



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, BAKIRKÖY

DR. SADİ KONUK SAğLIK UYGULAMA VE

ARAşTIRMA MERKEZİ

GENEL CERRAHİ KLİNİğİ

NEOADJUVAN KEMOTERAPİ SONRASI MEME

KANSERLİ NOD POZİTİF HASTALARDA AKSİLLER

DİSEKSİYON GEREKLİ Mİ?

Dr. Can Ertuğ ayırıcı

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2024



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, BAKIRKÖY
DR. SADİ KONUK SAğLIK UYGULAMA VE
ARAşTIRMA MERKEZİ

GENEL CERRAHİ KLİNİğİ

NEOADJUVAN KEMOTERAPİ SONRASI MEME
KANSERLİ NOD POZİTİF HASTALARDA AKSİLLER
DİSEKSİYON GEREKLİ Mİ?

Dr. Can Ertuğ ayırıcı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Sina Ferahman
(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2024

TEŞEKKÜR

Öncelikle, her zaman yol gösterici olan klinik şeflerim Prof. Dr. Mehmet Karabulut ve Doç. Dr. Alpen Yahya Gümüšoğlu'na en içten teşekkürlerimi sunuyorum. Ayrıca, tez danışmanım Doç. Dr. Sina Ferahman'a, bilgisi ve tecrübesiyle bu çalışmanın her aşamasında yanımda olduğu için minnettarım.

Bu süreçte bana destek olan diğer değerli hocalarım Prof. Dr. Gökhan Tolga Adaş, Prof. Dr. Ali Kocataş, Prof. Dr. Cevher Akarsu, Prof. Dr. Ahmet Cem Dural, Prof. Dr. Nuri Alper Şahbaz, Dr. Deniz Güzey, Doç. Dr. Murat Çikot, Doç. Dr. Hüsnü Aydın, Dr. Cengizhan Şan Özdemir, Dr. Arif Karakaya, Doç. Dr. Turgut Dönmez, Doç. Dr. Ahmet Sürek, Doç. Dr. Mahmut Said Değerli, Dr. Ezgi Değerli, Dr. Hamid Ahmet Kabuli, Doç. Dr. Osman Köneş, Doç. Dr. Hakan Seyit, Doç. Dr. Eyüp Gemici, Doç. Dr. Ozan Akıncı, Doç. Dr. Sinan Binboğa, Dr. Sezer Bulut, Dr. Nurettin Şahin, Dr. Ferman Tevfik Özyalvaç, Dr. Müge Yurdacan Şahin ve Dr. Burak Altunpak'a teşekkür ederim.

Tüm asistan arkadaşlarım ve kıdemlilerime, birlikte çalıştığımız her an için ve bana verdikleri destekten dolayı teşekkür ediyorum.

Bu yolculukta en büyük desteği ve sabrı gösteren aileme sonsuz teşekkürler. Özellikle, babam Erdal Çayırıcı ve annem Tülin Çayırıcı'ya, beni her zaman cesaretlendirdikleri ve destekledikleri için minnettarım. Sevgili eşim Aybüke Çalışkan Çayırıcı'ya, bu süreçte hep yanımda olduğu için ve iki yaşındaki kızım İlda Çayırıcı'ya, bana her daim neşe kaynağı olduğu için özel teşekkürlerimi sunuyorum. Ailem, bana güç ve ilham kaynağı oldu; onların desteği olmadan bu çalışmayı tamamlamam mümkün olmazdı.

Herkes, katkıları ve destekleri için teşekkür ederim.

Dr. Can Ertuğ ÇAYIRCI

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR.....	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT.....	xi
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	4
1. MEME KANSERİ TARİHÇESİ	4
2. EMBRİYOLOJİ.....	6
İlk Gelişim Aşamaları	6
Genetik ve Moleküler Düzenlemeler	8
Erişkinlik ve Hormonal Etkiler	9
3. ANATOMİ	9
Şekil ve Boyut	9
Yüzeyel Özellikler	9
İç yapı	10
Fasya	11
Meme Mikrostrüktürü	11
İnervasyon.....	12
Meme Vasküler Yapısı	13
Arteriyel Kan Dolaşımı.....	14
Venöz Drenaj ve Metastaz	14
Lenfatik Drenaj.....	15
Ana Lenfatik Drenaj Yolları.....	16

Aksesuar Lenfatik Drenaj Yolları	16
Lenf Düğümü Seviyeleri ve Meme Kanseri.....	17
Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi (SLNB) ve Meme Kanseri	19
Lenfatik Drenajın Patolojik Durumları.....	19
Diğer Lenfatik Yapılar ve Drenaj Yolları.....	19
4. MEME KANSERİ	20
Epidemiyoloji.....	20
Risk Faktörleri.....	20
Genetik ve Ailevi Faktörler.....	21
Hormonal Faktörler.....	21
Üreme ve Emzirme Öyküsü.....	21
Yaşam Tarzı Faktörleri.....	22
Çevresel Maruziyetler	22
Patofizyoloji.....	22
Hormonların Rolü.....	23
Genetik Faktörler	23
Epigenetik Değişiklikler	24
5. MEME KANSERİ EVRELEME VE SINIFLANDIRMA.....	24
TNM Evreleme Sistemi.....	24
T Kategorisi (Tümör Boyutu):	24
M Kategorisi (Metastaz Durumu):.....	25
N Kategorisindeki Farklılıklar.....	25
Klinik N Kategorileri.....	25
Patolojik N Kategorileri	26
Klinik ve Patolojik N Evrelemesinin Önemi	26
Meme Kanseri Evreleri.....	27

Biyolojik Tipler ve Reseptör Durumu	27
Evrelemeye Göre Prognoz:	29
6. MEME KANSERİNDE AKSİLLA	29
Lenfatik Haritalama ve Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi	29
Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi.....	30
Aksiller Lenf Nodu Diseksiyonu ve Önemi	30
Aksiller Lenf Nodu Diseksiyonunun Komplikasyonları	30
Lenfödem ve Yaşam Kalitesi.....	31
Sentinel Lenf Nodu Biyopsisinin Avantajları	32
Hedefe Yönelik Aksiller Diseksiyon (TAD) ve Neoadjuvan Hastalar	32
TAD Prosedürünün Uygulanması	33
TAD'in Avantajları.....	33
7. MEME KANSERİNDE NEOADJUVAN KEMOTERAPİ	34
8. AKSİLLER RADYOTERAPİ	39
Aksiller Radyoterapinin Rolü ve İlgili Çalışmalar	40
SLNB/ALND Patoloji Sonuçlarının Postoperatif Radyoterapiye Etkisi	42
9. NEOADJUVAN KEMOTERAPİ SONRASI ALND	42
GEREÇ VE YÖNTEM	47
Çalışma Tasarımı ve Hasta Seçimi	47
Dahil Edilme ve Hariç Tutulma Kriterleri.....	48
Etik Onay ve Hasta Onamı.....	48
Veri Toplama ve Değerlendirilen Değişkenler.....	49
Patoloji Bulguları:	50
Cerrahi ve Tedavi Protokolleri.....	50
Neoadjuvan Tedavi Protokolleri.....	51
Tanımlar	51

Analizlerin Amacı ve Yöntemi	52
N Evresi Progresyonunun Öngörülmesi:	52
ALND ile Ek Metastatik Lenf Nodlarının Değerlendirilmesi:	52
Görüntüleme Bulguları ile Patolojik Sonuçların Karşılaştırılması:	53
Sağkalım ve Ölüm Analizleri:	53
İstatistiksel Analiz.....	53
BULGULAR.....	55
TARTIŞMA.....	71
SONUÇ.....	80
KAYNAKLAR.....	82

KISALTMALAR

AD+: Aksiller Diseksiyon (+) (Metot kısmında açıklanmış hasta gurubu)

ALND: Aksiller Lenf Nodü Diseksiyonu

ASA: American Society of Anesthesiologists

CCI: Charlson Comorbidity Index (Charlson Komorbidite İndeksi)

ER: Östrojen Reseptörü

HRT: Hormone Replacement Therapy (Hormon Replasman Tedavisi)

IDC: Invasive Ductal Carcinoma (İnvaziv Duktal Karsinom)

ILC: Invasive Lobular Carcinoma (İnvaziv Lobüler Karsinom)

LVI: Lenfovasküler İnfiltrasyon

LR: Likelihood ratio (Olabilirlik Oranı) (+/-)

MR: Manyetik Rezonans

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

NAKT: Neoadjuvan Kemoterapi

NPV: Negative Predictive Value (Negatif Prediktif Değer)

PET: Pozitron Emisyon Tomografisi

PPV: Pozitive Predictive Value (Pozitif Prediktif Değer)

PR: Progesteron Reseptörü

RCB: Rezidüel Kanser Yüğü

RNI: Regional Nodal Irradiation (Bölgesel Nodal Işınlama)

SLN: Sentinel Lenf Nodu

SLNB: Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi

TAD: Hedefe Yönelik Diseksiyon (Targeted Axillary Dissection)

USG: Ultrasonografi

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

MKC: Meme Koruyucu Cerrahi

YN: Yanlış Negatif

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1: Meme Kanseri Cerrahisi İçin 19. Yüzyılda Yapılmış Klinik Çalışmalar	6
Tablo 2: TNM Sınıflamasına Göre Meme Kanseri Evreleri	27
Tablo 3: Meme Kanserinin Biyolojik Alt Tipleri	28
Tablo 4: 8. sürüm AJCC TNM Evreleme Sistemi	29
Tablo 5. Bireylerin Demografik ve Klinik Özellikleri	55
Tablo 6. N evresi atlaması Durumuna Göre Parametrelerin Karşılaştırılması	56
Tablo 7. AD+ Durumuna Göre Parametrelerin Karşılaştırılması	59
Tablo 8. Nükse Kadar Geçen Süre, Toplam Takip Süresi, Metastaz Dağılımları.....	62
Tablo 9. Ölüm Durumuna Göre Parametrelerin Karşılaştırılması	63
Tablo 10. Ölüm Durumuna Göre Parametrelerin Karşılaştırılması (Tüm hastalar)	65
Tablo 11. Tam Yanıt Durumuna Göre Parametrelerin Karşılaştırılması (Tüm hastalar)	67
Tablo 12. N evresi ve Görüntülemeye N Evresine Göre İkili Atama Tablosu.....	69
Tablo 13. N evresi ve Görüntüleme Durumuna Göre Analiz Sonuçları.....	69
Tablo 14. N evresi ve Görüntülemeye N Evresine Göre İkili Atama Tablosu (SLNB+AK).....	70
Tablo 15. N evresi ve Görüntüleme Durumuna Göre Analiz Sonuçları (SLNB+AK).....	70

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa numarası

Şekil 1: Hipokrat büstü	4
Şekil 2: William Stewart Halsted, 1894 yayınından cerrahi çizimler	5
Şekil 3: Meme çizgisi	7
Şekil 4: Memenin arterial dolaşımı	13
Şekil 5: Memenin lenfatik drenajı	17
Şekil 6: Aksiller lenf nodu istasyonları	18
Şekil 7: Çalışma popülasyonu	47

NEOADJUVAN KEMOTERAPİ SONRASI MEME KANSERLİ NOD POZİTİF HASTALARDA AKSİLLER DİSEKSİYON GEREKLİ Mİ?

ÖZET

Amaç: Neoadjuvan kemoterapi (NAKT) sonrası sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) pozitif meme kanseri hastalarında aksiller lenf nodu diseksiyonunun (ALND) gerekliliği belirsizliğini korumaktadır. Bu çalışmanın amacı, preoperatif görüntüleme, demografik veriler ve kapsamlı patolojik özellikler incelenerek ALND ihtiyacını öngörmeye çalışmak ve NAKT sonrası SLNB pozitif gelen hastalarda ALND'den kaçınılabilecek durumları ortaya koymaktır.

Gereç ve Yöntem: 2017-2024 yılları arasında meme kanseri nedeni ile opere olmuş 2784 hastadan NAKT almış ve cerrahi uygulanan 604 meme kanseri hastası retrospektif olarak değerlendirildi. SLNB'si pozitif saptanarak ALND yapılan 62 hasta çalışmaya dahil edildi. Hasta özellikleri, preoperatif görüntüleme verileri ve tümörün kapsamlı patolojik bulguları analiz edildi.

Bulgular: Preoperatif görüntülemenin aksiller metastazı saptamadaki duyarlılığı düşük ve negatif prediktif değeri (NPV) %15,84 olarak saptandı. SLNB'de pozitif nod saptanan hastalarda ALND sonrası N evresinde progresyon oranı %21 olarak saptandı. Preoperatif görüntülemedeki tümör boyutunda artış, hastalarda N evresinde yükselme riski açısından istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,03$). SLNB'de metastatik lenf nodu sayısı ile N evresi progresyonu arasında pozitif bir korelasyon izlendi ($p<0,05$). Buna karşılık, tümör boyutu 3 cm altında olan 18 hastadan yalnızca biri ve SLNB esnasında en az üç lenf nodu çıkartılan ve yalnızca bir pozitif SLN saptanan 13 hastadan hiçbirinde ALND sonrası patolojik N evresinde ilerleme izlenmedi.

Sonuç: NAKT sonrası SLNB pozitif hastalarda preoperatif görüntüleme yöntemleri düşük NPV nedeni ile ALND'den kaçınmayı sağlayacak düzeyde değildir. Ancak bulgularımız özellikle tümör boyutu 3cm'den küçük ve SLND ile en az üç nod çıkartılan ve tek pozitif SLN'li hastalarda ALND'den kaçınılabileceğini göstermektedir. Eş zamanlı olarak çalışmamız çeşitli tümör özelliklerinin ALND atlanacak hasta seçiminde kullanılabileceği yönünde bulgular üretmiştir. Buna karşın

tümör boyutu >3 cm veya birden çok pozitif SLN içeren hastalarda ALND'nin yapılması daha güvenli görünmektedir. Bu bulgular, gelecekte yapılacak daha geniş prospektif çalışmalarla hasta seçimini netleştirerek gereksiz cerrahileri azaltabilir, morbiditeyi düşürebilir ve hasta konforunu artırabilir.

Anahtar Kelimeler: Aksilla, Lenf Nodu Diseksiyonu, Meme Neoplazmları, Neoadjuvan Tedavi, Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi



IS AXILLARY DISSECTION NECESSARY IN NODE-POSITIVE BREAST CANCER PATIENTS AFTER NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY?

ABSTRACT

Aim: The necessity of axillary lymph node dissection (ALND) in breast cancer patients with a positive sentinel lymph node biopsy (SLNB) after neoadjuvant chemotherapy (NACT) remains unclear. This study aims to predict the need for ALND by examining preoperative imaging, demographic data, and comprehensive pathological characteristics, and to identify cases in which ALND may be avoided in SLNB-positive patients after NACT.

Materials and Methods: Among 2784 patients who underwent surgery for breast cancer between 2017 and 2024, 604 patients who received NACT and underwent surgery were retrospectively evaluated. 62 patients with a positive SLNB who underwent ALND were included. Patient characteristics, preoperative imaging data, and detailed pathological findings of the tumour were analysed.

Results: Preoperative imaging showed low sensitivity and a negative predictive value (NPV) of 15.84% for detecting axillary metastasis. Among patients with a positive SLNB, the N stage progression rate after ALND was found to be 21%. An increase in tumour size on preoperative imaging was statistically significant for the risk of N stage escalation ($p=0.03$). A positive correlation was observed between the number of metastatic lymph nodes detected in the SLNB and N stage progression ($p<0.05$). On the other hand, among 18 patients with a tumour size less than 3 cm, only one showed N stage progression after ALND, and among 13 patients from whom at least three lymph nodes were removed during SLNB and who had only one positive SLN, no progression in pathological N stage was observed.

Conclusion: In SLNB-positive patients following NACT, preoperative imaging methods are not sufficient to safely avoid ALND due to their low NPV. However, our findings suggest that ALND may be avoidable, particularly in patients with a tumour size less than 3cm and patients with at least three nodes extracted during SLNB with only one positive SLN. Simultaneously, our study provides evidence that various tumour characteristics can be utilized in selecting patients for whom ALND

may be omitted. Nonetheless, ALND seems safer in patients with a tumour size >3 cm or multiple positive SLNs. These findings may help clarify patient selection in future prospective studies, thereby reducing unnecessary surgeries, lowering morbidity, and improving patient comfort.

Keywords: Axilla, Lymph Node Dissection, Breast Neoplasms, Neoadjuvant Therapy, Sentinel Lymph Node Biopsy



GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen kanser türlerinden biri olup, erken teşhis ve gelişmiş tedavi yöntemleri sayesinde sağkalım oranları önemli ölçüde artırılabilir. Tedavide cerrahi müdahaleler, radyoterapi, kemoterapi ve hormon tedavisi gibi çeşitli modaliteler kullanılmaktadır. Bu tedavi stratejilerinin belirlenmesinde aksiller lenf nodu tutulumu kritik bir öneme sahiptir. Uzun yıllardır aksiller lenf nodu diseksiyonu (ALND), meme kanseri cerrahisinde standart bir prosedür olarak kabul edilmiştir. Ancak ALND'nin potansiyel komplikasyonları ve hastaların yaşam kalitesi üzerindeki olumsuz etkileri, bu işlemin gerekliliğini sorgulayan araştırmaların artmasına yol açmıştır.

Neoadjuvan kemoterapi (NAKT), tümör boyutunu küçültmek ve cerrahi müdahaleyi kolaylaştırmak amacıyla cerrahi öncesinde uygulanan bir tedavi yöntemidir. NAKT sonrası meme kanseri hastalarında aksiller lenf nodu metastazlarının gerilemesi ve nod negatif hale gelme olasılığı artmaktadır. Bu durum, ALND'nin gerekliliği konusundaki tartışmaları beraberinde getirmiştir. Sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB), meme kanseri cerrahisinde minimal invaziv bir yöntem olarak kullanılmakta ve aksiller lenf nodu durumunun değerlendirilmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Son yıllarda, NAKT sonrası SLNB pozitif olan hastalarda ALND'nin yapılmamasını savunan çalışmalar artmaktadır.

ACOSOG Z0011 çalışması, sentinel lenf nodu metastazları olan hastalarda ALND'nin gerekliliğini sorgulamış ve SLNB sonrası ALND yapılmayan hastalarda lokal ve bölgesel nüks oranlarının ALND yapılan hastalarla benzer olduğunu göstermiştir (1,2).

SENTINA çalışması, NAKT sonrası SLNB'nin güvenli ve etkili bir yöntem olduğunu desteklemektedir (3).

SN FNAC çalışması, kombine metot kullanımı ve iki veya daha fazla sentinel lenf nodunun çıkarılmasıyla yanlış negatif oranının %4'e düştüğünü göstermiştir (4).

IBCSG 23-01 çalışması, sentinel nod mikrometastazları olan hastalarda ALND'nin yapılmamasının sağkalım üzerinde olumsuz bir etkisinin olmadığını ortaya

koymuştur (5).

EORTC AMAROS çalışması, pozitif sentinel lenf nodu olan hastalarda aksiller radyoterapinin ALND ile karşılaştırıldığında benzer aksiller kontrol sağladığını ve daha az morbiditeye neden olduğunu göstermiştir (6).

Ayrıca, CAGS ve ACS tarafından yapılan kanıta dayalı incelemeler, sentinel nod metastazı olan kadınlarda ALND yapılmamasının güvenli bir seçenek olabileceğini desteklemektedir (7). Radyoterapi veya cerrahi aksiller müdahale sonrası lokal ve bölgesel kontrolün karşılaştırıldığı çalışmalarda daha az invaziv yöntemlerin etkinliğini ve güvenliğini göstermektedir (8).

Alliance A011202 çalışması, NAKT sonrası SLNB pozitif gelen hastalarda ALND'nin gerekliliğini araştırmaktadır. Bu çalışma, NAKT sonrası pozitif SLNB olan meme kanseri hastalarında ALND ile aksiller radyoterapiyi karşılaştırmaktadır. Birincil amacı, aksiller radyoterapinin invaziv meme kanseri nüks kontrolü açısından ALND'den daha az etkin olmadığını ortaya koymaktır. İkincil amaçlar arasında genel sağkalım ve lokal-bölgesel nüks oranlarının belirlenmesi yer almaktadır. Yaklaşık 2000 hastanın katılımıyla yürütülen bu çalışmanın sonuçlarının Ocak 2025'te bildirilmesi planlanmaktadır.

