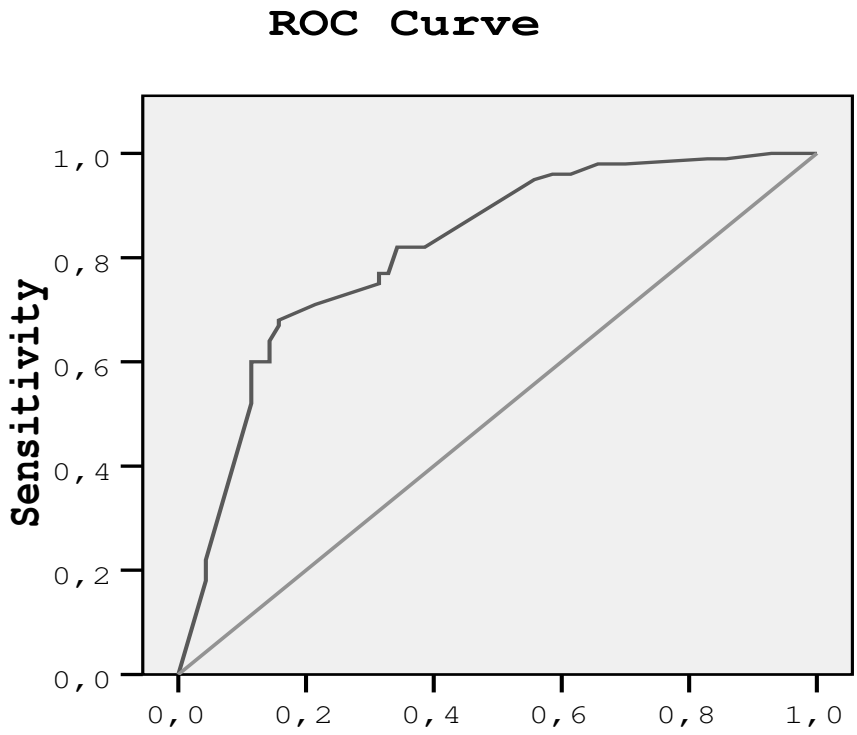
Değişken	**MSKCC**	**Tenon**	**Stanford**	**MF08-01**	**DEÜ**
Tümör boyutu	+	+	+		
Derece	+		+		
Pozitif SLN sayısı	+				
Negatif SLN sayısı	+				
SLN metastaz saptama yöntemi	+				
ER	+				
LVİ	+		+	+	+
Multifokalite	+				+
SLN mikro/makrometastaz		+			
Pozitif SLN oranı		+		+	+
SLN metastaz boyutu			+	+	
SLN kapsül invazyonu					+

Bu noktadan hareketle Dokuz Eylül Üniversitesi Meme Tümörleri Grubu hastaları verilerine dayanılarak bir risk olasılığı hesaplama formülü geliştirildi.

$$p = \frac{1}{1 + \exp^{-1x(4{,}113 + MFx0{,}857 + \Pr SLNx2{,}686 + LVIx1{,}065 + SLNkapINVx2{,}058)}}$$

MF: Multifokalite, PrSLN: Pozitif SLN sayısının tüm SLN'a oranı, LVI: Lenfovasküler invazyon, SLNkapINV: SLN kapsül invazyonu

Bu formül serimizdeki hastalarla test edildiğinde ROC eğrisi için **EAA:0,814** olarak hesaplandı (Tablo39,40; Şekil 37)



Şekil 37. DEÜ formülü için ROC eğrisi

Tablo 39. DEU formülü için EAA sonucu

Test Result Variable(s): DEU

Area	Std. Error[a]	Asymptotic Sig.[b]	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
,814	,034	,000	,748	,881

