



**T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
ANKARA İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
DR. ABDURRAHMAN YURTARSLAN ANKARA ONKOLOJİ SAĞLIK  
UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ**

**MEME KANSERLİ HASTALARDA TERS AKSİLLER HARİTALAMANIN  
ONKOLOJİK PRENSİPLERE GÖRE GÜVENİLİRLİĞİNİN BELİRLENMESİ**

**Dr. Mahmut Onur KÜLTÜROĞLU**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**ANKARA/2018**



**T.C.  
SAğLIK BAKANLIğI  
ANKARA İL SAğLIK MüDüRLüğü  
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
DR. ABDURRAHMAN YURTARSLAN ANKARA ONKOLOJİ SAğLIK  
UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ GENEL CERRAHİ KLİNİğİ**

**MEME KANSERLİ HASTALARDA TERS AKSİLLER  
HARİTALAMANIN ONKOLOJİK PRENSİPLERE GÖRE  
GüVENİLİRLİğİNİN BELİRLENMESİ**

**Dr. Mahmut Onur KLTROęLU**

**Tez Danışmanı: Doç.Dr. İsmail Bahadır ÇETİN**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**ANKARA/2018**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitim süresince bilgisi ve deneyimleri ile her zaman desteğini gördüğüm, Klinik Eğitim Sorumlum Prof. Dr. A. Uğur BERBEROĞLU'na, Klinik İdari Sorumlum Prof. Dr. Cihangir ÖZASLAN'a ve Prof. Dr. M. Ali GÜLÇELİK'e minnetle teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin hazırlanmasında ve yazılmasında desteğini esirgemeyen Doç.Dr. Lütfi DOĞAN' a minnetle teşekkürlerimi sunarım.

İhtisasa başladığım ilk günden uzmanlığıma kadar eğitimimin her aşamasında desteklerini esirgemeyen, cerrahi sanatını öğrenmemde katkılarını gördüğüm ve birlikte çalışmaktan son derece keyif aldığım değerli Op. Dr. Bülent AKSEL'e ve Op. Dr. Niyazi KARAMAN'a sonsuz minnetlerimi sunarım.

Spesmenlerin patolojik değerlendirilmesinde desteğini esirgemeyen Tıbbi Patoloji bölümünden Uzm. Dr. Zarife Melda BULUT' a teşekkürlerimi sunarım.

Genel cerrahi asistanı olmanın zorluğunu ve zevkini birlikte yaşadığım, kıdemlilerime, birlikte bir aile olduğumuz ve benden sonra da kliniğin yükünü omuzlayacak tüm asistan arkadaşlarıma, dostlarıma teşekkürü borç bilirim.

Bu süre içerisinde yardımlarını devamlı hissettiğim servis, yoğun bakım, ameliyathane hemşirelerimize ve personelimize teşekkür ederim.

Bu günlere gelmemde en büyük pay sahibi olan anneme, babama, kardeşlerime, hayatı benim için anlamlı kılan eşim Dr. Gökçen KÜLTÜROĞLU'na ve biricik kızım İnci KÜLTÜROĞLU'na sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Mahmut Onur KÜLTÜROĞLU

## ÖZET

### GİRİŞ

Kadınlarda en sık görülen kanser meme kanseridir. Her 8 kadından biri meme kanserine yakalanmaktadır. Meme kanseri tanısı alan hastaların yaklaşık olarak %30'unda tanı anında bölgesel lenf nodlarına metastaz saptanmaktadır. Bu hastalarda standart yaklaşım aksiller diseksiyon uygulamasıdır. Aksiller diseksiyonun postoperatif en sık komplikasyonu lenfödemdir. Aksiller diseksiyon yapılan hastalarda bu oran %5-20 arasında değişmektedir. Aksiller diseksiyon yapılan ve adjuvan radyoterapi alan hastalarda ise bu oran % 50' lere çıkmaktadır. Meme kanseri tedavisi esnasında aksiller diseksiyon yapılan hastalarda bu kadar sık görülen ve yaşam kalitesini ciddi düzeyde bozan lenfödem engellemek için yeni arayışlar sürmektedir. Bu yöntemlerden biri de ters aksiller haritalamadır. Bu çalışma sonrasında tespit edilen hasta ve tümör özelliklerine göre ileride ters aksiller haritalama ile belirlenen lenfatik kanallar korunarak hastaların yaklaşık %50 sinde görülen ve yaşam kalitesini çok ciddi şekilde bozan lenfödem azaltılabilecektir.

### AMAÇ

Çalışmamızda tümör özellikleri ve diğer faktörlere göre hangi hastalarda ters aksiller haritalama ile koldan gelen lenf nodlarının korunabileceği araştırılacaktır. Ters aksiller haritalama ile koldan gelen lenfatik kanalların korunabilme düşüncesinin onkolojik prensipler açısından güvenilirliğini tespit etmek amaçlanmıştır.

### YÖNTEM VE GEREÇ

Çalışmamız prospektif olarak yapıldı. Meme kanseri tanısı alan; mastektomi veya meme koruyucu cerrahi yapılan ve klinik olarak aksillası pozitif olduğu için rutin aksiller diseksiyon yapılan 81 hasta çalışmaya dâhil edildi. Hastalar postoperatif dönemde takip edilerek patoloji sonuçları ile birlikte klinik (yaş, cinsiyet, vücut kitle endeksi) ve patolojik ((TNM evresi, T boyutu, aksiller nodal durumu, ARM (Axillary Reverse Mapping/Ters Aksiller Haritalama) lenf nodlarının durumu, grade, hormon reseptör durumu, ki67 skoru)) özellikleri kaydedildi.

## BULGULAR

Çalışmaya dâhil edilen 81 hastada ARMLN (Axillary Reverse Mapping Lymph Node/Ters Aksiller Haritalama Lenf Nodu) ile hastaların klinikopatolojik özellikleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; yaş, VKİ (vücut kitle indeksi), komorbid hastalık varlığı, tanı şekli, cerrahi yöntem, tümör lokalizasyonu açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır. ARMLN ile tümör özellikleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; tümör boyutu, grade, ER, PR, cERBB2, KI 67, lenfovasküler invazyon arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır. Level 2' de yoğun tutulum olması ile cerrahi tercihi ile veya level 3' te lenf nodu olması sonucunda intraoperatif olarak aksiller yükün fazla olması nedeniyle level-1,2,3 aksiller diseksiyon yapılan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde ARMLN daha fazla malign olduğu tespit edilmiştir. Aksillada malign tutulum olan hastalarda ekstrakapsüler invazyon, aksiller diseksiyon esnasında çıkarılan lenf nodlarının sayısı, ARMLN sayısı ve boyutu ile ARMNL'nin malign olma riski arasında anlamlı ilişki saptanmıştır.

## SONUÇ

Bu çalışmada, ARM'in aksiller yükün az olduğu düşünülen erken evre meme kanseri olgularında güvenle uygulanabileceği gösterilmiştir. Aksiller yükün fazla olabileceği; level 1,2,3 diseksiyon yapılan hastalar, ALND (Aksiller Lenf Nodu Diseksiyonu) sonrasında çok fazla lenf nodu diseke edilen hastalar, tespit edilen ARMLN' larının büyük ve şüpheli görüldüğü durumlarda ARM tekniği ile ARMLN' larını korumanın güvenilir olmadığı gösterilmiştir. ARM tekniğinin potansiyel yararını ve raporlanan protokollerin güvenilirliğini doğrulamak için prospektif kontrollü randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

## ABSTRACT

### INTRODUCTION

The most common cancer in women is breast cancer. One in every eight women is suffering from breast cancer. Approximately 30% of patients diagnosed with breast cancer have metastases to regional lymph nodes at the time of diagnosis. The standard approach for these patients is axillary dissection. The most common postoperative complication of axillary dissection is lymph edema. In patients with axillary dissection, this rate ranges from 5% to 20%. In patients with axillary dissection and adjuvant radiotherapy, this rate is 50%. There are new quests to prevent lymphedema, which is so common in patients with axillary dissection during breast cancer treatment and severely impairs quality of life. One of these methods is the reverse axillary mapping. According to the characteristics of patients and tumors detected after this study, lymphatic channels determined by reverse axillary mapping will be protected in the future and lymph edema seen in approximately 50% of patients and severely impairing their quality of life can be reduced.



### AIM AND OBJECTIVE

According to tumor characteristics and other factors in our study, it will be determined in which patients the lymph nodes from the cord can be protected by reverse axillary mapping. It was aimed to determine the reliability of the idea of preserving the lymphatic channels from the cord by inverse axillary mapping in terms of oncologic principles.

### METHOD AND MATERIALS

Our work was done prospectively. Breast cancer diagnosis area; 81 patients who underwent mastectomy or breast-conserving surgery and who had routine axillary dissection due to clinically positive axillary were included in the study. Patients were followed up in the postoperative period and the clinical (age, sex, body mass index) and pathological features (TNM stage, T dimension, axillary nodal status, ARM (Axillary Reverse Mapping) lymph node status, grade, hormone receptor status, Ki67 score) were recorded with pathology results.

## RESULTS

When the relationship between ARMLN (Axillary Reverse Mapping Lymph Node) and clinicopathologic features of patients was evaluated in 81 patients included in the study, There was no significant difference in terms of age, BMI, presence of comorbid disease, type of diagnosis, surgical method, tumor localization. When the relationship between ARMLN and tumor characteristics is assessed; tumor size, grade, ER, PR, cERBB2, Ki 67, lymphovascular invasion were not detected. It has been found that ARMLN is more malignant in patients who underwent level-1,2,3 axillary dissection because of intensive involvement in Level 2, or because of the high level of axillary load intraoperatively due to the preference of surgery or level 3 lymph nodes. In patients with axillary malignancies, there was a significant relationship between extracapsular invasion, number of lymph nodes removed during axillary dissection, number of ARMLN and size, and risk of ARMLN malignancy.

## CONCLUSION

In this study, it has been shown that axillary stress can be safely applied in early stage breast cancer cases which are thought to be low. The axles may be overloaded; patients who have undergone level 1, 2, 3 dissection, patients who have been dismantled after extensive ALDN have shown that ARMLN conservation with ARM technique is not reliable when the detected ARMLNs are large and suspicious. Prospective controlled randomizations are needed to confirm the potential benefit of the ARM technology and the reliability of the reported protocols.

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR

ÖZET

ABSTRACT

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR

1.GİRİŞ VE AMAÇ

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Anatomi

2.1.1.Meme Anatomisi

2.1.1.1.Memenin Arterleri ve Venleri

2.1.1.2.Sinirleri

2.1.1.3.Memenin lenfatik anatomisi

2.2.Meme Kanseri Tanı

2.3.Etyolojisi ve Risk Faktörleri

2.4.Meme Kanseri Histopatoloji

2.4.1.Preinvaziv Tümörler

2.4.2.İnvaziv Kanserler

2.5.Evrenleme

2.5.1.Tümör Boyutunun Belirlenmesi

2.5.2.Tis Sınıflandırılması

2.5.3.Mikroinvazyon

2.5.4.Multiple Simultane İpsilateral Primer Karsinom

2.5.5.Simultane Bilateral Meme Karsinomu

2.5.6.İnflamatuvar Kanser

2.5.7.Meme Cildi

2.6. Meme Kanseri Prognostik Faktörler

2.6.1.Evre

2.6.2.Aksiller Lenf Nodu Tutulumu

2.6.3.Ters Aksiller Haritalama

2.6.4.Tümör Çapı

- 2.6.5.Tümörün Histolojik Tipi
- 2.6.6.İyi Prognoza Sahip invaziv Meme Karsinomları
- 2.6.7.Tümör Derecesi (Grade)
- 2.6.8. Lenfovaskülerİnvazyon
- 2.6.9.Hormon Reseptörler
- 2.6.10.Moleküler Prognostik Parametreler

### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

- 3.1.Hasta Seçimi
- 3.2.İntraoperatif Teknik
- 3.3.Patolojik İnceleme
- 3.4.İstatistiksel Analiz