Aksiller diseksiyon, patolojik N evresinin belirlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Ancak cerrahi morbiditeyi azaltmak amacıyla, preoperatif görüntüleme ve SLNB'nin daha yaygın kullanımı araştırılmaktadır. Preoperatif görüntüleme, aksiller hastalığın derecesini belirlemede önemli bir rol oynamaktadır. Ultrasonografi (USG), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve pozitron emisyon tomografisi (PET) gibi modaliteler, aksiller tutulumu değerlendirmede kritik öneme sahiptir. Bu görüntüleme teknikleri, metastatik lenf nodlarını tespit etmede çeşitli duyarlılık ve özgüllük seviyeleri ile detaylı bir değerlendirme sağlayarak hassas cerrahi planlamayla bazı hastalarda ALND uygulanmamasına olanak tanıyabilir.

Mevcut literatür, daha az invaziv yöntemlerin etkinliği ve güvenliği konusunda önemli veriler sunmaktadır. Çalışmamızda, NAKT sonrası SLNB pozitif gelen hastalarda ALND yapılmaksızın takip edilmenin güvenli ve etkili olup olmadığını

değerlendirmeyi amaçlıyoruz. Bu kapsamda:

- Preoperatif görüntülemenin aksiller pozitif nod tutulumu tahminindeki duyarlılığı ve özgüllüğü incelenecek,
- SLNB sonrası ALND yapıldığında hastaların patolojik N evresinde artış oranları değerlendirilecek,
- Postoperatif dönemde nüks ve sağkalım oranları analiz edilecektir.

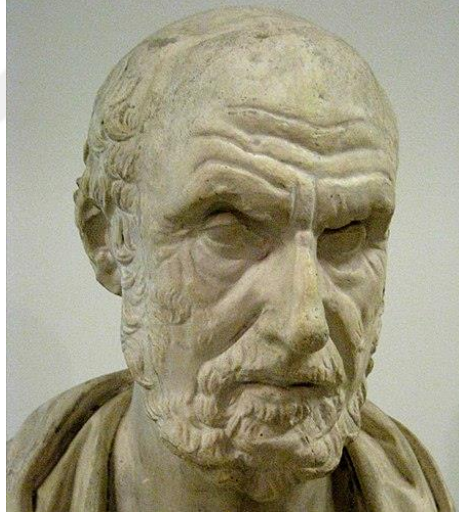
ALND'nin azaltılması yalnızca sağkalım sonuçları açısından değil, meme kanseri tedavisi sonrası lenfödem oranlarını düşürmek, omuz hareketliliğinde azalmayı önlemek, postoperatif ağrıyı azaltmak gibi kazanımlar ile hastaların yaşam kalitesini arttırmak açısından da önem taşımaktadır. Mevcut çalışma, ALND'nin gerçekten ne zaman gerekli olduğunu ve ne zaman güvenle kaçınılabileceğini netleştirmeyi amaçlamaktadır.

GENEL BİLGİLER

1. MEME KANSERİ TARİHÇESİ

Meme kanseri tarihçesi, antik medeniyetlerden günümüze kadar uzanan geniş bir süreci kapsar. İlk tanımlamalar MÖ 3500 yıllarına dayanan Eski Mısır medeniyetine kadar uzanır. Edwin Smith ve Ebers Papirüsleri, meme kanserine dair en eski kayıtları içerir. Bu belgelerde meme tümörleri "soğuk ve tedavi edilemez" olarak tanımlanmıştır (9).

Antik Yunan'da Hipokrat, meme kanserini "karcinos" (yengeç) terimiyle tanımlayarak hastalığın sert ve yayılımcı doğasını vurgulamıştır. Hipokrat (Şekil 1) ve Galen gibi hekimler, kanserin vücut sıvılarındaki dengesizliklerden kaynaklandığını ileri sürmüşlerdir. Roma İmparatorluğu'nda Aulus Cornelius Celsus ve Galen, meme kanserinin erken evrelerinde cerrahi müdahaleyi savunmuş, ancak ileri evrelerdeki cerrahi müdahalelerin tehlikelerine dikkat çekmişlerdir (10).

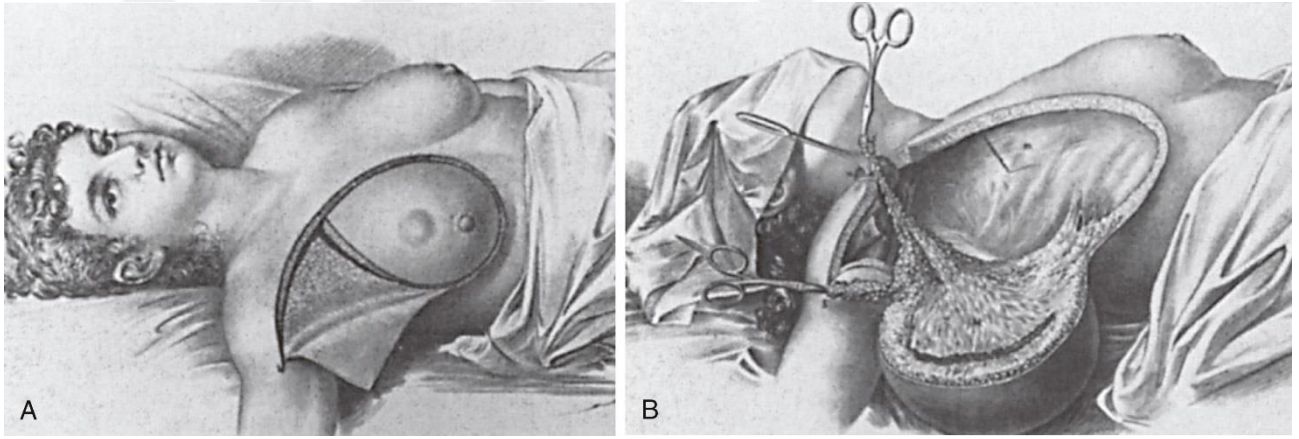


Şekil 1: Hipokrat büstü User:Shakko tarafından paylaşım izni verilmiştir
https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Hippocrates_pushkin02.jpg

Orta Çağ'da meme kanseri tedavisi dini ve mistik uygulamalara dayanıyordu. İbn Sina gibi İslam alimleri, tanı ve tedavide önemli ilerlemeler kaydetmişlerdir. Rönesans döneminde anatomi ve cerrahi bilgilerin yeniden keşfi, Andreas Vesalius ve Ambroise Paré gibi tıp öncülerinin katkılarıyla yeni tedavi yöntemlerinin gelişmesine yol açmıştır (11).

Modern dönemde, 19. yüzyılın sonlarında William Halsted'in geliştirdiği radikal mastektomi yöntemi (Şekil 2), meme kanseri cerrahisinde standart hale gelmiştir. Halsted'in radikal mastektomi yaklaşımı, meme kanseri tedavisinde önemli bir dönüm noktası teşkil etmiş ve aksiller lenf nodu diseksiyonu (ALND) bu prosedürün ayrılmaz bir bileşeni olarak kabul edilmiştir. Halsted'in 1894'te yayımladığı sonuçlar, %6 gibi düşük lokal nüks oranı ve %45'lik sağkalım oranıyla, dönemindeki cerrahi tekniklerin sonuçlarına kıyasla çarpıcı bir fark yaratmıştır. Bu bağlamda, Tablo 1'de de görüldüğü üzere, Halsted'in yöntemi, o dönemde %50–75 arasında değişen nüks oranlarıyla uygulanan diğer cerrahi yaklaşımlara göre belirgin bir üstünlük sağlamıştır. Bu da Halsted'in yönteminin dönemi için ne denli devrim niteliğinde olduğunu ortaya koymaktadır (11).

Şekil 2: William Stewart Halsted, 1894 yayınından cerrahi çizimler, Wellcome



Images tarafından paylaşım izni verilmiştir.

https://commons.wikimedia.org/wiki/File:William_Stewart_Halsted,_Surgical_papers_Wellcome_L0004968.jpg

Tablo 1: Meme Kanseri Cerrahisi İçin 19. Yüzyılda Yapılmış Klinik Çalışmalarda Kayda Değer Sonuçlar, 1867–1894

Cerrah	Yıl	Olgu Sayısı (n)	Lokal Nüks (%)	3 Yıl Sağkalım Oranı (%)
Banks	1877	46	—	20
Bergmann	1882–1887	114	51–60	20
Billroth	1867–1876	170	82	4.7
Czerny	1877–1886	102	62	18.8
Fischer	1871–1878	147	75	—
Gussenbauer	1878–1886	151	64	—
Konig	1875–1885	152	58–62	—
Küster	1871–1885	228	59.6	21.5
Lucke	1881–1890	110	66	16.2
Volkman	1874–1878	131	60	11
Halsted	1889–1894	50	6	45

20. yüzyılda cerrahi teknikler, radyoterapi ve kemoterapi gibi tedavi yöntemlerinin gelişmesi, meme kanseri tedavisinde büyük ilerlemeler sağlamıştır. 1980'lerde tanıtılan sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB), aksiller lenf nodu diseksiyonunu (ALND) azaltarak cerrahi yükü ve morbiditeyi düşürmüştür. SLNB, minimal invaziv bir yöntem olarak meme kanseri cerrahisinde yerini almış ve hastaların yaşam kalitesini artırmıştır (12).

Son yıllarda, neoadjuvan kemoterapi (NAKT) kullanımı, tümör boyutunu küçültmek ve cerrahi müdahaleyi kolaylaştırmak amacıyla yaygınlaşmıştır. NAKT sonrası aksiller lenf nodu metastazlarının gerilemesi, ALND'nin gerekliliği konusunda tartışmaları beraberinde getirmiştir (2).

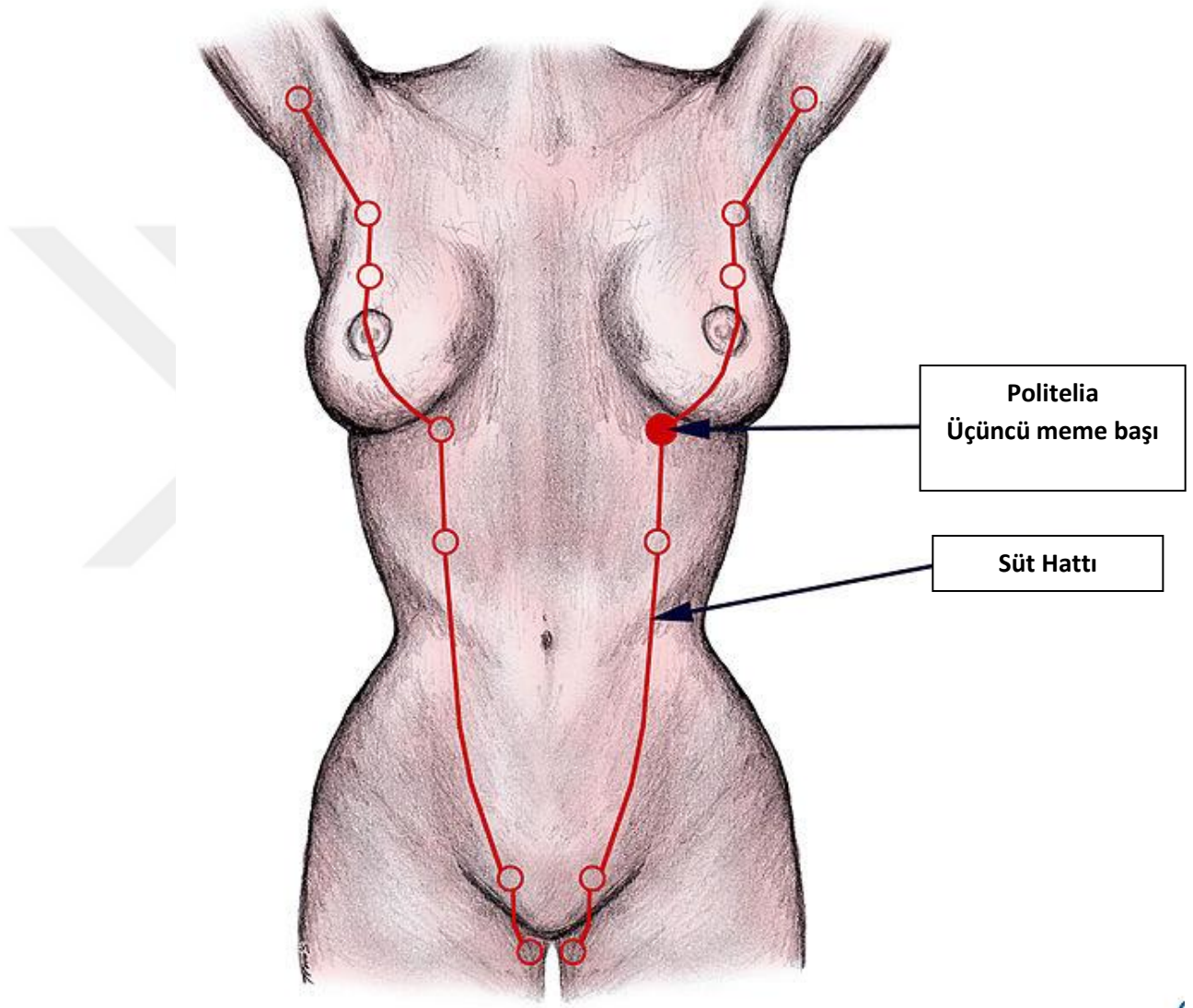
2. EMBRİYOLOJİ

Meme bezlerinin embriyolojik gelişimi, epidermal kalınlaşmalar olarak başlar ve belirli hormonlar ve genetik faktörlerin etkisiyle devam eder.

İlk Gelişim Aşamaları

Embriyolojik gelişimin dördüncü haftasında, vücudun her iki yanında, gelecekteki aksilla (koltuk altı) bölgesinden inguinal (kasık) bölgesine ve medial uyluk bölgesine kadar uzanan bir çift epidermal kalınlaşma olan meme çıkıntıları gelişir.

(Şekil 3) Bu çıkıntılar, insanların çoğunda yalnızca meme bezlerinin bulunacağı bölgede kalır. Yedinci haftada, meme çıkıntılarının kalıntıları, meme bezlerinin birincil tomurcuğunu oluşturur. Erkeklerde bu tomurcuklar androjenlerin etkisiyle gerilerken, kadınlarda dermise doğru büyüyerek yağ yastığına doğru ilerler ve kanal dallanmalarını başlatır (13).



Şekil 3: Meme çizgisi - The Geneva Foundation for Medical Education and Research tarafından paylaşım izni verilmiştir. (Mevcut yazılar Türkçeleştirilmiştir) https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Milk_lines.jpg

Tomurcukların Dallanması ve Kanal Oluşumu

Onuncu haftada, birincil tomurcuklar dallanmaya başlar ve on ikinci haftada birkaç ikincil tomurcuk oluşur. Bu tomurcuklar gebelik süresince uzar ve dallanır, sonuçta kanallar açılır. Doğumda, meme bezleri, 15 ila 25 süt kanalı ile küçük bir yüzeysel çukur olan meme çukuruna açılır. Doğumdan birkaç hafta sonra, alttaki mezodermin proliferasyonu genellikle bu çukuru dışarıya çıkmış bir meme ucuna dönüştürür, ancak bazen meme ucu depresyonda kalabilir (13).

Genetik ve Moleküler Düzenlemeler

Meme bezlerinin gelişimi, saç folikülleri gibi, Wnt sinyal yolağı tarafından kontrol edilir. Lef1 transkripsiyon faktöründeki mutasyonlar veya Wnt inhibitörü DKK1'in aşırı ekspresyonu, tomurcukların uygun şekilde gelişmemesine neden olur. TBX3 transkripsiyon faktörü, Wnt10b ve LEF1'in ekspresyonunu düzenler ve dolayısıyla TBX3 fare mutantlarında meme bezleri de gelişmez. İnsanlarda TBX3 mutasyonları, meme bezlerinin ve diğer apokrin bezlerin anormal gelişimi ile karakterize edilen ulnar-meme sendromuna neden olur (14).

Meme bezi gelişimi için diğer önemli faktörler arasında ektoderm farklılaşmasını ve kanal oluşumunu kontrol eden BMPs ve PTHrP (paratiroid hormon–ilişkili peptit) bulunur. PTHrP, placod aşamasından itibaren ektodermde ifade edilir ve PTHrP reseptörünü (r1) ifade eden altındaki mezodermaya sinyal gönderir. PTHrP sinyali, meme bezi spesifikasyonu için gerekli olan BMP reseptör ekspresyonunu ve dolayısıyla Bmp sinyallemesini artırır. PTHrP ve PTHrP reseptör (r1) fare mutantlarında meme tomurcuğu oluşur ancak kanal tüpü ve meme uçları gelişmez. PTHrP'nin aşırı ekspresyonu, ventral ektodermde meme ucu oluşumunu da indükleyebilir (13,14).

Meme Bezlerinin Farklılaşması

Meme bezlerinin gelişimi, fetal dönemin son üç ayında meydana gelen kanalların kanalizasyonu ile tamamlanır. Doğumda meme bezleri, meme çukuru adı verilen yüzeysel bir depresyona açılan 15 ila 25 laktifer kanalından oluşur. Doğumdan sonra, alttaki mezodermin proliferasyonu genellikle bu çukur tersine dönerek bir

meme ucuna dönüştürür, ancak bazen meme ucu depresyonda kalabilir (15).

Erişkinlik ve Hormonal Etkiler

Kız çocuklarında, meme bezleri ergenlik döneminde hızla büyür, bu büyüme meme bezlerinin gelişimi ve onlarla ilişkili fibroz stroma (bağ dokusu) ve yağ birikiminden kaynaklanır. Tam gelişim yaklaşık 19 yaşında tamamlanır. Erkek çocuklarında ise laktifer kanallar rudimenter kalır (13).

3. ANATOMİ

Meme bezlerinin anatomisi, kadınlarda ikincil cinsel özellik olarak kabul edilir ve hem estetik hem de fizyolojik işlevleriyle öne çıkar. Üretilen süt, yeni doğan ve bebek için hem koruma hem de besin kaynağı sağlar. Genç yetişkin kadınlarda meme, anterior ve lateral torasik duvarın bir kısmını kaplayan ve yüzeysel fasya içinde büyük ölçüde yer alan yuvarlak bir çıkıntı olarak görünür. Meme şekli, boyutu ve iç yapısı; genetik, hormonal durumlar, ırk, diyet faktörleri, yaş, doğurganlık geçmişi ve menopoz durumu gibi faktörlere bağlı olarak değişiklik gösterir (11).

Şekil ve Boyut

Yetişkin kadınlarda memenin tabanı dikey olarak ikinci veya üçüncü kaburgadan altıncı kaburgaya veya kırırdağa kadar, yatay olarak ise mediyalde sternumun lateral kenarına, lateralde orta aksiller çizgiye kadar uzanır. Memenin aksiller uzantısı, Spence kuyruğu olarak adlandırılan süperolateral kadranın aksillaya doğru pektoralis majör kasının inferolateral kenarı boyunca bir uzantısıdır ve derin fasya yoluyla aksillanın tepe noktasına kadar ulaşabilir. Memelerin boyutu ve şekli bireyden bireye değişiklik gösterir ve genellikle asimetriktir. Ortalama bir laktasyon yapmayan meme, yaklaşık 150 ila 225 gram ağırlığındayken, emzirme döneminde bu ağırlık 500 grama kadar çıkabilir (16).

Yüzeyel Özellikler

Meme başı, memeden anteriora doğru uzanır ve hem estetik hem de işlevsel açıdan memenin en dikkat çekici yapılarından biridir. Gelişimsel, sinirsel ve hormonal faktörlerin yanı sıra dış sıcaklık gibi çevresel etkiler, meme başındaki subareolar

kasların erektel özelliklerini etkiler. Bu nedenle meme başı silindirik, yuvarlak, yarım küresel veya yassı bir görünüme sahip olabilir. Meme başının seviyesi değişiklik gösterir. Kadınlarda, memelerin boyutuna ve şekline bağı olarak genellikle ergenlik öncesi dönemde 4. interkostal aralık üzerinde yer alır. Erkeklerde ise meme başı genellikle aynı seviyede, orta-klavikular çizgide bulunur (17).

Meme başını çevreleyen areola, pigmentasyonu ve yüzey özellikleriyle belirgin bir yapı oluşturur. Areola, Montgomery bezleri olarak bilinen özel yağ bezleri içerir. Bu bezler, laktasyon sırasında koruyucu ve kayganlaştırıcı yağlı salgılar üreterek yenidoğanın emme sırasında tutunmasını kolaylaştırır. Areola bezleri, meme bezleri ve ter bezleri arasında bir yapıya sahiptir ve gebelik ve laktasyon sırasında büyüyerek subkutanöz çıkıntılar oluşturur. Melanositler bakımından zengin olan areola, hormonal değişikliklere bağı olarak pigmentasyon artışı gösterir. Özellikle hamileliğin ikinci ayında belirginleşen bu koyulaşma, doğum sonrasında da devam edebilir. Postmenopozal dönemde ise pigmentasyon azalır (11).

