



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

HAYDARPAŞA NUMUNE

SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ

Eğitim Sorumlusu: Prof. Dr. Meryem Günay Gürleyik

**ERKEN EVRE MEME KANSERİNDE SENTİNEL LENF
NODU DEĞERLENDİRMEK İÇİN FROZEN SECTION
YAPILMAYAN HASTALARDAKİ AKSİLLER DİSEKSİYON
ORANIMIZ**

Dr. Deniz Kol zbay

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL - 2025



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

HAYDARPAŞA NUMUNE

SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ

**ERKEN EVRE MEME KANSERİNDE SENTİNEL LENF
NODU DEĞERLENDİRMEK İÇİN FROZEN SECTION
YAPILMAYAN HASTALARDAKİ AKSİLLER DİSEKSİYON
ORANIMIZ**

Dr. Deniz Kol zbay

Tez DanıŐmanı: Prof. Dr. Meryem Günay Gürleyik

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL - 2025

TEŞEKKÜR

Genel Cerrahi eğitimim boyunca bilgisi ve tecrübesi ile bana rehberlik eden, tez çalışmamın planlama sürecinde yol gösteren ve gerçekleştirilmesi için gerekli tüm imkanları sağlayan, tüm desteğiyle yanımda olan değerli hocam Prof. Dr. Meryem Günay GÜRLEYİK'e,

Tüm asistanlığım boyunca tecrübe ve bilgileri ile gelişmeye katkı sunan, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen değerli hocalarım Op. Dr. Mehmet TALU ve Prof. Dr. Erkan ÖZKAN'a,

Uzmanlık eğitimim döneminde tecrübesini ve bilgisini esirgemeyerek gelişmeye katkıları olan tüm değerli hocalarım, uzman abi ve ablalarım olan, Doç. Dr. Ali SÜRMEİİÖĞLU'na Doç. Dr. CebraİL AKYÜZ'e, Doç. Dr. Oğuzhan SUNAMAK'a, Doç. Dr. Hakan ÖZDEMİR'e, Doç. Dr. Zehra ÜNAL ÖZDEMİR'e, Doç. Dr. Münire KAYAHAN'a, Doç. Dr. Evren BESLER'e, Op. Dr. Metin TİLKİ'ye, Op. Dr. Ferdi CAMBAZTEPE'ye, Op. Dr. Doğan ERDOĞAN'a, Op. Dr. Süleyman TOKER'e, Op. Dr. Gülten ÇİÇEK OKUYAN'a, Op. Dr. Ayşegül AKTAŞ'a, Op. Dr. Damla BEYAZADAM'a,

Ayrıca asistanlık sürecimin bir bölümünde beraber çalıştığımız Prof. Dr. Mehmet Ali UZUN'a, Prof. Dr. Aysun ŞİMŞEK'e, Doç. Dr. Sevcan ALKAN KAYAOĞLU'ya, Doç. Dr. Emre GÜNAY'a, Op. Dr. İsmail Ege SUBAŞI'ya,

Asistanlığın zorlu süreçlerini birlikte atlattığım ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen tüm asistan arkadaşlarıma, ağabeylerime ve ablalarıma,

Kliniklerde beraber çalıştığımız tüm hemşire, sekreter ve personellere,

Bugünlere gelmemde büyük emekleri olan çok değerli aileme,

Varlığı ile hayatıma anlam katan, bu zorlu süreçte hep yanımda olan çok değerli eşim Mehmet Ali'ye

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Deniz KOL ÖZBAY

İstanbul - 2025

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
KISALTMALAR	iii
TABLO LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. MEME KANSERİ	3
2.1.1 Epidemiyoloji	3
2.1.2 Etiyopatogenez	4
2.1.3 Klinik Özellikler	5
2.1.4 Tanı ve Görüntüleme Yöntemleri	6
2.1.5 Histopatolojik Özellikler	9
2.1.6 Moleküler Alt Tipler	11
2.1.7 Evreleme	13
2.2. TEDAVİ	17
2.2.1. Cerrahi Tedavi	18
2.2.1.1. Meme Koruyucu Cerrahi	18
2.2.1.2. Mastektomi	18
2.2.1.3. Aksillanın Yönetimi	19
2.2.2. Kemoterapi	20
2.2.3. Radyoterapi	22
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	23
3.1 Materyal ve Metod	23
3.2 İstatistik Yöntemi	24
4. BULGULAR	25
5. TARTIŞMA	35
6. SONUÇ	38
7. KAYNAKLAR	39
8.ÖZGEÇMİŞ	46

KISALTMALAR

ACOSOG Z0011	: American College of Surgeons Oncology Group Z0011
AJCC	: American Joint Committee on Cancer
ALH	: Atipik Lobüler Hiperplazi
ALND	: Aksiller Lenf Nodu Diseksiyonu
BI-RADS	: Breast Imaging Reporting and Data Systems
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CEA	: Karsinoembriyjenik antijen
DCIS	: Duktal Karsinoma in Situ
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ER	: Östrojen Reseptör
FS	: Frozen Section
HER2	: İnsan epidermal büyüme faktörü-2
IDC	: İnvaziv Duktal Karsinom
ILC	: İnvaziv Lobüler Karsinom
KRT	: Kemoradyoterapi
KT	: Kemoterapi
LCIS	: Lobuler Karsinoma in Situ
LMR	: Lenfosit-Monosit oranı
LVI	: Lenfovasküler invazyon
MKC	: Meme koruyucu cerrahi
MSKCC	: Memorial Sloan-Kettering Kanser Merkezi
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
MRM	: Modifiye Radikal Mastektomi
NAK	: Neoadjuvan Kemoterapi
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network
NLR	: Nötrofil-Lenfosit oranı
FDG-PET	: florodeoksiglukoz-pozitron emisyon tomografisi

PLR	:Platelet-Lenfosit oranı
PNI	: Perinöral invazyon
PR	: Progesteron Reseptör
PS	: Permanent section
RT	: Radyoterapi
SLN	: Sentinel Lenf Nodu
SLNB	: Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi
TNM	: Tümör Nod Metastaz
USG	: Ultrasonografi
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Meme Kanserinde risk faktörleri	5
Tablo 2: BI-RADS sınıflaması (5.versiyon)	7
Tablo 3: Primet tümör evrelemesi (T)	13
Tablo 4: Bölgesel lenf düğümlerinin klinik sınıflandırması (cN)	14
Tablo 5: Bölgesel lenf düğümlerinin patolojik sınıflandırması (pN)	15
Tablo 6: Uzak metastaz evrelemesi (M)	16
Tablo 7: TNM evrelemesi	16
Tablo 8: Meme kanserinde önerilen adjuvan kemoterapi rejimleri	21
Tablo 9: Klinikopatolojik Verilerin Dağılımı	25
Tablo 10: Tümör Özelliklerinin Nihai Patolojiye Göre Değerlendirmeleri	29
Tablo 11: Metastatik Lenf Nodu Sayısına Göre Tümör Özelliklerinin Değerlendirilmesi	31
Tablo 12: Aksiller Diseksiyona Göre Metastatik Lenf Nodu Gruplarının Değerlendirilmesi	32
Tablo 13: Metastatik Lenf Nodu 3 ve Üzeri Olanlarda Tümör Özelliklerinin Dağılımı (n=8)	32

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: 2022 yılında Dünyada kanser insidansı oranları	3
Şekil 2: 2022 yılında Dünyada kadınlarda meme kanseri mortalite oranları	4
Şekil 3: Meme kanserinde histolojik ve moleküler sınıflama	11
Şekil 4: Ameliyat şekline göre dağılımlar	26
Şekil 5: Olguların N Evrelerine Göre Dağılımı	27
Şekil 6: Olguların Nihai Patoloji Sonuçlarına Göre Dağılımı	28
Şekil 7: Nihai Patolojiye Göre Çıkarılan Lenf Nodu Sayısı Dağılımı	30



ÖZET

Amaç: Frozen section(FS), erken evre meme kanserinde sentinel lenf nodu biyopsisi(SLNB) aksillayı değerlendirmek için yapılmasına karşın günümüzde gerekliliği tartışmalıdır. Son dönemde yapılmış olan çalışmalar ile 1-2 lenf nodu pozitif olan ve radyoterapi alacak hastalarda aksiller diseksiyondan kaçınmanın onkolojik olarak güvenli olduğu gösterilmiştir. Biz de bu çalışmamızda; ACOSOG Z0011 ışığında küratif amaçlı opere edilmiş, Frozen Section (FS) gönderilmemiş, erken evre meme kanserli hastalarda Permanent Section (PS) kullanımının etkinliğini araştırdık. FS gönderilmemiş olan hastalarda aksiller diseksiyon oranı ve etki eden parametreleri retrospektif olarak değerlendirildik.

Gereç ve Yöntem: Bu retrospektif çalışmaya Ocak 2019 ile Ocak 2025 tarihleri arasında Haydarpaşa Numune Eğitim Araştırma Hastanesi'nde opere edilen Frozen Section (FS) yapılmayan, erken evre, klinik olarak lenf nodu negatif meme kanserli hastalar dahil edildi. Neoadjuvan kemoterapi alan, cT3-4 tümörler, duktal karsinoma in situ (DCIS), okült tümörler ve daha önce meme kanseri geçirmiş hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Bulgular: Toplam 398 hastaya frozen section(FS) kullanılmayarak meme kanseri cerrahisi uygulandı. Olguların yaşları 24 ile 92 arasında değişmekte olup, ortalama yaş $56,22 \pm 12,64$ olarak belirlendi. Olguların %21,4'ünde (n=85) nihai patolojide SLNB pozitif. Bunların %67,1'inde (n=57) 1 lenf nodu pozitif, %23,5'inde (n=20) 2 lenf nodu pozitif, %9,4'ünde (n=8) 3 ve üzerinde lenf nodu pozitif. Tüm olguların %2'sine (n=8) 2. operasyonda aksiller diseksiyon yapıldı. Geriye kalan vakalarda sadece 1-2 pozitif sentinel lenf nodu vardı ve aksiller diseksiyon yapılmadı.40 aylık medyan takipte Sadece 3 hastada lokorejyonel nüks olduğu görüldü (%1) Alt tipleri ile olguların metastatik lenf nodu sayıları arasındaki ilişkiye göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,035$; $p<0,05$). Alt tipi LUM B olanların metastatik lenf nodu sayısının 3 ve üzeri olma oranı diğerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti. Metastatik lenf nodu sayısının 3 ve üzeri olanların KI67 ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti. ($p=0,010$;

$p < 0,05$). Lenfovasküler invazyon görülenlerin metastatik lenf nodu sayısının 3 ve üzeri olma oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti.

Sonuç: Çalışmamızda, erken evre meme kanserli hastaların sentinel lenf nod değerlendirilmesinde FS kullanılmadığı durumda Z0011 çalışmasının ışığında hastaların yalnızca %2'sinde ikinci bir ameliyat gerekliliği doğmuştur. 40 aylık medyan takipte sadece 3 hastada (%1) lokorejyonel nüks tespit edilmiştir. Erken evre meme kanseri hastanın yönetiminde rutin Frozen Section(FS) uygulaması yerine Permanent Section(PS) sonrası karar vermek daha doğru olabilir. FS analizinin atlanmasıyla birlikte, operasyon maliyetlerinin düşmesi, ameliyat süresinin kısalması gibi önemli avantajlar da sağlanabileceği öngörülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, Frozen Section, Sentinel Lenf Nodu, Up-Front Cerrahi

ABSTRACT

Aim: Frozen section (FS) is performed to evaluate the axilla with sentinel lymph node biopsy (SLNB) in early stage breast cancer, but its necessity is currently controversial. Recent studies have shown that avoiding axillary dissection is oncologically safe in patients with 1-2 positive lymph nodes and who will receive radiotherapy. In this study, we investigated the effectiveness of Permanent Section (PS) use in early stage breast cancer patients who underwent curative surgery in light of ACOSOG Z0011 and who were not sent Frozen Section (FS). We retrospectively evaluated the axillary dissection rate and affecting parameters in patients who were not sent FS.

Material and Method: This retrospective study included patients with early-stage, clinically lymph node-negative breast cancer who underwent frozen section (FS) surgery at Haydarpaşa Numune Education and Research Hospital between January 2019 and January 2025. Patients who received neoadjuvant chemotherapy, cT3-4 tumors, ductal carcinoma in situ (DCIS), occult tumors, and patients with previous breast cancer were excluded from the study.

Findings: A total of 398 patients underwent breast cancer surgery without using frozen section (FS). The ages of the cases ranged from 24 to 92 years, and the mean age was determined as 56.22 ± 12.64 years. SLNB was positive in the final pathology in 21.4% (n=85) of the cases. Of these, 67.1% (n=57) had 1 positive lymph node, 23.5% (n=20) had 2 positive lymph nodes, and 9.4% (n=8) had 3 or more positive lymph nodes. Axillary dissection was performed in the 2nd operation in 2% (n=8) of all cases. The remaining cases had only 1-2 positive sentinel lymph nodes and no axillary dissection was performed. In the median follow-up of 40 months, only 3 patients had locoregional recurrence (1%). A statistically significant difference was found in the relationship between the subtypes and the number of metastatic lymph nodes of the cases ($p=0.035$; $p<0.05$). The rate of having 3 or more metastatic lymph nodes in the patients with the subtype LUM B was statistically significantly higher than the others. The KI67 measurements of those with 3 or more metastatic lymph nodes were statistically significantly higher ($p=0.010$; $p<0.05$). The rate of having 3

or more metastatic lymph nodes in those with lymphovascular invasion was statistically significantly higher.

Conclusion: In our study, when FS was not used in the sentinel lymph node evaluation of early-stage breast cancer patients, only 2% of the patients required a second surgery in light of the Z0011 study. Locoregional recurrence was detected in only 3 patients (1%) at a median follow-up of 40 months. It may be more appropriate to decide after Permanent Section (PS) instead of routine Frozen Section (FS) application in the management of early-stage breast cancer patients. It is anticipated that significant advantages such as reduced operation costs and shorter operation time may be achieved by skipping FS analysis.

Keywords: Breast cancer, Frozen Section, Sentinel Lymph Node, Up-Front Surgery

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kadınlarda meme kanseri, yaklaşık 2,3 milyon yeni vaka ile en sık teşhis edilen kanser olarak akciğer kanserini geride bırakmıştır. (1). Dünyada olduğu gibi ülkemizde de kadınlarda en sık görülen kanser türü meme kanseridir ve her dört kanserli kadından birinde meme kanseri tespit edilmektedir. (2). Son dönemde tanı ve tedavi alanındaki gelişmeler, meme kanserine bağlı ölüm oranlarının azalmasını sağlamaktadır. (3).

Meme kanserinin birçok alt tipi bulunmaktadır. Bu alt tiplerden her birinin kendine özgü klinikopatolojik özellikleri, biyolojik aktiviteleri, tedavi yanıtı ve prognozu mevcuttur. (4). Evrelemede diğer kanser türlerinde olduğu gibi tümörün boyutuna (T), lenf nodu tutulumunun varlığına ve kapsamına (N), uzak metastazın varlığına veya yokluğuna (M) bakılmaktadır. (5). Ancak tek başına bu faktörler hem tedavi planını belirlemede hem de prognozu ortaya koymada yetersizdir. Bu nedenle son yayınlanan American Joint Committee on Cancer (AJCC)de anatomik evrelemeye ek olarak ER(östrojen reseptörü), PR(progesteron reseptörü) , HER-2 durumu ve histolojik grade dahil edilmiştir (6).

Meme kanserinde yayılım en sık aksiller lenf nodlarına olur (7). Erken evre meme kanserinde önemli prognostik faktörlerden biri de bu aksiller lenf nodlarına yayılımdır (8). Aksiller lenf nodu metastazını değerlendirmede birinci basamak fizik muayenedir (9). Aksiller lenf nodlarının değerlendirilmesinde tercih edilen görüntüleme yöntemi Ultrasonografidir (USG); ancak mamografi, Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) de aksiller lenf bezleri ile ilgili bilgi verebilir (10). Kanser hastalarında uzak metastazları ve lenf nodu metastazlarının araştırılmasında kullanılan görüntüleme yöntemlerinden biri olan 18F-florodeoksiglukoz (FDG) ile Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) de aksiller tutulumun değerlendirilmesinde önemli bir araçtır (11).