### 4.BULGULAR

### 5.TARTIŞMA

### 6.KAYNAKLAR

## KISALTMALAR

|         |                                                                          |
|---------|--------------------------------------------------------------------------|
| AJCC    | American Joint Committee on Cancer                                       |
| ALND    | Aksiller Lenf Nodu Diseksiyonu                                           |
| ARM     | Axillary Reverse Mapping (Ters Aksiller Haritalama)                      |
| ARMLN   | Axillary Reverse Mapping Lymph Node / Ters Aksiller Haritalama Lenf Nodu |
| BIRADS  | Breast Imaging Reporting and Data System                                 |
| BT      | Bilgisayarlı Tomografi                                                   |
| BX      | Biyopsi                                                                  |
| DKİS    | Duktal Karsinoma İn situ                                                 |
| DM      | Diabetes Mellitus                                                        |
| ER      | Östrojen Reseptörü                                                       |
| FDG-PET | Florodeoksiglukoz-Pozitron Emisyon Tomografisi                           |
| HT      | Hipertansiyon                                                            |
| İDK     | İnvaziv Duktal Karsinom                                                  |
| İLK     | İnvaziv Lobüler Karsinom                                                 |
| KAH     | Koroner Arter Hastalığı                                                  |
| KOAH    | Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı                                      |
| LKİS    | Lobüler Karsinoma İn situ                                                |
| MKC     | Meme Koruyucu Cerrahi                                                    |
| MRG     | Manyetik Rezonans Görüntüleme                                            |
| PR      | Progesteron Reseptörü                                                    |
| RT      | Radyoterapi                                                              |
| SLNB    | Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi                                             |
| VKİ     | Vücut Kitle İndeksi                                                      |

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kadınlarda en sık görülen kanser meme kanseridir. Her 8 kadından biri meme kanserine yakalanmaktadır. Meme kanseri tanısı alan hastaların yaklaşık olarak %30'unda tanı anında bölgesel lenf nodlarına metastaz saptanmaktadır(1). Bu hastalarda standart yaklaşım olan level 1,2 aksiller diseksiyon uygulanmaktadır. Aksiller diseksiyonun postoperatif en sık komplikasyonu lenfödemi(2). Level 1,2 aksiller diseksiyon yapılan hastalarda postoperatif dönemde %3-5 oranında lenf ödem görülmektedir. Level 1,2,3 aksiller diseksiyon yapılan hastalarda ise bu oran %10-20 arasında değişmektedir. Aksiller diseksiyon yapılan ve adjuvan radyoterapi alan hastalarda ise bu oran % 50' lere çıkmaktadır(3). Meme kanseri tedavisi esnasında aksiller diseksiyon yapılan hastalarda bu kadar sık görülen ve yaşam kalitesini ciddi düzeyde bozan lenfödemi engellemek için yeni arayışlar sürmektedir. Bu yöntemlerden biri de ters aksiller haritalamadır. Rutin aksiller diseksiyon esnasında pektoralis minorun lateralinde ve altında yer alan bütün lenf nodları eksize edilmektedir. Koldan gelen ile memeden gelen lenf nodları tamamen ayrı olmasa da koldan gelen lenfatik kanalların bir kısmının bile korunabilmesi ile lenfödem azaltılabileceği son zamanlarda tartışılmaktadır. Ters aksiller haritalamada koldan verilen mavi boya veya floresan ile aksillaya koldan gelen lenfatik yollar işaretlenmektedir. Bu lenfatiklerin korunması sağlanabilirse lenfödem de önüne geçilebileceği hipotezi mevcuttur(4,5). Meme kanseri bölgesel lenf bezlerine metastazı esnasında koldan gelen lenf nodlarına da metastaz yapabilmektedir. Lenfödemi azaltmak amacıyla ters aksiller haritalama ile koldan gelen lenf nodlarını korumanın da geride metastatik lenf nodu kalması gibi bir kusuru olabileceği hipotezi de mevcuttur. Bu çalışma sonrasında tespit edilen hasta ve tümör özelliklerine göre ileride ters aksiller haritalama ile belirlenen lenfatik kanallar korunarak hastaların yaklaşık %50 sinde görülen ve yaşam kalitesini çok ciddi şekilde bozan lenfödem azaltılabilecektir.

Bu çalışmada tümör özellikleri ve diğer faktörlere göre hangi hastalarda ters aksiller haritalama ile koldan gelen lenf nodlarının korunabileceği tespit edilecektir. Ters aksiller haritalama ile koldan gelen lenfatik kanalların korunabilme düşüncesinin onkolojik prensipler açısından güvenilirliğini tespit etmek amaçlanmıştır.

## **2.GENEL BİLGİLER:**

### **2.1.Anatomi:**

#### **2.1.1.Meme Anatomisi:**

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

Meme bezi yapı ve gelişim açısından deriye bağlı tubuloalveolar yapıda apokrin bir bezdir. Meme, meme başından başlayarak ışınsal tarzda yerleşmiş 15-20 lobdan oluşur. Her lob ayrı bir kanalla meme başına açılır.

Her lob 20-40 lobülsten, her bir lobülüs de 10-100 asinüsten oluşur. Asinüsler birleşerek terminal duktus denen bir kanala açılır. Terminal duktusun başlangıç bölümü ve buna açılan asinüsler birlikte memenin en küçük işlevsel birimi olan “terminal duktal lobüler üniteyi” oluşturur. Terminal duktuslar birleşerek subsegmental duktusu, birkaç subsegmental duktus da laktifer (segmental) duktusu oluşturur. Laktifer duktus meme başına girdiği yerde genişler ve bu bölüme laktifer sinüs denir. Laktifer sinüsler de ampulla ile meme başından dışarı açılırlar. Erişkin bir kadında meme dokusu göğüs ön duvarında, yüzeysel fasyanın yüzeysel ve derin tabakaları arasında yer alır. Erişkin kadın memesi üstte, ikinci kosta ya da üçüncü kostonun üst sınırından başlar. Alta, altıncı kosta hizasında biter. Medial sınırı sternumun kenarında, lateral sınırı orta veya ön aksiller hattadır. Meme üst dış ucuda, m. pectoralis majör kasının alt kenarı boyunca koltuk altına doğru uzanır (Spence’in aksiller kuyruğu). Bu uzantı bazen ele gelen, hatta gözle görülebilen bir kitle oluşturabilir. Meme dokusunun ana kitlesi genellikle üst yarıda ve daha çok dış kadranda yerleşmiştir. Bu nedenle memeye ait lezyonlar daha sık üst dış kadranda görülür.

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

### **2.1.1.1.Memenin Arterleri ve Venleri:**

#### **Arterleri**

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

1. İnternal mamarien arterin ön perforan dalları (Subclavian arterin yan dalı)
2. Lateral torasik arter (Eksternal meme arteri) (Axiller arterin dalı)
3. Torako akromial arterin pektoral dalı (Axiller arterin dalı)
4. En üst torasik arter (Supreme torasik arter) (Axiller arterin dalı)
5. Posterior interkostal arterlerin lateral dalları
6. Subskapuler arter (Axiller arterin en büyük dalı)
7. Torakodorsal arter.

#### **Venleri**

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

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

Memenin venleri, arterlerin dağılımına uymakta ve onlara eşlik etmektedir. Meme venlerinin dağılımı ve özellikle yaptıkları anastomozlar, metastatik karsinom embolilerinin yolculuğunu, dolayısıyla da meme kanserinin en sık metastaz yaptığı uzak organları belirler.

### **2.1.1.2.Sinirleri**

Memenin üst bölümü servikal pleksusun 3. ve 4. dallarından innerve olur. Memenin alt bölümü ise interkostal sinirlerin lateral ve anterior dalları tarafından innerve edilir.

### 2.1.1.3.Memenin lenfatik anatomisi

Lenfatik sistem venüller tarafından reabsorbe edilemeyen protein, eritrositler ve mikroorganizmaların dokulardan drenajı ile görevlidir. Interstisiyel alanda kör uçlu lenfatikler halinde başlayan lenfatik kanallar lenf nodlarına drene olan toplayıcı lenf damarlarına katılırlar. Lenf nodüllerine gelen bu damarlar afferent lenf kanalları adını alarak marjinal sinüse ve oradan da germinal merkezler arasındaki medüller lenfatik kanallara drene olurlar. Bu sistem, meme kanserinin yayılımı açısından taşıdığı önem nedeniyle meme anatomisinin en önemli bölümünü oluşturur. Meme parenkimi lenfatik anatomisi birbiriyle bağlantılı iki gruba ayrılır.

**1. Yüzeysel lenfatikler (Deri lenfatikleri):** Memenin yüzeysel lenfatikleri, derin lenfatikler yoluyla aksiller lenf nodüllerine drene olurlar.

#### 2. Derin lenfatikler (Parankimal lenfatikler)

Memenin derin lenfatik drenajı genellikle üç yoldan olur;

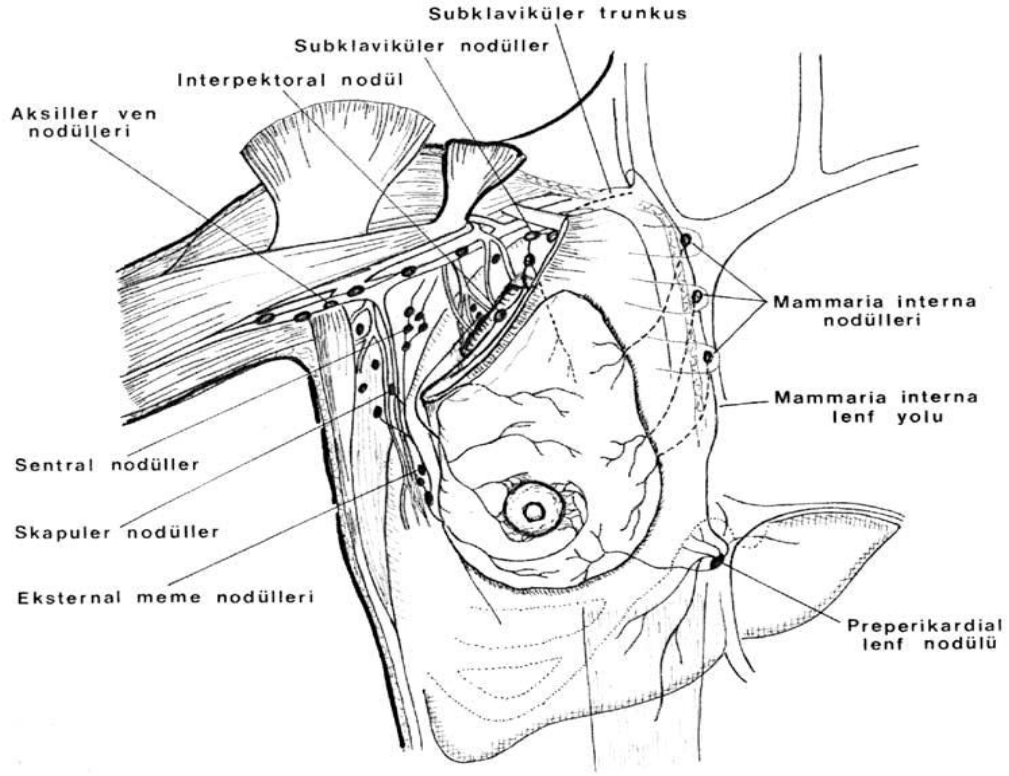
1. Aksiller yol: Meme üst ve alt yarısından gelen lenfi toplayan ikinci ve üçüncü interkostal boşluk hizasında yerleşmiş ana istasyondur (%75-97).
2. Mamaria interna yolu: Parasternal yerleşimli meme medialinin ve bir miktar lateralinin lenfatik akımını alan nodlardır (%3-25).
3. Transpektoral yol: Pektoralis majör kasını delerek supraklavikuler nodlara ulaşır .

Hultborn ve arkadaşları meme içine radyoaktif altın enjeksiyonu yaptıkları çalışmalarında, memenin lenfatik akımının %97'sinin aksiller nodüllere ve %3'ünün internal mammarial zincire olduğu sonucuna varmışlardır (6). Bütün aksiller nodüller, lenfatik trunkuslar vasıtasıyla birbirlerine bağlıdır. Lenf, bu trunkuslar yoluyla aksilla apeksindeki subklaviküler nodüllere ulaşır. Aksiller lenf nodülleri, memeden gelen lenf akımının en önemli çıkış bölgesini oluşturur. Aksiller lenfatik sistem bir bütün oluşturmaya karşın, tarifi kolaylaştırmak ve meme kanserinin yayılma derecesini belirlemek amacıyla lenf nodülleri 5 gruba ayrılarak incelenebilir (7). Genellikle aksiller lenf nodüllerinin sayısı 20 ila 40 arasında değişir (8).