Meme başı ve areola, sinir uçları açısından zengindir. Meme başı altındaki kas lifleri, çeşitli uyarılara karşı dikleşme yeteneği sağlar. Bu hareket, subareolar kasların erektel özellikleriyle sağlanır ve emzirme sırasında merkezi sinir sistemine sinyaller ileterek süt salgısını başlatan refleksleri tetikler (18).

İç yapı

Meme dokusunun iç yapısı, süt salgısı yapan 15-20 lobdan oluşur. Bu loblar, yoğun bağ dokusu stroması içinde dallanan kanallar ve terminal lobüllerden meydana gelir. Lobüller, glandüler elemanları destekleyen ve yüzeyel fasyadan dermise uzanan Cooper ligamentleri tarafından yerinde tutulur (19). Bu ligamentler, memenin mekanik bütünlüğünü sağlayarak sarkmayı önler. Adipoz dokusu, glandüler dokunun arasını doldurarak memenin şeklini ve hacmini belirler. Bu yapıların her biri, memenin hem estetik hem de fonksiyonel özelliklerini korumak için birbiriyle uyum içinde çalışır (17).

Cerrahi açıdan, loblar genellikle ayırık bölgeler olarak tanımlansa da cerrahi sırasında net bir şekilde ayırt edilemezler ve üç boyutlu olarak iç içe geçmiş bir yapıya sahiptirler. İnterlobüler bağ dokusu, yoğun ve fibrokollajenöz özellikte olup memenin yapısal bütünlüğünü korurken, intralobüler bağ dokusu gebelik sırasında sekretuar dokunun hızlı genişlemesine olanak tanıyan gevşek bir yapıya sahiptir. Ayrıca, fibroz doku, duktal ve glandüler bileşenleri çevreleyerek cilde ve meme başına kadar uzanır ve memenin mekanik bütünlüğünün sağlanmasında kritik bir rol oynar.

Fasya

Memenin etrafını saran ve şekillendiren karmaşık fasyal ağ çeşitli şekillerde tanımlanmıştır. Rehnke ve arkadaşlarına göre, glandüler meme dokusu yüzeysel fasya ve yağ dokusunun anterior ve posterior laminalarıyla çevrilidir (20). Fasyal laminalar ve gövdenin derin fasyal sistemi memenin çevresinde sinirler, kan damarları ve lenf damarları tarafından geçen çevresel ligament aracılığıyla birbirine bağlanır. Meme, pektoralis majör ve serratus anterior kaslarını kaplayan derin pektoral fasya üzerinde yer alır. Yüzeysel fasyanın posterior lamina ile dermis arasında uzanan yoğun bağ dokusu lifleri veya tabakaları içeren asıcı ligamentler (retinacula veya Cooper ligamentleri), memenin dokusunu destekleyerek sarkmayı minimize eder. Yüzeysel fasyanın posterior lamina ile gövdenin derin fasyası arasındaki gevşek bağ dokusu, memenin derin pektoral fasya üzerinde belirli bir hareket kabiliyeti sağlar (17).

Meme Mikrostrüktürü

Meme dokusunun mikrostrüktürü, yaş, adet döngüsü, gebelik ve laktasyon gibi faktörlere bağlı olarak dinamik değişiklikler gösterir. Olgun, dinlenme halindeki (laktasyona girmemiş) memede, kanallar genellikle prizmatik epitel ile kaplıdır. Bu epitel hücrelerinin bazal kısmında, ektodermal kökenli myoepitelyal hücrelerden oluşan belirgin bir katman bulunur. Myoepitelyal hücreler, kanalları ve henüz tam gelişmemiş glandüler son birimleri (alveolleri) çevreleyerek epitelyuma iki katmanlı bir görünüm kazandırır. Bu hücreler, aktin-miyozin filamentleri içerir ve kontraktil özellik göstererek süt salgısının kanal boyunca ilerletilmesinde önemli bir rol oynar (21).

Her laktiferöz kanal, bir meme lobunu drene eder ve meme başında yaklaşık 15-20 açıklığa ulaşır. Laktiferöz sinüs olarak bilinen genişlemeler, meme başına yakın subareolar bölgede bulunur ve sütün geçici olarak depolanmasını sağlar. Meme başına yakın bölgelerde, laktiferöz kanalların epitel yapısı tabakalı kübik epitelden, epidermisle devam eden keratinize tabakalı yassı epitele dönüşür. Bu epitel geçişi, meme başı ve areola bölgesinde daha kalın ve pigmentli bir epidermisle uyumludur (11).

Laktiferöz kanallar, bağ dokusu stroması tarafından desteklenen karmaşık bir kanal ve lobül sistemiyle bağlantılıdır. Her lobül, bağ dokusu septaları ile ayrılmış loblardan oluşur. Loblar, boyut, şekil ve derinlik açısından farklılık gösterir. Bazı loblar uzun kanallar içerir ve çok az dallanma veya glandüler doku gösterir. Bu durum, meme loblarının gelişiminde duktal genişlemenin rekabetçi bir süreç olabileceğini düşündürür. Laktasyon sırasında daha az işlevsel lobların gözlenmesi, bu fenomeni kısmen açıklayabilir (22).

Kanallar birbirleriyle iç içe geçebilse de loblar arasında anastomotik bağlantılar bulunmamaktadır. Loblar arasında bağ dokusu septalarının varlığı, lobların anatomik bağımsızlığını korur ve her lobun drenajının ayrı kanallar tarafından yapılmasını sağlar. Bu yapı, meme dokusunun hem anatomik hem de işlevsel bütünlüğünü destekler (22).

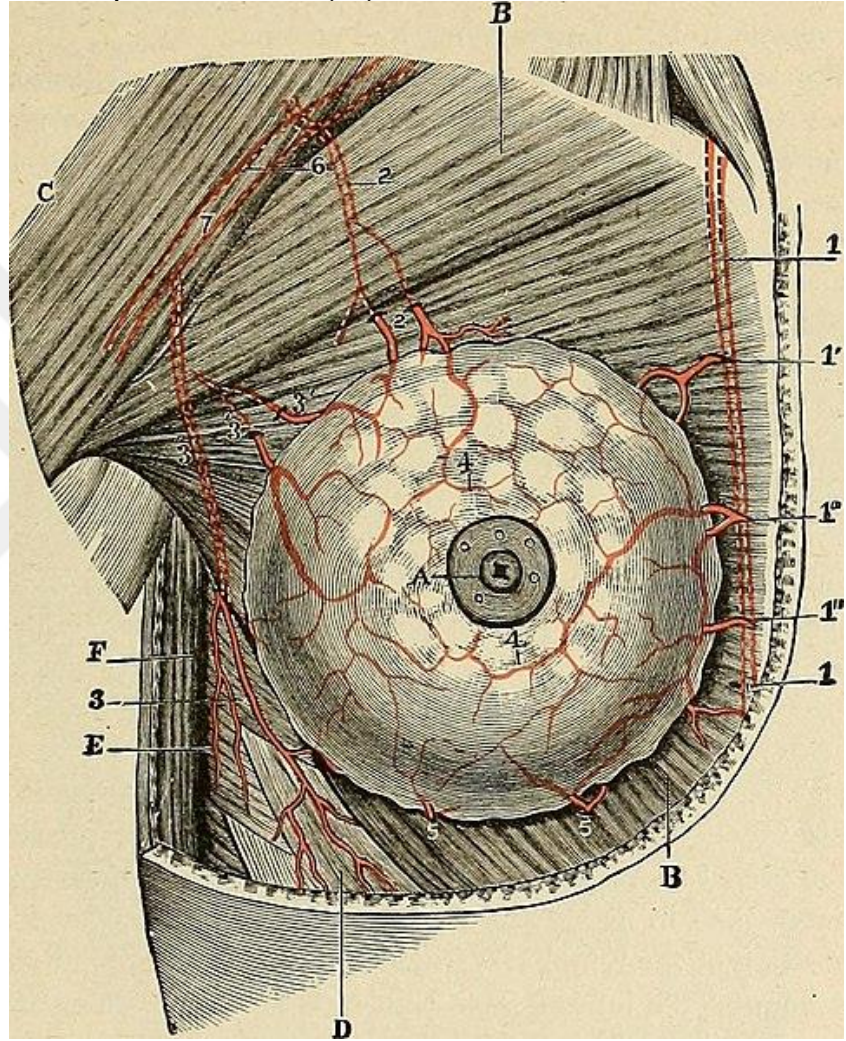
İnervasyon

Meme, dördüncü ila altıncı interkostal sinirlerin anterior ve lateral kutanöz dalları ile duyuşal ve sempatik motor lifler tarafından inerve edilir. Meme başı, dördüncü interkostal sinirin lateral kutanöz dalının anterior dalından inervasyon alır ve bu sinir meme başı içinde geniş bir pleksus oluşturur. Bu lifler, epitel yakınında serbest sonlanmalar, Meissner korpuskülleri ve Merkel disk sonlanmaları olarak biter ve emzirme sinyali merkezi sinir sistemine iletmek için önemlidir. Meme bezinin salgı aktiviteleri, büyük ölçüde yumurtalık hormonları ve nörohipofiz hormonları tarafından kontrol edilir, eferent motor lifler bu süreçte rol oynamaz. Areola meme başına karşılıkla daha az duyuşal uç içerir (23).

Meme Vasküler Yapısı

Meme dokusu ve derisi, kan dolaşımını üç ana arteriyel kaynaktan alır:

1. İç torasik arterin perforan dalları;
2. Posterior interkostal arterlerin lateral dalları;
3. Aksiller arterin dalları: en üst torasik, lateral torasik ve torakoakromial arterin pektoral dalları. (24)



Şekil 4: Memenin arterial dolaşımı A. Meme ucu, B, B. Pectoralis majör kası, C. Deltoid kas, D. Dış oblik kası, E. Serratus anterior, F. Latissimus dorsi, i, i. Sternumun dış sınırını takip eden internal mamaryal arter, i. Bu arterin, pektoral kas ve bezin derin yüzeyi arasından geçerek ilerleyen perforan dalı, i. Meme dokusunun iç sınırını çevreleyen iki perforan dal, 2. Superior torasik arter, 2. Superior torasik arterin dalları, 3. İnferior torasik, 4. Areolayı çevreleyen vasküler halka, 5. İnterkostal arterlerden gelen iki dal, 6. Aksiller arter. Testut Traité d'Anatomie Humaine iii s. 60 Paris 1895 3.

baskı. [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:The_breast-its_anomalies,_its_diseases,_and_their_treatment_\(1917\)_14776829143.jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:The_breast-its_anomalies,_its_diseases,_and_their_treatment_(1917)_14776829143.jpg)

Arteriyel Kan Dolaşımı

Medial tarafta, ikinci, üçüncü ve dördüncü interkostal aralıklardan çıkan medial mamaryan arterler, iç torasik arterin perforan dalları olarak memeye ulaşır ve emzirme döneminde belirgin şekilde genişlerler.

Lateral tarafta, lateral torasik arter, serratus anterior, pektoralis major ve minor ile subskapularis kaslarına dallar verir. Bu arterin lateral mamaryan dalları, pektoralis major kasının lateral kenarını sararak memeye kan sağlar. Ayrıca, posterior interkostal arterlerin mamaryan dalları da memenin kanlanmasına katkıda bulunur ve laktasyon sırasında büyürler.

Cerrahi açıdan önemli olan torakodorsal arter (subskapular arterin bir dalı), memenin kanlanmasına doğrudan katkıda bulunmaz ancak aksilladaki diseksiyonlarda dikkat edilmesi gereken bir yapıdır. Bu arterin yakınında bulunan santral ve skapular lenf nodları nedeniyle, buradaki damarların zarar görmesi kontrolü zor kanamalara yol açabilir (25).

Venöz Drenaj ve Metastaz

Venöz drenajın anlaşılması, meme kanserinin metastaz potansiyeli ve lenfatik drenajın genellikle venöz yapıları takip etmesi nedeniyle önemlidir. Memedeki vena comitantes, arterlerle birlikte seyrederek kanı ağırlıklı olarak aksillaya taşır. Yüzeyel venler arasında geniş anastomozlar bulunur ve bu durum cilt yüzeyinde belirginleşebilir. Venöz halka (Circulus Venosus) adı verilen anastomotik halka, meme başı-areola kompleksi etrafında yer alır ve buradan çıkan venler iç torasik, aksiller ve internal juguler venlere drene olur (26).

Göğüs duvarı ve memenin venöz drenajında üç ana ven grubu bulunur:

1. İç torasik venin perforan dalları;
2. Aksiller venin dalları;
3. Posterior interkostal venlerin perforan dalları.

Bu venöz yollar, meme kanserinin doğrudan akciğerlere metastaz yapmasını sağlar; metastatik emboliler kalbe ulaştıktan sonra akciğerlerdeki kapiller yatakta sıkışır ve burada birikir.

Ayrıca, Vertebral venöz pleksus (Batson pleksusu), meme kanserinin vertebralara, kaburgalara ve merkezi sinir sistemine metastaz yapmasına olanak tanıyan ikinci bir yol sağlar (27). Bu kapaksız venöz ağ, kafatası tabanından sakruma kadar uzanır devamında torasik, abdominal ve pelvik organların venleriyle bağlantılıdır. İntraabdominal basınç artışları, kanın bu pleksusa yönelmesine neden olabilir, bu da metastatik hücrelerin yayılmasını kolaylaştırır. Posterior interkostal arterlerin bu pleksusla doğrudan bağlantısı, memedeki metastaz potansiyelini artırır (28).

Lenfatik Drenaj

Memenin lenfatik drenajının anatomik ve fizyolojik olarak incelenmesi, meme patofizyolojisinin ve özellikle meme kanserinin metastatik yayılımının anlaşılması için kritik öneme sahiptir. Metastatik yayılım, zengin ve geniş lenfatik yollar aracılığıyla gerçekleşir ve bu nedenle lenfatik sistemin detaylı değerlendirilmesi gereklidir (29).

Memenin lenfatik drenajı, cilt ve mezenkimal (intraparenkimal) lenfatikler aracılığıyla gerçekleşir. Dermisin ince lenfatikleri kapaksız olup, lobüler parankimayı çevreler ve ana venöz dallara paralel olarak bölgesel lenf düğümlerine ulaşır. Lenfatik akış, lenf damarlarının dalga benzeri kasılmaları sonucu pulsatil ve tek yönlüdür, bu da lenf sıvısının hızlı bir şekilde taşınmasını sağlar (30).

Lenfatik kapillerler, dokularda kör uçlu kanallar olarak başlar ve yol boyunca anastomoz yaparak daha büyük lenfatik kanalları oluşturur. Meme lenfatikleri geniş çapta dallanır; en küçük kapaksız yüzeysel lenf kapilleri (20-70µm çapında), kapak ve düz kas içeren daha büyük lenf pre-kolektör damarlarına (~300 µm çapında) drene olur. Bu pre-kolektörler, cilt ve meme dokusu arasında bir subkutan ağ oluşturur ve genellikle pektoralis minor kasının lateral sınırı yakınında bir sentinel düğüme drene olur (31). Sonunda, bu kanallar sol tarafta torasik kanala, sağ tarafta ise daha küçük

olan sağ lenfatik kanala boşalır. Torasik kanal, sol subklavyen ve sol internal juguler venlerin birleştiği bölgeye boşalırken, sağ lenfatik kanal sağ subklavyen venin sağ internal juguler ven ile birleştiği yere boşalır.

Ana Lenfatik Drenaj Yolları

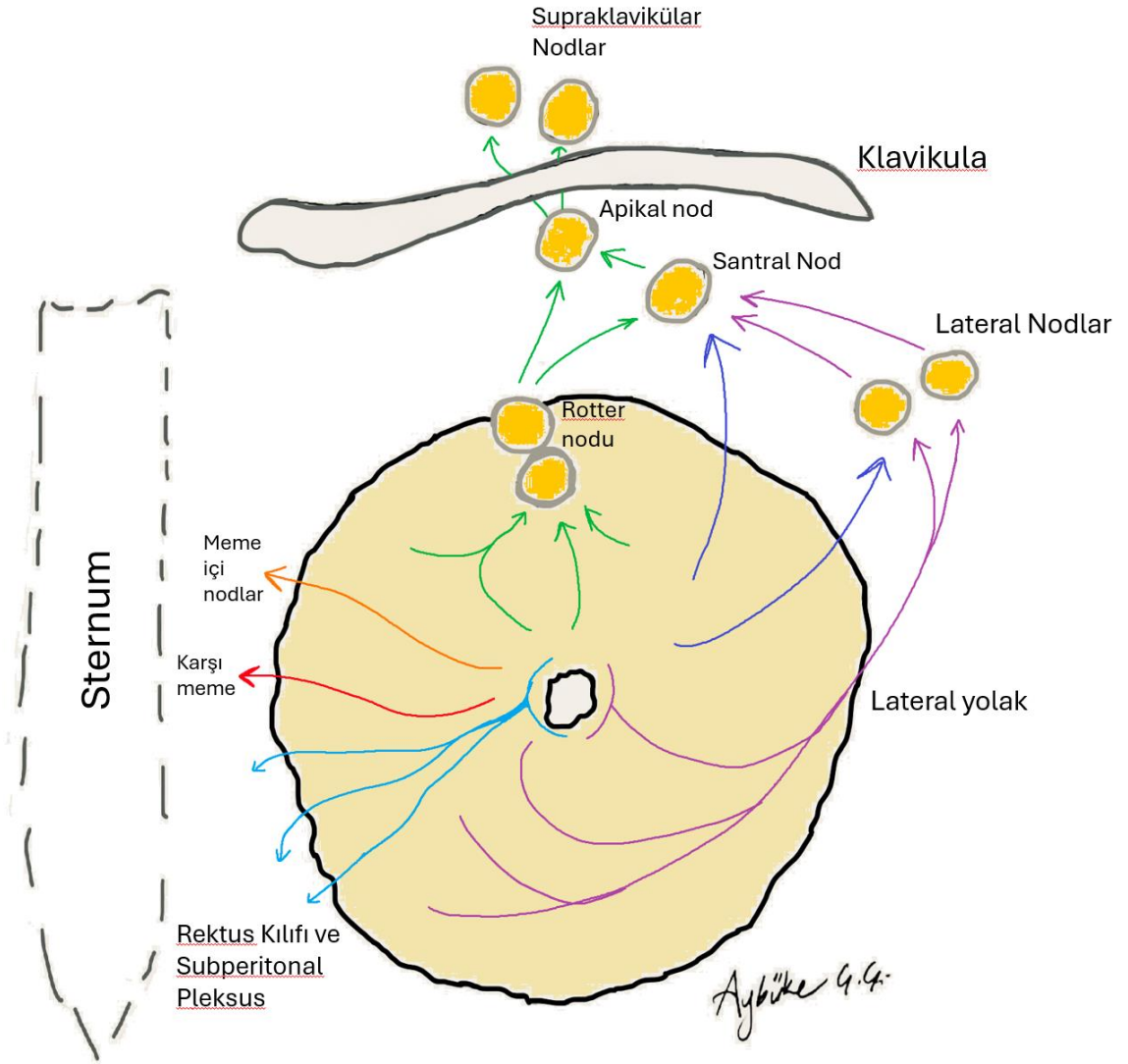
Memenin lenfatik drenajı memenin farklı bölgelerinde ayrı lenf yolları ile sağlanır (Şekil 5)(32):

1. Aksiller Lenf Düğümleri: Memenin lenfatik drenajının yaklaşık %75'i aksiller lenf düğümlerine gider. Bu düğümler, memenin üst dış kadranından ve areola etrafındaki subareolar pleksustan gelen lenfi toplar.
2. İnternal Mamaryan Lenf Düğümleri: Memenin medial kadranından gelen lenfatik drenaj, sternum boyunca uzanan internal mamaryan lenf düğümlerine gider. Bu düğümler, özellikle memenin merkezi ve medial bölümlerinden lenfatik drenaj için önemlidir.
3. Supraklaviküler Lenf Düğümleri: Daha ileri evrelerde, aksiller ve internal mamaryan lenf düğümlerinden gelen lenf, supraklaviküler lenf düğümlerine drene olabilir. Bu düğümler, derin servikal lenf düğümleri ile bağlantılıdır ve uzak metastazların bir göstergesi olabilir.
4. Kontralateral Meme: Nadir durumlarda, lenfatik drenajın bir kısmı karşı memeye geçebilir. Bu durum, iki meme arasında lenfatik ağların çapraz iletişimini ve karşı aksillada metastatik tutulumun açıklamasını sağlar.