Meme kanseri tedavisinde öncelikli amaç hastalığın evresinin, patolojik ve moleküler alt tiplerinin belirlenmesidir. Bu sayede hastaya özel uygulanacak tedavinin seçimi yapılır (12). Geçmişten günümüze gelişen tanı ve tedavi yöntemleri ile radikal mastektomi yerini neoadjuvan kemoterapi (NAK) ile kombine edilmiş meme

koruyucu cerrahiye(MKC) ve minimal invaziv girişimlere bırakmıştır (13). NAK ile tümör boyutunda küçülme sağlanması ve aksiller lenf bezi tutulumunun azaltılması hem cerrahiye bağlı gelişen morbidite ve mortaliteyi azaltır hem de prognozu olumlu yönde etkiler (14).

Eskiden aksilla evrelemesi için standart prosedür, aksiller lenf nodlarının yaklaşık üçte ikisinin çıkarılıp metastatik yayılım açısından kontrol edildiği Aksiller Lenf Nodu Diseksiyonu (ALND) işlemiydi (15). Ancak; klinik olarak meme kanseri tanısı alan tüm kadınların neredeyse yarısında aksiller lenf nodu tutulumu bulunmamaktadır (16). Nodüler tutulumu olmayan bu kadınlara, ağrı, uyuşukluk, ödem ve azalmış hareketlilik dahil olmak üzere yaygın kol morbiditesine sebep olan ALND'nin uygulanması ek fayda göstermemektedir (17). Bunun yerine daha az morbiditeye yol açan ve perioperatif yapılan sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) uygulanmaya başlanmıştır (18). Günümüzde erken evre meme kanserli ve klinik olarak nod negatif hastalarda SLNB standart bir tanı bileşeni olarak önerilmektedir (19).

Meme kanserinin ortaya çıkışı ve tedavisindeki değişiklikler ve tümör biyolojisine dayalı sistemik tedavi seçimi, sentinel lenf nodu(SLN) metastazı olan bazı hastalarda ALND'nin gerekliliği konusunda soruları gündeme getirdi. American College of Surgeons Oncology Group Z0011 (ACOSOG Z0011) tarafından 2017'de yapılan bir çalışma, erken evre meme kanseri olan bazı bireylerde ALND'a ihtiyaç duyulmayabileceği fikrini destekledi. Bu çalışma bize klinik olarak T1 veya T2, N0, M0 meme kanseri olan ve SLNB sonucu bir veya iki pozitif gelen hastalarda ALND yapılanlar ile yapılmayanlar arasında 10 yıllık genel sağkalımda anlamlı bir fark olmadığını gösterdi (20). Buradan hareketle yine aynı hasta grubunun dahil edildiği Kore merkezli bir çalışmada SLNB sırasında yapılan Permanent Section (PS)'ın tek başına yeterli olabileceğini ve frozen section(FS)'ın etkinliğinin tartışmalı olduğunu göstermiştir (21) .Biz de bu çalışmamızda; Neoadjuvan tedavi almamış ve küratif amaçlı opere edilmiş, Frozen Section (FS) gönderilmemiş, klinik olarak nod negatif, erken evre meme kanserli hastalarda Permanent Section (PS) kullanımının etkinliğini araştırmayı amaçladık. FS gönderilmemiş olan hastalarda ikinci operasyon gerekliliği ve bu hastalarda patolojik lenf nodu pozitifliğine etki eden parametreleri göstermeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

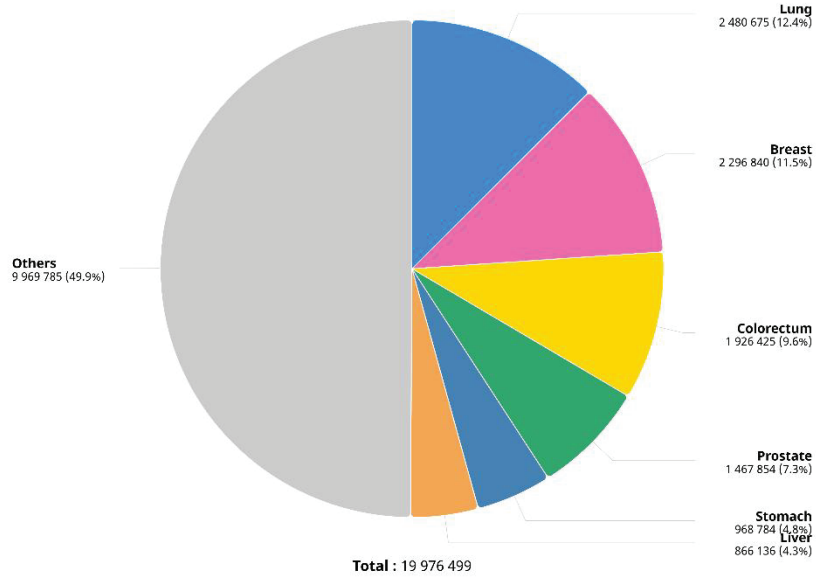
2.1 MEME KANSERİ

2.1.1 Epidemiyoloji

GLOBOCAN 2022 verilerine göre her iki cinsten toplam 2.296.840 (11.5%) yeni tanı ile akciğer kanserinden sonra en sık görülen kanser meme kanseri olmuştur. Kadınlarda ise en sık görülen kanser meme kanseridir ve yine kadın popülasyonunda 666.103 (15.4%) toplam ölüm sayısı ile en sık ölüme yol açan kanserdir (1).

Türkiye’de de meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanserdir ve kanser tanısı alan 4 kadından birinde meme kanseri saptanmaktadır. Ülkemizde özellikle 2014’ten sonra meme kanseri insidansında bir artış olduğu görülmektedir (2).

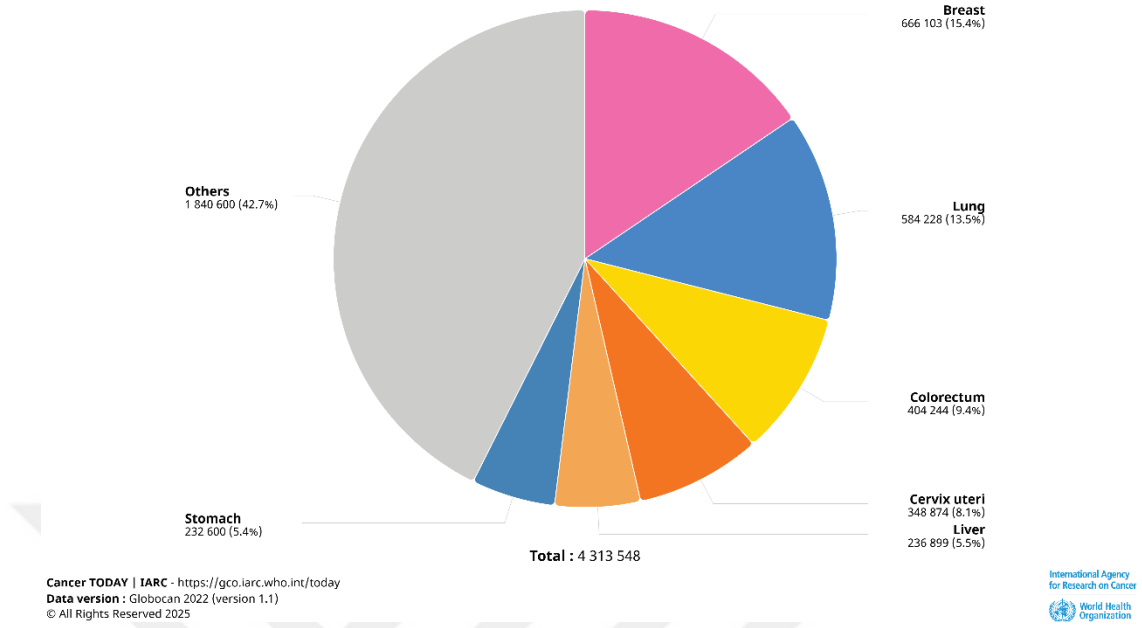
Absolute numbers, Incidence, Both sexes, in 2022
World



Cancer TODAY | IARC - <https://gco.iarc.who.int/today>
Data version : Globocan 2022 (version 1.1)
© All Rights Reserved 2025

International Agency
for Research on Cancer
World Health
Organization

Şekil 1: 2022 yılında Dünyada kanser insidansı oranları



Şekil 2: 2022 yılında Dünyada kadınlarda meme kanseri mortalite oranları

2.1.2 Etiyopatogenez

Meme kanseri için çok sayıda risk faktörü bulunmaktadır ve bunlardan bazıları değiştirilebilir risk faktörü iken bazıları da değiştirilemeyen risk faktörleridir (22). Kadınlarda dolaşımda yüksek miktarda bulunan östrojen ve androjen hormonlarının uyarımı nedeniyle meme kanseri riski erkeklere göre 100 kat daha fazladır (23). Meme kanseri gelişimi için bir diğer önemli risk faktörü yaştır. Günümüzde meme kanseri tanısı alan hastaların yaklaşık %80'i 50 yaş üstünde iken %40'tan fazlasını 65 yaş üstü kişiler oluşturur (24).

Yapılan çalışmalar bazı genetik mutasyonların, meme kanseri riskinde belirgin bir artışla güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu göstermiştir. 17. kromozomda yer alan BRCA1 ve 13. kromozomda yer alan BRCA2 yüksek penetrasyona sahip olan başlıca iki gen dir ve bu genler, meme kanseri gelişme riskinde artışla doğrudan bağlantılıdır (25). BRCA1 ve BRCA2 genlerindeki mutasyonlar genellikle Otozomal Dominant olarak kalıtılırken, sporadik mutasyonlara da sıkça rastlanmaktadır (26). Meme kanseri riskini arttıran diğer yüksek penetrasyona sahip genler arasında TP53, CDH1, PTEN ve STK11 bulunmaktadır (27–29).

Meme kanseri riskini arttıran diğer faktörlerden bazıları; beyaz ırka mensup olmak, erken menarş, geç menopoz, hiç doğum yapmamış olmak ya da ilk doğumu geç yaşta yapmış olmak, obezite, alkol ve sigara kullanımı, uzun süreli hormon replasman tedavisi almış olmak, hiç emzirmemiş olmak, radyasyona maruz kalmak ve atipik meme lezyonlarına sahip olmaktır (30).

Tablo 1: Meme Kanserinde risk faktörleri

Değiştirilemeyen Faktörler	Değiştirilebilir Faktörler
Cinsiyet	Hormon replasman tedavisi
Yaş	Dietilstilbestrol
Aile öyküsü (meme veya yumurtalık kanseri)	Fiziksel aktivite
Genetik mutasyonlar	Aşırı kilo/obezite
İrk/etnik köken	Alkol alımı
Hamilelik ve emzirme	Sigara içmek
Adet dönemi ve menopoz	Yetersiz vitamin takviyesi
Meme dokusunun yoğunluğu	Yapay ışığa aşırı maruz kalma
Daha önce meme kanseri öyküsü	İşlenmiş gıda alımı
Kanserli olmayan meme hastalıkları	Kimyasallara maruz kalma
Önceki radyasyon tedavisi	Diğer ilaçlar

2.1.3 Klinik Özellikler

Kadınları sağlık kuruluşlarına gitmeye iten en sık meme bulgusu meme ağrısıdır. Bu eğilim, meme kanserine ilişkin artan toplumsal bilgi seviyesinden ve mastaljinin hastalığın bir belirtisi olabileceği endişesinden etkilenmektedir (31). Mastalji nadiren meme kanserinin bir belirtisidir ve menopoz öncesi kadınlarda menopoz sonrası kadınlara göre daha yaygındır (32).

Meme başı akıntısının en yaygın nedeni benign süreçlerdir. Yapılan çalışmalarda benign meme hastalığı olan kadınların %10-15'inde ve meme kanseri olan kadınların %2,5-3'ünde meme başı akıntısı olduğu bildirilmiştir (33). Meme başı akıntısının patojenik veya fizyolojik yapısını değerlendirmek, muayene sürecinin ilk adımıdır. Patolojik meme başı akıntısı kendiliğinden, kanlı veya bir kitleye bağlı olarak ortaya çıkar ve tipik olarak, tek bir kanalla sınırlıdır ve tek taraflıdır. Çoklu kanal tutulumu, her iki tarafta akıntı olması ve sadece sıkıştırma ile akıntı olması fizyolojik akıntuların özellikleridir. Akıntı sıvısı her iki tip için de berrak, sarı, beyaz veya koyu yeşil olabilir (34).

Bir diğer doktora başvuru nedeni memede ele gelen kitledir ve hastaların %30'u memesinde bir kitle ile gelir (35). Memede kitle ile gelen kadınlarda fizyolojik adenozisten agresif maligniteye kadar değişen birçok neden vardır (36). Baskın bir kitlenin tespiti, özellikle menopoz öncesi kadınlarda genellikle zorlu olmaktadır. Çünkü memenin normal glandüler dokusu nodüler yapıdadır ve bu nodülerlik özellikle adet döngüsü boyunca fizyolojik olarak değişiklik gösterir ve bu, meme patolojisine işaret etmez (37). Kistler 40 yaş üstü premenopozal kadınlarda yaygın bir şekilde karşımıza çıkarken 40 yaş altı kadınlarda daha çok sınırları net seçilen, hareketli, yumuşak veya lastik kıvamında, lokalize ve homojen yapıda özellikler taşıyan iyi huylu meme kitleleri görülür. Bunun aksine düzensiz sınırlı, fikse, sert ve heterojen yapıda bir kitlenin özellikle aksiller adenopati, ciltte eritem ve kalınlaşma gibi bulgularla birlikte olması ön planda malign süreçleri düşündürür (38).

2.1.4 Tanı ve Görüntüleme Yöntemleri

Meme kanseri tanısında üç önemli önemli basamak mevcuttur. Birinci basamakta iyi bir öykü ve fizik muayene yer alır. Öyküde kitlenin ne zamandan beri mevcut olduğu, ne kadar hızlı büyüdüğü, eşlik eden semptomların varlığı, kilo kaybı ve kemik ağrısı gibi sistemik bulguları, hastanın tıbbi geçmişi ve aile öyküsünün muhakkak sorgulanması gerekir (39). Fizik muayenede hem memeler ve koltuk altları birlikte dikkatle incelenmeli hem de diğer vücut sistemlerinin fiziksel muayenesi yapılmalıdır. Ele gelen meme kitlesi saptanması halinde boyutu, yeri, şekli, hassasiyeti ve hareketliliği tanımlanmalıdır. Lenfadenopatinin değerlendirilmesi için ise aksilla ve supraklaviküler bölge muayene edilmelidir. Bu bölgede şiş, hassas veya sert olabilecek lenf bezlerinin sayısı ve tipi not edilmelidir (40).

Tanıda ikinci basamağı görüntüleme yöntemleri oluşturur. Meme kitlelerinde en sık kullanılan görüntüleme yöntemleri Mamografi, USG ve MRG'dır. Bunların yanı sıra sistemik değerlendirme için BT ve 18F-PET de tanıda kullanılmaktadır.

Mamografi: Meme kanserinin hem tanısında hem de taramasında en sık kullanılan görüntüleme yöntemidir (41). Mamografi sonuçlarını raporlamak için standartlaştırılmış sürece Breast Imaging Reporting and Data Systems (BI-RADS) denir. Meme görüntülemelerinde elde edilen bulgular BI-RADS sınıflaması kullanılarak kategorilere ayrılır. BI-RADS sınıflaması başlangıçta sadece mamografi

bulguları için oluşturulmuştur, ancak daha sonra MRG ve USG bulgularını da kapsayacak şekilde genişletilmiştir (42).