Tablo 40. DEU formülü için doğruluk & 1-özgüllük eğrisi koordinat değerleri

Coordinates of the Curve

Test Result Variable(s): DEU

Positive if Greater Than or Equal To [a]	Sensitivity	1 - Specificity
1,7109	1,000	1,000
2,7768	1,000	,986
2,9250	1,000	,971
3,0797	1,000	,957
3,1933	1,000	,929
3,2786	,990	,857
3,3256	,990	,843
3,3639	,990	,829
3,4503	,980	,700
3,5327	,980	,671
3,6392	,980	,657
3,7656	,960	,614
3,8383	,960	,600
3,8695	,960	,586
3,8863	,950	,557
3,9013	,820	,386
3,9193	,820	,371
3,9604	,820	,343
4,0246	,770	,329
4,0687	,770	,314
4,1181	,750	,314
4,1825	,710	,214
4,2178	,680	,157
4,2428	,670	,157
4,2693	,640	,143
4,3005	,630	,143
4,3622	,600	,143
4,4375	,600	,114
4,5070	,570	,114
4,5581	,560	,114
4,6052	,530	,114
4,6434	,520	,114
4,6846	,220	,043
4,7434	,200	,043
4,8670	,180	,043
5,9658	,000	,000

Oluşturulan formülün ROC eğrisi koordinatlarına dayanarak; cut off (pozitiflik sınır değeri) değerinin 3,88'in seçilmesiyle sensitivitesi %95 olarak saptandı. Bu durumda SLNB sonucu metastatik olarak gelmiş ve tamamlayıcı aksiller disseksiyonu yapılmış olan hastaların %45 (31 hasta) kadarının aksiller disseksiyon ihtiyacının olmadığını önceden doğru sonuçla bilmemiz mümkün olabilirdi.

Pozitiflik sınır değerinin 3,88 olarak seçilmesi ile SDLN metastazı olan hastaların 5 tanesinde yanlış negatif sonuç elde etme olasılığı ortaya çıkabilirdi. Bu olasılığa sahip hastalar tekrar incelendiğinde 3 tanesinde sadece 1 tane SDLN metastazı olduğu diğer iki hastada ise sırasıyla 5 ve 6 SDLN metastazı olduğu görüldü. Bu hastaların hiç birinde SLN kapsül invazyonu olmadığı saptandı.

Tanımlamış olduğumuz nomogram serimizdeki meme kanseri saptanmış ve SLNB yapılmış 289 hasta için kullanılmış olsaydı; SLNB tekniği kullanılarak aksiller diseksiyon ihtiyacı olmadığı belirlenen 119 hastaya ek olarak SLNB sonucu pozitif olan 31 hastanın daha aksiller diseksiyon ihtiyacı olmadığı önceden saptanabilecekti. Böylece SLNB tekniği ile kombine edilmiş SDLN metastaz riski hesaplama formülü sayesinde meme kanseri nedeniyle ameliyat edilen hastaların %51'i (150 hasta) ek aksiller girişime gerek duymadan günübirlik cerrahi işlemlerle doğru şekilde evrelenebilirdi.

VI. SONUÇ

Sentinel dışı lenf nodu metastaz olasılığını belirlemede oluşturulmuş olan nomogramlardan başka herhangi bir yöntem bulunmamaktadır. Ancak nomogramların kullanımı açısından da kısıtlayıcı durumlar bulunmaktadır. Bunların başında da oluşturulan nomogramlara ait en iyi sonuçların, ortaya koyulduğu kliniğin verileri ile elde ediliyor olması gelir. Nomogramların kullanımındaki bu kısıtlamanın aşılabilmesi için, SLNB işleminin her aşaması için standardizasyon sağlanmalı, çok merkezli ve belki de çok uluslu çalışmalarla nomogramlar tekrar revize edilmelidir.