Aksesuar Lenfatik Drenaj Yolları

Transpektoral Yol (Rotter Düğümleri): Pektoralis majör ve minör kasları arasında bulunan bu lenf düğümleri, lenfi retromamari pleksustan alır ve subklaviküler (Seviye III) lenf düğümlerine taşır.

Retropektoral Yol: Memenin üst ve iç kısımlarından lenf drenajını sağlar. Bu yol, pektoralis majör ve minör kaslarının arka yüzeylerinden gelen lenfatiklerle birleşir ve aksillanın tepesindeki subklaviküler (Seviye III) lenf düğümlerine ulaşır.



Şekil 5: Memenin lenfatik drenajı

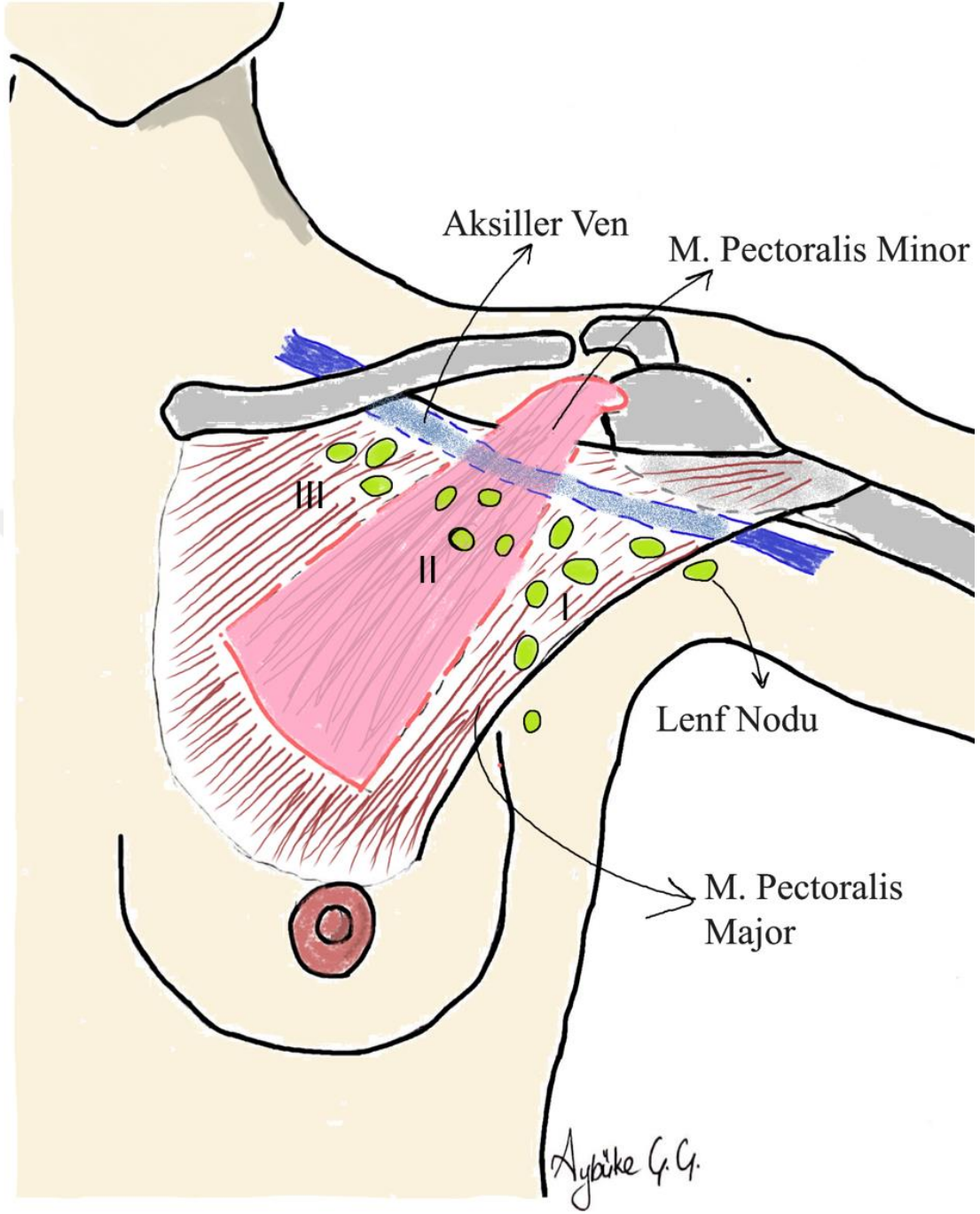
Lenf Düğümü Seviyeleri ve Meme Kanserinde Önemi

Aksiller lenf düğümleri, meme kanserinin metastazında anahtar rol oynar ve genellikle üç seviye olarak sınıflandırılır (Şekil 6):

Seviye I: Pektoralis minör kasının lateralinde yer alan lenf düğümleridir.

Seviye II: Pektoralis minör kasının arkasında bulunan lenf düğümleridir.

Seviye III: Pektoralis minör kasının medialinde ve subklavyen damarların altında yer alan lenf düğümleridir.



Şekil 6: Aksiller lenf nodu istasyonları

Meme kanseri cerrahisinde, aksiller lenf düğümü diseksiyonu (ALND) sırasında genellikle Seviye I ve II lenf düğümleri çıkarılır. Seviye III lenf düğümleri genellikle çıkarılmaz, ancak bazı durumlarda yaygın metastatik hastalık varlığında değerlendirilebilir (31).

Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi (SLNB) ve Meme Kanseri

Sentinel lenf nodu, tümör hücrelerinin ilk ulaştığı lenf düğümüdür ve metastazların erken tespiti için kritik öneme sahiptir. SLNB, bu lenf düğümünün histopatolojik incelemesini yapmak ve eğer pozitifse daha ileri lenf düğümü diseksiyonuna ihtiyaç olup olmadığını belirlemek için kullanılır.

Sentinel Lenf Nodu Negatifse: Daha ileri aksiller lenf düğümü diseksiyonu (ALND) genellikle gereksizdir, bu da hastayı gereksiz cerrahi risklerden korur (33).

Sentinel Lenf Nodu Pozitifse: Ek lenf düğümlerinin çıkarılması gerekebilir. Bu durumda, Seviye I ve II aksiller lenf düğümleri genellikle çıkarılır (33).

Lenfatik Drenajın Patolojik Durumları

Lenfatik akış, inflamasyon veya neoplastik hastalıklar nedeniyle tıkanığında, lenf akışının tersine döndüğü gözlenebilir. Bu durum, lenfatik sistem içinde endolenfatik metastazların oluşmasına ve primer tümörden uzak lokal ve bölgesel alanlarda neoplastik büyümeye yol açar (11).

Diğer Lenfatik Yapılar ve Drenaj Yolları

Torasik duvarın lenf nodları da meme kanserinin yayılımında rol oynayabilir:

Parasternal Lenf Düğümleri: Sternumun her iki yanında, interkostal boşluklarda bulunur ve memenin medial kadranından gelen lenfi alır.

İnterkostal Lenf Düğümleri: Torasik boşluğun arka kısmında, kaburgaların başlarına yakın yer alır ve posterolateral torasik duvardan gelen derin lenfatikleri alır.

Diyafragmatik Lenf Düğümleri: Diyaframın torasik yüzeyinde bulunur ve torasik duvarın ve derin yapıların lenfatik drenajından sorumludur.

Cilt üzerindeki lenfatikler, yüzeysel lenfatik damarlar aracılığıyla aksiller lenf düğümlerine doğru yönelir. Memenin cildi ve yüzeysel dokularından gelen lenfatikler, derin lenf düğümleriyle bağlantılıdır ve meme kanserinin metastatik yayılımında önemlidir.

4. MEME KANSERİ

Epidemiyoloji

Meme kanseri, dünya genelinde kadınlarda en sık teşhis edilen kanser türüdür ve kansere bağlı ölümlerin başlıca nedenlerinden biridir. 2020 yılında dünya genelinde 2.3 milyon yeni meme kanseri vakası bildirilmiştir, bu da meme kanserini en yaygın teşhis edilen kanser türü yapmaktadır. Aynı yıl, meme kanseri nedeniyle yaklaşık 685,000 ölüm gerçekleşmiştir (34). Meme kanseri insidansı yüksek gelirli ülkelerde daha fazladır ve bu ülkelerde her 12 kadından biri yaşamı boyunca meme kanseri tanısı alırken, her 71 kadından biri bu hastalıktan ölmektedir. Buna karşın, düşük gelirli ülkelerde her 27 kadından biri meme kanseri tanısı alırken, her 48 kadından biri bu hastalıktan ölmektedir (34).

Son yıllarda meme kanseri insidansı, yılda %0.5 oranında artış göstermiştir. Bu artış, doğurganlık oranlarındaki azalma, daha geç yaşta çocuk sahibi olma gibi üreme alışkanlıklarındaki değişimlere ve vücut kitle indeksi (VKİ) artışa bağlanmaktadır (34,35). Bununla birlikte, meme kanserine bağlı ölüm oranlarında belirgin azalmalar görülmüştür. Özellikle 50 yaş altındaki kadınlarda bu oran sabit kalırken, 50 yaş üstü kadınlarda yıllık %1 oranında bir düşüş söz konusudur. Bu düşüşler, erken tarama ve farkındalığın artması ile adjuvan tedavilerdeki iyileşmelere bağlanabilir.

Geleceğe yönelik tahminler, 2040 yılı itibarıyla yıllık meme kanseri vakalarının 3 milyonu, ölümlerin ise 1 milyonu aşacağını öngörmektedir. Bu durum, küresel halk sağlığı için önemli bir tehdit oluşturmaktadır ve bu bağlamda erken tanı ve etkin tedavi stratejilerinin önemi bir kez daha vurgulanmaktadır (36).

Risk Faktörleri

Meme kanseri için çeşitli risk faktörleri belirlenmiştir. Bu faktörler genellikle yaş, genetik yatkınlık, hormonal ve üreme öyküsü gibi değiştirilemeyen faktörler ile yaşam tarzı, diyet ve çevresel maruziyetler gibi değiştirilebilir faktörler olarak sınıflandırılabilir.

Genetik ve Ailevi Faktörler

Ailesinde meme kanseri öyküsü olan kadınlarda, özellikle birinci derece akrabalarında meme kanseri öyküsü bulunanlarda, risk önemli ölçüde artmaktadır (37). BRCA1 ve BRCA2 gen mutasyonları, ailevi meme kanseri vakalarının %10'undan sorumlu olup, taşıyıcı kadınlarda yaşam boyu meme kanseri gelişme riski %60-70'e kadar çıkabilmektedir (38). Bu mutasyonlar, özellikle erken yaşta meme kanseri geliştiren kadınlarda daha sık görülmektedir. Diğer genetik faktörler arasında TP53, PTEN ve PALB2 gibi genlerdeki mutasyonlar da yer almaktadır (42).

Hormonal Faktörler

Hormon replasman tedavisi (HRT) ve oral kontraseptif kullanımı gibi dışarıdan alınan hormonlar, meme kanseri riskini artıran önemli faktörlerdendir. Özellikle kombine östrojen ve progesteron içeren uzun süreli HRT kullanımı ile invaziv meme kanseri riskinde belirgin bir artış gösterilmiştir (39). Bunun yanında, sadece östrojen içeren tedavilerin meme kanseri riskini daha az artırdığına dair kanıtlar bulunmaktadır.

Doğal hormon döngüleriyle ilgili faktörler arasında erken menarş (12 yaşından önce adet görme) ve geç menopoz (55 yaşından sonra adet görmeyi bırakma) riski artıran önemli etkenlerdir. Bu durum, östrojen ve progesteron hormonlarına uzun süreli maruziyetin bir sonucudur (40).

Üreme ve Emzirme Öyküsü

Üreme öyküsü meme kanseri riskini etkileyen önemli bir faktördür. Nulliparite (hiç doğum yapmamış olmak) ve ilk doğumun 30 yaşından sonra yapılması, meme kanseri riskini artırmaktadır. Öte yandan, çok sayıda doğum yapmak ve uzun süreli emzirme, koruyucu etki göstermektedir. Her tam dönem gebelik, premenopozal meme kanseri riskini %3 oranında azaltmaktadır. Ayrıca, emzirmenin hormon düzeylerini düzenleyici etkisi ve meme dokusundaki farklılaşmayı desteklemesi nedeniyle meme kanserine karşı koruma sağladığı düşünülmektedir (41).

Yaşam Tarzı Faktörleri

Obezite, özellikle postmenopozal kadınlarda meme kanseri riskini artırmaktadır. Bu, yağ dokusunun östrojen üretiminde rol oynamasından kaynaklanmaktadır. Öte yandan, yüksek vücut kitle indeksi (VKİ) premenopozal kadınlarda meme kanseri riskini azaltabilir (42).

Alkol tüketimi ve sigara kullanımı gibi yaşam tarzı alışkanlıkları da meme kanseri riskini artırmaktadır. Günlük ortalama 12 gram alkol tüketimi, yani yaklaşık bir kadeh şarap veya bir bira, meme kanseri riskini %10 oranında artırırken, sigara içmenin özellikle erken yaşta başlanması durumunda risk artırıcı etkisi olduğu gösterilmiştir (43). Fiziksel aktivite ise meme kanseri riskini azaltan önemli bir koruyucu faktördür. Haftada en az 3-4 saat orta düzeyde fiziksel aktivite, hormon metabolizmasını düzenleyerek meme kanseri riskini azaltabilir (44).

Çevresel Maruziyetler

İyonize radyasyona maruziyet, özellikle genç yaşlarda meydana geldiğinde meme kanseri riskini artırmaktadır. Bu durum, atom bombası mağdurları ve radyoterapi alan kişilerde gözlemlenmiştir (45). Gece vardiyasında çalışmak da melatonin düzeylerini düşürerek meme kanseri riskini artıran bir faktör olarak tanımlanmıştır (46).

Patofizyoloji

Meme kanseri, hücresel düzeyde genetik mutasyonların ve epigenetik değişimlerin birikimi sonucu gelişen multifaktöriyel bir hastalıktır. Bu mutasyonlar, hücre döngüsü kontrolünü bozarak hücrelerin kontrolsüz çoğalmasına ve tümör oluşumuna yol açar. Meme kanseri genellikle duktal veya lobüler epitel hücrelerinden köken alır ve bu hücrelerin malign transformasyonu sonucu meydana gelir (47).

Hormonların Rolü

Meme kanseri patogeneğinde östrojenin önemi büyüktür. Östrojen, hücre proliferasyonunu artırarak ve DNA hasarına neden olan reaktif metabolitler oluşturarak meme kanseri gelişimine katkıda bulunur. Östrojen reseptörü pozitif tümörlerde, östrojen ve progesteron reseptörlerinin varlığı, bu hormonların tümör hücrelerinde büyüme ve çoğalmayı desteklediğini gösterir. Özellikle östrojenin ER α reseptörü aracılığıyla gen ekspresyonunu aktive etmesi hücre döngüsünü hızlandırır ve mutasyon birikimine neden olabilir. Ek olarak, östrojenin metabolizması sırasında oluşan kinon ve katekol metabolitleri, DNA'da doğrudan hasara yol açarak karsinogenezi destekler (48).

Progesteronun meme kanserindeki rolü daha karmaşıktır. Yüksek progesteron seviyeleri, meme epitel hücrelerinde proliferasyonu artırabilir ve meme kök hücre benzeri tümör başlatıcı hücreleri uyandırabilir (49). Bununla birlikte, progesteronun etkileri üzerine çelişkili bulgular mevcut olup mekanizmasının tam olarak anlaşılması için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Genetik Faktörler

BRCA1 ve BRCA2 gibi tümör baskılayıcı genlerin mutasyonları, meme kanserinin patofizyolojisinde önemli bir yere sahiptir. Bu genler, DNA çift zincir kırıklarının onarımında kritik rol oynar. BRCA1 proteini, DNA hasar bölgelerini tanıyarak homolog rekombinasyon mekanizmasını başlatır ve genetik stabiliteyi korur. BRCA2 ise RAD51 proteini ile iş birliği yaparak DNA onarım sürecini destekler. Bu genlerdeki mutasyonlar, DNA onarım mekanizmasını bozarak genetik instabiliteye ve karsinogeneze süreçlerine yol açar (38). BRCA1 veya BRCA2 mutasyonları taşıyan kadınlar, profilaktik mastektomi gibi risk azaltıcı cerrahi müdahalelerden fayda görebilir (50).

Diğer genetik faktörler arasında TP53, PALB2 ve ATM genlerinde meydana gelen kayıp işlev mutasyonları da yer almaktadır. TP53, genomik stabiliteyi koruma, anormal hücre proliferasyonunu engelleme ve apoptozu indüklemeye işlevleri ile öne çıkar. TP53 genindeki mutasyonlar, agresif hastalık seyri ve kötü prognoz ile

ilişkilendirilmiştir (51).

Epigenetik Değişiklikler

Epigenetik mekanizmalar, meme kanserinin gelişiminde gen ekspresyonunu etkileyen önemli faktörlerdir. DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve mikroRNA (miRNA) ekspresyon değişiklikleri, meme kanserinde tümör baskılayıcı genlerin susturulmasına ve onkogenlerin aktivasyonuna yol açabilir. Örneğin, BRCA1 geninin promotör bölgesindeki hiper-metilasyon, gen ekspresyonunu baskılayarak DNA onarım mekanizmasını bozar (52). Benzer şekilde, miRNA'larda meydana gelen epigenetik değişiklikler, gen düzenleyici yolları bozarak meme kanserinin ilerlemesine katkıda bulunabilir.

5. MEME KANSERİ EVRELEME VE SINIFLANDIRMA

TNM Evreleme Sistemi

Meme kanserinin evrelemesinde kullanılan TNM sistemi, tümörün boyutunu (T), bölgesel lenf nodu tutulumunu (N) ve uzak metastaz varlığını (M) değerlendirir (53). Evreleme, klinik (cTNM) ve patolojik (pTNM) olmak üzere iki şekilde yapılır.

- Klinik Evreleme (cTNM): Cerrahi veya neoadjuvan tedavi öncesi yapılan fizik muayene, görüntüleme yöntemleri (mamografi, ultrasonografi, manyetik rezonans görüntüleme, pozitron emisyon tomografi, bilgisayarlı tomografi, kemik sintigrafisi) ve biyopsi sonuçlarına dayanır (54).

- Patolojik Evreleme (pTNM): Cerrahi olarak çıkarılan tümör ve lenf nodlarının histopatolojik incelemesine dayanır (54).

T Kategorisi (Tümör Boyutu):

Hem klinik hem de patolojik evrelemede aynıdır ve tümörün en büyük boyutunu veya yayılımını ifade eder:

- Tis: Karsinoma in situ (duktal veya lobüler).
- T1: Tümör 2 cm veya daha küçük.

- T2: Tümör 2 cm'den büyük ancak 5 cm'den küçük veya eşit.
- T3: Tümör 5 cm'den büyük.
- T4: Tümör göğüs duvarına ve/veya deriye invaze olmuş.

M Kategorisi (Metastaz Durumu):

Uzak metastaz varlığını gösterir ve klinik ve patolojik evrelemede genellikle aynıdır.

- M0: Uzak metastaz yok.
- M1: Uzak metastaz var.

N Kategorisindeki Farklılıklar

N kategorisi, klinik ve patolojik evrelemede farklılık gösterir:

- Klinik N Evrelemesi (cN): Fizik muayene ve görüntüleme yöntemlerine dayanır. Lenf nodu tutulumu, lenf nodlarının büyüklüğü, hareketliliği ve sayısı değerlendirilir.
- Patolojik N Evrelemesi (pN): Cerrahi olarak çıkarılan lenf nodlarının mikroskop altında histopatolojik incelemesine dayanır. Metastatik lenf nodu sayısı, metastazların boyutu ve ektranodal yayılım rapor edilir.

Klinik N Kategorileri

N0, lenf nodu metastazının olmadığını belirtir. N1, hareketli ipsilateral aksiller lenf nodu metastazını tanımlar. N2, fiks veya birbirine yapışık ipsilateral aksiller lenf nodu metastazı anlamına gelir. N3 ise ipsilateral infraklavikular (N3a), ipsilateral internal meme lenf nodları (N3b) veya supraklavikular (N3c) lenf nodu metastazını ifade eder.

- cN0 Palpasyon ve görüntüleme ile lenf nodu metastazı saptanmaz.
- cN1 Mobil, ipsilateral aksiller lenf nodlarında metastaz var; lenf nodları

hafif büyümüş ve hareketlidir.

- cN2 Fiks veya kongolmere ipsilateral aksiller lenf nodlarında metastaz; lenf nodları hareket kısıtlılığı gösterir.
- cN3 İpsilateral infraklaviküler veya supraklaviküler lenf nodlarında metastaz veya klinik olarak saptanabilen internal mammary lenf nodu tutulumu.