Tablo 2: BI-RADS sınıflaması (5.versiyon)

BRADS 0	Ek görüntüleme gerekli	Mevcut bulgular tanı için yetersizdir ve ek görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç duyulur
BRADS 1	Negatif	Kitle, şüpheli kalsifikasyon veya distorsiyon alanları olmadığı anlamına gelen negatif bir incelemeyi ifade eder.
BRADS 2	Benign	İyi huylu bulgularla mevcuttur. Bu bulgular arasında sekretuar kalsifikasyonlar, basit kistler, yağ içeren lezyonlar, kalsifiye fibroadenomlar, implantlar ve intramammar lenf düğümleri bulunur
BRADS 3	Olası Benign	Muhtemelen iyi huyludur ve stabiliteyi belirlemek için daha kısa aralıklı takip yapılmalıdır. Malignite riski %2'nin altındadır.
BRADS 4	Şüpheli Bulgular	Kötü huylu olma şansını (yüzde olarak) gösterebilen şüpheli bir anormallik mevcuttur. (a) alt kategorisi; %2 ila %10 arasında değişen (b) alt kategorisi %10 ila %50 arasında değişen (c) alt kategorisi %50 ila %95 arasında değişen bir kötü huylu olma olasılığına sahiptir.
BRADS 5	Yüksek Olasılıkla Malign	%95'ten fazla kötü huylu olma olasılığını düşündürür. Patoloji iyi huylu olarak gelse bile patoloji-radyoloji uyumsuzluğu düşünülür ve cerrahi önerilir.
BRADS 6	Malign	Patolojiyle kanıtlanmış malignite için kullanılır.

Ultrasonografi: Meme kanserinin taraması ve erken teşhisi için altın standart olarak kabul edilen Mamografinin ekipman satın alma ihtiyacı ve bakımının yüksek maliyetli olması, teknisyen eğitimi ve radyologların yorumlamasındaki zorluklar, yoğun meme vakalarında daha düşük duyarlılık göstermesi gibi dezavantajları nedeniyle ek görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır (43).

Günümüzde meme ultrasonografisi, ortalama risk grubundaki kadınlar için rutin tarama yöntemi olarak kullanılmamaktadır. Klinik kılavuzlar, bu yöntemin genellikle belirsiz sonuçları netleştirmek amacıyla ek bir değerlendirme aracı olarak uygulanmasını önermektedir (44). Ancak radyasyon içermemesi ve güvenle tekrar uygulanabilmesi avantajlarına sahip olup kist aspirasyonlarında, biyopsilerde ve aksiller lenf nodu değerlendirmesinde kullanılabilir (45).

Manyetik Rezonans Görüntüleme: MRG, Mamografi ve Ultrason ile birlikte kullanılan önemli bir tanı aracı olup, meme lezyonlarının tespitinde %86 ile %100 arasında değişen bir duyarlılığa sahiptir. Mamografi ve Ultrason ile fark edilemeyen, ancak klinik olarak şüpheli kabul edilen lezyonların belirlenmesinde en etkili yöntemlerden biri olarak öne çıkmaktadır. Bununla birlikte, MRI'nın özgüllüğü %37 ile %97 arasında değişkenlik göstermektedir. Bu düşük ve değişken özgüllüğün başlıca nedeni, iyi huylu ve kötü huylu lezyonların görüntüleme sırasında benzer özellikler gösterebilmesidir. Bu nedenle, meme MRI genellikle hastalığın yayılımını değerlendirmek ve Mamografi veya Ultrason ile tespit edilemeyen şüpheli lezyonları incelemek amacıyla ameliyat öncesi bir değerlendirme yöntemi olarak kullanılmaktadır (46).

Meme Biyopsi: Tarama sırasında veya klinik anormalliklerin değerlendirilmesi sırasında tespit edilen şüpheli meme lezyonlarının yönetiminde perkütan görüntüleme eşliğinde yapılan iğne biyopsisi kritik bir rol oynar. Bu yöntem, doğru tanıya ulaşmayı sağlayan güvenli ve maliyet açısından avantajlı bir işlem olup, gerektiğinde tedavi planlamasına yönelik karar alma sürecinde önemli bir yer tutar. Günümüzde perkütan biyopsi teknikleri, daha uzun hastanede kalış süresi, yüksek maliyetler ve olası komplikasyonlarla ilişkili olan cerrahi tanısal eksizyonların büyük ölçüde yerini almıştır (47).

Meme biyopsilerinde, çoğu hasta için ilk tercih edilen yöntem Tru-cut biyopsidir. Mamografi ile net bir şekilde görüntülenemeyen anormalliklerin değerlendirilmesi için ise stereotaktik biyopsi uygulanır. Vakum destekli biyopsi teknikleri, alınan doku miktarını artırarak yanlış negatif sonuç riskini azaltır ve tümör tespitinde daha yüksek doğruluk sağlar. Cerrahi biyopsi genellikle ilk seçenek olarak tercih edilmez, ancak perkütan biyopsi sonuçlarının yetersiz olması veya radyolojik ve patolojik bulgular arasında uyumsuzluk bulunması durumunda gerekli hale gelebilir (48).

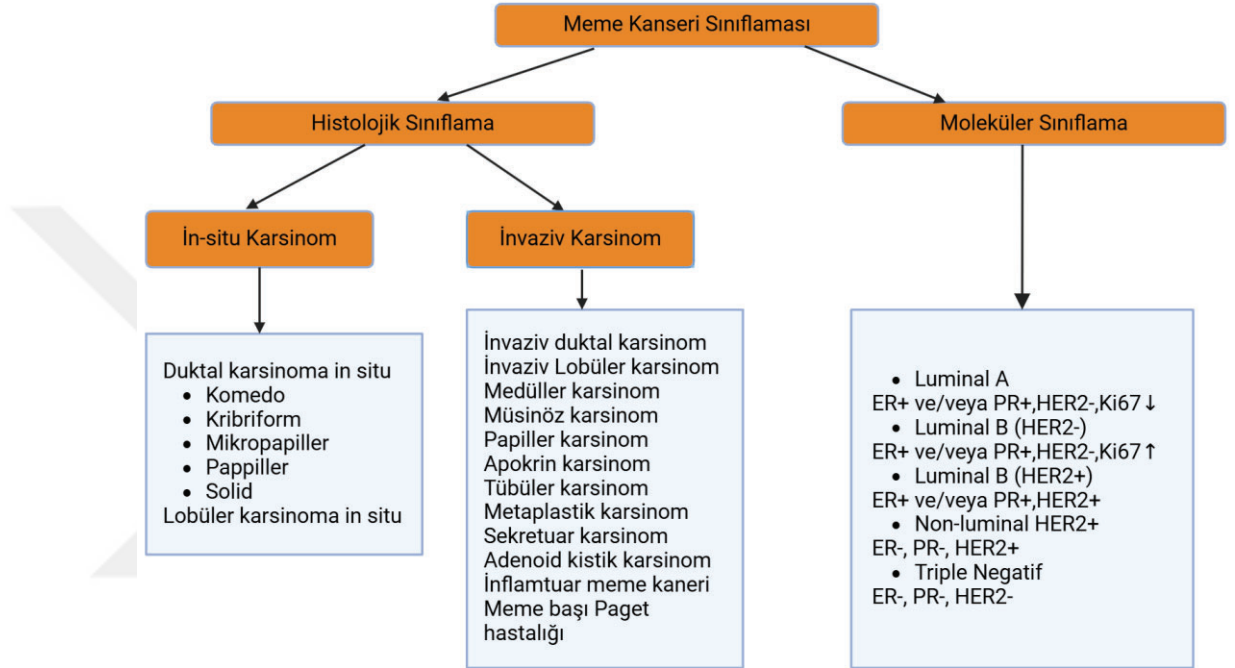
2.1.5 Histopatolojik Özellikler

Meme kanserleri epitelyal tümörler ve nonepitelyal tümörler(sarkomlar, lenfomalar, metastatik lezyonlar) olmak üzere iki ana gruba ayrılabilir. Epitelyal tümörlerde Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflamasında bazal membran invazyonuna göre invaziv olmayan epitelyal (In Situ) karsinomlar ve invaziv epitelyal karsinomlar olarak iki alt gruba ayrılır (49). Kadınlar da en yaygın kanser türü olan invaziv meme karsinomu, histomorfolojik özelliklerine göre invaziv duktal karsinom, invaziv lobüler karsinom ve daha nadir görülen diğer alt türler şeklinde sınıflandırılmaktadır. (50).

1- Duktal karsinoma in situ (DCIS): DCIS, meme kanallarında sınırlı kalan anormal epitel hücrelerinin çoğalmasıyla karakterize olup çevre dokulara yayılmayan (invaziv olmayan) bir meme kanseri türüdür. Bazal membranın bozulması durumunda invaziv meme kanserine dönüşebilir. Bu nedenle invaziv meme kanserinin öncüsü olarak kabul edilir. DCIS genellikle belirgin bir belirti vermez. Çoğu vaka, artan tarama mamografilerinin yaygınlaşmasıyla birlikte teşhis edilmektedir. Kesin tanı, biyopsi ile elde edilen doku örneğinin histopatolojik incelenmesiyle konur. DCIS'in invaziv meme kanserine dönüşme riski %36-100 arasında değişir ve ortalama ilerleme süresi 0,2-2,5 yıldır. DCIS, histolojik olarak yapısal özellikler, nükleer derece ve nekroz varlığına göre sınıflandırılır. Yapısal özellikleri olarak; komedo, elek benzeri, mikropapiller, papiller ve solid tipleri bulunurken nükleer dereceye göre düşük, orta ve yüksek dereceli olarak sınıflandırılırlar. Komedo tip veya yüksek dereceli nükleer derecesi olan tiplerin invaziv kansere dönüşme riski daha yüksektir (51).

- 2- **Lobüler karsinoma in situ (LCIS):** LCIS, meme lobüllerinde ve terminal kanallarda anormal hücrelerin çoğalmasıyla karakterize edilen, invaziv olmayan bir meme kanseri türüdür. Klinik olarak belirti vermez ve genellikle başka bir lezyonun biyopsisi sırasında tesadüfen tespit edilir. İnvaziv meme kanseri için bir risk faktörüdür ve zorunlu olmayan bir öncü lezyon olarak kabul edilir. Meme biyopsilerinin %0,5-2,5'inde tespit edilir ve mamografi taramalarının yaygınlaşmasıyla birlikte LCIS insidansı da artmıştır. Genellikle premenopozal kadınlarda görülür ve tanı anındaki ortalama yaş 49'dur. LCIS, multifokal (%60-80) ve bilateral (%20-60) olma eğilimindedir. Histopatolojik olarak üç alt tipi bulunmaktadır; klasik tip, pleomorfik tip ve nekrozlu (florid) tip. Klasik tip LCIS, atipik lobüler hiperplazi (ALH) ile benzer özellikler taşır, ancak ALH'de hücre proliferasyonu %50'den daha azdır. ALH, ilerleyen dönemde meme kanseri riskinin 4 ila 5 kat artmasına yol açabilir. Pleomorfik LCIS, genellikle postmenopozal kadınlarda görülür ve DCIS'i taklit edebilir. Nekrozlu LCIS ise daha ileri yaşlarda ortaya çıkar ve invaziv karsinom ile ilişkilidir (52).
- 3- **İnvaziv duktal ve lobüler karsinom:** İnvaziv Duktal Karsinom (IDC), tüm invaziv meme kanserlerinin yaklaşık %72-80'ini oluşturarak en sık görülen histolojik tiptir. Buna karşılık, İnvaziv Lobüler Karsinom (ILC) daha nadir görülür ve tüm invaziv meme kanserlerinin %5-15'ini temsil eder. IDC, terminal duktal lobüler ünitelerde başlayan ve kanallardan çevre dokulara yayılan kanser hücrelerinden oluşur. Bu kanser türü, genellikle sert, düzensiz kenarlı bir kitle olarak hissedilir ve mamografi gibi görüntüleme yöntemlerinde belirgin kalsifikasyonlar gösterebilir. Asemptomatik olabileceği gibi genellikle perimenopozal ve postmenopozal kadınlarda soliter sert kitle semptomu ile de ortaya çıkabilir. Bu tip meme kanserinin prognozu genellikle kötüdür ve tümör invazyonu ve boyutu arttıkça metastaz olasılığı yükselir. Çoğu multifokal ve bilateral olma eğilimindedir. ILC risk faktörleri arasında menopoz sonrası hormon replasman tedavisi görmüş olmak, alkol, ailede meme kanseri öyküsü ve ileri yaş gebelik bulunur. Temel özelliği olan E-cadherin kaybı, kromozom 16q'da heterozigot delesyon bağlı görülen CDH1 mutasyonu ile ilişkilidir.

Klasik ILC genellikle ER ve PR pozitif olup, Her2 negatif iken, pleomorfik varyantlarında Her2 pozitifliği daha yüksek seviyelerdedir. Başlangıçta bu tümörler daha iyi bir klinik prognoza sahip olsa da, ilerleyen yaşlarda tekrarlama eğilimi gösterirler (53). ILC ise IDC'ye göre daha çok multisentrik, multifokal ve bilateral olma eğilimindedir (54).



Şekil 3: Meme kanserinde histolojik ve moleküler sınıflama

2.1.6 Moleküler Alt Tipler

Perou ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada meme kanseri dört ana belirtecin ekspresyonuna göre beş alt tipe ayrılır. Bu belirteçler ER, PR, Her2 ve Ki-67'dir. Alt tipler ise Luminal A, HER2(-) Luminal B, HER2(+) Luminal B, non-luminal HER2(+) ve üçlü negatif(bazal benzeri)'dir (55).

Luminal A, meme kanserlerinin en yaygın alt grubudur ve tüm vakaların %40 ile %60'ını oluşturur. Bu tümörler genellikle ER/PR pozitif ve HER2-negatiftir, düşük histolojik dereceye sahip olup, Ki67 gibi proliferatif genlerin düşük ekspresyonunu

gösterir. Diğer alt tiplere göre, daha düşük nüks oranları ve nüks sonrası daha uzun sağkalım süresi ile ilişkilidirler (56).

Luminal B, meme kanserlerinin %15'ini oluştururlar ve luminal A tümörlerine göre daha agresif olup, prognozları çok daha kötüdür. Histolojik olarak yüksek dereceli olup Ki67 ve siklin B1 gibi proliferasyon genlerinin ekspresyonu bu tümörlerde yüksektir. PR ve HER2 durumu ise değişkenlik göstermektedir. Luminal A tümörlerinin tedavisinde antiendokrin tedavi temel yöntemdir ve bu alt tip kemoterapiye daha az yanıt verir. Luminal B tümörleri ise ER+ olmasına rağmen, çoğu antiöstrojen tedavisine yanıt vermez ve bu nedenle daha güçlü bir yanıt oluşturan KT tedavide temel yöntem olarak kullanılır (57).

Non-luminal HER2(+), meme kanserlerinin %10'unu oluşturur ve HER2 ile ilişkili genlerin yüksek seviyede ekspresyonu ile tanımlanır. Yüksek genomik instabiliteye sahip olup proliferatif genlerin artmış koekspresyonu ile ilişkilidir. Kemoterapiye duyarlı olmasına rağmen, HER2 hedefli tedaviler geliştirilene kadar kötü prognozlu bir kategori olarak kabul edilmekteydi. Ayrıca, klinik olarak HER2+ kabul edilen tümörlerin önemli bir bölümü luminal B grubuna dahildir ve bu tümörler, non-luminal HER2(+) olanlara kıyasla daha iyi bir prognoza sahiptir (58).

Üçlü negatif(bazal benzeri), meme kanserlerinin %10 ila %25'ini oluştururlar ve normal meme miyoepitelyal hücrelerinde bulunan sitokeratin 5, 6 ve 17 gibi genleri ifade eden bir alt tiptir. Yüksek proliferatif aktivite gösterirler ve p53 mutasyon oranları da oldukça yüksektir. Bu tümörlerin genetik olarak daha karmaşık olduğu ve diğer meme kanseri alt tiplerine kıyasla daha az stabil oldukları düşünülmektedir. BRCA1 mutasyonuna sahip meme kanserleri sıklıkla bu alt tip ile ilişki halindedir. Kemoterapiye duyarlı olmalarına rağmen, birçok çalışma bu tümörlerin kötü prognoza sahip olduğunu göstermiştir (59).