- 1. Lateral (Brakiyal) Nod Grubu:** Aksiller venin posteromedialinde bulunan bu grup, birkaç lenf nodundan oluşmaktadır. Üst ekstremiteden gelen lenf akımının, apikal lenf nodlarına dökülmesinde rol oynar.
- 2. Anterior (Pektoral) Nod Grubu:** Pektoralis majör kasının inferior sınırında bulunan bu lenf grubu, memenin sentrilateral kısmının lenfini toplar.
- 3. Posterior (Subskapular) Nod Grubu:** Aksillanın posterior duvarında bulunan bu grup, boyunun inferoposterior bölgesinin lenfini toplar.
- 4. Santral Nod Grubu:** Bu lenf grubu, aksiller yağ yatağında 3 ya da 4 adet büyük lenf nodu şeklinde bulunur. Bir önceki lenf gruplarından lenfi alarak, efferent lenfatikleri yoluyla apikal nodlara dökülür.
- 5. Apikal (Terminal) Nod Grubu:** Aksillanın apeksinde bulunan bu lenf grubu, pektoralis majör kasının posterioru ve kısmen de kasın süperiorunda yerleşmiştir. Yukarıda bahsedilen lenf gruplarından gelen lenfatik akımı toplar.

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

- 1. Düzey I lenf nodları:** Pektoralis minör kasının lateral kenarında bulunan lenf nodları (brakiyal, pektoral, subskapular)
- 2. Düzey II lenf nodları:** Pektoralis minör kasının arkasında bulunan lenf nodları (santral, apikal).
- 3. Düzey III lenf nodları:** Pektoralis minör kasının medial kenarında bulunan lenf nodları (medialdeki apikal) (Sekil 1).



**Şekil 1.** Memenin lenfatik sisteminin ve aksiller lenf nodüllerinin şematik görünümü.

## 2.2.Tanı:

İlk değerlendirmede anamnez (aile hikayesi, risk faktörleri, menopoz durumu) ve fizik muayene gereklidir. Laboratuvar testlerinden tam kan sayımı, biyokimya, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri yapılmalıdır. Tanısal görüntüleme olarak en sık mamografi ve meme ultrasonografi kullanılır. Güncel mamografi raporlarında BIRADS sistemi skorlaması yapılır. BIRADS sistemi skorlaması tablo-1 de verilmiştir (9). Meme manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bazı seçilmiş vakalarda (bilinen genetik mutasyonu olan, genç hastalarda, daha önce radyoterapi alan lenfoma hastalarında) uygulanabilir (9). Lokal ileri meme kanserlerinde tüm vücut bilgisayarlı tomografisi (BT) ve metastatik kanserlerde FDG-PET istenebilir. Kemik taraması, ileri evre meme kanserinde veya iskelet sistemi ile ilgili semptom varsa istenmelidir (9).

**Tablo-1. BreastImagingReportingand Data System (BI-RADS) (Americancollege of radiology 2003)**

|                                                                                                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| BIRADS 0: Yapılan inceleme yetersiz, daha başka tetkik gerekir                                                 |
| BIRADS 1: Yıllık takip gerektiren tamamen normal meme yapısı                                                   |
| BIRADS 2: Kanseri ihtimali olmayan iyi huylu bulgu (lezyon)<br>Yıllık takibe devam                             |
| BIRADS 3: Muhtemelen iyi huylu lezyon (3-6 aylık aralarla izlemek gerekir)<br>Kanseri ihtimali % 1-2 civarında |
| BIRADS 4: Meme kanseri kuşkusu. Kesinlikle biyopsi gerekir.<br>Kanseri ihtimali % 25-50 civarı                 |
| BIRADS 5: Çok büyük olasılıkla kanser                                                                          |
| BIRADS 6: Artık biyopsi ile kanıtlanmış kanser                                                                 |

### 2.3.Etyoloji ve risk faktörleri:

Meme kanserinin gelişiminde genetik, hormonal ve sosyobiyolojik etkenlerin rol aldığı kabul edilmekle birlikte; meme kanserli kadınların %70–80’inde bu risk faktörleri saptanamamaktadır. Hayvanlarda ise bazı kimyasal maddeler, iyonizan radyasyon ve virüsler kanser oluşumuna neden olduğu gösterilmiştir. Tüm bu ajanların mutasyonlara neden olabileceği ve kromozomal mutasyonların da insanda kanser ortaya çıkış ve gelişimi ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir (9,10).

Meme kanserinin risk faktörleri kişiye bağlı ve çevresel faktörler şeklinde gruplandırılabilir (10). Kişiye bağlı faktörler; yaş ve cinsiyet, ırk, kullanılan ilaç geçmişi, hormonal durum, yaşam şekli, aile öyküsü, genetik yatkınlık, ailesel sendromlar olarak belirtilir (11).

**Yaş ve Cinsiyet:** Meme kanserinin sıklığı, yaşın artması ile artmaktadır. Cinsiyet açısından bakıldığında kadın/erkek oranı 100/1 olduğu görülmektedir.

**İrk:** Batı ülkeleri ile Japonya, Tayland ve Hindistan arasında 5 kat sıklık farklılığı olduğu bilinmektedir.

**Hormonal Durum:** Erken menarş yaşı, geç menopoz, nulliparite, ilk gebelik yaşının ileri olması (gebeliğin > 30 yaşta olması), obezite ve hormon replasman tedavisi meme kanserini arttıran kişisel faktörlerdendir. Bunların hepsi uzun süreli östrojen hormonuna maruziyet ile ilişkilidir.

**Yaşam Şekli:** Egzersiz yapmak riski azaltırken; obezite ve hayvansal yağdan zengin diyet riski arttırır.

**Aile Öyküsü:** Birinci derece akrabada bilinen meme kanseri olması riski 2–3 kat arttırmaktadır.

**Genetik Yatkınlık:** BRCA 1 (kromozom 17q21) ve BRCA 2 (kromozom 13q12.3) mutasyonları taşıyıcısı olmak genç yaşta meme kanseri için yüksek riskle ilişkilidir.

**Ailesel Sendromlar:** Meme kanseri riskinin arttığı bu sendromlar arasında; AtaxiTelangiectasia (11q22.3), LiFraumeni Sendromu, PTEN Hamartom tümör sendromu (10q23.3), Cowden Sendromu, Banaya-Riley-Ruvalcaba Sendromu, Proteus Sendromu sayılabilir. Çevresel faktörler arasında ise geçmişte radyasyon maruziyeti önemlidir. Artmış meme kanseri riski ile ilişkilidir ancak latent periyodu 15- 20 yıldır (11).

## **2.4.Histopatoloji:**

Meme kanseri, preinvaziv ve invaziv olmak üzere ikiye ayrılır. Preinvaziv kanserlerde duktalkarsinoma in-situ (DKİS) ve lobülerkarsinoma in-situ (LKİS) yer alırken invaziv tümörler sıklık sırası ile invazivduktalkarsinoma (İDK), invazivlobulerkarsinoma (İLK), medüllerkarsinoma, tubulerkarsinoma, müsinözkarinoma, adenoid kistikkarinoma, invazivmikropapillerkarsinoma, metaplastikkarsinoma ve çok daha nadir görülen primernöroendokrin küçük hücreli karinomadır(12-13).

### **2.4.1.Non-invaziv tümörler:**

Duktalkarsinoma in-situ, epitelyalmalign hücrelerin klonalproliferasyongösterdiği heterojen bir grup hastalıktır. Memenin duktal lümenine sınırlı bu hastalıkta bazal membran aşılmamıştır. Aynı zamanda intraduktalkarsinoma olarak da adlandırılır (12).Duktalkarsinoma in-situ, komedo olmayan düşük grad ile komedo yüksek grad arasında geniş spektruma sahiptir. Histopatolojik olarak 5 alt grubu bulunmaktadır. Bunlar; komedo, solid, kribriform, mikropapiller ve papillerdir. Tüm DKİS hastalarının ortalama % 70’inde östrojen reseptörü (ER) pozitifdir. Bu oran, düşük gradlı lezyonlarda %90, yüksek gradlı lezyonlarda ise %25 olarak bildirmektedir. Bir biyolojik belirteç olarak prognostik ve prediktif öneme sahip olan c-erbB2 ekspresyonu, yüksek gradlı tümörlerin 2/3’ünde pozitif bulunurken, düşük gradlıların %20’den azında bildirilmektedir (14). Duktalkarsinoma in-situ tedavisinde lokal yineleme açısından en önemli prognostik faktörler; tümör büyüklüğü, histolojik grad, komedonekroz

varlığı, cerrahi sınır, hasta yaşı ve histolojik alt tip olarak belirlenmiştir (13,15). Bir diğer preinvaziv tümör olan LKİS, non-invaziv meme kanserlerinin %15'inden azını oluşturmaktadır. Lobülde anormal hücreler ile karakterizedir. Bu anormal hücreler meme kanseri gelişimi için yüksek risk taşımaktadırlar. En önemli özelliği bilateralite ve multisentrisite göstermesidir. Mastektomispesmenlerinde % 90 multisentrisite, %35-%59 arasında bilateral meme tutulumu bildirilmiştir. Lobülerkarsinoma in-situda ER ve PR pozitifliği çoğunlukla, c-erbB2 ekspresyonu ise nadir olarak bildirilmektedir (14).

#### **2.4.2.İnvaziv Kanserler:**

İnvaziv meme kanserinde en sık görülen ve tüm hastaların %50'sini oluşturan histopatolojik tip İDK'dır. Duktal hücrelerin solid gruplar oluşturduğu, nekrozun nadir ve çoğunlukla in situkomponentin eşlik ettiği meme kanseri tipidir. Daha nadir görülen diğer histopatolojik tipler; İLK, medüllerkarsinoma, tubülerkarsinoma, musinözkarzinoma, adenoid kistikkarsinoma, invazivmikropapillerkarsinoma, metaplastikkarsinoma ve çok daha nadir görülen primernöroendokrin küçük hücreli karsinomadır. İnvazivlobülerkarsinom, prognostik açıdan İDK ile benzerlik göstermekteyken, tubuler, meduller ve musinözkarzinomaİDK'dan daha iyi prognoza sahiptirler (16).

#### **2.5.Evreleme:**

TNM Sınıflandırılması (AJCC'nin meme kanseri için yayınladığı TNM sınıflamasının yedinci-son versiyonu) tablo-2, tablo-3, tablo-4, tablo-5 ve tablo-6 da verilmiştir (10).

##### **2.5.1.Tümör boyutunun belirlenmesi:**

Primer tümörün tanımlanması için yapılacak klinik ölçüm oldukça önemlidir. Bunun için fizik muayene ve görüntüleme yöntemlerinden yararlanılır (mamografi ve ultrasonografi). Tümör boyutunun belirlenmesinde sadece invazivkomponentin ölçümü kullanılır (10).

##### **2.5.2.Tis Sınıflandırılması:**

İnvazivkomponent içermeyen karsinoma in situTis olarak sınıflandırılmaktadır. DKİS hastaları veya hem DKİS hem de LKİS'su olan hastalar Tis sınıfına girer. Her ne kadar LKİS invazivlobüler kanserin prekürsörü olarak zaman zaman değerlendiriliyor olsa da, genellikle meme kanseri riskini arttıran faktör olarak kabul edilmektedir. Net olarak bu ayrımı yapabileceğimiz bir kanıt olmasa da, LKİS bir malignite olarak düşünülmekte ve sınıflandırmaya dâhil edilmektedir (Tis (LKİS)). Klinik veya patolojik olarak belirgin bir tümör ve invaziv kanser olmadan ortaya çıkan meme başının Paget hastalığı Tis (Paget) olarak sınıflandırılır. Eğer Paget hastalığı, memenin herhangi bir yerinde klinik olarak belirgin

bir kitle ile veya patolojik olarak invaziv bir komponent ile birlikte ise, o zaman T boyutu o kitleye veya invazivkomponente göre hesaplanır (10).