Bu çalışmamızda; MSKCC, Tenon ve Stanford nomogramlarını değerlendirdik ve MSKCC nomogramının uygulanabilirlik sınırında olduğu, Tenon ve Stanford nomogramlarının ise kendi hastalarımızın değerlendirilmesinde kullanılabilir olmadığı sonucuna ulaştık. Bu noktadan hareketle Dokuz Eylül Üniversitesi Meme Tümörleri Grubu hastaları verilerine dayanarak ileriye dönük olarak doğrulanmak üzere yeni bir risk belirleme sistemi geliştirdik. Bu sayede oluşturulacak geniş kapsamlı skorlama sistemlerine katkı sağlamayı amaçladık.

Meme kanseri cerrahisinin sıkça uygulandığı diğer kliniklerde de bu çalışmalara katkı sağlamak amacıyla çok değişkenli analiz yöntemleri kullanılarak SDLN metastazı için risk faktörleri tanımlanmalı ve tahmini rölatif riskleri hesaplanmalıdır. Bununla birlikte tanımlanmış olan nomogramların etkinliklerinin değerlendirilmesi de, SDLN metastazının öngörülebilmesi yönünden bilim dünyasına katkı sağlayacaktır.

Dokuz Eylül Üniversitesi Meme Tümörleri Grubu verilerine dayanarak tanımlamış olduğumuz metastaz riski hesaplama formülünün etkinliği hem kendi kliniğimizce hem de diğer merkezlerce prospektif olarak kontrol edilmelidir.

Bu formülün uygulanabilir olduğu konusunda yeterli kanıt elde edilirse, beraberinde etkinliği kanıtlanmış (örn. MSKCC nomogramı) bir başka nomogramın sonuçları da kullanılarak SDLN metastazı riski konusunda bir görüşe varılabilir.

Bu nomogramların klinik kullanımlarının, yakın zaman dilimi içinde sadece "hastaların olası riskleri konusunda daha iyi bilgilendirilmesi" şeklinde olacağı düşünülebilir. Ancak ilerleyen yıllarda kanser biyolojisi ve davranışı konusundaki bilgiler arttıkça ve nomogramlar için daha kuvvetli sonuçlar elde edildikçe aksilla koruyucu cerrahi girişimlerin oranı da artabilecektir.

VII. KAYNAKLAR

1. Jia-Jian Chen, JiongWu. Management strategy of early-stage breast cancer patients with a positive sentinel lymph node with or without axillary lymph node dissection. Crit Rev Oncol Hematol. 2010 Jul 19.

2. NP Reddy, et al. Lymphatic circulation: physiology, pharmacology and biomechanics.CRC Crit Rev Biomed Eng 1986;(14):45–91.

3. F Ikomi, GL Hanna, GW Schmid-Schonbein. Mechanism of colloidal particle uptake into the lymphatic system: basic study with percutaneous lymphography. Radiology, 1995;(196):107–113.

4. GW Schmid-Schonbein, et al. Microlymphatics and lymph flow. Physiol Rew.1990;(70);987–1028.

5. K Aukland, RK Reed. Interstitial–lymphatic mechanisms in the control of extracellular fluid volume. Physiol Rev 1993;(73):1–78.

6. E Vendrell-Torne and et al. Study of normal lymphatic drainage using radioactive isotopes. J Nucl Med 1972;(13):801–805.

7. Henry Gray. Gray's Anatomy of the human body, 20ed; 2000. N.York: bartbely.com

8. Ismail Jatoi, Manfred Kaufmann and Jean Y. Petit. Atlas of Breast Surgery. Springer online book. 2006, 7-17, DOI: 10.1007/3-540-29492-9_2

9. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer Statistics, 2010. Ca Cancer J Clın. 2010;60:000–000

10. Weiss SE. Ethnic differences in risk and prognostic factors for breast cancer. Cancer 1995;76:268-74

11. Polyak K. Breast cancer gene discovery. Expert Rev Mol Med. 2002 Aug 15;4(18):1-18.

12. Osborne C, Wilson P, Tripathy D. Oncogenes and tumor supressor genes in breast cancer: Potential diagnostic and therapetic applications. Oncologist 2004;9:361-77.