2.1.7 Evreleme

Meme kanseri evrelemesi klinik evreleme ve patolojik evreleme olarak iki gruba ayrılır. Klinik evrelemede değerlendirilen parametreler; meme dokusundaki kitleler, meme cildi ve ilgili lenf bölgeleri iken patolojik evrelemede değerlendirilen parametreler klinik evreleme bulgularına ek olarak, cerrahi sonrası çıkarılan meme dokusunun ve lenf nodlarının ayrıntılı patolojik incelemesi ile belirlenir. Günümüzde bu evrelemenin standardize edilmesi için en sık kullanılan sistem 2018 yılında AJCC tarafından yayınlanan TNM evreleme sisteminin 8. versiyonudur (60) (Tablo 3-7).

Tablo 3: Primer tümör evrelemesi (T)

T EVRESİ	
Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümöre dair kanıt yok
Tis	Karsinoma in situ
DCIS	Duktal karsinoma in situ
Paget	İnvaziv karsinom ve/veya DCIS ile ilişkili olmayan meme başı paget hastalığı
T1	Primer tümörün çapı ≤ 20 mm
T1mi	Primer tümörün çapı ≤ 1 mm
T1a	Primer tümörün çapı >1 mm ve ≤ 5 mm
T1b	Primer tümörün çapı > 5 mm ve ≤ 10 mm
T1c	Primer tümörün çapı > 10 mm ve ≤ 20 mm
T2	Primer tümörün çapı > 20 mm ve ≤ 50 mm
T3	Primer tümörün çapı > 50 mm
T4	Tümör boyutundan bağımsız direkt göğüs duvarı ve/veya cilt invazyonu olması (ülserasyon veya makroskopik cilt nodülleri) / (tek başına dermis tutulumu T4

	olarak kabul edilmez)
T4a	Göğüs duvarına yayılım (pektoralis kası hariç)
T4b	Ciltte inflamatuvar karsinom özelliklerini karşılamayan ülserasyon ve/veya satellit nodül ve/veya ödem varlığı (peau d'orange dahil)
T4c	T4a ve T4b'nin birlikte olması
T4d	İnflamatuvar meme kanseri (İnflamatuvar karsinom, meme derisinin üçte biri veya daha fazlasını kapsayan tipik cilt değişikliklerinin olduğu vakalarla sınırlıdır. Dermal lenfatikleri tutan invaziv karsinomun histolojik varlığı tanıyı desteklerken, inflamatuvar meme kanseri tanısı için gerekli değildir.)

Tablo 4: Bölgesel lenf düğümlerinin klinik sınıflandırması (cN)

N EVRESİ	
cNx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilememekte (önceden çıkarılmış ya da görüntüleme/ fizik muayene bilgisi yok)
cN0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
cN1	Mobil, ipsilateral seviye I, II aksiller lenf düğümlerine metastaz
cN1mi	Mikrometastaz olması (> 0.2 mm ve < 2 mm)
cN2	İpsilateral, fikse seviye I, II aksiller lenf nodu metastazı veya aksiller lenf nodu metastazı olmadan internal mammarian lenf nodlarında metastaz varlığı
cN2a	İpsilateral, konglomere olmuş ya da diğer dokulara fikse olmuş seviye I, II aksiller lenf nodu metastazı varlığı
cN2b	İpsilateral, aksiller lenf nodu metastazı olmadan internal mammarian nodlarında metastaz varlığı
cN3	Seviye I, II aksiller lenf nodu tutulumu varlığı fark etmeksizin ipsilateral seviye III (infraklavikular) lenf nodu metastazı veya seviye I, II aksiller lenf nodu metastazı ve internal mammarian lenf nodu metastazı birlikteliği veya aksiller veya internal mammarian lenf nodu tutulumu fark etmeksizin supraklavikular lenf nodu metastazı

cN3a	İpsilateral infraklavikular lenf nodu metastazı varlığı
cN3b	İpsilateral aksiller lenf nodu metastazı ve internal mammarian lenf nodu metastazı birlikteliği
cN3c	İpsilateral supraklavikular lenf nodu metastazı

Tablo 5: Bölgesel lenf düğümlerinin patolojik sınıflandırması (pN)

N EVRESİ	
pNx	Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemez (örneğin, önceden çıkarılmış veya patolojik çalışma için çıkarılmamış).
pN0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok.
pN0i+	Bölgesel lenf nodlarındaki 0,2 mm'den büyük olmayan malign hücreler
pN1	1-3 aksiller lenf nodunda mikrometastaz veya metastaz ve/veya sentinel lenf nodu biyopsisi ile tespit edilen mikro veya makrometastazlarla birlikte klinik olarak negatif mamma interna lenf nodları
pN1a	En az bir metastazın 2,0 mm'den büyük olduğu, 1-3 koltuk altı lenf nodunda metastaz
pN1b	İzole tümör hücreleri hariç, aynı taraftaki mamma interna sentinel lenf nodlarında ki metastazlar
pN1c	pN1a ve pN1b'nin birlikte olması
pN2	4-9 koltuk altı lenf düğümünde metastaz veya koltuk altı lenf düğümü metastazı yokluğunda görüntüleme ile ipsilateral mamma interna lenf düğümleri pozitif
pN2a	4-9 koltuk altı lenf düğümünde metastaz (en az biri 2,0 mm'den büyük)
pN2b	Mikroskopik doğrulama olsun veya olmasın yalnızca klinik olarak tespit edilen mamma interna lenf düğümlerinde metastaz; patolojik olarak negatif aksiller düğümler
pN3	10 veya daha fazla koltuk altı lenf düğümünde metastaz; veya infraklaviküler lenf düğümlerinde; veya bir veya daha fazla pozitif seviye I, II aksiller lenf

	nodu varlığında görüntüleme yoluyla ipsilateral internal mammaria lenf düğümlerinde; veya üçten fazla koltuk altı lenf düğümünde ve sentinel lenf düğümü biyopsisi ile mikrometastaz veya makrometastaz saptanan ancak klinik olarak saptanmayan internal mammaria lenf düğümlerinde; veya ipsilateral supraklaviküler lenf düğümlerinde
pN3a	10 veya daha fazla koltuk altı lenf düğümünde metastaz (en az bir metastaz 2,0 mm'den büyük); veya infraklaviküler lenf düğümlerine metastaz
pN3b	cN2b varlığında pN1a veya pN2a; veya pN1b varlığında pN2a.
pN3c	Aynı taraftaki supraklaviküler lenf nodlarında metastazlar

Tablo 6: Uzak metastaz evrelemesi (M)

M EVRESİ	
M0	Klinik veya radyolojik olarak uzak metastaza ait kanıt yok
cM0(i+)	Klinik veya radyolojik olarak uzak metastaza ait kanıt olmayan ve metastaza ait semptom ve bulgusu olmayan hastada dolaşımda, kemik iliğinde veya diğer bölgesel olmayan lenf nodlarında 0,2 mm'den küçük boyutta moleküler depozitler veya tümör hücreleri varlığı
M1	Klasik klinik ve radyografik yöntemlerle belirlenen uzak tespit edilebilir metastazlar ve/veya 0,2 mm'den büyük histolojik olarak kanıtlanmış metastazlar.

Tablo 7: TNM evrelemesi

TNM Evresi	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T0	N1mi	M0
	T1	N1mi	M0
	T0	N1	M0

IIA	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IIIC	Herhangi bir T	N3	M0
IV	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

2.2. TEDAVİ

Meme kanseri tedavisi; cerrahi, kemoterapi(KT), radyoterapi (RT), endokrin tedavi, hedefe yönelik tedavi ve immünoterapiyi içermekte olup, etkili bir tedavi süreci multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Metastatik olmayan meme kanserinde cerrahi tedavi standart yöntem olarak kabul edilirken, preoperatif sistemik KT tümör hacmini küçülterek MKC'e olanak tanıyabilir ve ALND gereksinimini azaltabilir. Metastatik meme kanseri için ise sistemik tedavi öncelikli seçenek olmaya devam etmekte, cerrahi ise yalnızca belirli hastalarda palyatif amaçla uygulanmaktadır. Son yıllarda endokrin tedavi, hedefe yönelik tedavi ve immünoterapi alanındaki ilerlemeler, hem metastatik hem de metastatik olmayan meme kanseri hastaları için ek tedavi seçenekleri sunmaktadır (61).

2.2.1. Cerrahi Tedavi

2.2.1.1. Meme Koruyucu Cerrahi

Uzun yıllardır meme kanserinin tedavisinde temel yaklaşım olarak cerrahi benimsenmiştir. Son yıllarda yapılan çok sayıda çalışma, radikal cerrahiden daha az invaziv, meme koruyucu prosedürlere doğru bir geçişi desteklemiştir. Genellikle cerrahi tedaviye adjuvan veya neoadjuvan verilen, KT ve/veya RT, hormonal tedavi gibi tedaviler eşlik etmektedir (62). NSABP B-06, mastektomi, yalnızca lumpektomi ve radyoterapi ile kombine lumpektomiye karşılaştırmak için tümör boyutu 4 cm'den küçük olan evre I veya II meme kanseri hastalarını randomize eden bir çalışma yapmıştır. Çalışma sonucunda genel sağkalım açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmazken, yalnızca lumpektomi uygulanan hastalarda 20 yıl içinde nüks oranı %39,2 olarak belirlenmiştir. Bu bulgular doğrultusunda, MKC standart yaklaşım lumpektomi ile radyoterapinin birlikte uygulanması olmuştur (63).

MKC'nin uygulanabilirliği, hastanın durumuna bağlıdır. Endikasyonlar arasında DCIS/Tis ve T1-2 tümörler, adjuvan radyoterapiye kontrendikasyon bulunmaması, temiz cerrahi sınırlar elde edilebilecek küçük tümörler ve tatmin edici kozmetik sonuç beklentisi yer almaktadır. Önceki çalışmalar, 5 cm'lik tümör boyutunu sınır olarak belirlemiş olsa da, hasta bazlı değerlendirme esastır. Özellikle büyük göğüs hacmine sahip kadınlar, daha büyük tümörlere rağmen MKC için uygun olabilir. Bu nedenle tedavi kararları, her hastanın özel koşulları dikkate alınarak bireyselleştirilmelidir (64).

2.2.1.2. Mastektomi

Mastektomi, meme dokusunun tamamen çıkarıldığı bir cerrahi yöntemdir ve çeşitli endikasyonlarla uygulanmaktadır. Bu endikasyonlar arasında, 5 cm'den büyük T2 tümörler, multisentrik veya multifokal hastalık varlığı, göğüs duvarı tutulumu ya da genellikle T4 hastalığı olarak sınıflandırılan inflamatuvar meme kanseri gibi ileri evre vakalar yer almaktadır. Bunun yanı sıra, mastektomi gerektiren bir diğer durum, meme ucu-areola kompleksinin epidermisinde tümör hücreleri saptanan Paget hastalığıdır. Paget hastalığı teşhisi konan hastaların yaklaşık %90'ında, aynı memenin başka bir bölgesinde ilişkili bir kanser de bulunmaktadır. Ancak, ek bir tümör bulunmayan hastalar için SLNB eşliğinde santral lumpektomi ve ardından tüm meme

radıyoterapisi uygulanabilir bir tedavi seçeneği olabilir. Mastektomi ayrıca, başlangıçta MKC uygulanan ancak cerrahi sınırlarında sürekli olarak tümör hücreleri bulunan hastalar için de bir seçenek olarak değerlendirilir. Bununla birlikte, daha önce MKC ve radyoterapi almış ve aynı memede nüks eden ya da yeni birincil kanser gelişen hastalar için de önerilen bir yaklaşımdır (65).

2.2.1.2. Aksillanın Yönetimi

Meme kanserinde aksilla yönetimi, cerrahinin vazgeçilmez bir bileşenidir ve sürekli gelişen öneriler, güncellenen kılavuzlarla birlikte önemini korumaktadır. Aksiller lenf düğümlerinin çıkarılmasının doğrudan tedavi amacı taşıtmaktan çok, hastalığın evrenmesi ve prognozun belirlenmesi açısından değer taşıtmaktadır. Zaman içinde, aksiller tedaviye yönelik yaklaşımlar daha konservatif hale gelmiş ve çeşitli çığır açıcı çalışmalar günümüzdeki aksilla yönetim stratejilerinin şekillenmesine katkıda bulunmuştur. Temel hedef, gereksiz aksiller diseksiyondan kaçınarak, lenfödem gibi olası komplikasyonları en aza indirmektir (66).

Bu bağlamda, NSABP B-32 çalışması, yalnızca pozitif sentinel lenf düğümleri tespit edilen hastalara ALND uygulanmasını değerlendirmiş ve bu yaklaşım uzun yıllar standart tedavi olarak kabul edilmiştir. Bununla birlikte, bu çalışma da dahil olmak üzere birçok araştırma, tek bir pozitif sentinel lenf düğümine sahip olan birçok hastada tam diseksiyon sonrasında ek pozitif lenf düğüümü saptanmadığını ortaya koymuştur (67).

ACOSOG tarafından yürütölen Z0011 çalışması ise erken evre meme kanserinde aksilla yönetimi için önemli kılavuzlar sunan bir dönüm noktası olmuştur. Bu çalışmanın sonuçları, 5 cm'den küçük tümörleri olan, klinik olarak lenf nodu negatif aksillaya sahip, üç veya daha az pozitif lenf nodu bulunan ve MKC sonrası tüm meme radyoterapisi ile birlikte adjuvan hormonal tedavi veya KT alan hastalarda, tamamlayıcı ALND yapılmamasının güvenli olabileceğini göstermiştir. Klinik olarak negatif aksillaya sahip invaziv meme kanseri hastalarında SLNB uygulanması gereklidir. Bunun yanı sıra, DCIS ve diğer yüksek riskli lezyonlar nedeniyle mastektomi yapılması planlanan hastalar için de SLNB önerilmektedir (20).

SLN değerlendirilmesinde kullanılan iki temel yöntem, intraoperatif FS ve PS analizidir. Önceden, ikinci bir operasyonla ALND ihtiyacını en aza indirmek amacıyla intraoperatif FS analizleri rutin olarak yapılıyor ve pozitif FS saptanın ise aynı ameliyatta ALND gerçekleştiriliyordu. Ancak, ACOSOG çalışmasının ortaya koyduğu, FS'nin iki veya daha fazla nodal metastaz tespit etmesi durumunda yalnızca ALND önerilmesi ile FS kullanımında belirgin bir azalma görülmüştür. Ayrıca yöntemin ek maliyet gerektirmesi, operasyon süresinde uzamaya yol açması ve yalnızca deneyimli patologlar tarafından doğru yorumlanabilmesi gibi faktörler de bu düşüşü desteklemiştir (68). 2020 yılında Kore'de yapılan bir çalışma, FS'nin erken evre lenf nodu negatif meme kanseri vakalarındaki etkinliğini sorgulamış ve yalnızca PS analizinin yeterli olabileceğini öne sürmüştür. Çalışmada peroperatif yapılan FS'nin yanlış negatif oranı %10 ila %60 aralığında bildirilirken birçok çalışma bu oranı %15 ile %20 arasında değerlendirmiştir (21). Yine Tayland'da yapılan bir çalışmada ACOSOG Z0011 kriterlerini karşılayan hastalarda, PS ile SLNB'nin tek başına tekrar ameliyat önleme açısından yeterli olduğu gösterilmiş olup sadece PS kullanımı, operasyon maliyetini, süresini ve uzun süren operasyonlardan kaynaklanan anestezik yan etkileri azaltabileceğini ortaya koymuştur (69).

Bununla birlikte, bazı durumlarda doğrudan aksiller diseksiyon gerekli olabilir. Birincil prosedür sırasında aksiller diseksiyon önerilen durumlar; lokal ileri (klinik evre T4) veya inflamatuvar meme kanserleri, yüksek riskli T3 tümörler, aksillada kanıtlanmış metastazı olan okült meme kanserleri, Z0011 seçim kriterlerinin dışında kalan pozitif sentinel lenf düğümleri içeren tümörler, sentinel lenf düğümü belirlenmesinde başarısızlık olanlar, meme kanseri nedeniyle tedavi sonrası aksiller nüks görülenler ve NAK sonrası kalıcı olarak pozitif sentinel lenf düğümleri bulunan hastalardır (70).