#### **2.5.3.Mikroinvazyon:**

Mikroinvazyon, kanser hücrelerinin bazal membrandan komşu dokulara yayılması olarak tanımlanmaktadır, ancak en büyük çapı 0,1 cm'yi geçmez. Birden fazla sayıda mikroinvazyon odakları varsa, sadece en büyük odağın boyutu hesaplanarak sınıflandırmaya dâhil edilir (Tüm odakların toplam boyutu hesaplanmaz) (10).

#### **2.5.4.Multipl Simultane İpsilateralPrimerKarsinom:**

Böyle bir durumda en büyük tümörün boyutu ölçülerek T sınıflandırılması yapılır. Küçük tümörler için ayrı bir T sınıflandırılması yapılmaz (10).

#### **2.5.5.Simultane Bilateral Meme Karsinomu:**

Her memedeki tümör ayrı ayrı değerlendirilir ve ayrı ayrı evreleme yapılır (10).

#### **2.5.6.İnflamatuvar Kanser:**

İnflamatuvar meme kanseri, sıklıkla altta yatan palpabl bir kitle olmadan memenin yaygın eritem ve ödemi ile karakterize klinikopatolojik bir durumdur. Bu klinik bulgular meme derisinin büyük bir kısmını tutmalıdır. Klasik olarak, etkilenen memede cilt değişiklikleri kısa sürede ortaya çıkar. Bu nedenle, ihmal edilmiş bir lokal ileri evre meme kanserinin progresyon göstermiş haline inflamatuvarkansinom denmemelidir. Görüntülemelerde kitle veya meme cildinde kalınlaşma saptanabilir. Bu klinik durum dermal lenfatiklerin tümör embolileriile tıkanması sonucunda ortaya çıkmaktadır. İnflamatuvar kanser T4d olarak sınıflandırılmaktadır. Akılda tutulması gereken önemli nokta, inflamatuvar kanser klinik bir tanıdır. Sadece dermal lenfatiklerin etkilenmesi inflamatuvar kanser olarak değerlendirilmemelidir, çünkü inflamatuvar kanser için klinik bulguların olması gerekmektedir. Klinik görünümüne ek olarak, kanserin tespit etmek için biyopsi de gereklidir (10).

#### **2.5.7.Meme Cildi:**

Ciltte çekinti, meme başı retraksiyonu veya T4b ve T4d sınıfına girmeyen cilt değişiklikleri T1, T2 ve T3 tümörde de görülebilir ve sınıflandırmayı değiştirmez (10).

**Tablo-2. AJCC'nin meme kanseri için yayınladığı TNM sınıflamasının yedinci versiyonunda T sınıflaması (10)**

| Primer Tümör (T) |                                                                                                                                                                                                                                              |
|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tx               | Primer tümör değerlendirilemiyor                                                                                                                                                                                                             |
| T0               | Primer tümöre ait bulgu yok                                                                                                                                                                                                                  |
| Tis              | Karsinoma in situ                                                                                                                                                                                                                            |
| Tis (DKİS)       | Duktal karsinoma in situ                                                                                                                                                                                                                     |
| Tis (LKİS)       | Lobüler karsinoma in situ                                                                                                                                                                                                                    |
| Tis (Paget)      | İnvaziv kanser ve/veya in situ karsinom ile birlikte olmayan meme başının Paget hastalığı. Meme parankiminden kaynaklanan bir kanser ve Paget hastalığı birlikteliği varsa T sınıflaması meme parankiminden kaynaklanan tümöre göre yapılır. |
| T1               | Tümörün en büyük boyutu $\leq 20$ mm                                                                                                                                                                                                         |
| T1mik            | Tümörün en büyük boyutu $\leq 1$ mm                                                                                                                                                                                                          |
| T1a              | Tümörün en büyük boyutu $>1$ mm fakat $\leq 5$ mm                                                                                                                                                                                            |
| T1b              | Tümörün en büyük boyutu $> 5$ mm fakat $\leq 10$ mm                                                                                                                                                                                          |
| T1c              | Tümörün en büyük boyutu $> 10$ mm fakat $\leq 20$ mm                                                                                                                                                                                         |
| T2               | Tümörün en büyük boyutu $> 20$ mm fakat $\leq 50$ mm                                                                                                                                                                                         |
| T3               | Tümörün en büyük boyutu $> 50$ mm                                                                                                                                                                                                            |
| T4               | Tümör herhangi bir boyutta fakat göğüs duvarı ve/veya cilt tutulumu (ülserasyon veya cilt nodülleri) var<br>Not: Sadece dermis invazyonu T4 olarak değerlendirilmez                                                                          |
| T4a              | Göğüs duvarına yayılım var fakat pektoral kas tutulumu yok                                                                                                                                                                                   |
| T4b              | İnflamatuvar kanser özelliklerini içermeyen ciltte ülserasyon ve/veya aynı taraf memede satellit nodüller ve/veya ödem (peau d'orange-portakal kabuğu görünümü)                                                                              |
| T4c              | Hem T4a hem de T4b                                                                                                                                                                                                                           |
| T4d              | İnflamatuvar karsinom                                                                                                                                                                                                                        |

**Tablo-3. AJCC'nin meme kanseri için yayınladığı TNM sınıflamasının yedinci versiyonunda klinik\* N sınıflaması (10)**

| Bölgesel lenf nodları (N) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|---------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Klinik                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Nx                        | Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor (örneğin önceden çıkarılmış)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| N0                        | Bölgesel lenf nodlarında metastaz yok                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| N1                        | Aynı taraf düzey I ve II aksiller lenf nodlarında hareketli metastatik lenf nodları                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| N2                        | Aynı taraf düzey I ve II aksiller lenf nodlarında birbirine yapışık veya fiks lenf nodları; veya klinik olarak tespit edilmeyen aksiller lenf nodlarında metastaz olmaksızın klinik olarak tespit edilen internal mammaryan lenf nodlarında metastaz                                                                                                                                                                                  |
| N2a                       | Aynı taraf düzey I ve II aksiller lenf nodlarında birbirine yapışık, fiks veya diğer yapılara fiks olmuş lenf nodu metastazı                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| N2b                       | Klinik olarak tespit edilmeyen aksiller lenf nodlarında metastaz olmaksızın klinik olarak tespit edilen sadece internal mammaryan lenf nodlarında metastaz                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| N3                        | Aynı taraf düzey I ve II aksiller lenf nodlarında metastaz olsun ya da olmasın aynı taraf infraklavikuler lenf nodu metastazı (Düzyey III); veya klinik olarak aksiller lenf nodu metastazı ile birlikte klinik olarak tespit edilmiş aynı taraf internal mammaryan lenf nodlarında metastaz; veya aksiller ya da internal mammaryan lenf nodlarında metastaz olsun ya da olmasın aynı taraf supraklavikuler lenf nodlarında metastaz |
| N3a                       | Aynı taraf infraklavikuler lenf nodlarında metastaz                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| N3b                       | Aynı taraf aksiller ve internal mammaryan lenf nodlarında metastaz                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| N3c                       | Aynı taraf supraklavikuler lenf nodlarında metastaz                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

\* Klinik olarak tespit edilmiş dendiğinde, fizik muayene veya radyolojik olarak (lenfosintigrafi hariç) tespit edildiği ve yüksek malignite şüphesi veya ince iğne aspirasyonbiyopsisi ile yapılan sitolojik incelemeye dayanarak patolojik makrometastaz bulunduğu farzedilen durum tanımlanmaktadır.

**Tablo-4. AJCC'nin meme kanseri için yayınladığı TNM sınıflamasının yedinci versiyonundaki patolojik\* N sınıflaması (10)**

| Bölgesel lenf nodları (N) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|---------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Patolojik (pN)            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| PNx                       | Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor (örneğin önceden çıkarılmış)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| pN0                       | Histolojik olarak lenf nodlarında metastaz yok ya da izole tümör hücresi (İTH) için ek tetkik yapılmadı<br>Not: İTH 0,2 mm'den büyük olmayan tek tümör hücreleri veya küçük hücre kümeleri olarak tanımlanmaktadır. Genellikle immünohistokimyasal (İHK) veya moleküler yöntemlerle tespit edilir, fakat H&E boyama ile de saptanabilir. İTH'nin olması malign aktivite olduğu anlamına gelmemektedir.                                                                                               |
| pN0 (i-)                  | Histolojik olarak lenf nodlarında metastaz yok, negatif İHK                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| pN0 (i+)                  | Bölgesel lenf nodlarında 0,2 mm'yi geçmeyen İHK veya H&E ile tespit edilmiş malign hücreler (İTH dahil)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| pN0 (mol-)                | Histolojik olarak lenf nodlarında metastaz yok, negatif moleküler tetkikler (RT-PCR)**                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| pN0 (mol+)                | Histolojik olarak lenf nodlarında metastaz yok, pozitif moleküler tetkikler (RT-PCR)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| pN1                       | Mikrometastaz, veya 1-3 aksiller lenf nodunda metastaz, ve/veya internal mammaryan lenf nodlarında klinik olarak tespit edilemeyen***, SLNB'de**** tespit edilen internal mammaryan lenf nodlarında metastaz                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| pN1mi                     | Mikrometastaz (> 0,2 mm ve/veya 200'den fazla hücre), fakat 2 mm'den büyük değil                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| pN1a                      | 1-3 aksiller lenf nodunda metastaz, en az bir tanesi 2 mm'den büyük                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| pN1b                      | İnternal mammaryan lenf nodlarında klinik olarak tespit edilemeyen Sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) ile saptanmış mikro veya makrometastaz                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| pN1c                      | 1-3 aksiller lenf nodunda metastaz ve internal mammaryan lenf nodlarında klinik olarak tespit edilemeyen fakat SLNB ile saptanan mikro veya makrometastaz                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| pN2                       | 4-9 aksiller lenf nodunda metastaz veya aksiller lenf nodlarında metastaz olmaksızın klinik olarak tespit edilen***** internal mammaryan lenf nodlarında metastaz                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| pN2a                      | 4-9 aksiller lenf nodunda metastaz (en az birinde 2 mm'den daha büyük tümör varlığı)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| pN2b                      | Aksiller lenf nodunda metastaz olmaksızın klinik olarak tespit edilen internal mammaryan lenf nodunda metastaz                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| pN3                       | 10 veya daha fazla aksiller lenf nodunda metastaz; veya infraklavikuler lenf nodunda metastaz (Düzy III); veya bir ya da daha fazla düzey I, II aksiller lenf nodu metastazı varlığında aynı taraf internal mammaryan lenf nodlarında klinik olarak tespit edilen metastaz; veya klinik olarak tespit edilemeyen, SLNB ile saptanan internal mammaryan lenf nodunda mikro veya makrometastaz ve 3'den fazla aksiller lenf nodunda metastaz; veya aynı taraf supraklavikuler lenf nodlarında metastaz |
| pN3a                      | 10 ya da daha fazla aksiller lenf nodu metastazı (en az birinde 2 mm'den daha büyük tümör depoziti); veya infraklavikuler lenf nodu metastazı (Düzy III)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| pN3b                      | Bir ya da daha fazla aksiller lenf nodu metastazı varlığında aynı taraf internal mammaryan lenf nodlarında klinik olarak tespit edilebilen lenf nodu metastazı; veya klinik olarak tespit edilmeyen SLNB ile saptanan internal mammaryan lenf nodlarında mikro veya makrometastaz ve 3'den fazla aksiller lenf nodunda metastaz                                                                                                                                                                      |
| pN3c                      | Aynı taraf supraklavikuler lenf nodlarında metastaz                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

\* Patolojik sınıflandırmanın temelinde sentinel lenf nodudiseksiyonu olsun veya olmasın aksiller lenf nodudiseksiyonu bulunmaktadır. Sınıflandırma aksiller lenf nodudiseksiyonu olmadan sadece sentinel lenf nodu biyopsisine dayanılarak yapıldı ise (sn) kısaltması kullanılır (örnek: pN0 (sn)).

\*\*RT-PCR: reversetranscriptase/polymerasechainreaction.

\*\*\*Klinik olarak tespit edilmeyen tanımı fizik muayene veya görüntüleme yöntemleri ile (lenfosintigrafi hariç) saptanamayan anlamında kullanılmıştır.

\*\*\*\*\* Klinik olarak tespit edilmiş dendiğinde, fizik muayene veya radyolojik olarak (lenfosintigrafi hariç) tespit edildiği ve yüksek malignite şüphesi veya ince iğne aspirasyon biyopsisi ile yapılan sitolojik incelemeye dayanarak patolojik makrometastaz bulunduğu farzedilen durum tanımlanmaktadır.