13. Offit K. BRCA1; A new marker in the management patients with breast cancer. Cancer 1996;77:599-601.

14. McKinley AG. Hereditary breast cancer and linkage analysis to BRCA1. Br J Surg 1995;82:1086-8.

15. Marcus JN. Hereditary breast cancer: pathobiology, prognosis, and BRCA1 and BRCA 2 gene linkage. Cancer 1996;77:679-709.

16. Henson DE. On the possible role of involution in the natural history of breast cancer. Cancer 1993;71:2154-6.

17. Criss WE, Baysal A.Türkiye Diyetisyenler Derneği. Kanserden korunmak için beslenme rehberi. Ankara: Sinem Ofset; 2004.

18. Korzeniowsky S. Reproductive history and prognosis in patients with operable breast cancer. Cancer 1994;74:1591-94.

19. Witliff JL. Steroid hormone reseptors in breast cancer. Cancer 1984;53:630-33.

20. Herrington LJ. Do alcohol intake and mammographic densities interact in regard to the risk of breast cancer? Cancer 1993;71:3029-35.

21. Dupont WD. Breast cancer risk associated with proliferative breast disease and atypical hyperplasia. Cancer 1993;71:1258-65.

22. Bodian CA. Prognostic significance of benign proliferative breast disease. Cancer 1993; 71:3896-907.

23. Feig SA. Assessment of radiation risk from screening mammography. Cancer 1996;77:818-22.

24. Mettler FA. Benefit versus risk from mammography. A eritical assessment. Cancer 1996;77:903-9.

25. Schwartz's Manual of SURGERY 8. edition 2006;351-352.

26. Prof. Dr. İ. Sayek Temel Cerrahi 3. baskı, 895-896.

27. AJCC Cancer Staging Atlas. Springer Science+Business Media, Inc 2006;219-233.

28. Surveillance, Epidemiology and End Result(SEER) program. Public use date(1973-2000). National cancer institute. Htt://www.seer.cancer.gov.

29. Fitzgibbons PL, et al. Prognostic factors in breast cancer: College ofAmerican Pathologists Consensus Statement1999. Arch Pathol Lab Med 2000;124:966-978.

30. Cianfrocca M, et al. Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer. Oncologist. 2004;9 (6):606-16 .

31. Witt A. et al. Axillary lymph node dissection in pT1 breast cancer: a retrospective analaysis of 315 and rewiev of the literature. Wien Klin Wochenschr 2002;114 (10/11):387-390.

32. Huvos AG, Hutter RVP, Berg JW. Significance of axillary macrometastases and micrometastases in mammary cancer. Ann Surg. 1971;173:44–46.

33. International (Ludwig) Breast Cancer Study Group. Prognostic importance of occult axillary lymph node micrometastases from breast cancers. Lancet. 1990;335:1565–1568.

34. Werner A. K. Signs in MR-Mammography. Corrected 2nd printing 2009.

35. Elizabeth A. K. (Ed.). 9th InternationalWorkshop, IWDM 2008 Tucson, AZ, USA, July 20-23, 2008 Proceedings

36. Peart Olive. Mammography Examination. McGraw-Hill 2008

37. Robert M. Zollinger. Zollinger's Atlas of Surgical Operations, 2004

38. Unal G. Meme Hastalıkları. Memenin Cerrahi Anatomisi: Unal G, Unal H (editörler). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2001

39. DEMTG. Meme tümörlerinde tanı ve tedavi protokolü. 2005

40. Arthur, Z. , Krasnow H. , Robert S.H. Lymphocintigraphy Revisted. Nucl Med Ann, 17-96, 1999

41. Halsted, W.S. A clinical and histological study o certain adenocarcinomata of the breast. Ann surg, 28: 557, 1998

42. Lewison E.F. Breast cancer surgery from Halsted to 1972. Proc Natl Cancer Conf , 7:275-279, 1972

43. Taneja, C. , Gardner, B. Therapeutic Value Of Axillary Lymph Node Dissection For Breast Cancer. The Breast (Second Edition). 1998 (Volume 2) 943-961

44. Morton, D.L. , Wen, D.R. Technical Detailes Of Intraoperative lymphatic Mapping For Early Stage Melanoma. Arch Surg, 127:392-400, 1992

45. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. Surg Oncol 1993; 2: 335-339.