Patolojik N Kategorileri

Patolojik N evrelemesi (pN), cerrahi olarak çıkarılan lenf nodlarının mikroskopik incelemesine dayanır:

- pN0: Lenf nodlarında metastaz yok veya sadece izole tümör hücreleri var ($<0,2$ mm veya <200 hücre).
- pN1: Alt katagorilere ayrılır
 - pN1mi: Mikrometastaz var (0,2 mm'den büyük, ancak 2 mm'den küçük metastazlar).
 - pN1a: 1-3 aksiller lenf nodunda metastaz var (metastaz >2 mm).
- pN2: 4-9 aksiller lenf nodunda metastaz veya internal mammary lenf nodu metastazları.
- pN3: 10 veya daha fazla aksiller lenf nodunda metastaz, infraklaviküler veya supraklaviküler lenf nodu metastazları veya internal mammary lenf nodu metastazları kombinasyonu.

Klinik ve Patolojik N Evrelemesinin Önemi

Klinik N Evrelemesi (cN): Tedavi planlamasında önemlidir, özellikle neoadjuvan tedavi planlanırken. Fizik muayene ve görüntüleme ile lenf nodu tutulumu hakkında ön bilgi sağlar.

Patolojik N Evrelemesi (pN): Hastalığın gerçek yayılımını gösterir ve prognostik değeri yüksektir. Cerrahi sonrası adjuvan tedavi planlamasında kullanılır.

Meme Kanseri Evreleri

TNM skorlarına göre meme kanserinin evreleri aşağıdaki tabloda gösterilmiştir:

Tablo 2: TNM sınıflamasına göre meme kanseri evreleri

EVRE	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1*	N0	M0
IB	T0, T1*	N1mi	M0
IIA	T0, T1*	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0, T1, T2, T3	N2	M0
	T3	N1	M0
IIIB	T4	N0, N1, N2	M0
IIIC	Herhangi bir T	N3	M0
IV	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

T1, mikroskopik invaziv tümör (1 mm veya daha küçük) dahil olmak üzere tüm T1 alt kategorilerini içerir.

Biyolojik Tipler ve Reseptör Durumu

Meme kanseri hücreleri, yüzeylerinde veya içinde belirli proteinleri ifade eder. Bu proteinler, tümörün davranışını, tedaviye yanıtını ve prognozunu belirlemede kritiktir.

- Östrojen Reseptörü (ER): Hücrenin östrojene yanıtını gösterir. ER pozitif tümörler, östrojen hormonuna duyarlıdır ve hormon tedavisine yanıt verirler.
- Progesteron Reseptörü (PR): Progesteron hormonuna yanıtı gösterir. PR pozitifliği, genellikle fonksiyonel bir östrojen reseptörünün varlığını destekler.

- İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü 2 (HER2): Hücre büyümesini ve bölünmesini teşvik eden bir proteindir. HER2 pozitif tümörler daha agresif olabilir ancak hedefe yönelik tedavilere yanıt verirler.
- Ki-67 Proliferasyon İndeksi: Hücre proliferasyonunu gösterir. Yüksek Ki-67 değeri, tümörün daha hızlı büyüdüğünü ve daha agresif olduğunu gösterir (55).

Meme kanserinin biyolojik alt tipleri, reseptör durumları ve Ki-67 proliferasyon indeksi değerlerine göre meme kanserleri biyolojik kategorilere yerleştirilir (Tablo3).

Tablo 3: Meme kanserinin biyolojik alt tipleri, reseptör durumları ve Ki-67 proliferasyon indeksi değerleri

ALT TİP	ER	PR	HER2	Kİ-67
LUMİNAL A	Pozitif	Pozitif	Negatif	%<14
LUMİNAL B	Pozitif	Pozitif/Negatif	Pozitif/Negatif	%≥14
HER2 ZENGİN	Negatif	Negatif	Pozitif	-
ÜÇLÜ NEGATİF/BAZAL-BENZERİ	Negatif	Negatif	Negatif	-

Luminal A: ER ve PR pozitif, HER2 negatif ve düşük Ki-67 indeksi olan tümörlerdir. Genellikle yavaş büyürler ve hormon tedavisine iyi yanıt verirler (55).

Luminal B: ER pozitif, PR düşük veya negatif olabilir. Ki-67 indeksi yüksektir. Luminal B tümörler, HER2 negatif (Luminal B [HER2-]) veya HER2 pozitif (Luminal B [HER2+]) olabilir. Daha agresiftirler ve ek tedavilere ihtiyaç duyabilirler (56).

HER2 Zengin: ER ve PR negatif, HER2 pozitif ve yüksek Ki-67 indeksine sahip tümörlerdir. Agresif seyirlidir ancak HER2 hedefli tedaviye yanıt verirler (56).

Üçlü Negatif: ER, PR ve HER2 negatif olan tümörlerdir. Yüksek Ki-67 indeksi ile hızlı büyürler ve agresiftirler. Hormon veya HER2 hedefli tedavilere yanıt vermezler; kemoterapi ana tedavidir (57).

Evrelemeye Göre Prognoz:

Amerikan Kanser Komitesi (AJCC) tarafından belirlenen evreleme sistemi, meme kanserinin yayılımını ve prognozunu değerlendirmek için kullanılır. Bu sistem, TNM evreleme kriterlerine ek olarak tümör derecesi, HER2 durumu, östrojen (ER) ve progesteron (PR) reseptör durumlarını da dikkate alır. 8.sürüm AJCC TNM evreleme sistemine göre, 5 yıllık genel sağkalım oranları aşağıdaki gibidir (54):

Tablo 4: 8. sürüm AJCC TNM evreleme sistemi

EVRE	TNM	5 YILLIK HAYATTA KALMA
0	Tis N0 M0	-
IA	T1 N0 M0	%94,7
IB	T0 N1mi M0, T1 N1mi M0	%89,9
IIA	T0 N1 M0, T1 N1 M0, T2 N0 M0	%80,7
IIB	T2 N1 M0, T3 N0 M0	%72,5
IIIA	T0, T1, T2, T3 N2 M0, T3 N1 M0	%58,4
IIIB	T4 N0, N1, N2 M0	%40,8
IIIC	Herhangi bir T N3 M0	%20,2
IV	Herhangi bir T Herhangi bir N M1	%8,8

6. MEME KANSERİNDE AKSİLLA

Lenfatik Haritalama ve Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi

Lenfatik haritalama ve sentinel lenf nodu biyopsisi, erken evre meme kanseri olan hastaların evrelemesinde ve tedavisinde önemli bir teknik haline gelmiştir. Meme lenfatik drenajının büyük ölçüde subareolar pleksus aracılığıyla gerçekleştiği varsayımına dayanarak, radyoaktif işaretli kolloid madde, meme başının subareolar dokusuna veya primer tümörün peritümöral ve intradermal dokusuna enjekte edilir (58). Cerrahi sırasında, genel anestezi sonrası mavi boya enjekte edilir. Mavi boyaların farklı alt tipleri arasında metilen mavisi, isosulfan mavisi ve patent mavisi gibi

seçenekler bulunur. Radyoizotop ve boyanın kombinasyonu, sentinel lenf nodunu lokalize etmenin en yüksek doğruluk oranını sağlar (59). Ayrıca, floresan boyalar (rneğin, indosiyanın yeğili) kullanılarak yakın kızılötesi floresan görüntüleme yapılabilir. Süperparamanyetik demir oksit nanopartikülleri, manyetik bir prob ile tespit edilebilir. Kontrastlı ultrason ile mikro-baloncuklar kullanılarak görüntüleme de mümkündür. Karbon nanopartikülleri ve diğer tracer maddeler de iğaretleme amacıyla kullanılabilir. Bu eğitli iğaretleme yöntemleri, sentinel lenf nodunun daha etkin ve doğru bir şekilde saptanmasına olanak tanır.

Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi

Sentinel lenf nodu (SLN), tümörün primer drenajını yapan ilk lenf nodunu temsil eder ve metastazların varlığını tespit etmek için dikkatle histopatolojik analize tabi tutulur. Bu prosedür, lenf nodu metastazlarının saptanmasında yüksek duyarlılık ve özgüllük sunar, ancak %5-10'luk bir yanlış negatif oranı vardır; bu durum, lenfatik drenajdaki anatomik varyasyonlara bağlanabilir (31,60). Histopatolojik sonuçlar negatif ise, aksiller lenf nodu diseksiyonu ile iliğkili morbiditeden kaçınılabılır.

Aksiller Lenf Nodu Diseksiyonu ve nemi

Aksiller lenf nodu diseksiyonu (ALND), tanısal ve terapötik amaçlarla yapılabilir. Aksiller lenf nodlarında metastazların varlığı, prognostik açıdan büyük önem tağır ve adjuvan tedavi kararlarını etkileyebilir. (61) Aksiller nodal grupta metastaz bulunduğunda, ALND veya radyoterapi önerilir. Sentinel lenf nodlarının çoğu dğk aksillada (seviye I) bulunur. Daha yüksek seviyeli "skip" lenf nodları, vakaların %5-10'unda mevcuttur (62). Bazen, sentinel lenf nodu meme içi lenf nodu, parasternal (internal torasik) lenf nodu veya daha az sıklıkla supraklaviküler fossada ekstra-aksiller bir pozisyonda tanımlanabilir.

Aksiller Lenf Nodu Diseksiyonunun Komplikasyonları

Aksiller lenf nodu diseksiyonu (ALND), meme kanseri tedavisinde sıklıkla uygulanan bir cerrahi iğlemdir, ancak eğitli kronik postoperatif sorunlara yol açabilir. Bu komplikasyonlar arasında ağrı, seroma oluğumu, st ekstremitenin hareket kabiliyetinin azalması, duyuusal kayıplar ve lenfödem yer alır (63).

Ağrı: ALND sonrası ağrı, hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyen yaygın bir komplikasyondur. Akut postoperatif ağrının yanı sıra, hastaların %25 ila %60'ında kronik nöropatik ağrı gelişebilir (64). Bu ağrı, sinir hasarına bağlı olarak karıncalanma, yanma veya sürekli rahatsızlık hissi şeklinde ortaya çıkabilir ve günlük aktiviteleri kısıtlayabilir.

Seroma Oluşumu: Cerrahi alanda seröz sıvı birikimi olan seromalar, ALND sonrası hastaların %10 ila %85'inde görülür (65). Seromalar enfeksiyon riskini artırabilir ve tekrarlayan drenaj işlemleri gerektirebilir, bu da iyileşme sürecini uzatır ve hastanın konforunu azaltır.

Hareket Kısıtlılığı: Üst ekstremitenin hareket kabiliyetinin azalması, omuz ekleminde sertlik ve hareket kısıtlılığına yol açabilir. ALND uygulanan hastaların %70'e varan bir kısmında omuz fonksiyonlarında bozulma bildirilmiştir (66). Bu durum, hastaların günlük yaşam aktivitelerini kısıtlayarak bağımsızlıklarını ve yaşam kalitelerini olumsuz etkiler.

Duyusal Kayıplar: Cerrahi sırasında sinirlerin hasar görmesi veya kesilmesi sonucu duyuşsal kayıplar ve parestezi gelişebilir. Özellikle interkostobrakial sinirin zarar görmesi, aynı taraftaki koltuk altı, medial kol ve üst ön göğüs bölgesinde uyuşukluk veya ağrıya neden olabilir. İnterkostobrakial sinirin korunmadığı durumlarda hastaların %80 ila %100'ünde görülür (67).

Meme cerrahisinde sinirler ve lenf damarları, anatomik işaret noktaları olarak dikkatle tanımlanmalı ve korunmalıdır. Bu yapıların korunması, postoperatif komplikasyonların azaltılmasında kritik öneme sahiptir. Kronik nöropatik ağrı ve diğer komplikasyonlar sadece fiziksel rahatsızlığa değil, aynı zamanda psikolojik strese de yol açarak meme kanseri yönetimiyle ilişkili zorlukları artırır (68).

Lenfödem ve Yaşam Kalitesi

Lenfödem, ALND'nin en ciddi ve uzun vadeli komplikasyonlarından biridir ve üst ekstremitede lenfatik drenajın bozulması sonucu ortaya çıkar. Bu durum, kolun şişmesi, ağrı, ağırlık hissi ve fonksiyon kaybına yol açarak hastaların günlük yaşam aktivitelerini ve psikososyal durumlarını olumsuz etkiler (69).

ALND uygulanan hastalarda lenfödem insidansı %10 ila %30 arasında değişmektedir (70–72). Örneğin, DiSipio ve arkadaşlarının (2013) yaptığı bir meta-analizde lenfödem insidansının %21.4 olduğu bildirilmiştir (70). Lenfödem gelişme riskini artıran faktörler arasında cerrahi işlemin kapsamı, radyoterapi uygulanması, enfeksiyonlar ve obezite yer alır (73).

Lenfödem, sadece fiziksel semptomlarla sınırlı kalmayıp, aynı zamanda hastaların sosyal yaşamlarını ve duygusal iyi oluşlarını da etkileyebilir (74). Lenfödem riskini azaltmak için cerrahi tekniklerin iyileştirilmesi büyük önem taşır. Sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB), aksillada klinik olarak negatif lenf nodları olan hastalarda ALND'ye daha az invaziv bir alternatif olarak tercih edilebilir. SLNB, lenfödem riskini belirgin şekilde azaltır; bu yöntemin uygulandığı hastalarda lenfödem insidansı %5'in altındadır (75,76).

Erken tanı ve müdahale, lenfödem yönetiminde kritik öneme sahiptir. Hastaların lenfödem belirtileri konusunda bilgilendirilmesi ve düzenli takipleri, komplikasyonların erken dönemde saptanmasını sağlar. Rehabilitasyon programları, fizik tedavi, kompresyon terapisi ve manuel lenfatik drenaj gibi yaklaşımları içerir ve semptomların hafifletilmesinde etkilidir (77).

Sentinel Lenf Nodu Biyopsisinin Avantajları

Sentinel lenf nodu biyopsisi, erken evre meme kanserinde aksiller lenf nodu değerlendirmesi için minimal invaziv bir yöntem sunar. Bu teknik, aksiller diseksiyonun morbiditesini azaltırken, doğru evreleme ve tedavi planlaması için gerekli bilgileri sağlar (75). Birçok çalışma, sentinel lenf nodu negatif olan hastalarda ALND'nin atlanabileceğini ve bu şekilde cerrahi morbiditenin azaltılabileceğini göstermiştir (2).

Hedefe Yönelik Aksiller Diseksiyon (TAD) ve Neoadjuvan Hastalar

Neoadjuvan kemoterapi alan meme kanseri hastalarında aksiller bölgenin değerlendirilmesi ve yönetimi, cerrahi planlamada önemli bir zorluk teşkil eder. Neoadjuvan tedavi sonrası klinik ve radyolojik olarak aksiller lenf nodu metastazlarının küçülmesi veya kaybolması mümkündür. Bu durumda, başlangıçta

pozitif olan lenf nodlarının doğru şekilde değerlendirilmesi ve kalan tümör yükünün belirlenmesi kritik hale gelir.

Hedefe Yönelik Aksiller Diseksiyon (Targeted Axillary Dissection, TAD), neoadjuvan kemoterapi sonrası başlangıçta biyopsi ile pozitif olduğu doğrulanmış lenf nodlarının ve sentinel lenf nodlarının cerrahi olarak çıkarılmasını içeren bir tekniktir. Bu yöntem, gereksiz ALND'nin morbiditesinden kaçınmayı amaçlar ve doğru evreleme sağlar (78).

TAD Prosedürünün Uygulanması

İşaretleme: Neoadjuvan tedavi öncesi, biyopsi ile metastatik olduğu doğrulanan lenf nodu radyoopak bir klips, radyoaktif tohum veya boya ile işaretlenir (79).

Cerrahi Sırasında: Neoadjuvan tedavi sonrası, işaretli lenf nodu ve sentinel lenf nodu birlikte çıkarılır. Bu yaklaşım, tümör yükünün doğru değerlendirilmesini ve ALND ihtiyacının azaltılmasını sağlar.

TAD'in Avantajları

- Doğru Evreleme: Başlangıçta pozitif olan lenf nodlarının çıkarılması, kalan tümör yükünün doğru değerlendirilmesini sağlar.
- Azaltılmış Morbidite: ALND'ye kıyasla daha az cerrahi morbidite, özellikle lenfödem riski azalır.
- Yüksek Tanısal Doğruluk: TAD, yanlış negatif oranını azaltır ve hastaların güvenli bir şekilde ALND'den kaçınmasına olanak tanır.

Birçok çalışma, TAD'in neoadjuvan kemoterapi sonrası klinik olarak nod negatif hale gelen hastalarda güvenli ve etkili bir yöntem olduğunu göstermiştir. ACOSOG Z1071 ve SENTINA çalışmaları, TAD'in yanlış negatif oranını azaltmada ve aksiller evrelemede doğruluğunu artırmada önemli faydalar sağladığını bildirmiştir (3,80). TAD, neoadjuvan kemoterapi alan ve başlangıçta aksiller lenf nodu pozitif olan meme kanseri hastalarında, aksiller bölgenin minimal invaziv ve doğru bir şekilde

değerlendirilmesine olanak tanır. Bu yaklaşım, cerrahi morbiditeyi azaltırken, optimal tedavi planlaması için gerekli bilgileri sağlar.

7. MEME KANSERİNDE NEOADJUVAN KEMOTERAPİ

Meme kanseri sistemik bir hastalıktır. Bu nedenle, hastalığın yüksek başarı ile tedavi edilebilmesi için sistemik kemoterapinin cerrahi ve sonrasında radyoterapi gibi lokal tedavilerle uygun zamanda kombinasyonu oldukça önemlidir. Sistemik tedavi yaklaşımları, meme kanserinin prognozunu ve sağkalımını dramatik bir şekilde iyileştirmiştir.

Neoadjuvan kemoterapi, ameliyattan önce verilen sitotoksik kemoterapi ile tümör biyolojisine göre tedaviye eklenen hedefe yönelik ajanlar ve immünoterapileri içerir. Amaç, tümörün küçülmesini sağlayarak cerrahi sonuçları iyileştirmek, morbiditeyi azaltmak, meme koruyucu cerrahiye olanak tanımak ve tümörün evresini düşürmektir. Bu yaklaşım, özellikle lokal ileri ve rezektabl olmayan primer meme kanserlerini operatif hale getirmek için kullanılabilir.

Sistemik tedavi ile kemoterapiye yanıt, in vivo ortamda gözlemlenebilir. Bu durum, prognozu cerrahi öncesi belirlemek ve adjuvan tedaviye ilaç seçimi stratejilerini yönetmek için faydalıdır. Başarılı bir meme koruyucu cerrahi planlanırken, neoadjuvan kemoterapi öncesinde hastalığın yaygınlığı, tümör biyolojisi ve beklenen tümör yanıtı dikkatle değerlendirilmelidir (81).

Neoadjuvan tedavinin diğer avantajları arasında genetik testler için zaman tanınması ve cerrahi planı yapılan hastalarda memenin onkoplastik cerrahisi için hazırlık yapılması yer alır. Ayrıca, klinik olarak lenf nodu pozitif olan hastalarda, preoperatif değerlendirmede radyolojik ve klinik olarak lenf nodu negatif hale gelirse, yalnızca sentinel lenf nodu biyopsisi yapılmasına ve sınırlı adjuvan radyoterapi alanlarının kullanılmasına olanak tanır. NSABP B-18 ve B-27 gibi önemli çalışmalar, neoadjuvan ve adjuvan kemoterapi uygulamalarının benzer sonuçlar verdiğini göstermiştir (82,83).

Patolojik Tam Yanıt (pCR) ve Artık Kanser Yüğü (RCB)

Neoadjuvan kemoterapinin en belirgin klinik sonuçlarından biri, patolojik tam yanıt (pCR) oranıdır. pCR, cerrahi olarak çıkarılan dokuda tümör dokusunun ve kanser hücrelerinin tamamen yok olması anlamına gelir ve neoadjuvan kemoterapinin önemli ve istenilen bir sonucudur. Birçok klinik çalışmada, pCR prognostik bir faktör olarak vurgulanmıştır (84). pCR elde eden hastaların uzun dönem sağkalım oranlarının, pCR elde edemeyen hastalara göre belirgin derecede daha yüksek olduğu gösterilmiştir (85). Bu nedenle, pCR, neoadjuvan tedavinin etkinliğini değerlendirmek için önemli bir belirteç olarak kabul edilmektedir.

pCR oranları, meme kanserinin alt tipine göre değişkenlik gösterir. HER2 pozitif ve triple negatif meme kanseri hastalarında pCR oranları daha yüksektir ve bu durum daha iyi uzun dönem sonuçlarla ilişkilidir (86). Luminal alt tiplerde pCR oranı %6-11 arasında değişirken, HER2 pozitif tümörlerde %60, triple negatif tümörlerde ise %30 olarak bildirilmiştir (87,88). Luminal tümörler daha iyi prognoza sahip olmasına rağmen neoadjuvan tedavi yanıtı düşüktür. HER2 pozitif ve triple negatif gibi heterojen ve kötü prognozlu subtipler ise neoadjuvan tedaviye daha iyi yanıt vermiştir. Bu duruma tümörün heterojenitesine ek olarak, son zamanlarda artan hedefe yönelik tedavi ve immünoterapinin de katkısı olmuştur.