**Tablo-5. AJCC'nin meme kanseri için yayınladığı TNM sınıflamasının yedinci versiyonundaki M sınıflaması (10)**

---

**Uzak Metastaz (M)**

---

|      |                                                                                                                                                                                                   |
|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| M0   | Uzak metastaza ait klinik veya radyolojik bulgu yok                                                                                                                                               |
| cM0  | Uzak metastaza ait klinik veya radyolojik bulgu yok, fakat                                                                                                                                        |
| (i+) | metastaza ait semptom ve bulgusu olmayan hastada kanda, kemik iliğinde veya bölgesel olmayan lenf nodlarında 0,2 mm'den büyük olmayan moleküler veya mikroskopik olarak saptanmış tümör hücreleri |
| M1   | Klinik ve radyolojik olarak tespit edilen uzak metastaz ve/veya histolojik olarak 0,2 mm'den büyük uzak metastaz                                                                                  |

---

**Tablo-6. AJCC'nin meme kanseri için yayınladığı TNM sınıflamasının yedinci versiyonundaki TNM evre grupları (10)**

| Evre      | T              | N              | M       |
|-----------|----------------|----------------|---------|
| Evre 0    | Tis            | N0             | M0      |
| Evre IA   | T1*            | N0             | M0      |
| Evre IB   | T0             | N1mi           | M0      |
|           | T1*            | N1mi           | M0      |
| Evre IIA  | T0             | N1**           | M0      |
|           | T1*            | N1**           | M0      |
|           | T2             | N0             | M0      |
| Evre IIB  | T2             | N1             | M0      |
|           | T3             | N0             | M0      |
| Evre IIIA | T0             | N2             | M0      |
|           | T1*            | N2             | M0      |
|           | T2             | N2             | M0      |
|           | T3             | N1             | M0      |
|           | T3             | N2             | M0      |
| Evre IIIB | T4             | N0             | M0      |
|           | T4             | N1             | M0      |
|           | T4             | N2             | M0      |
| Evre IIIC | Herhangi bir T | N3             | M0      |
| Evre IV   | Herhangi bir T | Herhangi bir N | M<1/td> |

\* T1, T1mi'yide kapsar.

\*\* T0 ve T1 tümörler Evre IIA'dan sadece nodal mikrometastaz varlığı olması nedeni ile ayrılır ve Evre IB olarak sınıflandırılır.

- ☐ M0, M0(i+)'ide kapsar.
- ☐ pM0 doğru bir tanımlama değildir, M0 sadece klinik olarak tanımlanır.
- ☐ Eğer bir hasta neoadjuvan tedavi öncesi M1 ise Evre IV olarak sınıflandırılır. Tedavi sonrası tümör yanıtı olsa dahi hasta Evre IV olarak sınıflandırılmaya devam edilir.
- ☐ Neoadjuvan tedavi sonrası sınıflandırma yapılırken 'yc' veya 'yp' önekleri kullanılır. Neoadjuvan tedaviye tam patolojik cevap alınırsa hasta herhangi bir evre grubuna sokulmaz.

## **2.6.Meme Kanserinde Prognostik Faktörler**

Konvansiyonel prognostik faktörler; evre, aksiller lenf nodu durumu, tümör çapı, tümör tipi, histolojik grade, nükleer grade, lenfovaskülerinvazyon, karsinoma in situkomponentinin karakteri ve oranı, deri ve memebaşinvazyonudur.

Modern tedavide östrojen, progesteron reseptör durumu, onkoprotein ve tümör supresör genler, tümör angiogenezi, proteazlar, flowsitometri incelemeleri, proliferasyon indeksi gibi pek çok parametre prognostik ve prediktif olarak kullanılmaktadır (17).

### **2.6.1.Evre**

Meme kanserinin evrelendirilmesi, primer tümör (T), bölgesel lenf nodları (N) ve uzak metastazların (M) değerlendirilmesi temeline dayanır. Aksiller ve intramamarial lenf nodları dışındaki transpektoral, internalmammarial, supraklavikuler ve servikal lenf nodlarının tutulumu uzak metastaz olarak değerlendirilir.

Tümör, bölgesel lenf nodları ve uzak metastazların alt kategorilerin kombinasyonları ile I'denIV'e kadar evrelendirme yapılır.

### **2.6.2.Aksiller Lenf Nodu Tutulumu**

Aksiller lenf nodlarının durumu hastalıksız sağkalımı ve total sağkalımı gösteren en önemli prognostik faktördür. On yıllık sürede, nod negatif hastaların sadece %20-30'unda rekürrens gelişirken, bu oran aksillernodtutulumlu hastalarda %70'e ulaşmaktadır. Metastatik lenf nodu sayısı çok önemlidir. Dört ve dördün üzeri lenf nodu tutulumunda prognoz kötüdür. Metastatik lenf nod sayısı kadar, metastatik lezyonun çapı (mikrometastaz), lenf nodu çevresi yumuşak dokuya yayılım da prognozu olumsuz yönde etkileyen faktörlerdir(18).

Bazı görüşler mikrometastazların (2 mm'den küçük metastazlar) prognozu olumsuz yönde etkilemediği biçimindedir. Buna karşın, Friedman ve arkadaşları lenf nodlarında seri kesitlerle ortaya konan subkapsüler ve marjinalsinus yerleşimli tümör emboli varlığında uzak metastaz riskinin lenfatik tutulumu olmayan olgulara göre 1.7 kez arttığını saptamışlardır.

#### **Sentinel Lenf Nodu:**

Sentinel lenf nod biyopsisi, meme kanserinin evrelemesinde klinik olarak aksilla negatif küçük invaziv meme kanserli hastalarda, aksillerdisseksiyona alternatif olarak sunulmuştur. Aksiller durumu belirlemede spesifik ve sensitiftir.

Aksiller diseksiyon genellikle bir evreleme yöntemidir, ancak bazı hastalarda terapötik yarar da sağlayabilmektedir. Aksillerdiseksiyonsuzsentinel lenf nod biyopsisi tercih edilmektedir, çünkü aksiller diseksiyonun beraberinde getirdiği morbiditeyi azaltır. Bu yöntemde yanlış negatif oranı tek merkezli çalışmalarda % 0 olmakla birlikte, çok merkezli çalışmalarda %11.4'e (%0-28) ulaşmaktadır (19,20,21).

### **2.6.3.Ters Aksiller Haritalama(Aksiller Reverse Mapping, ARM)**

Ters aksiller haritalama (ARM), postoperatif lenfödem riskini azaltmak amacıyla ALND sırasında üst ekstremité lenfatiklerinin korunmasında bir yöntem olarak araştırılan deneysel bir tekniktir. Rutin aksiller diseksiyon esnasında pektoralis minorun lateralinde ve altında yer alan bütün lenf nodları latissimus dorsi kası kenarına kadar eksize edilmektedir. Koldan gelen ile memeden gelen lenf nodları tamamen ayrı olmasa da koldan gelen lenfatik kanalların bir kısmının bile korunabilmesi ile lenfödem azaltılabileceği son zamanlarda tartışılmaktadır. Üst iç ipsilateral kolda mavi boya enjekte edilir ve ALND sırasında mavi lenfatikler ve düğümler korunur. ALND sırasında görülen ARM lenf nodlarının yerini tariflemek için kol 90 derece abduksiyonda iken aksilla lateral torasik ven ve interkostobrakial sinirin oluşturduğu 4 bölgeye ayrılır. A bölgesi; lateral torasik venin çevresi, mediali ve interkostobrakial sinirin inferioru, B bölgesi; lateral torasik venin çevresi, mediali ve interkostobrakial sinirin süperioru, C bölgesi; lateral torasik venin laterali ve interkostobrakial sinirin inferioru, D bölgesi; lateral torasik venin laterali ve interkostobrakial sinirin süperiorudur(28)(şekil 2).23 hastadan oluşan 2 çalışmada ARM lenf nodlarının %14 ve %60 metastatik olduğu görülmüştür. Bu nedenle deneysel çalışmalar haricinde rutin kullanıma girmemiştir. Güvenilirliğini göstermek için ek çalışmalar yapılması gerekmektedir.

- 5- Düşük dereceli adeno-skumöz karsinom
- 6- Sekretuar karsinom
- 7- Tubulo-lobüler karsinom
- 8- Klasik lobüler karsinom
- 9- Medüller karsinom
- 10- İnvaziv papiller karsinom

#### **2.6.7. Tümör Derecesi (Grade):**

Günümüzde en çok kabul gören sistem, Elston tarafından modifiye edilmiş BloomRichardson sistemidir. Bu sistemde tümörde tübülformasyonu, nükleer özellikler ve mitoz sayısı ayrı ayrı değerlendirilerek skorlanır ve elde edilen sonuca göre tümörün histolojik diferansiasyonu I, II, III olarak değerlendirilir. Medüller karsinomlar hariç tüm invaziv meme karsinomlarında derecelendirme yapılabilir.

#### **2.6.8. Lenfovasküler İnvazyon**

Kan ve lenfatik damarların tümör hücrelerince invazyonu, prognoz açısından önemlidir. Bu bulgu, lenf nod metastaz varlığı ile kuvvetli birliktelik gösterir ve ayrıca lenf nod metastazı olmayan olgularda kötü prognoz belirtisi olarak kabul edilir. Dermal lenfatiklerde tümör hücre emboli varlığı, inflamatuvar meme karsinomunun patolojik göstergesidir (25).

#### **2.6.9. Hormon Reseptörler**

Günümüzde memenin invaziv bir karsinomuna ait biyopsi örneklerinde ER ve PR'nin varlığının araştırılması, meme kanserli hastaların tedavilerinin yönlendirilmesinde standart bir uygulama haline gelmiştir. Primer meme kanserlerinin ortalama % 55-65'i, metastazların ise %45-55'i ER pozitifdir. ER pozitif tümörlü kadınların %32-80'i hormonal tedaviye yanıt verirken, ER(-) tümörlü kadınlarda bu oran %8'dir (26).

Primer ve metastatik meme kanserlerinin ortalama %45-60'ı PR içerir. Bir tümörde ER ve PR'nin her ikisinin varlığı sadece ER (+) olan tümörlü hastalarda izlenen ortalama %52'lik hormonal tedavi yanıtını %75-80'e çıkarır (20).

### 2.6.10.Moleküler Prognostik Parametreler

Prognostik bir parametre olarak meme kanserinde hücre kinetik analizleri güvenilir, objektif ve aksiller lenf nodu durumundan bağımsızdır. Hücre kinetik özelliklerinde başlıca tümör hücrelerinde proliferatif oran ve DNA içerikleri saptanır (22,27).

**i)FlowSitometri:** Bu yöntemle S fazındaki hücrelerin saptanması yanı sıra tümör hücrelerinin DNA içeriği de belirlenebilir. Nod (-) ve nod (+) meme kanserli hastalarda mortalite ve rekürrens riskinde artma ile, S faz fraksiyonu arasında korelasyon vardır. Ancak rutin kullanm için standardizasyon ve kalite kontrolüne gereksinim vardır. Ayrıca östrojen ve progesteron reseptör varlığının düşük S faz fraksiyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

**ii) Ki-67:** G0 hariç tüm hücre siklusundanükleusta mevcut bir nükleer antijene karşı gelişen monoklonal antikordur. DNA içeriğine bakmaksızın herhangi bir siklus fazında bulunan tüm hücreler G0 fazına girebildiği için, Ki-67 fraksiyon tayinlerinin bir tümörün proliferatif hücre komponenti ile ilgili en anlamlı bilgileri verebileceği söylenebilir. Nod (-) meme kanserleri ortalama % 13, Ki-67 büyüme fraksiyonuna sahipken dörtten az nod (+) tümörlerde bu fraksiyon %20'dir. Ayrıca steroid hormon reseptör varlığı ile ters bir ilişki vardır.

**iii) DNA içeriği:** DNA ploidi analizleri, anormal DNA profili, anöploid tümörlerin belirlenmesini sağlar ve flowsitometrik analizle saptanabilir. DNA içeriğinin anormal derecesi DNA indeksi ile ifade edilir. Ancak DNA ploidisiprimer meme kanserli hastaların klinik gidişi ile korele değildir.

### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1.Hasta Seçimi

Çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi hastanesi Genel Cerrahi kliniğinde meme kanser tanısı ile mastektomi veya meme koruyucu cerrahi planlanan ve klinik olarak aksillası pozitif olduğu için rutin aksiller diseksiyon yapılan 81 hasta dâhil edildi. Aksillası klinik olarak negatif olduğu için sentinal lenf nodu biyopsisi yapılan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Neoadjuvan tedavi verilen hastalar çalışma dışında bırakıldı. Çalışma için aynı kurumdan 07.12.2016 tarih ve 2016-12/02 sayılı Etik Kurul onayı alındı. Tüm deneklere araştırmayla ilgili bilgi verildi, kişisel bilgilerinin saklı tutulacağı vurgulanarak onam formları imzalatıldı.

#### 3.2. İntraoperatif Teknik

Meme koruyucu cerrahi ve modifiye radikal mastektomi yapılacak hastalar da cilt insizyonuna başlamadan 3 dakika önce ipsilateral kol iç yüzüne intradermal olarak 3-5 cc isosulfan mavisi enjekte edildi(resim 1). Sonrasında hastaya rutin bütün hastalara uygulanan aksiller diseksiyon yapıldı. Aksiller diseksiyon sınırlarını süperiorda aksiller ven, medialde göğüs duvarı, süperomedialde klavipektoral ligaman, inferiorda latissimus dorsi kası ile serratus anterior kasının kesişim yeri ve lateralde latissimus dorsi kasının lateral distal kısmı oluşturmaktadır. Çalışmaya dâhil edilen hastalarda rutinde uygulanan ve yukarıda sınırları belirtilen şekilde aksiller diseksiyon yapıldı. Çalışma nedeniyle fazladan diseksiyon veya eksik diseksiyon kesinlikle yapılmadı. Level 2' de yoğun tutulum olması durumunda operatör tercihi ile veya level 3' te lenf nodu olması durumunda level 3 diseksiyon yapıldı. Aksiller diseksiyon tamamlanıp spesmen dışarı alındıktan sonra ters aksiller haritalama ile işaretlenen mavi boyalı lenf nodları spesmenlerden ayrılarak patolojiye ayrıca gönderildi(resim 2).

### **3.3.Patolojik İnceleme**

Rutin aksiller diseksiyon esnasında eksize edilen spesmen iki ayrı kapta patolojiye ulaştırıldı. Rutin olarak incelenen spesmende lenf nodları hemotoksilen-eozin boyası ile iki ayrı parça olarak değerlendirildi.

### **3.4.İstatistik ve Analiz**

Verilerin değerlendirilmesinde IBM SPSS Statistics 20.0 kullanıldı. Postoperatif patoloji sonucu çıktıktan sonra hastanın özellikleri (yaş, kilo, boy, VKİ, komorbid hastalık varlığı) ve tümörün özellikleri (İDK, ER, PR, CerbB2, Ki-67, Grade, Ekstrakapsüler invazyon, Lenfovasküler invazyon) kayıt altına alındı. Kategorik değişkenler ile ARM lenf nodlarının durumu arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi için Mantel-Haenszel ki-kare testi, sıralı değişkenlerle bu ilişkinin değerlendirilmesi için Pearson korelasyon testi kullanıldı.  $p<0.05$  değerleri anlamlı kabul edildi.

#### 4.BULGULAR

Çalışmamız, meme kanseri tanısı almış 81 hastada prospektif olarak yapıldı. Hastaların tamamı kadındır. Çalışmaya dâhil edilenlerin ortalama yaşı 53,2+/-12,2 (29-79) dur. 32 hasta (%40) 50 yaşın altında, 49 hasta (%60) ise 50 yaşın üzerindedir. Çalışmaya dâhil edilenlerin 53(%65) 'ünün VKİ 25 ve üzerinde, 28 (%35) 'inin ise 25'in altındadır. Hastaların 31(%38)'inin HT, DM, KAH, KOAH gibi en az bir komorbid hastalığı mevcuttur.

Hastaların 61 (%75)'inin tanısı trucut biyopsi ile, 18 (%22,5) 'inin tanısı eksizyonel biyopsi ile, 2 (%2,5) 'sinin tanısı ise insizyonel biyopsi ile konulmuştur. 72 (%89) hastaya mastektomi, 9 hastaya(%11) ise meme koruyucu cerrahi yapılmıştır. 55 hastaya (%68) level 1,2 aksiller diseksiyon uygulanırken, 26 hastaya (%32) level 2' de yoğun tutulum olması durumunda operatör tercihi ile veya level 3' te lenf nodu olması sebebi ile level 1,2,3 aksiller diseksiyon uygulanmıştır. Hastaların 49 (%60)' unda tümör üst dış kadranda, 11(%13,5)' inde üst iç kadranda, 9 (%11)' unda alt dış kadranda, 6 (%7)'sında alt iç kadranda ve 6 (%7)' sında santral alanda yerleşmiştir(Tablo-1).

**Tablo-1. Hastaların klinikopatolojik özellikleri-1**

| <b>Klinikopatolojik Özellikler</b> | <b>Sayı (Yüzde)</b> |
|------------------------------------|---------------------|
| YAŞ                                | ≤50                 |
|                                    | 32 (%40)            |
| VKİ                                | >50                 |
|                                    | 49 (%60)            |
| KOMORBİDİTE                        | ≤25                 |
|                                    | 28 (%35)            |
| TANI ŞEKLİ                         | >25                 |
|                                    | 53 (%65)            |
| CERRAHİ YÖNTEM                     | VAR                 |
|                                    | 31 (%38)            |
| AKSİLLER DİSEKSİYON                | YOK                 |
|                                    | 50 (%62)            |
| LOKALİZASYON                       | TRUCUT BX           |
|                                    | 61 (%75)            |
| AKSİLLER DİSEKSİYON                | EKSİZYONEL BX       |
|                                    | 18 (%22,5)          |
| LOKALİZASYON                       | İNSİZYONEL BX       |
|                                    | 2 (%2,5)            |
| AKSİLLER DİSEKSİYON                | MASTEKTOMİ          |
|                                    | 72 (%89)            |
| LOKALİZASYON                       | MKC                 |
|                                    | 9 (%11)             |
| AKSİLLER DİSEKSİYON                | LEVEL 1,2           |
|                                    | 55 (%68)            |
| LOKALİZASYON                       | LEVEL 1,2,3         |
|                                    | 26 (%32)            |
| AKSİLLER DİSEKSİYON                | ÜST DIŞ KADRAN      |
|                                    | 49 (%60)            |
| LOKALİZASYON                       | ÜST İÇ KADRAN       |
|                                    | 11 (%13,5)          |
| AKSİLLER DİSEKSİYON                | ALT DIŞ KADRAN      |
|                                    | 9 (%11)             |
| LOKALİZASYON                       | ALT İÇ KADRAN       |
|                                    | 6 (%7)              |
| AKSİLLER DİSEKSİYON                | SANTRAL             |
|                                    | 6 (%7)              |

Çalışmaya dâhil edilen hastaların tamamının patolojisi invaziv duktal karsinom idi. Ortalama tümör boyutu 3,8+/-2,2 (1,1-15) cm'dir. 40 hastada tümör boyutu 3 cm altında, 40 hastada ise 3 cm nin üzerindedir. 67 hastada (%83) tümör grade 3 idi. Hormon reseptör durumuna bakıldığında %66' sında ER pozitif ,%44' ünde PR pozitif, %26' sında cerbB2 pozitifdir. %20'sinde Ki67 %0-14arasında, %16' sında %15-30 arasındave %63' ünde %30'un üstündedir.52 hastada (%65) lenfovasküler invazyon(LVI) , 42 hastada ise (%52) ise ekstrakapsüler invazyon mevcuttur(Tablo-2).

**Tablo-2. Hastaların klinikopatolojik özellikleri-2**

| <b>Klinikopatolojik Özellikler</b> |       | <b>Sayı (Yüzde)</b> |
|------------------------------------|-------|---------------------|
| TÜMÖR BOYUTU                       | ≤3 cm | 40 (%50)            |
|                                    | >3 cm | 40 (%50)            |
| GRADE                              | 1-2   | 14 (%17)            |
|                                    | 3     | 67 (%83)            |
| ER                                 | +     | 53 (%66)            |
|                                    | -     | 27 (%34)            |
| PR                                 | +     | 35 (%44)            |
|                                    | -     | 45 (%56)            |
| cERBB2                             | +     | 21 (%26)            |
|                                    | -     | 59 (%74)            |
| Kİ 67                              | 0-14  | 16 (%20)            |
|                                    | 15-30 | 13 (%16)            |
|                                    | >30   | 51 (%63)            |
| LENFOVASKÜLER                      | VAR   | 52 (%65)            |
| İNVAZYON                           | YOK   | 25 (%31)            |
| EKSTRAKAPSÜLER                     | VAR   | 42 (%52)            |
| İNVAZYON                           | YOK   | 37 (%46)            |

Aksiller diseksiyon ile çıkarılan ortalama lenf nodu sayısı 23,1+/- 7,1 (9-42) dir. 51 hastada (%63) 20 den fazla lenf nodu çıkarılmıştır. Diseke edilen malign lenf nodlarının ortancası 14' tür. ARMLN lenf nodları sayısının ortancası 6, ortalama sayısı ise 2,7+/- 2,3(1-9) 'dir. 26 hastada (%32) ARMLN tespit edilemedi. ARMLN tespit edilen 55 hastanın (%68) 19 (%34) 'unda ARMLN malign, 36 (%66)' sında ise benigndir.

ARMLN ile hastaların klinikopatolojik özellikleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; yaş, VKİ, komorbid hastalık varlığı, tanı şekli, cerrahi yöntem, tümör lokalizasyonu açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Cerrah tercihi ile intraoperatif olarak aksiller yükün fazla olması nedeniyle level-1,2,3 aksiller diseksiyon yapılan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde ARMLN daha fazla malign olduğu tespit edilmiştir(Tablo-3).

**Tablo-3. ARMLN tutulumuna göre klinikopatolojik özelliklerin dağılımı-1**

| ÖZELLİK                |                   | ARMLN<br>BENİGN (%) | ARMLN<br>MALİGN (%) | p<br>DEĞERİ |
|------------------------|-------------------|---------------------|---------------------|-------------|
| YAŞ                    | ≤50               | 15 (%68 )           | 7 (%32)             | 0,93        |
|                        | >50               | 21 (%64)            | 12 (%36)            |             |
| VKİ                    | ≤25               | 15 (%68)            | 7 (%32)             | 0,30        |
|                        | >25               | 21 (%64)            | 12 (%36)            |             |
| KOMORBİDİTE            | YOK               | 26 (%68)            | 12 (%32)            | 0,11        |
|                        | VAR               | 10 (%58)            | 7 (%42)             |             |
| TANI ŞEKLİ             | TRUCUT BX         | 23 (%59)            | 16 (%41)            | 0,23        |
|                        | EKSİZYONEL<br>BX  | 11 (%78)            | 3 (%22)             |             |
|                        | İNSİZYONEL BX     | 2 (%100)            | 0                   |             |
| CERRAHİ YÖNTEM         | MASTEKTOMİ        | 33 (%66)            | 17 (%34)            | 0,68        |
|                        | MKC               | 3 (%60)             | 2 (%40)             |             |
| AKSİLLER<br>DİSEKSİYON | LEVEL 1,2         | 30 (%73)            | 11 (%27)            | 0,03        |
|                        | LEVEL 1,2,3       | 6 (%43)             | 8 (%57)             |             |
| LOKALİZASYON           | ÜST DIŞ<br>KADRAN | 24 (%68)            | 11 (%32)            | 0,38        |
|                        | ÜST İÇ KADRAN     | 2 (%33)             | 4 (%67)             |             |
|                        | ALT DIŞ<br>KADRAN | 5 (%71)             | 2 (%29)             |             |
|                        | ALT İÇ KADRAN     | 3 (%60)             | 2 (%40)             |             |
|                        | SANTRAL           | 2 (%100)            | 0                   |             |

ARMLN ile tümör özellikleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; tümör boyutu, grade, ER, PR, cERBB2, KI 67 arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır. Lenfovasküler invazyon olmayan 19 hastanın 2'sinde ARMLN malign olarak saptanırken, lenfovasküler invazyon olan 33 hastanın 15'inde ARMLN malign olarak saptanmıştır. Lenfovasküler invazyon ile ARMLN arasında ilişki olabileceği öngörülürken istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanamamıştır (p:0,07). Ekstrakapsüler invazyon ile ARMLN pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir(p:0,001)(Tablo-4).