46. Giuliano, A.E. , Kirgan, D.M. , Guenter, J.M. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. Ann Surg, 220(3):391-401, 1994

47. Schrenk, P. , Rieger, R. , Shamiyeh, A. , Wayand, W. Morbidity following sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection for patients with breast carcinoma. Cancer, 1;88(3):608-614, 2000

48. Velanovich, V. , Szymanski, W. Quality of life breast cancer patients with lymphedema. Am J Surg, 177(3):184-188, 1999

49. Krag, D.N. Minimal access surgery for staging regional lymph nodes: The sentinel node concept. Curr Probl Surg, 35(11):951-1018, 1998

50. Roses, D.F. , Brooks, A.D. Complications of level 1 and 2 axillary dissection in the treatment of carcinoma of the breast. Ann Surg, 230(2): 194-201, 1999

51. Senofsky, G.M. , Moffat, F.L. Jr, Davis, K. Total axillary lymphadenectomy in the management of breast cancer. Arch Surg, 126(11):1336-1342, 1991

52. Naik AM, Fey J, Gemignani M. The risk of axillary relapse after sentinel lymph node biopsy for breast cancer is comparable with that of axillary lymph node dissection: A follow-up study of 4008 procedures. Ann Surg. 2004;240:462-68.

53. Cabanas RM, An approach for the treatment of penile carcinoma. Cancer, 1977; 39: p.456-466.

54. Albertini JJ, Lyman GH. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. JAMA 1996; 276: 1818-1822.

55. Sherman AI, Ter-Pogossian M, Tocus EC. Lymph node concentration of radioactive colloidal gold following intersitial injection. Cancer 1953;6:1238-1240.

56. Bergqvist L, Strand SE, Persson BR. Particle sizing and biokinetics of intersititial lymphoscintigraphic agents. Seminars in Nucl Med 1983;l3:9-19.

57. Omgo E. Et al. Rationale for superficial ınjection techniques in lymphatic mapping in breast cancer patients. Journal of Surgical Oncology 2004;87:153–156.

58. Giuliano AE. Lymphoscintigraphic and intraoperative detection of the sentinel lymph node in breast cancer patients: the nuclear medicine perspective. J Surg Oncol. 2004 Mar;85(3):112.

59. Roumen RMH, Valkenburg JGM, Geuskens LM. Lymphoscintigraphy and feasibility of sentinel node biopsy in 83 patients with primary breast cancer. Eur J Surg Oncol 1997; 23:495–502.

60. Krag DN, Ashikaga T, Harlow SP, et al. Development of sentinel node targeting technique in breast cancer patients. Breast J 1998; 4:67–74.

61. Cox E et al. Age and body mass index may increase the chance of failure in sentinel lymph node biopsy for women with breast cancer. The Breast Journal Vol.8 No.2 2002, 88-91.

62. Alazraki NP, et al. Sentinel node staging of early breast cancer using lymphoscintigraphy and the intraoperative gamma-detecting probe. Semin Nucl Med. 2000;30:56–64.

63. Kevin M Lin et al. Intradermal radioisotope ıs superior to peritumoral blue dye or radioisotope in ıdentifying breast cancer sentinel nodes. J AmColl Surg 2004;199: 561–566.

64. McMasters M et al. Dermal injection of radioactive colloid is superior to peritumoral injection for breast cancer sentinel lymph node biopsy: Results of a multi-institutional study. Annals of Surgery, 2001;Vol. 233, No. 5, 676–687

65. Mirzaei S et al. Sentinel lymph node detection with large human serum albumin colloid particles in breast cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2003 Jun;30(6):874-8.