2.2.2. Kemoterapi

Meme kanserinde kemoterapi uygulaması neoadjuvan, adjuvan ve palyatif amaçlı olacak şekilde gerçekleştirilebilir. Geçmişte, NAK öncelikle tümör boyutunu küçültmek, MKC'e olanak sağlamak ve aksiller diseksiyonu önlemek amacıyla, lokal olarak ilerlemiş veya ameliyat edilemeyen meme kanseri vakalarında tercih edilirdi. Günümüzde ise NAK'ın kullanım alanı genişlemiş olup, erken evrede ve ameliyat

edilebilir durumda olan meme kanseri hastalarını da içermektedir. Bu sayede, NAK daha estetik cerrahi sonuçlar elde edilmesine yardımcı olurken, lenfödem gibi cerrahi sonrası gelişebilecek komplikasyonları da azaltmaktadır (71). NAK ile adjuvan KT uzun vadeli sonuçlar açısından benzerlik gösterse de, NAK kemoterapiye dirençli hastalıkların erken tespit edilmesine olanak tanır. Bu sayede, hastalığın alt tipine göre sistemik tedavi bireyselleştirilir. Ayrıca, ameliyat sonrası uygulanan sistemik tedavinin, kalan hastalığın varlığında uzun vadeli sonuçları iyileştirdiği kanıtlanmıştır (72).

Lokalize veya bölgesel olarak ilerlemiş meme kanseri, hem lokal hem de sistemik tedavi ile potansiyel olarak tedavi edilebilir. Adjuvan sistemik tedaviler, lokal tedavi sırasında klinik olarak fark edilmeyen mikro-metastatik hastalığı hedef alarak uzak nüks riskini azaltmaya yardımcı olur. Adjuvan tedavi planlamasında dikkate alınan faktörler, tümörün boyutu, aksiller lenf nodu metastazı ve tümör biyolojisi (örneğin ER/PR ve HER2 ekspresyonu, çok parametrelili gen ekspresyonu analizleri) gibi tümöre özgü özelliklerin yanı sıra, yaş, komorbiditeler ve hasta tercihi gibi hasta özelliklerini de içerir (73).

Tablo 8: Meme kanserinde önerilen adjuvan kemoterapi rejimleri

Tekrarlama riski kategorisi ve tanımı	ER-pozitif, HER2-negatif	ER/PR-negatif, HER2-negatif	HER2 pozitif
Çok düşük risk • Nod Negatif, T1a	Kemoterapi yok	Kemoterapi yok	Kemoterapi yok
Düşük risk • Nod Negatif, T1b	RS yüksekse ikinci nesil kemoterapi rejimini düşünün	İkinci nesil kemoterapi rejimini göz önünde bulundurun	Haftalık paklitaksel + H'i düşünün

Düşük risk •Nod-Negatif, T1c,	RS yüksekse ikinci nesil kemoterapi rejimi (veya orta düzeyde ise düşünülebilir)	İkinci nesil kemoterapi rejimi	Haftalık paklitaksel + H veya TCH
Orta risk • Nod-Negatif, T2	RS orta-yüksek ise ikinci veya üçüncü nesil kemoterapi rejimi	Üçüncü nesil kemoterapi rejimi	AC-T + H veya TCH +/- P
Yüksek risk • 1+ Pos nod veya T3	RS orta-yüksek (veya RS'den bağımsız olarak 4+ pozitif nod) ise üçüncü nesil kemoterapi rejimi	Üçüncü nesil kemoterapi rejimi	AC-T + H veya TCH+/-P

(TCH, Docetaxel, carboplatin, trastuzumab; T, Paclitaxel; AC, Doksorubisin, siklofosfamid; H, Trastuzumab; P, Pertuzumab; RS, Tekrarlama skoru)

2.2.3. Radyoterapi

Radyoterapi, cerrahi olarak çıkarılan belirgin tümör sonrası kalan subklinik hastalığı ortadan kaldırarak meme kanseri yönetiminde kritik bir rol oynar. Lokal nüks riskini azaltan RT, erken evre meme kanseri nedeniyle MKC geçiren hastalarda ve lenf nodu pozitif olup mastektomi yapılan hastalarda meme kanserine bağlı sağkalımı artırır (74).

MKC'den sonra, lokal nüksün en sık görüldüğü alan korunan meme dokusudur. Eğer uygun şekilde tedavi edilmezse, aksillada da tekrarlamaya görülebilir. Nod negatif olduğu aksiller diseksiyon ile doğrulanmış olsa bile, korunan memede nüks riski önemli olabilir ve radyoterapi ile büyük ölçüde azaltılabilir. MKC sonrası hemen uygulanan radyoterapi, yalnızca tümör hücrelerinin klinik olarak belirgin hale gelmeden önce yaşamı tehdit eden sistemik yayılımına neden olması veya ilerleyen dönemde lokal hastalığın yeterince kontrol altına alınamaması durumunda uzun vadeli

sağkalımı iyileştirebilir. Bu nedenle, radyoterapinin erken dönem mortalite üzerinde sınırlı bir etkisi olduğu düşünülse de uzun vadeli meme kanseri kaynaklı ölüm oranlarını azaltmada önemli bir rol oynayabilir (75).

Mastektomi yapılan hastalarda bile, göğüs duvarında veya lenf düğümlerinde lokal nüks riski devam edebilir. Bu risk, yalnızca güvenilir bir inceleme yöntemiyle, örneğin aksiller temizleme ile lenf düğümlerinde tutulum olmadığının kesin olarak gösterilmesi durumunda azalır. Eğer aksiller inceleme lenf düğümlerinde yayılım olduğunu gösterirse veya yeterli değerlendirme yapılmamışsa, mastektomi sonrası uygulanan radyoterapi, lokal nüks riskini önemli ölçüde azaltabilir. Daha önce yapılan klinik çalışmalar ve meta-analizler, radyoterapinin ilk birkaç yıl içinde meme kanserine bağlı ölüm oranı üzerinde belirgin bir etkisi olmadığını, ancak uzun vadede bu oranı orta derecede ancak kesin bir şekilde azalttığını göstermiştir. Bu nedenle, lokal bölgesel nüks riski yüksek olan, özellikle dört veya daha fazla lenf düğümü tutulumu olan kadınlarda mastektomi sonrası radyoterapiyi önermektedir (76).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma için T.C Sağlık Bakanlığı Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığından HNEAH-GOAEK 2024/160 karar numarası ile etik kurul onayı alınmıştır. Çalışmamız retrospektif kohort türünde bir araştırma olup SBÜ Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniğinde tek merkezli olarak gerçekleştirilmiştir.

3.1. Materyal ve Metod

Çalışmamızda SBÜ Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniğinde 2019-2024 tarihleri arasında meme kanseri tanısı almış olup klinik olarak lenf nodu negatif saptanan ve önce cerrahi uygulanan 398 hastanın verileri incelendi. Bu hastaların hepsine nihai patoloji sonucuna göre; 2. ameliyatta aksiller diseksiyon ihtiyacı olan hastalar, ALND yapılan ve yapılmayan olarak iki gruba ayrıldı. Çalışmaya dahil edilme kriterleri şu şekildedir;

- 18 yaşından büyük hastalar

- Erken evre(T1,T2N0) meme kanseri nedeniyle opere edilen hastalar
- Neoadjuvan tedavi almayan hastalar
- İlk operasyonda aksiller diseksiyon veya FS yapılmamış hastalar

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri ise şöyleydi;

- 18 yaşından küçük hastalar
- Boyutu >5cm (T2den fazla) veya lenf nodu pozitif meme kanseri nedeniyle opere edilen hastalar
- Non-invaziv meme kanserli hastalar
- İlk operasyonda aksiller diseksiyon veya FS yapılan hastalar
- Neoadjuvan tedavi almış olan hastalar
- Uzak metastazı olan hastalar
- Hastane kayıtlarında bilgilerine ulaşılamayan hastalar

Yaş, ameliyat tipi, tümörün boyutu, tümörün dağılımı, tümörün histolojik tipi, tümörün moleküler tipi, tümörün grade'i, lenfovasküler invazyon(LVI), perinöral invazyon(PNI), çıkarılan toplam lenf nodu sayısı, metastatik lenf nodu sayısı, lenf nodu pozitiflik oranı, metastaz çapı, T ve N evresi, SLNB durumu, aksiller diseksiyon gereksinimi, Ki67 bulguları retrospektif olarak tarandı. Aksillanın değerlendirilmesi için sentinel nodlar parafin blok sonrası değerlendirilmiş ve metastatik lenf nodu sayısı 0-1-2 olanlara aksiller diseksiyon yapılmazken 3 ve üzeri metastaz olan hastalara aksiller diseksiyon yapılmıştır. Aksiller diseksiyon yapılan ve yapılmayanlar olarak 2 grup oluşturulmuş olup verileri karşılaştırılmıştır.

3.2. İstatistik Yöntemi

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS 26 (Statistical Package for the Social Sciences) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken, nicel değişkenler ortalama, standart sapma, medyan, min ve max değerleriyle, nitel değişkenler frekans ve yüzde gibi tanımlayıcı istatistiksel metodlar ile gösterildi. Verilerin normal dağılıma uygunluklarının değerlendirilmesinde Shapiro Wilks test ve Box Plot grafiklerden yararlandı. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin iki gruba göre değerlendirmelerinde Mann Whitney-U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare test,

Fisher's Exact test ve Fisher Freeman Halton test kullanıldı. Kategorik veriler arasındaki uyuma Mc Nemar testi, Kappa uyumu, tanı tarama testleri (spesifisite, sensitivite vb) ile bakıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

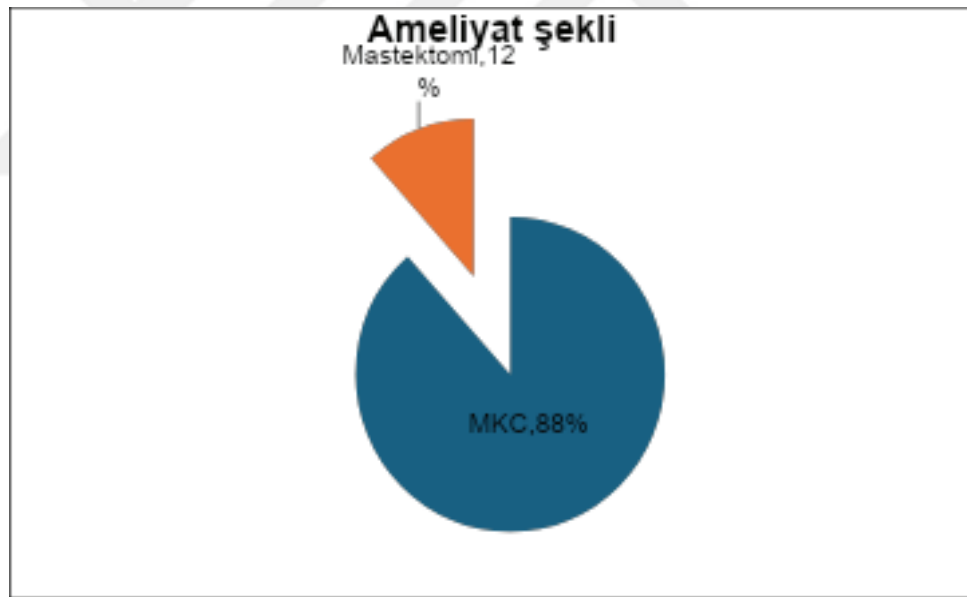
Çalışmamızda SBÜ Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniğinde meme kanseri nedeniyle önce cerrahi uygulanan ve çalışmaya dahil edilme kriterlerini sağlayan 398 hasta değerlendirildi. Tüm hastalar erken evre ve klinik olarak nod negatif olup aksiller değerlendirmesinde FS yapılmamış olan hastalardı. Patoloji sonucu 3 ve üzeri pozitif lenf nodu saptanması durumunda hastalara ikinci ameliyatta aksiller diseksiyon uygulandı. Çalışmaya dahil edilen hastaların verileri Tablo 9' de sunuldu.

Tablo 9: Klinikopatolojik Verilerin Dağılımı

		n (%)
T evresi	T1 evre	272 (68,3)
	T2 evre	126 (31,7)
Histolojik tip	Duktal	305 (76,6)
	Lobuler	30 (7,5)
	Mixed	13 (3,3)
	Diğer	50 (12,6)
Alt tip	LUM A	189 (47,5)
	LUM B	151 (37,9)
	TRİPLE NEG	17 (4,3)
	HER 2+	41 (10,3)
Kİ67	<i>Ort±Ss</i>	24,86±20,55
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	20 (1-95)
Grade	Grade 1	97 (24,4)
	Grade 2	151 (37,9)
	Grade 3	150 (37,7)
Lenfovasküler invazyon	Var	78 (19,6)
	Yok	320 (80,4)
Perinöral invazyon	Var	108 (27,1)
	Yok	290 (72,9)
Uni yada multifokal	Unifokal	337 (84,6)
	Multifokal	61 (15,4)
N evresi	N0-N1	390 (98,0)
	>N2	8 (2,0)
Nihai Patolojide SLNB	Pozitif	86 (21,4)
	Negatif	312 (78,6)
Çıkarılan lenf nodu sayısı	<i>Ort±Ss</i>	5,09±3,16

Metastatik lenf nodu sayısı	<i>Ort±Ss</i>	0,32±0,75
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	0 (0-6)
Metastatik lenf nodu (n=86)	1 Lenf nodu	58 (67,1)
	2 Lenf nod	20 (23,5)
	3 lenf nod ve üzeri	8 (9,4)
Lenf nodu pozitiflik oranı (n=86)	<i>Ort±Ss</i>	35,37±25,58
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	25 (5,9-100)
Size of met	Metastaz yok	312 (78,4)
	Mikromet	14(3,5)
	Makromet	72(18,1)
Aksiller diseksiyon	Yapılmamış	390 (98,0)
	2. operasyonda yapılanlar	8 (2,0)

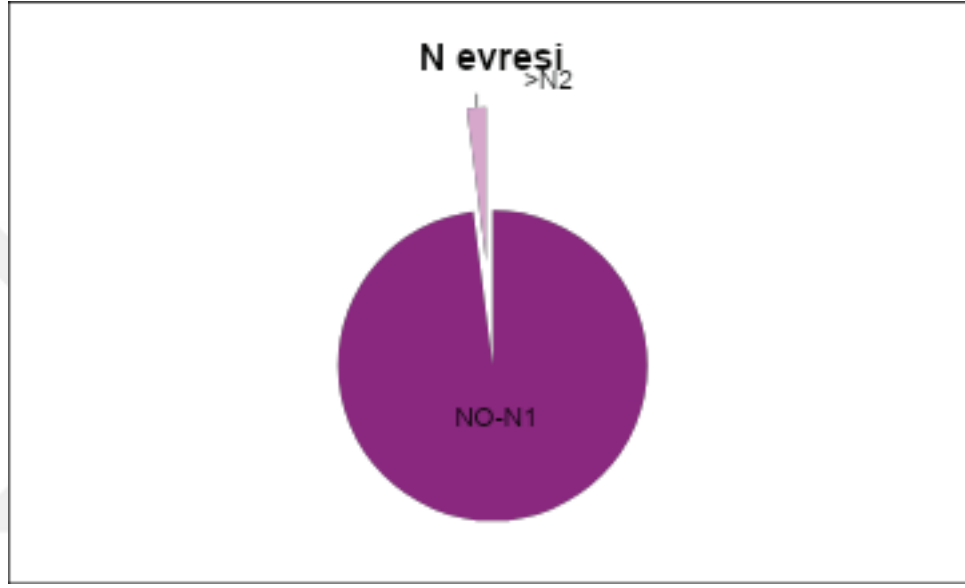
Olguların yaşları 24 ile 92 arasında değişmekte olup, ortalama yaş 56,22±12,64 olarak belirlenmiştir. Olguların %88,4'ünün (n=352) ameliyat şekli MKC, %11,6'sının (n=46) Mastektomidir.