**Tablo-4. ARMLN tutulumuna göre klinikopatolojik özelliklerin dağılımı-2**

| ÖZELLİK                            |       | ARMLN<br>BENİGN (%) | ARMLN<br>MALİGN (%) | p<br>DEĞERİ  |
|------------------------------------|-------|---------------------|---------------------|--------------|
| TÜMÖR BOYUTU                       | ≤3 cm | 21(%72)             | 8 (%28)             | 0,44         |
|                                    | >3 cm | 14 (%56)            | 11 (%44)            |              |
| GRADE                              | 1-2   | 6 (%75)             | 2 (%25)             | 0,60         |
|                                    | 3     | 30 (%64)            | 17 (%36)            |              |
| ER                                 | -     | 12 (%60)            | 8 (%40)             | 0,54         |
|                                    | +     | 24 (%68)            | 11 (%32)            |              |
| PR                                 | -     | 18 (%67)            | 9 (%33)             | 0,21         |
|                                    | +     | 18 (%64)            | 10 (%36)            |              |
| cERBB2                             | -     | 27 (%67)            | 13 (%33)            | 0,64         |
|                                    | +     | 9 (%60)             | 6 (%40)             |              |
| KI 67                              | 0-14  | 7 (%63)             | 4 (%37)             | 0,69         |
|                                    | 15-30 | 5 (%71)             | 2 (%29)             |              |
|                                    | >30   | 24 (%65)            | 13 (%35)            |              |
| LENFOVASKÜLER<br>İNVAZYON          | YOK   | 17 (%89)            | 2 (%11)             | 0,07         |
|                                    | VAR   | 18 (%54)            | 15 (%46)            |              |
| <b>EKSTRAKAPSÜLER<br/>İNVAZYON</b> | YOK   | 27 (%93)            | 2 (%7)              | <b>0,001</b> |
|                                    | VAR   | 8 (%33)             | 16 (%67)            |              |

ARMLN ile aksiller diseksiyon esnasında çıkarılan lenf nodlarının sayısı, boyutu arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; ALND ile 20' den az lenf nodu çıkarılan 14 hastanın 3'ünde malignite saptanırken, 20' den fazla lenf nodu çıkarılan 41 hastanın 16' sında ARMLN' da malignite saptanmıştır. ARMLN ile Aksiller diseksiyon ile çıkarılan lenf nodu sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişki olduğu saptanmıştır(p:0,004).

Çıkarılan ARMLN sayısı arttıkça ARMLN' nin meme lenfatikleri ile çakışma ihtimali dolayısıyla metastatik olma ihtimali artmaktadır. Tespit edilen ARMLN sayısı ile ARMLN malign olması arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişki saptanmıştır(p:0,001). Diseke edilen ARMLN boyutu ile o lenf nodunun malign olma ihtimali arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişki saptanmıştır(p:0,001)(Tablo-5).

**Tablo-5. ARMLN tutulumuna çıkarılan lenf nodlarının  
sayı ve boyuta göre dağılımı**

| ÖZELLİK                             |       | ARMLN<br>BENİGN (%) | ARMLN<br>MALİGN (%) | P<br>DEĞERİ  |
|-------------------------------------|-------|---------------------|---------------------|--------------|
| <b>ALND ÇIKARILAN<br/>LN SAYISI</b> | ≤20   | 11 (%78)            | 3 (%22)             | <b>0,004</b> |
|                                     | >20   | 25 (%61)            | 16 (%39)            |              |
| <b>ARMLN SAYISI</b>                 | ≤2    | 24 (%61)            | 15 (%39)            | <b>0,001</b> |
|                                     | >2    | 4 (%25)             | 12 (%75)            |              |
| <b>ARMLN BOYUTU</b>                 | ≤1 cm | 22 (%100)           | 0                   | <b>0,001</b> |
|                                     | >1 cm | 13 (%40)            | 19 (%60)            |              |

## 5.TARTIŞMA

İlk olarak 2007 yılında, üst ekstremité lenfatik drenajı ile meme lenfatik drenajını ayırıştırma yöntemi olarak ARM prosedürü tanımlanmıştır. ARM prosedürünün temeli üst ekstremité ile memenin kendi ayrı lenfatik drenaj yollarına sahip olduğu kavramına dayanmaktadır. Düşünüldüğü gibi tamamen ayrı lenfatik yollar olmadığı ve lenfatik yollar arasında kesişmeler olduğu da yapılan çalışmalarda gösterilmiştir(29).

Meme kanserli hastalarda ARM lenf nodlarının korunabilmesi ile ilgili farklı görüşler mevcuttur. Bedrosian ve arkadaşlarının yaptığı 30 hastadan oluşan bir çalışmada aksiller lenf nodu diseksiyonunda ARM lenf nodlarının ipsilateral koldan verilen mavi boya ile %50 oranında tespit edilebildiği bildirilmiştir. ARM lenf nodlarının tespit edilebildiği 15 hastanın 2 sinde(%13) ARM lenf nodları malign olduğu görülmüştür. Patolojik kanıtlanmış lenf nodu pozitif hastalarda tespit edilen ARM lenf nodlarının % 20 sinin malign olması nedeniyle ARM lenf nodlarının korunması onkolojik prensiplere göre uygun görülmemiştir(2). Nos ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ARM lenf nodlarının %14 ünün malign olduğu tespit edilmiş olup N3 hastalık ile ARM + olması arasında anlamlı ilişki bulunmuştur(30). Kong ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 129 hastanın 101 inde (%78) ARM lenf nodları tespit edilebilmiştir(31). Çalışmamıza dâhil edilen 81 hastanın 55' inde (%68) ARMLN tespit edilebilmiştir. ARMLN tespit edilebilen hastaların 19' unda (%34) ARMLN malign olduğu görülmüştür.

Kadavra çalışmaları üst ekstremité lenfatik incelemesinde aksillada bekçi lenf nodu olduğu gösterilmiştir. Bu durumda üst ekstremité bekçi lenf nodu meme lenfatikleri ile uyuşursa ARM tekniği ile lenf ödemin azaltılabileceği görüşü olası görünmemektedir(32). Boccardo ve arkadaşlarının ARM uygulanan hastalarda koldan gelen lenfatiklerin aksiller ven ile mikrocerrahi yöntemleri ile anatomoze edilebileceğini tariflemişlerdir. Bu yöntem ile kadavra çalışmaları tespit edilen üst ekstremité bekçi lenf nodu ile meme lenfatığının kesişmesi durumunda ARM tekniğine uygulanabilme fırsatı vererek kol lenfatiklerinin devamına imkân vermektedir. Mikrocerrahi yöntemi teorik olarak uygulanabilir görünmesine rağmen pratikte uygulanması zordur(33).

172 hastanın dâhil edildiği bir seride hastalara operasyon günü ipsilateral koldan radyoizotop verilmiş ve bu yöntemle hastaların tamamında ARM lenf nodları tespit edilebilmiştir. Tespit edilen ARM lenf nodları cerrahi sırasında palpe edilebilmiş, median boyutu 1,1 cm olarak tespit edilmiştir. Hastaların %92 sinde ikinci interkostobrakial sinirin süperioru ve lateral torasik venin laterali olan D bölgesinde ARM lenf nodları tespit edilmiştir. Radyoisotop yöntemi ile tespit edilebilen median ARM lenf nodu sayısı 4,8 dir. ALND sonrasında eksize edilen lenf nodlarının % 60 ının malign olduğu, ARM lenf nodlarının % 31,4 ünün malign olduğu tespit edilmiştir. Radyoisotop yönteminde mavi boyaya göre koldan gelen lenfatikler ile meme lenfatiklerinin ilişkisinin fazla olduğu gösterilmiştir (34-35). Bu ilişki nedeniyle ARM koruyucu selektif ALND onkolojik olarak güvenli görünmediği için ARM nin lokalizasyonuna göre tutulumuna bakılmış ve D bölgesindeki ARM lenf nodlarının % 9,4 ü malign olarak bulunmuştur. D bölgesinde tutulumun az olması nedeniyle D bölgesindeki lenf nodlarının korunabilmesi düşüncesine kanalize olunması gerektiği belirtilmiştir (36). Çalışmamızda tespit edilen ARMLN ortalama boyutu 1,13 cm olarak belirlenmiştir. Tespit edilen ARMLN boyutu arttıkça ARMLN malignite ihtimali artmaktadır. Tespit edilen ARMLN klinik olarak büyük görünümde ve ekstrakapsüler invazyon gibi maligniteyi telkin eden görünümü mevcut ise ARMLN malignite ihtimalinin yüksek olduğu gösterilmiş olup, bu hastalarda ARM tekniği ile lenf nodlarının korunmasının uygun olmadığı gösterilmiştir.

İkea ve arkadaşları indosiyanin yeşili kullanarak ARM lenf nodlarının % 88 ini tespit edebilmişlerdir. Bu hastaların %69 unda ARM lenf nodları D bölgesinde ve % 24 ü malign olarak bulunmuştur(37). ARM lenf nodları mavi boya ile daha düşük oranlarda tespit edilebilmektedir(%50-88)(38-39). Aksiller diseksiyon yapılan 172 hastanın üçte ikisi N1' dir ve N1 hastalarda ARM lenf nodlarının metastatik olma ihtimali N2-3 e göre daha az olarak bulunmuştur(40). Aksillanın durumu USG, CT, MR veya PET ile değerlendirilmiş ve N3 hastalar ve 4 ten fazla şüpheli lenf nodu olan N2 hastalar çalışma dışında bırakılmış. N0 olduğu için SLNBX çalışılan ve sonucu malign olduğu için ALND yapılan hastalarda D bölgesinde ARM lenf nodlarının % 6 sı malign olarak bulunmuştur. Teorik olarak bu hasta grubunda da ARM koruyucu ALND yapılabileceği belirtilmiştir. Primer olarak ALND yapılan 71 hastada D bölgesindeki ARM lenf nodlarının da % 6 sı malign olarak tespit edilmiş ve bu durum preoperatif aksiller görüntülemenin yapılarak hasta seçiminin titizlikle yapılmasına bağlanmıştır. ARM koruyucu selektif ALND yapılacak hastalarda ayrıntılı aksiller görüntüleme yapılarak uygun hastaların seçilmesinin önemi belirtilmiştir(41).

Çalışmamızda ARMLN malignite durumuna bakıldığında aksiler yükü fazla olan; intraoperatif olarak level-1,2,3 diseksiyon yapılan, ALND ile 20' den fazla lenf nodu diseke edilen, ekstrakapsüler invazyonu bulunan, 1 cm' den büyük ARMLN tespit edilen hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde malignite ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Aksiller yük arttıkça ARMLN' nin malignite ihtimalinin arttığı ve korunmasının güvensiz olduğu gösterilmiştir.

İkeda ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ARM lenf nodları ikinci interkostobrakial sinir ile aksiller ven arasında bulunmuştur. Çıkarılan ortalama ARM lenf nodu sayısı 2,5 tur. Klinik pozitif olduğu için doğrudan ALND yapılan hastalarda ARM lenf nodları % 24 malign iken SLNB sonrası ALND yapılan hastalarda ARM lenf nodlarının % 3 ü malign olarak belirlenmiştir. Klinik olarak aksillası pozitif olduğu için doğrudan ALND yapılan grupta, SLNB sonrası ALND yapılan gruba göre ARM lenf nodları anlamlı düzeyde ( $p=0,035$ ) daha fazla malign bulunmuştur(42). Çalışmamızda tespit edilen ortalama ARMLN sayısı  $2,7\pm 2,3$  tür. Tespit edilen ARMLN sayısı arttıkça ARMLN malignite ihtimali artmaktadır.

Beek ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada mavi boya ve ya floresan kullanılarak % 90 oranında ARM lenf nodlarının tespit edilebildiği bildirilmiştir. Klinik olarak nod negatif olduğu için SLNB çalışılarak malign olması nedeniyle ALND yapılan hasta grubunda ARM lenf nodlarının korunmasının onkolojik açıdan güvenli olduğu bildirilmiştir(43).