66. Krynyckyi BR ve et al. Areolar-cutaneous "junction" injections to augment sentinel node count activity. Clin Nucl Med. 2003 Feb;28(2):97-107.

67. Montgomery LL, Thorne AC, Borgen PI. et al. Isosulfan blue dye during sentinel lymph node biopsy for breast cancer. Am J Surg 2001; 182: p. 393 - 398.

68. Cimmino VM, Brown AC, Szocik JF. et al. Patients blue on patent blue. An adverse reaction during four sentinel node procedures. Surg Oncol 2005; 14: p. 151-154

69. Masannat Y, Shenoy H. Speirs. et al. Review article: Proberties and characteristics of the dyes injected to assist axillary sentinel node localization in breast surgery. J Cancer Surg 2006; 39: p. 27-32.

70. Uras C. Sentinel biyopsi tekniği. Sentinel lenf nodu biyopsisi. İstanbul Medikal Yayıncılık, İstanbul 2007 s. 55-67.

71. Stardling B, Aranha G, Gabram S. Skin lesions after methylene blue injections for sentinel lymph node localization. Am J Surg 2002; 184: p. 350-352.

72. Bass SS, Cox CE, Salud CJ. Et al. The effects of post injection massage on the sensivity of lymphatic mapping in breast cancer. J Am Coll Surg 2001; 192: p. 9-16.

73. Kimberly J. Van Zee, MD, Donna-Marie E. Manasseh, MD. A nomogram for predicting the likelihood of additional nodal metastasis in breast cancer patients with a positive sentinel node biopsy. Annals of Surgical Oncology, 10(10):1140–1151

74. Emmanuel Barranger, Charles Coutant. An axilla scoring system to predict non-sentinel lymph node status in breast cancer patients with sentinel lymph

node involvement. Breast Cancer Research and Treatment (2005) 91: 113–119

75. Holbrook E Kohrt, Richard A Olshen. New models and online calculator for predicting non-sentinel lymph node status in sentinel lymph node positive breast cancer patients. BMC Cancer 2008, 8:66

76. Steve Latosinsky, Kelly Dabbs. Canadian Association of General Surgeons and American College of Surgeons Evidence-Based Reviews in Surgery. Can J Surg, Vol. 51, No. 6, December 2008

77. Cho N, Moon WK, Han W. Preoperative sonographic classification of axillary lymph nodes in patients with breast cancer: node-to-node correlation with surgical histology and sentinel node biopsy results. AJR Am J Roentgenol. 2009 Dec;193(6):1731-7.

78. A.Pal, E. Provenzano. A model for predicting non-sentinel lymph node metastatic disease when the sentinel lymph node is positive. British Journal of Surgery 2008; 95: 302–309.

79. A.S. Gur, B. Unal. 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. EJSO 36 (2010) 30-35.

80. Severine Alran, Yann De Rycke. Validation and limitations of use of a breast cancer nomogram predicting the likelihood of non–sentinel node involvement after positive sentinel node biopsy. Annals of Surgical Oncology 14(8):2195–2201

81. Marjolein L. Smidt. Can the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center nomogram predict the likelihood of nonsentinel lymph node metastases in breast cancer patients in the Netherlands. Annals of Surgical Oncology, 12(12): 1066)1072

82. D.Van la Para. Validation of a nomogram to predict the risk of nonsentinel lymph node metastases in breast cancer patients with a positive sentinel node biopsy: Validation of the MSKCC Breast Nomogram. Ann Surg Oncol (2009) 16:1128–1135

83. B.Unal, A.S.Gur. Models for predicting non-sentinel lymph node positivity in sentinel node positive breast cancer: the importance of scoring system. Rev. Int J Clin Pract, November 2008, 62, 11, 1785–1791