Şekil 4: Ameliyat şekline göre dağılımlar

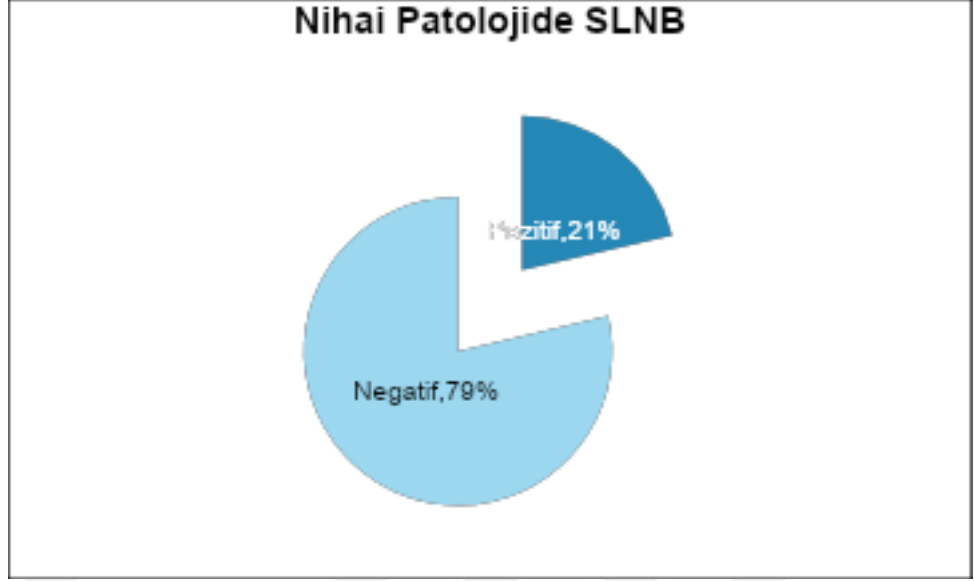
T evreleri incelendiğinde, olguların %68,3'ü (n=272) T1 evresi, %31,7'si (n=126) T2 evresidir. Histolojik tipleri incelendiğinde, olguların %76,6'sı (n=305) duktal, %7,5'i (n=30) lobuler, %3,3'ü (n=13) mixed, %12,6'sı (n=50) diğer histolojik tiplerdir. Alt tipleri incelendiğinde, olguların %47,5'i (n=189) LUM A, %37,9'u

(n=151) LUM B, %4,3'ü (n=17) Triple negatif, %10,3'ü (n=41) Her 2+ olarak belirlenmiştir. Hastaların KI67 ölçümleri 1 ile 95 arasında değişmekte olup, ortalama $24,86 \pm 20,55$ 'tir. Gradeleri incelendiğinde, olguların %24,4'ü (n=97) grade 1, %37,9'u (n=151) grade 2, %37,7'si (n=150) grade 3'tür. Hastaların %19,6'sında (n=78) lenfovasküler invazyon vardı. Hastaların %27,1'inde (n=108) perinöral invazyon vardı. Hastaların %84,6'sı (n=337) unifokal, %15,4'ü (n=61) multifokaldi. Olguların N evreleri incelendiğinde %98'inde (n=390) N0-N1, %2'sinde (n=8) N2'dir.



Şekil 5: Olguların N Evrelerine Göre Dağılımı

Olguların %21,4'ünde (n=86) nihai patolojide SLNB pozitifdir.



Şekil 6: Olguların Nihai Patoloji Sonuçlarına Göre Dağılımı

Olgularda çıkarılan ortalama lenf nodu sayısı $5,09 \pm 3,16$ 'dır. Olgularda metastatik lenf nodu sayıları 0 ile 6 arasında değişmekte olup, ortalama lenf nodu sayısı $0,32 \pm 0,75$ 'tir. Olguların %67,1'inde (n=58) 1 lenf nodu, %23,5'inde (n=20) 2 lenf nodu, %9,4'ünde (n=8) 3 lenf nod ve üzerindedir. Hastaların %78,4'ünde (n=312) metastaz yokken, %3,5'inde (n=14) mikromet, %18,1'inde (n=72) makromet vardır. Olguların %2'sine (n=8) 2. operasyonda aksiller diseksiyon yapılmıştır.

Tablo 10: Tümör Özelliklerinin Nihai Patolojiye Göre Değerlendirmeleri

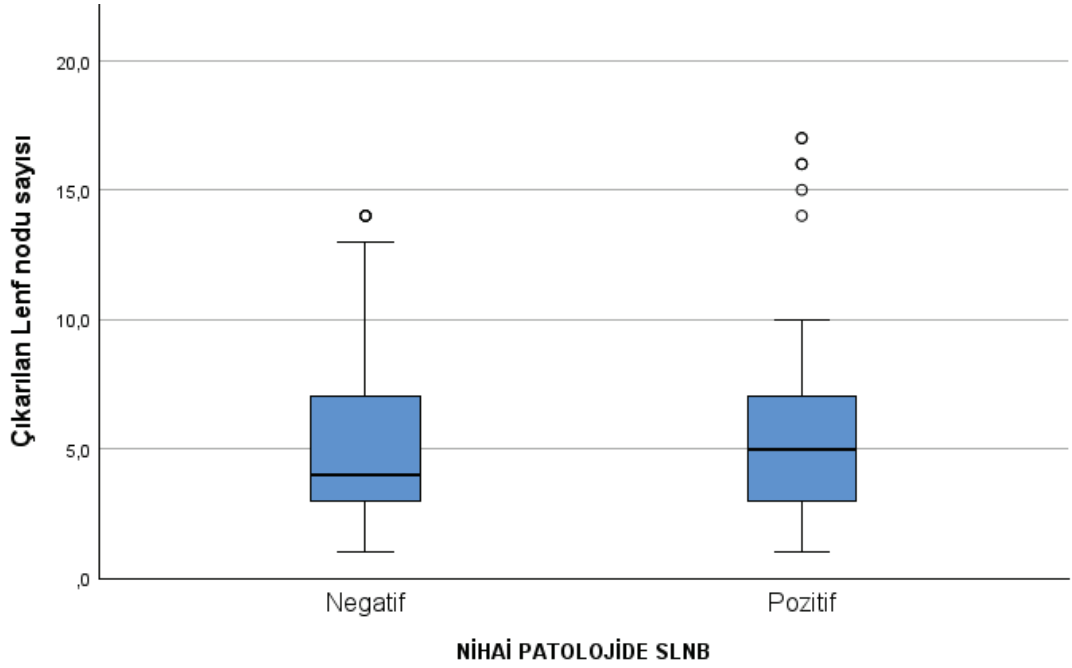
		Nihai Patolojide SLNB		<i>p</i>
		Pozitif	Negatif	
T evresi	T1 evre	57 (21)	215 (79)	^b 0,788
	T2 evre	28 (22,2)	98 (77,8)	
Histolojik tip	Duktal	62 (20,3)	243 (79,7)	^b 0,118
	Lobuler	10 (33,3)	20 (66,7)	
	Mixed	5 (38,5)	8 (61,5)	
	Diğer	8 (16)	42 (84)	
Alt tip	LUM A	41 (21,7)	148 (78,3)	^b 0,639
	LUM B	35 (23,2)	116 (76,8)	
	TRİPLE NEG	2 (11,8)	15 (88,2)	
	HER 2+	7 (17,1)	34 (82,9)	
KI-67	<i>Ort±Ss</i>	24,35±19,45	25±20,87	^a 0,999
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	20 (2-80)	20 (1-95)	
GRADE	Grade 1	17 (17,5)	80 (82,5)	^b 0,574
	Grade 2	34 (22,5)	117 (77,5)	
	Grade 3	34 (22,7)	116 (77,3)	
Lenfovasküler invazyon	Var	40 (51,3)	38 (48,7)	^b 0,001**
	Yok	45 (14,1)	275 (85,9)	
Perinöral invazyon	Var	31 (28,7)	77 (71,3)	^b 0,029*
	Yok	54 (18,6)	236 (81,4)	
Unifokal/Multifokal	Unifokal	68 (20,2)	269 (79,8)	^b 0,181
	Multifokal	17 (27,9)	44 (72,1)	
Çıkarılan lenf nodu sayısı	<i>Ort±Ss</i>	5,81±3,59	4,90±3,01	^a 0,030*
Metastatik lenf nodu sayısı	<i>Ort±Ss</i>	1,51±0,93		-
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	1 (1-6)		
	<i>SUM</i>	128		
Metastaz büyüklüğü	Metastaz yok	0 (0)	312(100)	^a 0,001**
	Mikromet	14 (100)	0 (0)	
	Makromet	72 (100)	0 (0)	
Aksiller diseksiyon	Yapılmamış	78 (19,7)	312 (80,3)	^c 0,001**
	2. operasyonda yapılanlar	8 (100)	0 (0)	

^aMann Whitney U Test^bChi Square Test^cFisher's Exact Test^dFisher Freeman Halton Test

*p<0,05

**p<0,01

T evresi, histolojik tip, alt tipler, Ki-67 ve Grade nihai patoloji sonuçlarına göre anlamlılık göstermemektedir ($p>0,05$). Lenfovasküler invazyon var olan olguların Nihai patolojide SLNB pozitif olma oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). Perinöral invazyon var olan olguların Nihai patolojide SLNB pozitif olma oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p=0,029$; $p<0,05$).



Şekil 7: Nihai Patolojiye Göre Çıkarılan Lenf Nodu Sayısı Dağılımı

Metastaz boyutuna göre olguların Nihai patolojide SLNB pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). Pozitif olanlarda makrometastaz olma oranı mikrometastaz olma oranından daha yüksektir. Olguların Nihai patolojide SLNB pozitifliği unifokal ve multifokal özellikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Tablo 11: Metastatik Lenf Nodu Sayısına Göre Tümör Özelliklerinin Değerlendirilmesi

		Metastatik Lenf Nodu Sayısı		<i>p</i>
		0-2 (n=390)	≥3 (n=8)	
T evresi	T1 evre	269 (98,9)	3 (1,1)	^c 0,116
	T2 evre	121 (96,0)	5 (4,0)	
Histolojik tip	Duktal	297 (97,4)	8 (2,6)	^a 0,477
	Lobuler	30 (100)	0 (0,0)	
	Mixed	13 (100)	0 (0,0)	
	Diğer	50 (100)	0 (0,0)	
Alt tip	LUM A	188 (99,5)	1 (0,5)	^a 0,035*
	LUM B	144 (95,4)	7 (4,6)	
	TRİPLE NEG	17 (100)	0 (0,0)	
	HER 2+	41 (100)	0 (0,0)	
Kİ-67	<i>Ort±Ss</i>	24,57±20,55	39,00±16,11	^a 0,010*
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	20 (1-95)	40 (20-70)	
GRADE	Grade 1	96 (99,0)	1 (1,0)	^a 0,087
	Grade 2	150 (99,3)	1 (0,7)	
	Grade 3	144 (96,0)	6 (4,0)	
Lenfovasküler invazyon	Var	73 (93,6)	5 (6,4)	^c 0,009**
	Yok	317 (99,1)	3 (0,9)	
Perinöral invazyon	Var	105 (97,2)	3 (2,8)	^c 0,452
	Yok	285 (98,3)	5 (1,7)	
Unifokal/Multifokal	Unifokal	331 (98,2)	6 (1,8)	^c 0,355
	Multifokal	59 (96,7)	2 (3,3)	
Çıkarılan lenf nodu sayısı	<i>Ort±Ss</i>	5,08±3,19	5,75±1,28	^a 0,174
Metastaz büyüklüğü	Metastaz yok	312 (100)	0 (0,0)	^a 0,001**
	Mikrometastaz	14(100)	0 (0,0)	
	Makrometastaz	64 (88,9)	8 (11,1)	
Aksiller diseksiyon	Yapılmamış 2. operasyonda yapılanlar	390 (100) 0 (0,0)	0 (0,0) 8 (100)	^c 0,001**

^aMann Whitney U Test^bChi Square Test^cFisher's Exact Test^dFisher Freeman Halton Test

*p<0,05

**p<0,01

Moleküler alt tiplerine göre olguların metastatik lenf nodu sayılarına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,035; p<0,05). Alt tipi LUM B olanların metastatik lenf nodu sayısının 3 ve üzeri olma oranı diğerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksektir. Metastatik lenf nodu sayısının 3 ve üzeri olanların Kİ67 ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksektir (p=0,010; p<0,05). Lenfovasküler invazyon görülenlerin metastatik lenf nodu sayısının 3 ve üzeri olma oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksektir (p=0,009; p<0,01). T evresi, Histolojik tipler, Grade dağılımları, perinöral invazyon

varlıkları, unifokal/multifokal olma durumları ve çıkarılan lenf nodu sayıları, metastatik lenf nodu sayılarına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Tablo 12: Aksiller Diseksiyona Göre Metastatik Lenf Nodu Gruplarının Değerlendirilmesi

		Aksiller Diseksiyon		<i>p</i>
		Yapılmamış (n=78)	2.operasyonda yapılanlar (n=8)	
Metastatik lenf nodu	1 lenf nodu	58 (74,0)	0 (0,0)	<i>0,001**</i>
	2 lenf nod	20 (26,0)	0 (0,0)	
	3 lenf nod ve üzeri	0 (0,0)	8 (100)	

^aFisher Freeman Halton Test

**** $p<0,01$**

Tablo 13: Metastatik Lenf Nodu 3 ve Üzeri Olanlarda Tümör Özelliklerinin Dağılımı (n=8)

		n (%)
İİAB	Yapılmış	3
	Yapılmamış	5
T evresi	T1 evre	3
	T2 evre	5
Histolojik tip	Duktal	8
	Alt tip	
	LUM A	1
	LUM B	7
KI67	<i>Ort±Ss</i>	39,00±16,11
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	40 (20-70)
Grade	Grade 1	1
	Grade 2	1
	Grade 3	6
Lenfovasküler invazyon	Var	5
	Yok	3
Perinöral invazyon	Var	3
	Yok	5
Tek odaklı	Unifokal	6
Çok odaklı	Multifokal	2
Çıkarılan lenf nodu sayısı	<i>Ort±Ss</i>	5,75±1,28
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	6 (4-8)
Metastaz büyüklüğü	Makrometastaz	8
Ameliyat şekli	MKC	7
	Mastektomi	1
Aksiller diseksiyon	2. Operasyonda AD yapılanlar	8

Tümör evreleri incelendiğinde, olguların %37,5'i (n=3) T1 evresi, %62,5'i (n=5) T2 evresidir. Histolojik tipleri incelendiğinde, olguların tamamında (n=8) duktaldır. Moleküler Alt tipleri incelendiğinde, olguların %12,5'i (n=1) LUM A, %87,5'i (n=7) LUMB olarak belirlenmiştir. Hastaların Ki-67 ölçümleri 20 ile 70 arasında değişmekte olup, ortalama $39,00 \pm 16,11$ 'dir. Gradeleri incelendiğinde, olguların %12,5'i (n=1) grade 1, %12,5'i (n=1) grade 2, %75'i (n=150) grade 3'tür. Hastaların %62,5'inde (n=5) lenfovasküler invazyon vardır. Hastaların %37,5'inde (n=3) perinöral invazyon vardır. Olguların %75'i (n=6) unifokal, %25'i (n=2) multifokaldir. Olgularda çıkarılan lenf nodu sayıları 4 ile 8 arasında değişmekte olup, ortalama lenf nodu sayısı $5,75 \pm 1,28$ 'dir.

Hastaların tümünde (n=8) makrometastaz vardır. Olguların %87,5'inin (n=7) ameliyat şekli MKC, %12,5'inin (n=1) Mastektomidir. Olguların tümüne (n=8) 2. operasyonda aksiller diseksiyon yapılmıştır. T evresi, histolojik tip, alt tipler, Ki-67 ve Grade nihai patoloji sonuçlarına göre anlamlılık göstermemektedir ($p > 0,05$). Lenfovasküler invazyon var olan olguların Nihai patolojide SLNB pozitif olma oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p = 0,001$; $p < 0,01$). Perinöral invazyon var olan olguların Nihai patolojide SLNB pozitif olma oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p = 0,029$; $p < 0,05$). Olguların Nihai patolojide SLNB pozitifliği unifokal ve multifokal özellikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p > 0,05$). Histolojik Alt tiplerine göre olguların metastatik lenf nodu sayılarına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p = 0,035$; $p < 0,05$). Alt tipi LUM B olanların metastatik lenf nodu sayısının 3 ve üzeri olma oranı diğerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksektir. Metastatik lenf nodu sayısının 3 ve üzeri olanların KI67 ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksektir ($p = 0,010$; $p < 0,05$).