Artık Kanser Yüğü (Residual Cancer Burden, RCB), neoadjuvan tedavi sonrası kalan tümör hücresinin miktarını nicel olarak değerlendiren bir ölçüttür (89). RCB skoru, pCR'ın yanı sıra hastaların prognozunu daha hassas bir şekilde tahmin etmek için kullanılır. Düşük RCB skorları, daha iyi sağkalım oranlarıyla ilişkilidir ve tedavi stratejilerinin belirlenmesinde önemli bir rol oynar.

Hayatta Kalma Oranlarına Etkisi

NAKT'nin hastaların genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım oranları üzerinde önemli etkileri bulunmaktadır. NSABP B-18 çalışmasında, 9 yıllık genel sağkalım oranları neoadjuvan ve adjuvan kemoterapi grupları arasında anlamlı fark göstermemiştir (82). NAKT'nin en önemli avantajlarından biri, tümör boyutunu küçülterek daha fazla hastanın meme koruyucu cerrahiye uygun hale gelmesini

sağlamasıdır (88). Ayrıca, NAKT sırasında tümörün tedaviye verdiği yanıtın izlenebilmesi, tedavi stratejilerinin bireyselleştirilmesine olanak tanır. NAKT, özellikle yüksek pCR ve düşük RCB skorları elde edildiğinde, hastaların uzun dönem sağkalım ve hastalık progresyonu üzerinde önemli etkilere sahiptir (90).

Endikasyonlar ve Kontrendikasyonlar

Mutlak neoadjuvan kemoterapi endikasyonları (91):

1. Klinik inoperabl - Klinik evre IIIB-C

- Evre IIIB ve üstü: T4a (göğüs duvarı), T4c (cilt), T4d (inflamatuvar)
- Evre IIIC: Herhangi N3 hastalık, ipsilateral infraklaviküler (N3a), internal mammary (N3b) veya supraklaviküler (N3c) lenf nodları

2. Operabl - Lokal ileri - Klinik evre IIB-III A

- T3 tümör > 5 cm
- N2a: Palpabl ve fikse lenf nodu
- N2b: Internal mammary nod (aksiller lenf nodu olmadan)

3. Operabl adjuvan kemoterapi endike olan - Klinik evre IIA-III A

- T2 hastalık veya N1 hastalık
- Triple negatif veya HER2 pozitif meme kanseri
- Genetik test endikasyonu olanlar

Neoadjuvan kemoterapinin önerilmemesi gereken durumlar:

1. Yaygın in situ hastalığı olan ve invaziv hastalığın kapsamı net olarak tanımlanmayan hastalar
2. Tümörün klinik olarak değerlendirilemediği hastalar

Bazı hasta gruplarında, neoadjuvan kemoterapi sonrası mastektomiden kaçınılamayacağı ve downstaging sağlanamayacağı da göz önüne alınmalıdır.

Yaygın Kemoterapi Rejimleri

Neoadjuvan kemoterapide kullanılan tedavilerin başında antrasiklin bazlı kemoterapiler gelir. Standart neoadjuvan kemoterapi rejimi şunları içerir:

- Doksorubicin (60 mg/m²) + siklofosfamid (600 mg/m²) 14-21 günde bir, 4 siklus tedavi sonrası
- Dosetaksel (75-100 mg/m²) 21 günde bir, 4 siklus veya paklitaksel (80 mg/m²) 12 haftalık tedavi

Antrasiklin ve siklofosfamidin 14 günde bir verilmesi "doz yoğun" olarak adlandırılır ve tolere edebilen hastalarda standart bu olmalıdır. Ayrıca, doksorubicin yerine epirubicin temelli kemoterapi de planlanabilir; bu durumda 5-FU + epirubicin ve siklofosfamid kombinasyonu kullanılır.

HER2 Pozitif Tümörlerde Hedefe Yönelik Tedaviler

HER2 pozitif tümörlerde anti-HER2 ajanlarından ilk kullanılan trastuzumab'dır. Trastuzumab, HER2 reseptörünün 4. alanına bağlanarak hücre içi sinyal iletimini bloke eder. Dosetaksele ek olarak, kardiyak fonksiyonları normal olan hastalarda 8 mg/kg'dan yükleme dozundan sonra 6 mg/kg idame verilir. Diğer bir ajan olan pertuzumab, HER2 reseptörünün alt alan 2'ye bağlanarak pan-HER2 blokajı yapar. Trastuzumab ile pertuzumab kombinasyonu, "HER2 dual blokajı" olarak adlandırılır ve daha kapsamlı bir HER2 blokajı sunar.

NeoSphere çalışmasında, pertuzumab eklenmesi ile pCR oranının %46'lara ulaştığı ve 5 yıllık hastalıksız sağkalımın (disease free survival, DFS) %84 olduğu gösterilmiştir (84). Tryphaena çalışmasında ise antrasiklin almadan karboplatin ve dosetaksel bazlı kemoterapiye dual blokajın eklenmesi ile pCR oranının HER2 zengin tümörlerde %84'e ulaştığı gösterilmiştir (92).

Triple Negatif Tümörlerde Neoadjuvan Tedavi

Triple negatif tümörlerde, neoadjuvan kemoterapide antrasiklin bazlı rejim esastır. GeparSixto çalışmasında, doz yoğun tedavi sonrası paklitakselin yanına haftalık karboplatin AUC2 eklenmesi ile patolojik tam yanıt oranının %40'tan %44'e çıktığı görülmüştür (93).

Son yıllarda immünoterapinin kanser tedavisinde yaygın kullanımı göz önüne alındığında, meme kanserinde neoadjuvan immünoterapi kullanımı şu an için sadece triple negatif subtip için fayda göstermiştir. KEYNOTE 522 çalışmasında, neoadjuvan kemoterapiye pembrolizumab eklenmesi ile patolojik tam yanıt oranı %50'den %64'e çıkmış; ayrıca pembrolizumab'ın adjuvan dönemde de 1 yıl süre ile devam etmesi ile 5 yıllık takiplerde %86 genel sağkalım ile avantajlı olduğu gösterilmiştir (94). Ancak, günümüz sosyal sağlık sigortası şartlarında karboplatinin paklitaksele eklenmesi mümkün iken, pembrolizumab'ın eklenmesi henüz rutine girmemiştir.

Neoadjuvan Endokrin Tedavi

Güçlü hormon pozitif tümörü olan hastalarda, eşlik eden komorbiditeler varsa ve klinik özellikler dikkate alınarak, neoadjuvan endokrin tedavi tek başına kullanılabilir. Bu tedavi, istenilen etki elde edilene kadar devam edilebilir. ACOSOG Z1031 çalışmasının sonuçları, neoadjuvan hormonoterapinin rezidüel hastalığı azaltmada etkili olduğunu ve birçok hastada cerrahi sonrası düşük lokal ve bölgesel nüks oranları ile meme koruyucu cerrahiyi mümkün kıldığını göstermektedir (95).

Neoadjuvan kullanılabilecek endokrin tedavi seçenekleri:

1. **Premenopozal hastalarda:** Yumurtalık fonksiyonlarının baskılanması ile birlikte bir aromataz inhibitörü veya tamoksifen
2. **Postmenopozal hastalarda:** Aromataz inhibitörleri

Optimal neoadjuvan endokrin tedavi süresi, ACOSOG Z1031'e göre 4 ile 6 ay arasında değişebilir ve sonrasında yeniden operasyon için değerlendirilmelidir (95).

Etki Mekanizmaları

Kemoterapi, hızla bölünen kanser hücrelerini hedef alarak onların büyümesini ve çoğalmasını engeller. Antrasiklinler, DNA'ya bağlanarak ve topoizomerez II enzimini inhibe ederek çalışır. Taksanlar, mikrotübülleri stabilize ederek hücre bölünmesini durdurur. Platin bazlı ilaçlar, DNA'ya çapraz bağlanarak kanser hücrelerinin çoğalmasını engeller. HER2 hedefli tedaviler, HER2 reseptörünü bloke ederek kanser hücrelerinin büyümesini durdurur (96).

Endokrin tedavi ise hormon reseptörlerini hedef alır. Aromataz inhibitörleri, östrojen üretimini azaltırken tamoksifen, östrojen reseptörünü bloke eder. Bu, tümör büyümesini yavaşlatır veya durdurur. Endokrin tedavinin başarısı, tümörün hormon reseptörü pozitifliği ve proliferatif indeksi ile doğrudan ilişkilidir (97). Örneğin, yüksek östrojen reseptör (ER) ekspresyonuna sahip ve düşük Ki-67 indeksi olan tümörler, endokrin tedaviye daha iyi yanıt verir (98).

8. AKSİLLER RADYOTERAPİ

Son yıllarda, lokalize meme kanserinde bölgesel nodal ışınlama (Regional Nodal Irradiation, RNI), ölçülebilir onkolojik ilerlemelerin bir örneği olmuştur. Eskiden nodal durum, tedaviyi yönlendirmede ana prognostik ve prediktif faktör olarak kabul edilmekteydi; ancak günümüzde tedavi stratejileri, giderek artan bir şekilde diğer klinik, patolojik parametreler ve moleküler belirteçlere dayanmaktadır. Geçmişte yapılan bir dizi çalışma, önceki yüzyılda uygulanan agresif cerrahi prosedürlerin uzun vadeli hastalık kontrolü veya sağkalım sonuçlarını iyileştirmediğini göstermiştir (99). Bu doğrultuda, radyoterapi, özellikle daha sınırlı cerrahi müdahale uygulanan hastalarda, bölgesel lenf nodlarının yönetiminde giderek daha fazla kullanılmaktadır (6).

Özellikle dikkat çekici olan, RNI ile ilgili son çalışmaların hem meme koruyucu cerrahi hem de mastektomi ortamında geçerliliğidir. Tarihsel olarak bu iki grup bağımsız olarak incelenmiş olsa da, birçok ortak sunumda lokal-bölgesel nüks riski açısından yaklaşma göstermişlerdir ve artık lumpektomi hastalarının ve mastektomi uygulanan hastaların bölgesel yönetiminde birçok paralel bulunmaktadır.

Aksiller Radyoterapinin Rolü ve İlgili Çalışmalar

Meme koruyucu cerrahi (MKC) nispeten yeni bir uygulama olduğundan, tarihi çalışmalar adjuvan radyoterapinin mastektomi ortamındaki rolüne odaklanmıştır. Erken çalışmalar, post-mastektomi radyoterapisinin göğüs duvarı ve bölgesel lenf nodlarına uygulanmasının, özellikle belirgin aksiller tutulumu olan ve günümüz kemoterapi standartlarının gerisinde kalan hastalarda sağkalım faydası sağladığını göstermiştir (100,101). Ancak, adjuvan radyoterapinin mastektomi hastalarında lokal-bölgesel nüksü azaltması ve sağkalımı iyileştirmesine rağmen, birkaç çalışma hem tedavi edilen hem de edilmeyen kolları oldukça yüksek bazal nüks oranları sergilemeleri ve günümüz standartlarına göre yetersiz cerrahi aksiller yönetim uygulanan hastaları içermeleri nedeniyle eleştirilmiştir.

Daha yakın zamanda, modern cerrahi ve sistemik tedavi bağlamında RNI'nin rolünü kapsamlı bir şekilde ele alan büyük çalışmalar yapılmıştır (102,103). Bu çalışmalar genellikle birden fazla pozitif lenf nodu ve/veya yüksek risk özellikleri olan hastaların dahil edilmesine izin vermiştir; ancak kayıtlı hastaların büyük çoğunluğu bir ila üç pozitif nodu olan hastalardır. Sonuç olarak, bu çalışmalar, aşırı yüksek risk altında olmayan ancak bazı olumsuz özellikler sergileyen, tipik olarak mütevazı miktarda aksiller nodal hastalığı olan hastalar için bilgi boşluğunu doldurmuştur.

ACOSOG Z0011 çalışması sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) ile pozitif bulunan hastalarda tamamlayıcı aksiller lenf nodu diseksiyonunun (ALND) terapötik faydasını sorgulamıştır (1). Çalışma, bir veya iki pozitif sentinel nodu olan ve aksi halde sınırlı hastalık yüküne sahip (cT1–2 tümörler ve klinik olarak negatif aksiller nodlar) hastaları içermiştir. Hastalar, SLNB sonrası ALND veya ek cerrahi yapılmaması için randomize edilmiştir. Sistemik tedavi, tedaviyi uygulayan hekimin takdirine bırakılmıştır; radyoterapi ise memeyi içermeli ancak "üçüncü alan nodal ışınlama" yapılmamalıdır. Ortalama 6,3 yıllık takip süresinde, çalışmada ALND uygulanan ve uygulanmayan gruplar arasında genel sağkalım veya lokal-bölgesel nüks açısından fark bulunmamıştır. Bu çalışma, pozitif bir sentinel nodun ek aksiller hastalık riskini artırdığı ve buna bağlı olarak bölgesel nüks ve sağkalım üzerinde etkili

olduğu yönündeki geleneksel inancı sorgulamış ve pratiği değiştirmiştir.

Ancak, Z0011 çalışmasının uygulanmasında bazı nüanslar vardır. İlk olarak, bu çalışma sadece MKC uygulanan hastaları içermiş ve mastektomi hastalarını kapsamamıştır. Dolayısıyla, bu bulguların mastektomi ortamına genellenmesi uygun değildir. Ayrıca, çalışmadaki tüm hastalar, genellikle alt aksiller seviyeleri (I ve II) rastlantısal olarak kapsayan teğetsel ışınlar aracılığıyla tam meme radyoterapisi almıştır. Bu durum, cerrahi ALND yapılmayan hastalarda kalan aksiller hastalığın azaltılmasına katkıda bulunmuş olabilir. Sonuç olarak, bu çalışmanın bulgularının günümüz pratiğine nasıl entegre edileceği konusunda hala belirsizlikler bulunmaktadır.

IBCSG 23-01 çalışması Z0011 çalışmasına benzer tasarıma sahip olan bu çalışma, mikrometastatik nodal hastalığı olan hastaları içermiş ve mastektomiye (%9) izin vermiştir (1,5). Radyoterapi protokolü, mastektomi sonrası radyoterapi uygulanmamasını ve nodal RT'nin sadece iç meme zinciri tutulumu durumunda izin verilmesini öngörmüştür. Bu çalışmada, tamamlayıcı diseksiyon yapılan hastalarda %13 oranında ek aksiller hastalık tespit edilmiş ve tamamlayıcı diseksiyonun hastalık kontrolünde iyileşme olmaksızın ek morbiditeye yol açtığı belirtilmiştir. Tartışmada, sadece mikrometastazları olan T1–T2 tümörlü hastalarda ALND'nin fayda sağlamayabileceği önerilmiştir.

EORTC AMAROS çalışması, 2001 yılında başlatılmış bir faz III çalışma olup, pozitif sentinel nodu olan hastaları ALND veya nodal radyoterapiye randomize etmiştir (6). Hem MKC hem de mastektomi hastaları çalışmaya dahil edilmiş, ayrıca 5 cm'ye kadar tümörleri olan hastalar da kabul edilmiştir. Radyoterapi kolunda, hedefler meme/göğüs duvarı, aksilla ve supraklaviküler fossa olmuştur. Beş yıllık aksiller nüks oranları, ALND sonrası %0.43 (95% CI 0.00–0.92), aksiller RT sonrası %1.19 (95% CI 0.31–2.08) olarak bulunmuştur. Aksiller diseksiyon, klinik lenfödem oranını 5 yılda iki kattan fazla artırmıştır (%23 vs. %11). Bu nedenle, AMAROS çalışması, klinik olarak nod negatif, sentinel nod pozitif hastalarda, ek aksiller tedavi gerekiyorsa, aksiller RT'nin ALND'ye tercih edilebileceğini önermiştir.

SLNB/ALND Patoloji Sonuçlarının Postoperatif Radyoterapiye Etkisi

SLNB ve ALND'den elde edilen patoloji sonuçları, postoperatif radyoterapi kararlarını önemli ölçüde etkilemektedir. ACOSOG Z0011, IBCSG 23-01 ve AMAROS gibi çalışmalar, sınırlı aksiller hastalığı olan hastalarda tamamlayıcı ALND'nin atlanabileceğini ve bunun yerine radyoterapinin kullanılabileceğini göstermiştir. Bu durum, lenfödem gibi cerrahi morbiditelerin azaltılmasına katkıda bulunmuştur.

Ancak, ALND'den kaçınıldığında, tam meme veya göğüs duvarı radyoterapisine ek olarak hangi durumlarda bölgesel nodal ışınlamanın (RNI) gerekli olduğu sorusu ortaya çıkmaktadır. MA.20 (102), EORTC 22922 (6) ve DBCG-IMN (103) gibi büyük çalışmalar, özellikle bir ila üç pozitif nodu olan hastalarda RNI'nin lokal-bölgesel kontrolü artırdığını ve bazı durumlarda sağkalım faydası sağladığını göstermiştir.

Bu nedenle, SLNB/ALND patoloji sonuçları, postoperatif radyoterapinin kapsamını belirlemede kritik bir rol oynamaktadır. Sınırlı nodal tutulumu ve diğer risk faktörleri olan hastalarda, RNI'nin eklenmesi tedavi stratejilerinin bireyselleştirilmesine olanak tanımaktadır. Karar verme sürecinde, hastanın yaşı, tümör boyutu, histolojik tipi, biyolojik alt tipi, tümör derecesi, lenfovasküler invazyon varlığı ve nodal tutulumun yaygınlığı gibi çeşitli klinikopatolojik özellikler dikkate alınmalıdır.

9. NEOADJUVAN KEMOTERAPİ SONRASI ALND

NAKT sonrası aksiller diseksiyonun (ALND) gerekliliği ve sentinel lenf nodu biyopsisinin (SLNB) doğruluğu, son yıllarda önemli bir tartışma konusu haline gelmiştir. Bu durumun temel nedenleri arasında NAKT'nin aksiller lenfatik drenajı ve nodal anatomi üzerinde yarattığı değişiklikler, SLNB'nin yanlış negatif (YN) oranlarına etki eden faktörler ve elde edilen histopatolojik sonuçların adjuvan tedavi stratejilerini belirlemedeki önemi yer almaktadır (2–4,85).

NAKT Sonrası Aksiller Cerrahi İhtiyacı

NAKT, aksiller lenf nodu durumunu değiştirebilir; başlangıçta nod-pozitif olan hastalar nod-negatif hale gelebilir. Bu değişim, tedavi yanıtını değerlendirmede aksiller cerrahinin rolünü daha karmaşık hale getirmektedir. Geleneksel olarak, rezidüel hastalık riski nedeniyle NAKT sonrası ALND uygulanması, özellikle klinik olarak lenf nodu pozitiften nod negatif hale gelen olgularda önemsenmiştir. Ancak son çalışmalar, NAKT sonrası SLNB'nin yeterli tanı doğruluğuna (%96) ve düşük YN oranına (%6) sahip olduğunu, SLNB negatif (ypN0) olgularda ek aksiller cerrahiye gerek olmadığını göstermektedir. Buna karşılık, SLNB pozitif (ypN+) hastalarda ALND'nin önerilmesi güncel kılavuzlarda kabul gören bir yaklaşımdır (2–4,104).

NAKT Sonrası SLNB'nin Doğruluğu ve Yanlış Negatif Oranları

Önceki dönemde, NAKT sonrası SLNB'nin yüksek YN oranları nedeniyle önerilmediği bildirilmiş olsa da (6), yeni çalışmalar bu yaklaşımı değiştirmektedir (107). ACOSOG Z1071 (Alliance) çalışması, T0–4 N1–2 M0 meme kanseri hastalarında NAKT sonrası SLNB'nin doğruluğunu incelemiş ve genel YN oranını %12,6 olarak bildirmiştir. Tek ajan (radyoizotop veya boya) kullanımı YN oranını %20,3'e çıkarırken, çift ajan kullanımı bu oranı %10,8'e düşürmüştür. Ayrıca çıkarılan sentinel lenf nodu sayısı da önemlidir; üç veya daha fazla lenf nodu çıkarılan olgularda YN oranı %9,1 iken, sadece bir nod çıkarıldığında %31'e yükselmektedir (4,78,80).