Jyothsna ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada erken evre meme kanseri olan ve ALND yapılan hastalar iki ayrı gruba ayrılmıştır. ARM lenf nodlarının tespit edilebilmesi için bir grupta indosiyanin yeşili diğer grupta ise metilen mavisi kullanılmıştır. Enjeksiyon doğru lokalizasyona yapıldıktan sonra iki grup arasında ARM lenf nodlarının tespit edilebilmesi açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Erken evre meme kanseri olgularında ARM yöntemi güvenilirdir ve uygulanabilir(44-45).

Çalışmamızda klinik olarak aksillası pozitif olduğu için doğrudan aksiller diseksiyon yapılan 81 hastanın 55'inde ARMLN tespit edilebilmiş ve 19' unda (%34) ARMLN malign olduğu görülmüştür. Bu durum literatürdeki çalışmalar ile korele görünümde. Çalışmamıza dâhil edilen klinik olarak aksillası pozitif olduğu için doğrudan ALND yapılan hastalarda, literatürde bildirilen ve SLNB malign olduğu için ALND uygulanan hastalara göre ARMLN malignite yüzdesinin daha fazla olduğu görülmüştür. Bu durumun muhtemel sebebi; SLNB

yapılan hastaların baştan klinik olarak yüksek aksiller metastaz yüküne sahip olmaması olarak açıklanabilir. Aksiller yükün fazla olabileceği; level 1,2,3 diseksiyon yapılan hastalar, ALND sonrasında çok fazla lenf nodu diseke edilen hastalar, tespit edilen ARMLN' larının büyük ve şüpheli görüldüğü durumlarda ARM tekniği ile ARMLN' larını korumanın güvenilir olmadığı savunulabilir.

## **Sonuç**

Aksillaya yapılan herhangi bir müdahale üst ekstremitede lenf ödem ile sonuçlanabilir. Üst ekstremitte lenfatikleri ile memenin lenfatikleri arasındaki kesişme lenf ödemin sebebidir. ARM, meme kanserli hastalarda lenf ödemi azaltabilen ve uygun hasta grubunda onkolojik güvenilirliği koruyabilen bir tekniktir. Aksiller yükün az olduğu düşünülen erken evre meme kanseri olgularında güvenle uygulanabileceği gösterilmiştir. ARM tekniğinin potansiyel yararını ve raporlanan protokollerin güvenilirliğini doğrulamak için prospektif kontrollü randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 6.KAYNAKLAR

- 1) Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med.*2003; 349: 546-553.
- 2) Isabelle Bedrosian MD, Gildy V. Babiera MD,Elizabeth A. Mittendorf MD,Henry M. Kuerer MD, PhD,Laura Pantoja RN,Kelly K. Hunt MD,Savitri Krishnamurthy MD,Funda Meric-Bernstam MD et al. A phase I study to assess the feasibility and oncologic safety of axillary reverse mapping in breast cancer patients. *American Cancer Society* 1 June 2010 Volume 116, Issue 11Pages 2505–2727
- 3) Noguchi M, Miwa K, Michigishi T, Yokoyama K, Nishijima H,Takanaka T, et al. The role of axillary lymph node dissection in breast cancer management. *Breast Cancer.* 1997;4(3):143–53.
- 4) Martinus A. Beek, Paul D. Gobardhan, Ernst J. P. Schoenmaeckers, Elisabeth G. Klompenhouwer, Harm J. T. Rutten, Adri C. Voogd, Ernest J. T. Luiten et al. Axillary reverse mapping in axillary surgery for breast cancer: an update of the current status. *Breast Cancer Res Treat* July 2016 DOI 10.1007/s10549-016-3920-y
- 5) C. Tausch , A. Baege, D. Dietrich, I. Vergin, H. Heuer, R. Haldemann Heusler, C. Rageth et al. Can axillary reverse mapping avoid lymphedema in node positive breast cancer patients? *European Journal of Surgical Oncology*, August 2013 Volume 39, Issue 8, Pages 880–886
- 6) Hultborn KA, Larsen KG, Ragnhult 1. The lymph drainage from the breast to axillary and parasternal lymph nodes studied with the aid of colloidal Au 198. *Acta Radiol.* 1955; 43: 52.
- 7) Rouviere H. *Anatomic des lymphatiques de l'homme.* Paris: Mason, 1932: 16-22.
- 8) Spratt JS, Tabin GR. Gross anatomy of the breast. In: Donegan WL, Spratt JS, eds. *Cancer of the breast*, 4th edition. Philadelphia. London: W.B.Saunders, 1995: 22-42.
- 9) Brady LW, Heilmann HP, Molls M, Neider C. *Radiation Oncology-An Evidence Based Approach*, 2008, Chapter 9, Breast cancer, page:109-127.
- 10) Brady LW, Heilmann HP, Molls M, Neider C. *Decision Making in Radiation Oncology* 1st edition:Springer; 2010: 208-209.
- 11) Gage I, Recht A, Gelman R. Long-term outcome following breast conserving surgery and radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Bio Phys* 1995; 33: 245-251.

- 12) Tsikitis VL, Chung MA. Biology of ductal carcinoma in situ –classification based on biologic potential. Am J Clin Oncol. 2006; 29: 305-10.
- 13) Bijker N, Meijnen P, Peterse JL, Bogaerts J, Van Hoorebeeck I, Julien JP et al. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma-in-situ: ten-year results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized phase III trial 10853--a study by the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. J Clin Oncol 2006; 24: 3381-7.
- 14) David E.Wazer, Douglas W.Arthur . Principles and Practice of Radiation Oncology. 5. baskı. Lippincott Williams and Wilkins Chapter 52.1162-1174, 2008.
- 15) Fisher ER, Land SR, Saad RS. Pathologic variables predictive of breast events in patients with ductal carcinoma in situ. Am J Clin Pathol. 2007; 128: 86-91.
- 16) Haffty BG., Buchholz TA., Perez CA. Principles and Practice of Radiation Oncology. 5. baskı. Lippincott Williams and Wilkins Chapter 53.1175- 1291,2008.
- 17) Muresan Z, Voculetz N; Estradiol and progesteron receptors in human breast cancer.Neoplasma 1985; 32(2): 217-224.
- 18) Ulusal Meme Hastalıkları Kongresi (5-9 EYLÜL2007) Ankara, Güler G.
- 19) Kuzey GM, Meme k\_s\_m 22: Temel Patoloji, Canda T,Erhan Y, ed.Kuzey GM,GÜNEŞ Kitabevi,2007; 705-744 tavassoli
- 20) Barth Rj , Danforth Dn, Vevzon DI Et Al, Level of Axillary İnvolvement of Lymph Node Metastases from Breast Carcinoma is not an independent predictor of survival. Arch surg 1991;126:574-577. 13.
- 21) Albertini JJ,Lyman GH. COX C,et al: Lymphatic mapping and sentinel node biopsy inthe patient with breast cancer. Jama 1996; 1818-1822,27618.
- 22) Hossfeld D.K., Sherman C.D., Klinik Onkoloji , Ulualararası Kanserle Savaş Birliği-5, Ed. Kars A, Sarıalioğlu F, Fırat D., Ankara,Başbakanlık Basım Evi, 1992, s:236.
- 23) Varan A.,“Meme Kanserinde Tarama Yöntemleri ve Erken Tanı” Türk KanserHaberleri, 125,Ankara, 1999.
- 24) Barclay V., “Kanser Hemşireliğinde Temel Kavramlar” Ed:Platin N., UICC, Ankara 1987, s:78
- 25) Stilman M.J., “Women’s Health Beliefs about Breast Cancer and Breast self-Examination”, Nursing Research March-April, 26 (2), 1977, s:121-127.
- 26) Ulusal Meme Hastalıkları Kongresi (5-9 EYLÜL2007) Ankara, Güler G.
- 27) Muresan Z, Voculetz N; Estradiol and progesteron receptors in human breast cancer. Neoplasma 1985; 32(2): 217-224.

- 28) Nos C, et al. Upper outer boundaries of the axillary dissection. Result of the SENTIBRAS protocol: Multicentric protocol using axillary reverse mapping in breast cancer patients requiring axillary dissection, *Eur J Surg Oncol*(2016),  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2016.07138>
- 29) Nos C, Lesieur B, Clough KB, Lecuru F. Blue dye injection in the arm in order to conserve the lymphatic drainage of the arm in breast cancer patients requiring an axillary dissection. *Ann Surg Oncol* (2007) 14(9):2490–2496. doi:10.1245/s10434-0079450-4
- 30) Nos C, Kaufmann G, Clough KB, et al. Combined axillary reverse mapping (ARM) technique for breast cancer patients requiring axillary dissection. *Ann Surg Oncol*.2008; 15: 2550-2555.
- 31) Kang S-H, Choi J-E, Jeon Y-S, et al. Preservation of lymphatic drainage from arm in breast cancer surgery: is it safe? Presented at the San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, Texas, December 10-14, 2008
- 32) Suami H, Taylor GI, Pan WR. The lymphatic territories of the upper limb: anatomical study and clinical implications. *Plast Reconstr Surg*.2007; 119: 1813-1822
- 33) Boccardo F, Casabona F, De Cian F, et al. Lymphedema microsurgical preventive healing approach: a new technique for primary prevention of arm lymphedema after mastectomy. *Ann Surg Oncol*.2009; 16: 703-708.
- 34) Boneti C, Korourian S, Diaz Z, et al. Scientific Impact Award: axillary reverse mapping(ARM) to identify and protect lymphatics draining the arm during axillary lymphadenectomy. *Am J Surg* 2009 Oct; 198(4):482-7
- 35) Ochoa D, Korourian S, Boneti C, et al. Axillary reverse mapping: five-year experience. *Surgery* 2014 Nov;156(5):1261-8
- 36) Han JW, Seo YJ, Choi JE, et al. The efficacy of arm node node preserving surgery using axillary reverse mapping for preventing lymphedema in patients with breast cancer. *J Breast Cancer* 2012 Mar;15(1):91-7
- 37) Ikeda K, Ogawa Y, Komatsu H, et al. Evaluation of the metastatic status of lymph nodes identified using axillary reverse mapping in breast cancer patients. *World J Surg Oncol* 2012 Nov 1;10:233.
- 38) Vinh-Hung V, Verkooijen HM, Fioretta G, et al. Lymph node ratio as an alternative to pN staging in node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2009 Mar;27(7):1062-8
- 39) Nos C, KAufmann G, Clough KB, et al. Blue dye injection in the arm in order to conserve the lymphatic drainage of the arm in breast cancer patients requiring an axillary dissection. A pilot study. *Ann Surg Oncol* 2007 Sep;14(9):2490-6.

- 40) Ponzzone R, Cont NT, Maggiorotto F, et al. Extensive nodal disease may impair axillary reverse mapping in patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 2009 Nov 20;27(33):5547-51
- 41) Nos C, et al. Upper outer boundaries of the axillary dissection. Result of the SENTIBRAS protocol: Multicentric protocol using axillary reverse mapping in breast cancer patients requiring axillary dissection. *Eur J Surg Oncol* (2016),  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2016.07.138>
- 42) Ikeda et al. Evaluation of the metastatic status of lymph nodes identified using axillary reverse mapping in breast cancer patients. *World Journal of Surgical Oncology* 2012, 10:233
- 43) Beek MA, et al. Axillary reverse mapping in axillary surgery for breast cancer: an update of the current status. *Breast Cancer Res Treat* (2016) DOI 10.1007/s10549-016-3920-y
- 44) Jyothsna M, Wankhar Syrpailyne, Ramakant Pooja. To Assess The Feasibility And Oncological Safety Of Axillary Reverse Mapping In Early Breast Cancer, Using Premixed Autologous Serum And Indocyanine Green Dye Fluorescence Technique And An In-House Near-Infrared Fluorescence Imaging System And Methylene. *Journal of Cancer Research & Therapeutics*. 2017 Supplement, Vol. 13, pS344-S345.
- 45) Rubio I.T., Luiten E.J.T., Suzanne Klimberg V. Axillary Reverse Mapping: ARM. *Breast Cancer Management for Surgeons* 2018; pp 303-312.