Lenfovasküler invazyon görülenlerin metastatik lenf nodu sayısının 3 ve üzeri olma oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksektir ($p = 0,009$; $p < 0,01$). Metastaz büyüklüğü ölçümlerine göre olguların metastatik lenf nodu sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p = 0,001$; $p < 0,01$). T evresi, histolojik tipler, Grade dağılımları, perinöral invazyon varlıkları, unifokal/multifokal olma durumları ve çıkarılan lenf nodu sayıları, metastatik lenf nodu sayılarına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p > 0,05$).

Çalışma sonlandırılmadan önce tüm hastalar nüks, sağkalım açısından tekrar değerlendirilmiştir. Takip süremiz en uzun 66 ay en kısa 8 ay olup medyan takip süresi 40 aydır ve exitus olan hastamız bulunmamaktadır. Toplam 352 hastaya meme koruyucu cerrahi yapılmış olup 347 hasta tüm meme adjuvan radyoterapi almıştır.

5 hasta piyes patolojisinde cerrahi sınır pozitifliği nedeni ile 2. operasyonda mastektomiye çevrilmiş olduğu için adjuvan RT verilmemiştir. Mastektomi yapılan 46 hastadan 26'sı adjuvan RT almıştır. Aksilla piyes patolojisinde 1 veya 2 lenf nodu pozitifliği olan aksiller diseksiyon yapılmayan tüm hastalar adjuvan RT almıştır.

Frozen section yapılmayan sadece 8 hastada (%2) 2.operasyonda aksiller diseksiyon yapılma gereksinimi doğmuştur.

40 aylık medyan takipte Adjuvan RT tedavisi verilmiş meme koruyucu cerrahi operasyonu yapılmış olan 3 hastada (%1) takipleri sırasında aksillada 7,10 ve 24. ayda nüks saptanmış olup piyes patolojileri metastaz açısından negatif raporlanmıştır ve bu hastalara nüks tanısı sonrası aksiller diseksiyon operasyonu yapılmıştır.

Aksillada nüks saptanan 2 hasta luminal B moleküler alt tiptedir ve 3 hastada lenfovasküler invazyon mevcuttur. 1 hastanın moleküler alt tipi ise triple negatif(bazal benzeri) 'dir. 3 hasta da T2 tümörlerdir ve Nükleer Grade'Leri 3 tür.

Adjuvan RT tedavisi verilmiş MKC+ SLNB operasyonu yapılmış olan 2 hastada takipleri sırasında operasyondan sonra; 28 ay ve 38 ayda memede nüks tespit edilmiş olup Mastektomi operasyonu yapılmıştır.

5. TARTIŞMA

ACOSOG Z0011 çalışması yayınlanmadan önce, sentinel lenf nodlarında metastaz tespit edildiğinde, aksillanın yönetimi için mutlaka ALND yapılmasının gerekliliği konusunda genel bir fikir birliği mevcuttu. Ancak, ACOSOG Z0011 çalışmasının sonuçları, kanser yönetimini etkilemeden ALND ile ilişkili morbiditenin önlenebileceğini göstermiştir. Günümüzde SLNB, klinik olarak lenf nodu metastazı olmayan hastalarda aksillanın değerlendirilmesinde ALND'nun yerini almıştır (20).

Sentinel lenf nodları için yapılan FS'nın, metastatik aksiller lenf nodu olan hastalarda ek diseksiyon gerekliliğini ortadan kaldıracabileceği düşünülmüştür. Ancak, aksillanın değerlendirmesinde kullanılan FS için bildirilen yanlış negatif oranları %9 ila %59 arasında değişmekte olup nihai sonucu etkilemesi durumunda gereksiz diseksiyonlara yol açabilmektedir (77,78). Aksillanın değerlendirilmesi için intraoperatif yapılan FS, lenf nodu pozitifliği olan hastalarda reoperasyon ihtimalini azaltmak için kullanılmıştır (79). Fakat çalışmalar ACOSOG Z0011 ve AMAROS kriterlerini karşılayan erken evre meme kanserli hastalarda aksillanın değerlendirilmesi için FS'nin rutin kullanımından uzaklaşmakta ve PS kullanımı önermektedir (78,80).

Çalışmamızda hasta başına ortalama 5 SLN çıkarıldığı gözlemlenmiş olup bu sayı, en az 2 SLN çıkarılmasının optimum verimlilik kabul edildiği durumlarla karşılaştırılabilir niteliktedir. (81).

Günümüzde sentinel lenf nodu metastazını tahmin etmek için meme kanseri nomogramları yaygın olarak kullanılmaktadır. Memorial Sloan-Kettering Kanser Merkezi'nden (MSKCC) Van Zee ve arkadaşları tarafından geliştirilen model ilk geliştirilen ve en doğrulanmış modellerden biri olup SLN pozitifliği ile ilişkili 8 klinikopatolojik değişkeni tanımlamıştır: yaş, tümör boyutu, tümör tipi, tümör yeri, lenfovasküler invazyon, multifokalite, östrojen reseptör durumu ve progesteron reseptör durumu (82). Diğer çalışmalar, MSKCC nomogramının bulgularını destekleyerek, yaş, tümör boyutu, tümör histopatolojisi, östrojen reseptör durumu ve progesteron reseptör durumunun SLN durumu için değerli öngörücüler olduğunu ortaya koymuştur (83,84). Yine Tayland'da yapılan bir araştırma, MSKCC nomogramının meme kanseri hastalarında SLN metastaz olasılığını doğru bir şekilde tahmin edebileceğini göstermiştir. Ancak, yalnızca tümör boyutu, tümör

histopatolojisi, tümör yeri, lenfovasküler invazyon, multifokalite ve progesteron reseptör durumu ile SLN metastazı arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (85).

Bizim çalışmamızda ise tümör boyutu, tümör histopatolojisi ve unifokal/multifokal olma durumları metastatik lenf nodu sayılarına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği görüldü ve bu hastalarda ALND yapılma gerekliliği oranının düşük olduğunu gördük.

Abdulla ve ark. tarafından yürütülen daha önceki bir çalışmada, yüksek tümör derecesi ve LVI varlığı SLN metastazı ile ilişkili olduğunu göstermiştir (86). Meme kanseri metastaz süreci lenf anjiyogenez, ardından LVI ve son olarak lenf nodu metastazı ile sonuçlanan bir süreçtir. Bu nedenle LVI, nodal tutulumun en kuvvetli bağımsız öngörücülerinden biri olarak kabul edilmiştir (87). Bizim çalışmamızda da LVI içeren olguların nihai patolojide SLNB pozitif olma oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır.

Abdulla ve ark. çalışması gibi nükleer grade'li tümörlerle aksiller lenf nodu metastazı arasında ilişki bulan çalışmalar bulunmasına rağmen (88), yapılan başka araştırmalar ile Nükleer Grade ile nodüler metastaz arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (89). Viale ve ark. 4351 hasta üzerinde yapılan çalışmada, nükleer grade'in artmasının aksiller lenf nodu metastazı riskini arttırmadığı, Grade3 tümörlerin bölgesel lenf nodlarına yayılma eğiliminde belirgin bir artış göstermediği ve bu nedenle sadece nükleer grade'e dayanarak meme kanseri hastalarının aşırı tedavi edilmesinden kaçınılması gerektiği sonucuna varılmıştır (87). Bizim çalışmamızda benzer şekilde nükleer grade ile metastatik lenf nodu sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir.

2024 yılında Bahreyn'de yapılan bir çalışmada erken evre meme kanserli hastaların intraoperatif aksiller değerlendirilmesinde FS'nın yeri araştırılmış ve multifokalite/multisentrisite ve LVI varlığı, ALND için bir endikasyon olan en az 3 pozitif SLN ile ilişkili tek değişkenler olarak saptanmıştır. Yine bu çalışmada hormon reseptör durumu, HER2 amplifikasyonu ve Ki67 indeksi gibi değişkenlerin pozitif SLN sayısı ile anlamlı bir ilişkisi olmadığı gösterilmiştir (90). Bizim çalışmamızda ise alt tipi Luminal B olan hastaların metastatik lenf nodu sayısının 3 ve üzeri olma oranı diğerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksektir. Yine çalışmamızda diğer çalışmaların aksine metastatik lenf nodu sayısının 3 ve üzeri

hastalarda ki67 ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda T evresi, histolojik tipler, nükleer grade, perinöral invazyon, unifokal/multifokal olma durumları ve metastatik lenf nodu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği görülmüştür ve bu nedenle bu hastaların çoğunda ALND gereksinimi azdır.

ACOSOG Z0011 çalışması, sentinel lenf nodu (SLN) pozitif olan erken evre meme kanseri hastalarında aksiller diseksiyonun gerekliliğini sorgulayan önemli bir çalışmadır. Çalışmanın bulguları SLN değerlendirmesinde 3'ten az metastatik lenf nodu olan ve meme koruyucu cerrahi ile radyoterapi planlanan hastalarda aksiller diseksiyonun yapılmaması, hastalığın tekrarlama oranı ve sağkalım açısından bir fark yaratmamaktadır (91). Oysaki önceki yıllarda bu hastalarda FS yapılmakta, pozitif bulunduğu genellikle ameliyat aksiller diseksiyon ile sonlanmaktaydı. Ancak bu diseksiyon, birçok hasta için gereksiz olabilir ve aksiller diseksiyonun bilinen morbiditelerine (seroma, lenfödem, omuz eklemi kısıtlılığı gibi) maruz kalabilir. Dolayısıyla, FS uygulanmazsa, hastanın aksiller diseksiyon ihtiyacı postoperatif patoloji sonucuna göre değerlendirilerek birçok hasta bu risklerden korunabilir.

Öte yandan FS incelemesi ameliyat sırasında yapıldığında ameliyat süresinin uzamasıyla hastanın uzun süreli anestezi alması ve maliyet artışı gibi riskler de eklenmektedir. Bu işlemin yapılmaması ile ameliyat süresini kısaltarak anestezi süresini ve hastane maliyetlerini azaltabilir. Ayrıca günümüzde cerrahi tedavinin devamında sistemik tedavi ve radyoterapi kararının verilmesinde onkolojik tedavi prensipleri ışığında aksilladaki metastatik lenf nodu sayısı tedavi yönetiminde etkili değildir. Bu bakış açısıyla da pozitif lenf nodu sayısının bilinmesi sistemik tedavi kararında faydası yoktur.

Bizim çalışmamızda da mevcut kriterler kullanılarak FS yapılmayıp PS sonucuna göre karar verildiğinde yalnızca 8 hastada (tüm hastaların %2'si) aksiller diseksiyon gereksinimi oluşmuştur. SLNB ile bırakılan hastalarda lokal nüks 3 hastada (%1) gerçekleşmiş olup son derece düşüktür. Sağkalım açısından anlamlı farklılık yoktur. Castaneda ve ark. erken evre meme kanserinde uygun tedavi sonrası aksiller rekürrens (AR) oranı %1 in altında bulunmuştur. (92)

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları ve dezavantajları mevcuttu. Çalışmamız tek merkezli bir çalışmadır ve sınırlı hasta sayısına sahiptir. Ayrıca veriler retrospektif olarak elde edilmiştir. Bazı hastaların ayrıntılı bilgilerine sistemimizde ulaşamadığı için çalışmaya dahil edilememiştir.

6. SONUÇ

Son yapılan çalışmalar klinik olarak aksillası negatif olan erken evre meme kanserli hastaların cerrahisinde intraoperatif uygulanan FS'nın gerekliliğini araştırmıştır. Başlarda aksiller metastaz saptanan tüm hastalara aksiller diseksiyon uygulanırken günümüzde 3 veya üzeri lenf nodu metastazı saptanan hastalara aksiller diseksiyon yapılmaktadır. FS bu hastalarda intraoperatif olarak metastazları saptamak ve ikinci bir operasyon ihtiyacını önlemek amacıyla uygulanmaya başlanmıştır. Ancak yanlış negatiflik oran yüksekliği, ek maliyet gerektirmesi, operasyon süresinde uzamaya yol açması ve yalnızca deneyimli patologlar tarafından doğru yorumlanabilmesi gibi kısıtlılıkları mevcuttur. Ayrıca yanlış negatiflik sonucu gereksiz aksiller diseksiyona sebebiyet vermektedir. Tüm bu bilgiler ışığında yapılan birçok çalışma bu hasta grubunda tek başına PS'nin yeterli olabileceğini göstermiştir.

Bizim çalışmamızda PS analizinin tek başına yapılmasına rağmen, az sayıda hastaya ikinci ameliyatta ALND ihtiyacı olduğunu ve çok az hastada lokorejyonel nüks olduğunu gördük. Değerlendirdiğimiz parametreler ışığında LVI varlığı, yüksek tümör derecesi, Ki67 düzeyi ve Luminal B grubu olan hastaların klinik olarak aksillası negatif olmasına karşın sentinel lenf nodu metastaz riski olasılığının diğer gruplara göre daha yüksek olduğunu tespit ettik. ZOO11 çalışmasında olduğu gibi bizim de çalışmamızda aksiller RT yapılan olgularda lokorejyonel nüks oranının düşüklüğü nedeniyle sentinel lenf nodu incelemesi için frozen yapıp pozitif gelmesi durumunda intraoperatif aksiller diseksiyon kararının verilmesinin meme kanserli hasta yönetiminde faydası tartışmalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(3):229–63.
2. Deniz EB. Kanser Epidemiyolojisi. *Turk Health Lit J.* 2022 Jul 4;3(2):102–11.
3. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin.* 2023 Jan;73(1):17–48.
4. DeSantis CE, Ma J, Gaudet MM, Newman LA, Miller KD, Goding Sauer A, et al. Breast cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019 Nov;69(6):438–51.
5. Wang M, Chen H, Wu K, Ding A, Zhang M, Zhang P. Evaluation of the prognostic stage in the 8th edition of the American Joint Committee on Cancer in locally advanced breast cancer: An analysis based on SEER 18 database. *Breast Edinb Scotl.* 2018 Feb;37:56–63.
6. Weiss A, King TA, Hunt KK, Mittendorf EA. Incorporating Biologic Factors into the American Joint Committee on Cancer Breast Cancer Staging System: Review of the Supporting Evidence. *Surg Clin North Am.* 2018 Aug;98(4):687–702.
7. Rahman M, Mohammed S. Breast cancer metastasis and the lymphatic system. *Oncol Lett.* 2015 Sep;10(3):1233–9.
8. National Health Commission of the People's Republic of China. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of breast cancer 2018 (English version). *Chin J Cancer Res.* 2019 Apr;31(2):259–77.
9. Darko Z, Miroslav G, Marija Z, Tomislav R, Dejan N, Nebojsa I. Physical examination: the first step in sophisticated diagnostic path of breast cancer. *World J Surg.* 2013 Sep;37(9):2252–3.
10. Marino MA, Avendano D, Zapata P, Riedl CC, Pinker K. Lymph Node Imaging in Patients with Primary Breast Cancer: Concurrent Diagnostic Tools. *The Oncologist.* 2020 Feb;25(2):e231–42.
11. Crippa F, Gerali A, Alessi A, Agresti R, Bombardieri E. FDG-PET for axillary lymph node staging in primary breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2004 Jun;31 Suppl 1:S97-102.
12. Sims AH, Howell A, Howell SJ, Clarke RB. Origins of breast cancer subtypes and therapeutic implications. *Nat Clin Pract Oncol.* 2007 Sep;4(9):516–25.
13. Loibl S, Poortmans P, Morrow M, Denkert C, Curigliano G. Breast cancer. *Lancet Lond Engl.* 2021 May 8;397(10286):1750–69.