Kanada'dan SN-FNAC çalışması da NAKT öncesi nodal metastazı olan hastalarda SLNB'nin doğruluğunu değerlendirmiş, YN oranını %8,4 olarak bildirmiştir. Bu çalışmada immünohistokimya zorunlu kılınmış, tüm metastatik nodal tutulumlar (mikrometastazlar ve izole tümör hücreleri dahil) pozitif kabul edilmiştir. Eğer izole tümör hücreleri ve mikrometastazlar negatif sayılırsa YN oranı %13,3'e yükselmiştir. Bu çalışmada da çift ajan kullanımı SLNB'nin doğruluğunu iyileştirmiştir (4,80).

SENTINA çalışması, başlangıçta klinik olarak nod pozitif (cN+) olup NAKT sonrası nod negatif (ycN0) hale gelen hastalarda, SLNB'nin YN oranını %14,2, tespit oranını ise %80,1 olarak bildirmiştir. ACOSOG Z1071'e benzer biçimde daha fazla sayıda SLN çıkarılması ve çift ajan kullanılması YN oranlarını azaltmıştır (3,80).

Hedeflenmiş Aksiller Diseksiyon (TAD)

NAKT sonrası SLNB'nin güvenilirliğini artırmak ve YN oranlarını daha da düşürmek için hedeflenmiş aksiller diseksiyon (TAD) yaklaşımı geliştirilmiştir. Literatürde TAD'nin NAKT sonrası YN oranını %2'ye kadar düşürebileceği belirtilmektedir (78,105). Bu yaklaşımda, NAKT öncesi pozitif olduğu bilinen ve klipslenen lenf nodu, SLN'lerle birlikte çıkarılarak değerlendirilir. MD Anderson'dan Caudle ve arkadaşlarının çalışmasında, konvansiyonel SLNB sonrası ALND uygulanan hastalarda YN oranı %10,1 iken, TAD sonrasında bu oran %2'ye düşmüştür. Tek başına klipsli lenf nodunun çıkarılması durumunda bile YN oranı %4,2 olarak bildirilmiştir (78). ACOSOG Z1071 çalışmasının bir alt analizinde, biyopsi sırasında klips yerleştirilen ve SLNB esnasında klipsli nodu çıkarılan hastalarda YN oranı %6,8 olarak bulunmuştur (106). Bu veriler, TAD'nin NAKT sonrası aksiller evreleme doğruluğunu artırdığını göstermektedir.

NAKT Sonrası Karar Verme Süreçleri ve Kılavuz Önerileri

NAKT sonrası aksiller yönetim, elde edilen patolojik yanıtı temel alarak bireyselleştirilmektedir. Klinik N1 (cN1) hastalarda NAKT sonrası SLNB negatif ise ek aksiller cerrahiden kaçınılabılırken, SLNB pozitif olgularda ALND veya aksiller radyoterapi (RT) düşünülmelidir (2,6,33). Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (ASCO) ve Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN) kılavuzları, NAKT sonrası rezidüel sentinel nod metastazı tespit edilen (ypN1) hastalarda ALND uygulanmasını önermektedir (33,107). Devam eden The Alliance A011202 çalışması, ALND yerine aksiller RT verilmesinin sonuçlarını araştırmakta olup, henüz yüksek kanıt düzeyli veriler bulunmamaktadır (3).

Lenf Nodu Çıkarma Sayısı, Prognostik Önemi ve Sağkalım

NAKT sonrası residual nodal hastalık, nüks riskini ve genel prognozu etkileyen önemli bir faktördür (85). ALND ile elde edilen nodal bilgiler, ek tedavi kararlarının verilmesinde rehber olmaktadır. SEER veri tabanında 257.157 meme kanseri hastasının analizi, çıkarılan toplam lenf nodu sayısının sağkalımı öngördüğünü, dört veya daha fazla lenf nodu çıkarılan hastalarda daha iyi sonuçlar elde edildiğini göstermiştir (108). Benzer şekilde 464 evre I meme kanseri hastasının değerlendirilmesinde, ondan az aksiller lenf nodu çıkarılmasının sağkalımda azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (109).

Weir ve arkadaşlarının çalışması, sistemik tedavi almayan hastalarda daha az lenf nodu çıkarılmasının daha fazla nüks ve kötü sağkalımla ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu fark, sistemik tedavi alan hastalarda ortadan kalkarak sistemik tedavinin mikrometastatik hastalık üzerindeki olumlu etkisini vurgulamıştır (110). Öte yandan Camp ve arkadaşları, 20'den fazla lenf nodu çıkarılan hastalarda 5 yıllık sağkalımın daha kötü olduğunu bildirmiştir (%85'e karşı %96), ancak bu çalışma küçük örneklem büyüklüğü nedeniyle eleştirilmiştir (111). Daha geniş bir hasta grubunu inceleyen bir başka çalışmada ise (2229 hasta), diseksiyon sırasında çıkarılan lenf nodu sayısının kısa veya uzun dönem sağkalımı etkilemediği bildirilmiştir (112).

Van der Wal ve arkadaşlarının 453 evre I ve II meme kanseri hastasında yaptığı retrospektif analizde, nod-negatif grupta 14'ten fazla lenf nodu çıkarılan olgularda 10 yıllık sağkalım anlamlı derecede daha iyi saptanmıştır (%89'a karşı %79). Nod-pozitif hastalarda ise çıkarılan nod sayısı ve pozitif/total nod oranı, kötü sağkalım için risk faktörleri olarak belirlenmiştir (113). Bu veriler, aksiller cerrahinin kapsamının doğru evreleme ve uygun adjuvan tedavi seçimi için kritik olduğunu göstermektedir.

Lokal-Bölgesel Kontrolün Sağkalıma Etkisi

NSABP B-04 çalışması sıkça “lenf nodlarının sağkalımın göstergesi, ancak doğrudan etkileyicisi olmadığı” yorumuna dayanak olarak kullanılsa da bu çalışma dönemi ve tasarımı nedeniyle günümüz standartlarını yansıtmamaktadır (114). Aksiller kontrolün terapötik değerini destekleyen üç randomize çalışma (Stockholm radyoterapi çalışması (115), Danimarka Meme Kanseri İşbirliği Grubu (100), British Columbia randomize radyasyon çalışması (116) lokal-bölgesel kontrolün sağkalımı iyileştirdiğini göstermiştir. British Columbia çalışmasında mastektomi ve aksiller temizleme sonrası radyoterapi alan hastalarda 20 yıllık sağkalımın daha iyi olduğu gösterilmiştir (117).

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTG) meta-analizi, aksiller diseksiyon ve bölgesel kontrolün olası terapötik değerini vurgulamaktadır (118). Mastektomi sonrası radyoterapi almayan nod-pozitif hastalarda anlamlı sağkalım farkları (%5,4 fark) saptanmış, dört veya daha fazla pozitif nodu olan hastalarda bu avantaj belirginleşmiştir. Bu veriler, aksiller kontrol ve radyoterapinin belirli hasta gruplarında sağkalımı iyileştirebileceğini göstermektedir (119).

ALND patoloji sonuçları, adjuvan radyoterapi kararlarını da doğrudan etkilemektedir. Dört veya daha fazla pozitif lenf nodu olan hastalarda kapsamlı bölgesel nodal ışınlama genellikle standart tedavi yaklaşımıdır. Bu sayede daha iyi lokal-bölgesel kontrol ve dolaylı olarak daha iyi uzun dönem sonuçlar elde edilebilir (101,119).

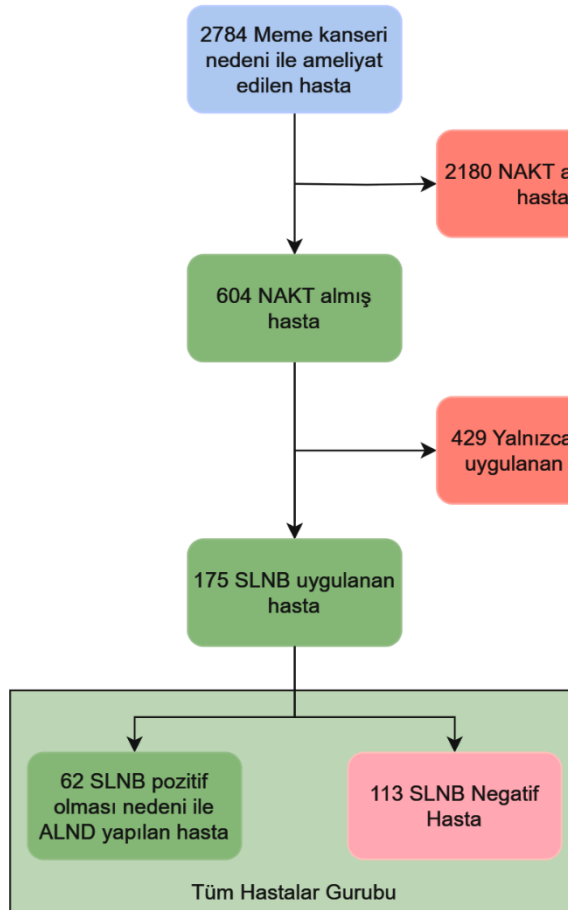
NAKT sonrası aksiller yönetimde ALND'nin gerekliliği, SLNB'nin doğruluğu ve TAD'nin uygulamaya girmesiyle birlikte tartışmalı bir alan haline gelmiştir. Çalışmalar, NAKT sonrası SLNB'nin uygun hasta seçimi, çift ajan kullanımı, yeterli sayıda nod çıkarımı ve TAD uygulanması gibi faktörlerle güvenilir hale gelebileceğini, böylece bazı hastalarda ALND'nin atlanabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte, rezidüel nodal hastalık varlığında ALND'nin sağladığı prognostik ve tedavi belirleyici bilgiler hala büyük önem taşımaktadır. Devam eden klinik araştırmalar, bu yaklaşımın gelecekte daha az invaziv, hasta odaklı ve kanıta dayalı yöntemlerle şekilleneceğine işaret etmektedir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Tasarımı ve Hasta Seçimi

Bu retrospektif çalışmada, 2017 yılından itibaren hastanemizde ameliyat edilen ve multidisipliner konseyde değerlendirilen meme kanseri hastaları incelenmiştir. Çalışmaya, neoadjuvan kemoterapi alan, cerrahi sırasında sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) pozitif çıkan ve bu nedenle aksiller lenf nodu diseksiyonu (ALND) yapılan 18 yaş üstü hastalar dahil edilmiştir.

Toplamda, 2017 yılından beri opere edilen 2.784 hastadan, neoadjuvan tedavi almış 604 hasta belirlenmiştir. Bu hastalar arasında SLNB yapılan 175 hastadan, SLNB frozen incelemesinde pozitif sonuç gelen ve ALND uygulanan 62 hasta çalışma kriterlerini karşılamıştır.



Şekil 7: Çalışma Akış Diyagramı

Dahil Edilme ve Hariç Tutulma Kriterleri

Dahil Edilme Kriterleri:

- 18 yaş ve üzerinde olmak
- Ameliyatın hastanemizde gerçekleştirilmiş olması
- Multidisipliner konsey tarafından değerlendirilmiş ve neoadjuvan tedavi almış olmak
- Cerrahi sırasında SLNB pozitif sonuç vermiş ve ALND uygulanmış olmak

Hariç Tutulma Kriterleri:

- 18 yaşından küçük hastalar
- Neoadjuvan tedaviye uygun olmayan hastalar
- ALND yapılmamış hastalar
- Takip edilemeyen hastalar
- Nüks etmiş vakalar

Etik Onay ve Hasta Onamı

Çalışma için hastanemizin etik kurulundan onay alınmıştır (Etik Kurul Onay Numarası:2023/508 Protokollü, 2023-24-18 Karar No, 18.12.2023 tarihinde alınmıştır. Retrospektif bir çalışma olması nedeniyle, hastalardan ek onam alınmamıştır. Tüm hastalar en iyi klinik uygulamalar doğrultusunda tedavi edilmiş ve hasta mahremiyeti korunmuştur. Bu çalışmada yer alan insan katılımcılarla gerçekleştirilen tüm prosedürler, 1964 Helsinki Bildirgesi ve daha sonraki düzenlemeleri veya karşılaştırılabilir etik standartlara uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Ayrıca, yazarlar herhangi bir finansal çıkar çatışması olmadığını ve çıkar çatışması yaşamadıklarını beyan etmektedir.

Veri Toplama ve Değerlendirilen Değişkenler

Veriler hasta dosyaları, poliklinik notları, konsey notları, ameliyat notları, patoloji raporları, görüntüleme sonuçları ve takip sırasında yapılan hasta görüşmelerinden elde edilmiştir. Toplanan veriler aşağıdaki gibidir:

- Demografik ve Klinik Değişkenler:
- Yaş
- Cinsiyet
- Vücut Kitle İndeksi (VKİ)
- Charlson Komorbidite İndeksi (CCI)
- Amerikan Anesteziyologlar Derneği (ASA) skoru
- Uygulanan cerrahi tipi (meme koruyucu cerrahi veya mastektomi)

Görüntüleme Bulguları:

- Neoadjuvan kemoterapi öncesi ve sonrası PET, ultrasonografi (USG) ve manyetik rezonans görüntüleme (MR) sonuçları
- Tümör boyutu ve lokalizasyonu
- Lenf nodu sayısı ve boyutları
- Klinik evreleme

Tüm hastalarda üç görüntüleme yöntemi de kullanılmıştır. Tümör boyutları için MR görüntülemesi öncelikli olarak kullanılmıştır. Lenf nodu durumu için PET ve USG daha net bilgi sağlamıştır. Her bir görüntüleme yönteminde bildirilen en büyük lenf nodu boyutu ve toplam lenf nodu sayısı çalışma verisi olarak alınmıştır.

Patoloji Bulguları:

- Patolojik tam yanıt (pCR)
- Tümör Tipi
- Tümör boyutu
- Cerrahi sınır durumu
- Lenf nodu durumu
- Histolojik grade
- Lenfovasküler invazyon
- Reseptör durumu
- Rezidüel Kanser Yüğü (RCB) skorları
- Hastalık nüksü
- Nüks sırasında metastaz durumu
- Takip süresi
- Ölüm durumu

Cerrahi ve Tedavi Protokolleri

Tüm hastalar, meme cerrahisi konusunda uzman dört genel cerrah tarafından aynı merkezde ameliyat edilmiştir. Hastaların tamamı meme cerrahisi onkoloji konseyinde multidisipliner olarak değerlendirilmiştir.

Neoadjuvan tedavi öncesi, tüm hastaların aksilladaki şüpheli lenf nodları ultrason eşliğinde kliplenmiştir. Neoadjuvan tedavi sonrası cerrahi sırasında, klipli lenf nodu SLNB'ye ek olarak çıkarılmış ve klibin patolojik örneğe dahil olduğu peroperatif ve postoperatif olarak teyit edilmiştir. Bu sayede, düşük yanlış negatif oranlarına sahip

olan Hedefe Yönelik Aksiller Diseksiyon (Targeted Axillary Dissection - TAD) uygulanmıştır.

SLNB için tüm hastalarda gamma prob ve izosulfan mavisi kullanılarak ikili yöntem uygulanmıştır. SLNB sonucunda metastaz saptanan tüm hastalara ALND yapılmıştır.

Neoadjuvan Tedavi Protokolleri

- Hormon Reseptör Pozitif ve HER2 Negatif Hastalar: Adriamisin-siklofosfamid (AC) kombinasyonu ile başlayan ve taxan bazlı kemoterapi ile devam eden tedaviye ek olarak hormon tedavisi uygulanmıştır.
- HER2 Pozitif Hastalar: Trastuzumab ve/veya pertuzumab içeren taxan bazlı kemoterapi kombinasyonları tercih edilmiştir.
- Triple Negatif Meme Kanseri Hastaları: Antrasiklin ve taxan bazlı kullanılmıştır.

Tanımlar

N Evresi Progresyonu: ALND sırasında, SLNB'de saptanan metastatik lenf nodlarına ek olarak çıkarılan ve metastatik olan lenf nodu sayısının hastanın N evresini yükseltmesi durumu olarak tanımlanmıştır.

AD+: ALND sırasında SLNB'de çıkan metastatik lenf nodları sayılmaksızın en az bir adet fazladan metastatik lenf nodu çıkartılan hastalar

Tüm Hastalar: 62 SLNB pozitif gelmesi üzerine ALND olan hastalar + 113 yalnızca SLNB yapan hastaların tümünün oluşturduğu grup. (Bu veri ön planda kemoterapiye yanıt ve mortalite değerlendirmeleri için kullanılmıştır.)

Analizlerin Amacı ve Yöntemi

Bu çalışmanın ana amacı, N evresinde progresyona yol açabilecek faktörleri belirleyerek, hangi hastaların ALND'den fayda görebileceğini tespit etmektir. Bu doğrultuda aşağıdaki analizler yapılmıştır:

N Evresi Progresyonunun Öngörülmesi:

Amaç: N evresinde progresyona neden olabilecek klinik ve patolojik faktörleri belirlemek.

Yöntem:

- Hasta yaşı, cinsiyet, VKİ, CCI, ASA skoru gibi demografik ve klinik değişkenler ile tümör boyutu, histolojik grade, lenfovasküler invazyon, reseptör durumu, RCB skorları gibi patolojik değişkenler analiz edilmiştir.
- Preoperatif görüntüleme bulguları (tümör ve lenf nodu boyutları, sayıları) ile N evresi progresyonu arasındaki ilişki incelenmiştir.
- Bu analizlerde, prediktif bir model kullanılmamış, ancak mevcut veriler üzerinden potansiyel risk faktörleri değerlendirilmiştir.

ALND ile Ek Metastatik Lenf Nodlarının Değerlendirilmesi:

Amaç: ALND sonucunda ek metastatik lenf nodu saptanan hastaları inceleyerek, ALND'nin gerekliliğini değerlendirmek.

Yöntem:

- SLNB sırasında çıkarılan lenf nodu sayısı ve özellikleri ile ALND sonucu elde edilen ek metastatik lenf nodları karşılaştırılmıştır.
- Bu analiz, ALND yapılmasından kaçınılabilecek hasta gruplarını belirlemeye yönelik bir değerlendirmedir.

Görüntüleme Bulguları ile Patolojik Sonuçların Karşılaştırılması:

Preoperatif görüntülemenin (PET, USG, MR) nodal durumu doğru bir şekilde tahmin etme yeteneğini değerlendirmek ve ALND'nin yerine kullanılabilirliğini araştırmak amacı ile incelenmiştir. Preoperatif görüntüleme bulgularındaki lenf nodu sayısı ve boyutları ile postoperatif patoloji sonuçları karşılaştırılmıştır.

Her bir görüntüleme yöntemi için duyarlılık (sensitivite), özgüllük (spesifite), pozitif prediktif değer (PPV) ve negatif prediktif değer (NPV) hesaplanmıştır.

Bu veriler, preoperatif görüntülemenin ALND'nin yerini alıp alamayacağını veya pozitif SLNB'ye rağmen ALND'nin atlanabileceği hastaları belirlemede etkinliğini değerlendirmek için kullanılmıştır.

Sağkalım ve Ölüm Analizleri:

Çalışmadaki değişkenlerin hastaların sağkalımı ve ölüm oranları üzerindeki etkilerini belirlemek amacı ile demografik özellikler, klinik ve patolojik parametreler, görüntüleme bulguları ve nüks varlığı gibi tüm değişkenler detaylı olarak incelenmiştir. Takip süresi boyunca hastaların nüks ve ölüm durumları kaydedilmiştir.

İstatistiksel Analiz

Çalışmada yer alan sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu grafiksel olarak ve Shapiro-Wilks testi ile değerlendirildi. Değişkenlerin tanımlayıcı istatistiklerinin gösteriminde Ortalama $\pm$ SS (standart sapma) ve Medyan (Minimum-Maksimum) değerleri verildi.

N evresi atlaması, Ölüm ve Tam Yanıt durumuna göre kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında çapraz tablolar oluşturuldu, sayı (n), yüzde (%) ve ki kare test istatistiği verildi.

N evresi atlaması, Ölüm ve Tam Yanıt durumuna göre parametrelerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerde Bağımsız Örneklem T testi, normal dağılım göstermeyen parametrelerde Mann-Whitney U testi kullanıldı.

İstatistiksel analizler ve hesaplamalar için IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) ve MS-Excel 2007 programları kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir.