14. Schott AF, Hayes DF. Defining the benefits of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2012 May 20;30(15):1747–9.
15. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ, et al. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2009 Aug;20(8):1319–29.
16. Mouridsen HT, Bjerre KD, Christiansen P, Jensen MB, Møller S. Improvement of prognosis in breast cancer in Denmark 1977-2006, based on the nationwide reporting to the DBCG Registry. *Acta Oncol Stockh Swed*. 2008;47(4):525–36.
17. Bromham N, Schmidt-Hansen M, Astin M, Hasler E, Reed MW. Axillary treatment for operable primary breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jan 4;1(1):CD004561.
18. Fan YJ, Li JC, Zhu DM, Zhu HL, Zhao Y, Zhu XB, et al. Efficacy and safety comparison between axillary lymph node dissection with no axillary surgery in patients with sentinel node-positive breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Surg*. 2023 Jul 26;23(1):209.
19. Wang Z, Wu LC, Chen JQ. Sentinel lymph node biopsy compared with axillary lymph node dissection in early breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2011 Oct;129(3):675–89.
20. Giuliano AE, Ballman KV, McCall L, Beitsch PD, Brennan MB, Kelemen PR, et al. Effect of Axillary Dissection vs No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis. *JAMA*. 2017 Sep 12;318(10):918–26.
21. Jung SM, Woo J, Ryu JM, Lee SK, Chae BJ, Yu J, et al. Is the intraoperative frozen section analysis of sentinel lymph nodes necessary in clinically negative node breast cancer? *Ann Surg Treat Res*. 2020 Nov;99(5):251–8.
22. Łukasiewicz S, Czeczulewski M, Forma A, Baj J, Sitarz R, Stanisławek A. Breast Cancer—Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies—An Updated Review. *Cancers*. 2021 Aug 25;13(17):4287.
23. Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group, Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, Travis RC, Alberg AJ, et al. Sex hormones and risk of breast cancer in premenopausal women: a collaborative reanalysis of individual participant data from seven prospective studies. *Lancet Oncol*. 2013 Sep;14(10):1009–19.
24. Benz CC. Impact of aging on the biology of breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2008 Apr;66(1):65–74.

25. Shiovitz S, Korde LA. Genetics of breast cancer: a topic in evolution. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2015 Jul;26(7):1291–9.
26. Thompson D, Easton DF, Breast Cancer Linkage Consortium. Cancer Incidence in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*. 2002 Sep 18;94(18):1358–65.
27. Shahbandi A, Nguyen HD, Jackson JG. TP53 Mutations and Outcomes in Breast Cancer: Reading beyond the Headlines. *Trends Cancer*. 2020 Feb;6(2):98–110.
28. Corso G, Intra M, Trentin C, Veronesi P, Galimberti V. CDH1 germline mutations and hereditary lobular breast cancer. *Fam Cancer*. 2016 Apr;15(2):215–9.
29. Kechagioglou P, Papi RM, Provatopoulou X, Kalogera E, Papadimitriou E, Grigoropoulos P, et al. Tumor suppressor PTEN in breast cancer: heterozygosity, mutations and protein expression. *Anticancer Res*. 2014 Mar;34(3):1387–400.
30. Luo J, Craver A, Moore K, Stepniak L, King J, Herbert J, et al. Etiology of breast cancer: A perspective from epidemiologic studies. *J Natl Cancer Cent*. 2022 Aug 23;2(4):195–7.
31. Hubbard TJ, Sharma A, Ferguson DJ. Breast pain: assessment, management, and referral criteria. *Br J Gen Pract*. 2020 Jul 21;70(697):419–20.
32. Dixon JM. *ABC of Breast Diseases*. John Wiley & Sons; 2012. 181 p.
33. Vargas HI, Romero L, Chlebowski RT. Management of bloody nipple discharge. *Curr Treat Options Oncol*. 2002 Apr;3(2):157–61.
34. Cabioglu N, Hunt KK, Singletary SE, Stephens TW, Marcy S, Meric F, et al. Surgical decision making and factors determining a diagnosis of breast carcinoma in women presenting with nipple discharge. *J Am Coll Surg*. 2003 Mar;196(3):354–64.
35. F.Charles Brunicardi, D.K.A., Timothy R. Biliar, David L. Dunn, John G. Hunter, Lillian S. Kao, Jeffrey B. Matthews, Raphael E. Pollock. *Schwartz’s Principles of Surgery*. In: M. F. Charles Brunicardi, editor. 2022.
36. Kamal MZ, Banu NR, Alam MM, Das UK, Karmoker RK. Evaluation of Breast Lump - Comparison between True-cut Needle Biopsy and FNAC in MMCH: A Study of 100 Cases. *Mymensingh Med J MMJ*. 2020 Jan;29(1):48–54.
37. Morrow M. The Evaluation of Common Breast Problems. *Am Fam Physician*. 2000 Apr 15;61(8):2371–8.
38. Klein S. Evaluation of palpable breast masses. *Am Fam Physician*. 2005 May 1;71(9):1731–8.
39. Akram M, Iqbal M, Daniyal M, Khan AU. Awareness and current knowledge of breast cancer. *Biol Res*. 2017 Oct 2;50(1):33.

40. Provencher L, Hogue JC, Desbiens C, Poirier B, Poirier E, Boudreau D, et al. Is clinical breast examination important for breast cancer detection? *Curr Oncol Tor Ont.* 2016 Aug;23(4):e332-339.
41. Smetherman DH. Screening, imaging, and image-guided biopsy techniques for breast cancer. *Surg Clin North Am.* 2013 Apr;93(2):309–27.
42. Magny SJ, Shikhman R, Keppke AL. Breast Imaging Reporting and Data System. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2025 Jan 6]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459169/>
43. Sood R, Rositch AF, Shakoob D, Ambinder E, Pool KL, Pollack E, et al. Ultrasound for Breast Cancer Detection Globally: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Glob Oncol.* 2019 Aug;5:1–17.
44. Glechner A, Wagner G, Mitus JW, Teufer B, Klerings I, Böck N, et al. Mammography in combination with breast ultrasonography versus mammography for breast cancer screening in women at average risk. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023 Mar 31;3(3):CD009632.
45. Sprague BL, Stout NK, Schechter C, van Ravesteyn NT, Cevik M, Alagoz O, et al. Benefits, harms, and cost-effectiveness of supplemental ultrasonography screening for women with dense breasts. *Ann Intern Med.* 2015 Feb 3;162(3):157–66.
46. Gao P, Kong X, Song Y, Song Y, Fang Y, Ouyang H, et al. Recent Progress for the Techniques of MRI-Guided Breast Interventions and their applications on Surgical Strategy. *J Cancer.* 2020;11(16):4671–82.
47. Bick U, Trimboli RM, Athanasiou A, Balleyguier C, Baltzer PAT, Bernathova M, et al. Image-guided breast biopsy and localisation: recommendations for information to women and referring physicians by the European Society of Breast Imaging. *Insights Imaging.* 2020 Feb 5;11(1):12.
48. Versaggi SL, De Leucio A. Stereotactic and Needle Breast Biopsy. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cited 2025 Feb 20]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559147/>
49. Weigelt B, Reis-Filho JS. Histological and molecular types of breast cancer: is there a unifying taxonomy? *Nat Rev Clin Oncol.* 2009 Dec;6(12):718–30.
50. Strehl JD, Wachter DL, Fasching PA, Beckmann MW, Hartmann A. Invasive Breast Cancer: Recognition of Molecular Subtypes. *Breast Care.* 2011 Aug;6(4):258–64.
51. Tomlinson-Hansen SE, Khan M, Cassaro S. Breast Ductal Carcinoma in Situ. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cited 2025 Feb 22]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567766/>

52. Wen HY, Brogi E. Lobular Carcinoma in Situ. *Surg Pathol Clin*. 2018 Mar;11(1):123–45.
53. Batra H, Mouabbi JA, Ding Q, Sahin AA, Raso MG. Lobular Carcinoma of the Breast: A Comprehensive Review with Translational Insights. *Cancers*. 2023 Nov 20;15(22):5491.
54. Shea EKH, Koh VCY, Tan PH. Invasive breast cancer: Current perspectives and emerging views. *Pathol Int*. 2020 May;70(5):242–52.
55. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000 Aug 17;406(6797):747–52.
56. Eroles P, Bosch A, Pérez-Fidalgo JA, Lluch A. Molecular biology in breast cancer: intrinsic subtypes and signaling pathways. *Cancer Treat Rev*. 2012 Oct;38(6):698–707.
57. Creighton CJ. The molecular profile of luminal B breast cancer. *Biol Targets Ther*. 2012;6:289–97.
58. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2012 Oct 4;490(7418):61–70.
59. Perou CM. Molecular stratification of triple-negative breast cancers. *The Oncologist*. 2011;16 Suppl 1:61–70.
60. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more ‘personalized’ approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin*. 2017 Mar;67(2):93–9.
61. Wang J, Wu SG. Breast Cancer: An Overview of Current Therapeutic Strategies, Challenge, and Perspectives. *Breast Cancer Dove Med Press*. 2023;15:721–30.
62. Di G hong, Wu J, Yu K da, Lu J song, Shen K wei, Shen Z zhou, et al. [Surgical management of early breast cancer]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2007 Jan;29(1):62–5.
63. Fisher B, Anderson S. Conservative surgery for the management of invasive and noninvasive carcinoma of the breast: NSABP trials. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. *World J Surg*. 1994;18(1):63–9.
64. Zumsteg ZS, Morrow M, Arnold B, Zheng J, Zhang Z, Robson M, et al. Breast-conserving therapy achieves locoregional outcomes comparable to mastectomy in women with T1-2N0 triple-negative breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2013 Oct;20(11):3469–76.
65. Moo TA, Sanford R, Dang C, Morrow M. Overview of Breast Cancer Therapy. *PET Clin*. 2018 Jul;13(3):339–54.

66. Costaz H, Rouffiac M, Boulle D, Arnould L, Beltjens F, Desmoulins I, et al. [Strategies in case of metastatic sentinel lymph node in breast cancer]. *Bull Cancer (Paris)*. 2020 Jun;107(6):672–85.
67. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Costantino JP, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2010 Oct;11(10):927–33.
68. Geertsema D, Gobardhan PD, Madsen EVE, Albrechts M, van Gorp J, de Hooge P, et al. Discordance of intraoperative frozen section analysis with definitive histology of sentinel lymph nodes in breast cancer surgery: complementary axillary lymph node dissection is irrelevant for subsequent systemic therapy. *Ann Surg Oncol*. 2010 Oct;17(10):2690–5.
69. Treeratanapun N, Lerttiendamrong B, Vacharathit V, Tantiphlachiva K, Vongwattanakit P, Manasnayakorn S, et al. Is sentinel lymph node biopsy without frozen section in early stage breast cancer sufficient in accordance with ACOSOG-Z0011? A retrospective review from King Chulalongkorn Memorial Hospital. *BMC Surg*. 2022 Jul 6;22(1):261.
70. Nurudeen S, Hunt KK. Contemporary management of the axilla in breast cancer. *Clin Adv Hematol Oncol HO*. 2018 Dec;16(12):823–31.
71. Asaoka M, Gandhi S, Ishikawa T, Takabe K. Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer: Past, Present, and Future. *Breast Cancer Basic Clin Res*. 2020;14:1178223420980377.
72. Rapoport BL, Demetriou GS, Moodley SD, Benn CA. When and how do I use neoadjuvant chemotherapy for breast cancer? *Curr Treat Options Oncol*. 2014 Mar;15(1):86–98.
73. Anampa J, Makower D, Sparano JA. Progress in adjuvant chemotherapy for breast cancer: an overview. *BMC Med*. 2015 Aug 17;13:195.
74. Yang TJ, Ho AY. Radiation therapy in the management of breast cancer. *Surg Clin North Am*. 2013 Apr;93(2):455–71.
75. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans V, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet Lond Engl*. 2005 Dec 17;366(9503):2087–106.
76. Ragaz J, Olivotto IA, Spinelli JJ, Phillips N, Jackson SM, Wilson KS, et al. Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 2005 Jan 19;97(2):116–26.

77. Francissen CMT, van la Parra RFD, Mulder AH, Bosch AM, de Roos WK. Evaluation of the benefit of routine intraoperative frozen section analysis of sentinel lymph nodes in breast cancer. *ISRN Oncol.* 2013;2013:843793.
78. Yoon KH, Park S, Kim JY, Park HS, Kim SI, Cho YU, et al. Is the frozen section examination for sentinel lymph node necessary in early breast cancer patients? *Ann Surg Treat Res.* 2019 Aug;97(2):49–57.
79. Almarzooq R, Alrayes A, Saeed A, Abdulla H. Accuracy of intraoperative frozen section evaluation of sentinel lymph node biopsy in breast cancer: Our experience in Bahrain. *Gulf J Oncolog.* 2018 Sep;1(28):46–51.
80. Kang J, Yoo TK, Lee A, Kang J, Yoon CI, Kang BJ, et al. Avoiding unnecessary intraoperative sentinel lymph node frozen section biopsy of patients with early breast cancer. *Ann Surg Treat Res.* 2022 May;102(5):241–7.
81. Chang JM, Leung JWT, Moy L, Ha SM, Moon WK. Axillary Nodal Evaluation in Breast Cancer: State of the Art. *Radiology.* 2020 Jun;295(3):500–15.
82. Bevilacqua JLB, Kattan MW, Fey JV, Cody HS, Borgen PI, Van Zee KJ. Doctor, what are my chances of having a positive sentinel node? A validated nomogram for risk estimation. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2007 Aug 20;25(24):3670–9.
83. Li H, Tang L, Chen Y, Mao L, Xie H, Wang S, et al. Development and validation of a nomogram for prediction of lymph node metastasis in early-stage breast cancer. *Gland Surg.* 2021 Mar;10(3):901–13.
84. Fanizzi A, Pomarico D, Paradiso A, Bove S, Diotaiuti S, Didonna V, et al. Predicting of Sentinel Lymph Node Status in Breast Cancer Patients with Clinically Negative Nodes: A Validation Study. *Cancers.* 2021 Jan 19;13(2):352.
85. Nimboriboonporn A, Sa-nguanraksa D, Samarntai N, Thumrongtaradol T, Phumphanu S, O-charoenrat P. Predictive Factors for Sentinel Lymph Node Metastasis and Validation of Memorial Sloan–Kettering Cancer Center Nomogram in Thai Breast Cancer Patients: Predictive Factors for Sentinel Node Metastasis. *Thai J Surg.* 2020 Jun 30;41(2):29–39.
86. Abdulla HA, Salman AZ, Alaraibi SJ, Nazzal K, Ahmed SA, Almahari SA, et al. Risk Factors Associated With Sentinel Lymph Node Metastasis in Clinically Node-Negative Breast Cancer. *Eur J Breast Health.* 2023 Jul;19(3):229–34.
87. Viale G, Zurrida S, Maiorano E, Mazzarol G, Pruneri G, Paganelli G, et al. Predicting the status of axillary sentinel lymph nodes in 4351 patients with invasive breast carcinoma treated in a single institution. *Cancer.* 2005 Feb 1;103(3):492–500.
88. Yoshihara E, Smeets A, Laenen A, Reynders A, Soens J, Van Ongeval C, et al. Predictors of axillary lymph node metastases in early breast cancer and their applicability in clinical practice. *Breast Edinb Scotl.* 2013 Jun;22(3):357–61.

89. Minami S, Sakimura C, Irie J, Tokai Y, Okubo H, Ohno T. Predictive Factors Among Clinicopathological Characteristics for Sentinel Lymph Node Metastasis in T1-T2 Breast Cancer. *Cancer Manag Res.* 2021;13:215–23.
90. Salman AZ, Ali NF, Abdulla AH, Alaraibi SJ, Alkhabbaz FA, Hammad M, et al. Reconsidering the Need for Intraoperative Frozen Section in Sentinel Lymph Node Biopsy for Early Breast Cancer in Bahrain. *Sultan Qaboos Univ Med J.* 2024 Nov;24(4):562–7.
91. Joyce DP, Lowery AJ, McGrath-Soo LB, Downey E, Kelly L, O'Donoghue GT, Barry M, Hill AD. Management of the axilla: has Z0011 had an impact? *Ir J Med Sci.* 2016 Feb;185(1):145-9. doi: 10.1007/s11845-015-1246-0. Epub 2015 Jan 17. PMID: 25595827.
92. Carlos A. Castaneda, Pamela Rebaza, Miluska Castillo, Henry L. Gomez, Miguel De La Cruz, Gabriela Calderon, Jorge Dunstan, Jose Manuel Cotrina, Julio Abugattas, Tatiana Vidaurre, Critical review of axillary recurrence in early breast cancer, *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, Volume 129, 2018, Pages 146-152, ISSN 1040-8428,