BULGULAR

Çalışmaya katılan bireylerin yaş ortalaması 50.10 ± 12.22 yıl, VKİ ortalaması 29.01 ± 5.31 kg/m² olduğu belirlenmiştir. Charlson Comorbidity Index (CCI) skoru ortalaması 3.34 ± 1.57 , medyan değeri 3.0 (min:2, max:8) olduğu belirlenmiştir. ASA sınıflamasına baktığımızda bireylerin %88,7'si (n=55) ASA-II, %11,3'ü (n=7) ASA-III olduğu tespit edilmiştir (Tablo 5).

Tablo 5. Bireylerin Demografik ve Klinik Özellikleri

SLNB+ALND (n=62)		
Yaş (yıl)	Ort±SS	50.10±12.22
	Medyan (Min-Max)	48.0 (21-76)
VKİ (kg/m ²)	Ort±SS	29.01±5.31
	Medyan (Min-Max)	28.7 (17.5-44.1)
CCI	Ort±SS	3.34±1.57
	Medyan (Min-Max)	3.0 (2-8)
ASA, n (%)		
II		55 (88.7)
III		7 (11.3)

N evresi atlaması olmayanların Metastatik SLNB ortalaması 1.27 ± 1.08 , N evresi atlaması olanların Metastatik SLNB ortalaması 2.85 ± 1.68 'dir. N evresi atlaması durumuna göre bireylerin Metastatik SLNB değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($z=3.485$, $p<0.001$). Ayrıca N evresi atlaması durumuna göre bireylerin Tümör Boyut değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($z=2.450$, $p=0.014$). N evresi atlaması olanların Tümör boyut ortalaması olmayan bireylere göre daha yüksektir. N evresi atlaması olmayanların RCB ortalaması 2.27 ± 0.88 , N evresi atlaması olanların RCB ortalaması 2.85 ± 0.38 olduğu belirlenmiştir. N evresi atlaması durumuna göre bireylerin RCB değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($z=2.451$, $p=0.014$). N evresi atlaması olmayan bireylerin %4,1'inde (n=2) 1, %6.1'inde (n=3) 2A, %36.7'sinde (n=18) 2B, %53.1'inde (n=26) 3 iken, N evresi atlaması olan bireylerin %38.5'inde (n=5) 2B, %61.5'inde (n=8) 3 olduğu belirlenmiştir. N evresi atlaması olmayanların Preoop USG/MR Tümör Boyut ortalaması 37.23 ± 16.62 , N evresi

atlaması olanların Preoop USG/MR Tümör Boyut ortalaması 48.38 ± 18.39 'tur. N evresi atlaması durumuna göre bireylerin Preoop USG/MR Tümör Boyut değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($z=2.164$, $p=0.030$).

N evresi atlaması durumuna göre bireylerin Metastatik AK ve Metastatik toplam lenf nodu sayısı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($p<0.001$). N evresi atlaması olanların Metastatik AK ve Metastatik toplam lenf nodu sayısı ortalaması olmayan bireylere göre daha yüksektir. N evresi atlaması durumuna göre diğer parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 3).

Tablo 6. N evresi atlaması Durumuna Göre Parametrelerin Karşılaştırılması

	N evresi atlaması			
	Hayır (n=49)	Evet (n=13)	Test istatistiği	
			t; z; χ^2	p
n (%)				
Yaş				
Ort±SS	49.51±12.45	52.31±11.52	t=0.731	0.468
Medyan (Min-Max)	48.0 (21-76)	50.0 (35-66)		
VKİ				
Ort±SS	28.82±5.28	29.76±5.61	t=0.547	0.587
Medyan (Min-Max)	28.4 (17.5-39.8)	29.1 (21.5-44.1)		
CCI				
Ort±SS	3.26±1.54	3.61±1.71	z=0.682	0.495
Medyan (Min-Max)	3.0 (2-8)	3.0 (2-7)		
MKC/Mastektomi				
MKC	24 (49.0)	4 (30.8)	$\chi^2=1.376$	0.241
Mastektomi	25 (51.0)	9 (69.2)		
Metastatik SLNB				
Ort±SS	1.27±1.08	2.85±1.68	z=3.485	<0.001
Medyan (Min-Max)	1.0 (0-6)	3.0 (1-5)		
Tümör Boyut (mm)				
Ort±SS	22.43±20.77	38.54±23.12	z=2.450	0.014
Medyan (Min-Max)	17.0 (0-85)	30.0 (10-85)		

Moleküler				
Lum-A	18 (38.4)	3 (23.0)	$\chi^2=2.748$	0.432
Lum-B	16 (34.0)	4 (30.8)		
HER2 Zengin	8 (17.0)	5 (38.5)		
TripN	5 (10.6)	1 (7.7)		
RCB				
<i>Ort±SS</i>	2.27±0.88	2.85±0.38	z=2.451	0.014
<i>Medyan (Min-Max)</i>	2.0 (0-3)	3.0 (2-3)		
Klinik Evre				
1	2 (4.1)	0 (0.0)	$\chi^2=2.492$	0.477
2A	3 (6.1)	0 (0.0)		
2B	18 (36.7)	5 (38.5)		
3	26 (53.1)	8 (61.5)		
Neoadjuvan Öncesi Görüntülemede Pozitif LAP (adet)				
<i>Ort±SS</i>	2.13±1.95	2.23±1.54	z=0.466	0.641
<i>Medyan (Min-Max)</i>	1.0 (1-10)	1.0 (1-5)		
Neoadjuvan Öncesi Görüntülemede Pozitif LAP (boyut)				
<i>Ort±SS</i>	18.40±9.23	19.62±6.44	z=0.710	0.478
<i>Medyan (Min-Max)</i>	17.0 (4-46)	20.0 (10-33)		
Neoadjuvan Sonrası Görüntülemede Pozitif LAP (adet)				
<i>Ort±SS</i>	0.94±1.55	0.69±0.63	z=0.322	0.748
<i>Medyan (Min-Max)</i>	0.0 (0-7)	1.0 (0-2)		
Neoadjuvan Sonrası Görüntülemede Pozitif LAP (boyut)				
<i>Ort±SS</i>	5.86±8.19	10.31±9.25	z=1.516	0.130
<i>Medyan (Min-Max)</i>	0.0 (0-29)	12.0 (0-25)		
Preoop USG/MR Tümör Boyutu (mm)				
<i>Ort±SS</i>	37.23±16.62	48.38±18.39	z=2.164	0.030
<i>Medyan (Min-Max)</i>	35.0 (8-85)	48.0 (25-95)		
Neoadjuvan Sonrası USG/MR Tümör Boyutu (mm)				
<i>Ort±SS</i>	21.51±16.39	28.23±19.40	z=1.550	0.121
<i>Medyan (Min-Max)</i>	20.0 (0-82)	29.0 (0-80)		

Tümör Yanıt (%)				
Ort±SS	39.88±34.63	42.94±25.03	z=0.162	0.872
Medyan (Min-Max)	40.0 (-95—100)	37.5 (12—100)		
Tümör Kadran				
Alt dış	3 (6.1)	1 (7.7)	χ ² =6.946	0.542
Alt iç	3 (6.1)	0 (0.0)		
Alt orta	2 (4.1)	0 (0.0)		
Orta dış	5 (10.3)	1 (7.7)		
Orta iç	1 (2.0)	2 (15.4)		
Üst dış	16 (32.7)	6 (46.1)		
Üst iç	6 (12.2)	1 (7.7)		
Üst orta	12 (24.5)	2 (15.4)		
Multisentrik	1 (2.0)	0 (0.0)		
Metastatik AK				
Ort±SS	0.27±0.57	5.00±2.45	z=6.153	<0.001
Medyan (Min-Max)	0.0 (0-3)	4.0 (1-9)		
Metastatik toplam lenf nodu sayısı				
Ort±SS	1.53±1.44	7.85±3.48	z=5.517	<0.001
Medyan (Min-Max)	1.0 (0-9)	7.0 (4-14)		
Tümör Tipi				
İDK	39 (79.6)	10 (76.9)	χ ² =1.330	0.514
İLK	3 (6.1)	2 (15.4)		
Diğer	7 (14.3)	1 (7.7)		
Histolojik Grade				
Grade-1	2 (4.3)	1 (7.7)	χ ² =0.614	0.735
Grade-2	27 (57.4)	6 (46.2)		
Grade-3	18 (38.3)	6 (46.2)		
Lenfovasküler İnvazyon				
Yok	25 (52.1)	3 (23.1)	χ ² =3.466	0.063
Var	23 (47.9)	10 (76.9)		
Ki-67 (%)				
Ort±SS	25.62±20.07	33.00±23.25	z=1.085	0.278
Medyan (Min-Max)	20.0 (2-80)	40.0 (3-80)		
Nüks				
Hayır	39 (79.6)	9 (69.2)	-	0.325*
Evet	10 (20.4)	4 (30.8)		

Ölüm				
Hayır	46 (93.9)	11 (84.6)	-	0.280*
Evet	3 (6.1)	2 (15.4)		

t:Bağımsız Örneklem T Testi, z:Mann Whitney U Testi, χ^2 :Ki kare Testi, *Fisher Exact test sonuçları verilmiştir.

AD+ olmayanların Metastatik SLNB ortalaması 1.13 ± 0.91 , AD+ olanların Metastatik SLNB ortalaması 2.33 ± 1.66 'dır. AD+ durumuna göre bireylerin Metastatik SLNB değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($z=3.393$, $p=0.001$). Ayrıca AD+ durumuna göre bireylerin Metastatik AK değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($z=7.540$, $p<0.001$). AD+ olanların Metastatik AK ortalaması olmayan bireylere göre daha yüksektir. AD+ olmayanların Metastatik toplam lenf nodu sayısı ortalaması 1.13 ± 0.90 , AD+ olanların Metastatik toplam lenf nodu sayısı ortalaması 5.58 ± 3.81 'dir. AD+ durumuna göre bireylerin Metastatik toplam lenf nodu sayısı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($z=6.098$, $p<0.001$). AD+ durumuna göre diğer parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 7).

Tablo 7. AD+ Durumuna Göre Parametrelerin Karşılaştırılması

	AD+			
	Hayır (n=38)	Evet (n=24)	Test istatistiği	
			t; z; χ^2	p
n (%)	n (%)			
Yaş				
Ort±SS	49.97±11.62	50.29±13.37	t=0.099	0.921
Medyan (Min-Max)	47.5 (26-76)	49.0 (21-68)		
VKİ				
Ort±SS	28.69±5.33	29.51±5.38	t=0.572	0.569
Medyan (Min-Max)	29.0 (17.5-39.5)	28.5 (21.5-44.1)		
CCI				
Ort±SS	3.21±1.58	3.54±1.56	z=1.064	0.287
Medyan (Min-Max)	2.5 (2-8)	3.0 (2-7)		
MKC/Mastektomi				
MKC	19 (50.0)	9 (37.5)	$\chi^2=0.928$	0.335
Mastektomi	19 (50.0)	15 (62.5)		

Neoadjuvan Öncesi				
Görüntülemelerde Pozitif LAP (adet)				
Ort±SS	2.03±2.11	2.35±1.37	z=1.713	0.087
Medyan (Min-Max)	1.0 (1-10)	3.0 (1-5)		
Neoadjuvan Öncesi				
Görüntülemelerde Pozitif LAP				
(boyut)				
Ort±SS	18.89±9.67	18.30±6.94	z=0.038	0.970
Medyan (Min-Max)	17.0 (7-46)	19.0 (4-33)		
Neoadjuvan Sonrası				
Görüntülemelerde Pozitif LAP (adet)				
Ort±SS	1.00±1.64	0.71±0.91	z=0.316	0.752
Medyan (Min-Max)	1.0 (0-7)	0.5 (0-3)		
Neoadjuvan Sonrası				
Görüntülemelerde Pozitif LAP				
(boyut)				
Ort±SS	6.63±8.87	7.04±8.18	z=0.131	0.896
Medyan (Min-Max)	1.5 (0-29)	3.5 (0-25)		
Preoop USG/MR Tümör Boyutu				
(mm)				
Ort±SS	36.27±16.67	45.09±17.73	z=1.940	0.052
Medyan (Min-Max)	34.0 (8-85)	40.0 (23-95)		
Neoadjuvan Sonrası USG/MR				
Tümör Boyutu (mm)				
Ort±SS	22.79±17.67	23.13±16.58	z=0.449	0.654
Medyan (Min-Max)	20.0 (0-82)	20.5 (0-80)		
Tümör Yanıt (%)				
Ort±SS	36.64±35.09	46.82±27.79	z=0.943	0.346
Medyan (Min-Max)	38.5 (-95—100)	40.0 (12—100)		
Tümör Kadran				
Alt dış	2 (5.3)	2 (8.3)	χ2=7.361	0.498
Alt iç	2 (5.3)	1 (4.2)		
Alt orta	2 (5.3)	0 (0.0)		
Orta dış	5 (13.2)	1 (4.2)		
Orta iç	1 (2.6)	2 (8.3)		
Üst dış	11 (28.9)	11 (45.8)		
Üst iç	4 (10.5)	3 (12.5)		
Üst orta	10 (26.3)	4 (16.7)		
Multisentrik	1 (2.6)	0 (0.0)		

Klinik Evre				
1	1 (2.6)	1 (4.2)	$\chi^2=3.263$	0.353
2A	3 (7.9)	0 (0.0)		
2B	13 (34.2)	10 (41.6)		
3A	21 (55.3)	13 (54.2)		
Tam Yanıt				
Hayır	34 (89.5)	24 (100.0)	-	0.132*
Evet	4 (10.5)	0 (0.0)		
Cerrahi Sınır (mm)				
<i>Ort±SS</i>	6.95±5.86	5.45±5.64	z=1.156	0.248
<i>Medyan (Min-Max)</i>	5.0 (0.5-20.0)	2.0 (0-20)		
Metastatik SLN sayısı				
<i>Ort±SS</i>	1.13±0.91	2.33±1.66	z=3.393	0.001
<i>Medyan (Min-Max)</i>	1.0 (0-4)	2.0 (1-6)		
Metastatik AK				
<i>Ort±SS</i>	0.00±0.00	3.25±2.66	z=7.540	<0.001
<i>Medyan (Min-Max)</i>	0.0 (0-0)	3.0 (1-9)		
Metastatik toplam lenf nodu sayısı				
<i>Ort±SS</i>	1.13±0.90	5.58±3.81	z=6.098	<0.001
<i>Medyan (Min-Max)</i>	1.0 (0-4)	4.0 (2-14)		
Tümör Tipi				
İDK	29 (76.3)	20 (83.3)	$\chi^2=3.737$	0.154
İLK	2 (5.3)	3 (12.5)		
Diğer	7 (18.4)	1 (4.2)		
Histolojik Grade				
Grade-1	1 (2.8)	2 (8.3)	$\chi^2=1.079$	0.583
Grade-2	21 (58.3)	12 (50.0)		
Grade-3	14 (38.9)	10 (41.7)		
Lenfovasküler İnvazyon				
Yok	20 (52.6)	8 (34.8)	$\chi^2=1.838$	0.175
Var	18 (47.4)	15 (65.2)		
Ki-67 (%)				
<i>Ort±SS</i>	27.65±21.16	26.75±20.83	z=0.127	0.899
<i>Medyan (Min-Max)</i>	20.0 (2-80)	21.0 (2-80)		
Moleküler Tip				
Lum-A	13 (36.1)	8 (33.3)	$\chi^2=0.364$	0.948
Lum-B	11 (30.6)	9 (37.5)		
HER2 Zengin	8 (22.2)	5 (20.8)		
TripN	4 (11.1)	2 (8.3)		

RCB				
<i>Ort±SS</i>	2.24±0.94	2.63±0.58	z=1.626	0.104
<i>Medyan (Min-Max)</i>	2.0 (0-3)	3.0 (1-3)		
Nüks				
Hayır	29 (76.3)	19 (79.2)	$\chi^2=0.068$	0.794
Evet	9 (23.7)	5 (20.8)		
Ölüm				
Hayır	36 (94.7)	21 (87.5)	-	0.289*
Evet	2 (5.3)	3 (12.5)		

t:Bağımsız Örneklem T Testi, z:Mann Whitney U Testi, χ^2 :Ki kare Testi, *Fisher Exact test sonuçları verilmiştir.

Bireylerin Operasyondan Nükse Kadar Geçen Süre ortalaması 16.64±12.34 ay, Toplam Takip Süresi ortalaması 35.55±21.89 ay olduğu belirlenmiştir. Nüks Sırasında Metastaz dağılımlarında ise 2 bireyde Lokal, 2 bireyde kemik, 1'er bireyde Lokal+Karaciğer, Kemik+Karaciğer+Beyin, Kemik+Akcığer+Karaciğer+Lenf Nodu, Kemik+Lenf nodu, Akcığer, Akcığer+Lenf nodu, Karaciğer, Karaciğer+Beyin, Lenf nodu, Beyin olduğu saptanmıştır (Tablo 8).

Tablo 8. Bireylerin Operasyondan Nükse Kadar Geçen Süre, Toplam Takip Süresi, Nüks Sırasında Metastaz Dağılımları

SLNB+AK (n=62)		
Operasyondan Nükse Kadar Geçen Süre (ay)	Ort±SS	16.64±12.34
	Medyan (Min-Max)	13.5 (2-50)
Toplam Takip Süresi (ay)	Ort±SS	35.55±21.89
	Medyan (Min-Max)	22.0 (10-82)
Nüks Sırasında Metastaz, n (%)		
Lokal		3 (21.4)
Karaciğer		4 (28.5)
Kemik		5 (35.7)
Beyin		4 (28.5)
Akcığer		3 (21.4)
Lenf nodu		4 (28.5)

Tüm hastalarda operasyondan nükse kadar geçen süre ortalama 18.90±13.49 ay olduğu belirlenmiştir. SLNB+AK hastalarında operasyondan nükse kadar geçen süre ortalama 16.64±12.34 ay olarak tespit edilmiştir.

Ölüm olmayan bireylerin %15.8'inde (n=9) nüks var iken, Ölüm olan bireylerin tamamında (n=5) nüks olduğu belirlenmiştir. Ölüm durumuna göre nüks varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($p<0.001$). Ölüm durumuna göre diğer parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 9).

Tablo 9. Ölüm Durumuna Göre Parametrelerin Karşılaştırılması

	Ölüm			
	Hayır (n=57)	Evet (n=5)	Test istatistiği	
			t; z; χ^2	p
n (%)				
Yaş				
Ort±SS	50.26±12.49	48.20±9.36	t=0.359	0.721
Medyan (Min-Max)	49.0 (21-76)	47.0 (37-63)		
VKİ				
Ort±SS	29.05±5.25	28.39±7.04	t=0.236	0.814
Medyan (Min-Max)	28.7 (17.5-44.1)	27.1 (21.5-37.8)		
CCI				
Ort±SS	3.39±1.61	2.80±0.84	z=0.489	0.651
Medyan (Min-Max)	3.0 (2-8)	3.0 (2-4)		
ASA				
II	51 (89.5)	4 (80.0)	-	0.462*
III	6 (10.5)	1 (20.0)		
MKC/Mastektomi				
MKC	25 (43.9)	3 (60.0)	-	0.407*
Mastektomi	32 (56.1)	2 (40.0)		
Nüks				
Hayır	48 (84.2)	0 (0.0)	-	<0.001*
Evet	9 (15.8)	5 (100.0)		
N-Prog				
Hayır	46 (80.7)	3 (60.0)	-	0.280*
Evet	11 (19.3)	2 (40.0)		
Moleküler				
Lum-A	21 (38.2)	0 (0.0)	$\chi^2=6.728$	0.081
Lum-B	18 (32.7)	2 (40.0)		
HER2 Zengin	12 (21.8)	1 (20.0)		
TripN	4 (7.3)	2 (40.0)		

RCB				
Ort±SS	2.42±0.80	2.00±1.22	z=0.843	0.465
Medyan (Min-Max)	3.0 (0-3)	2.0 (0-3)		
Klinik Evre				
1	2 (3.5)	0 (0.0)	χ ² =0.879	0.831
2A	3 (5.3)	0 (0.0)		
2B	21 (36.8)	2 (40.0)		
3A	31 (54.4)	3 (60.0)		
Tam Yanıt				
Hayır	54 (94.7)	4 (80.0)	-	0.292*
Evet	3 (5.3)	1 (20.0)		
Neoadjuvan Sonrası USG/MR				
Tümör Boyutu (mm)				
Ort±SS	23.14±17.70	20.40±8.53	z=0.091	0.940
Medyan (Min-Max)	20.0 (0-82)	20.0 (8-32)		
Tümör Yanıt (%)				
Ort±SS	41.78±33.53	27.00±16.48	z=1.405	0.169
Medyan (Min-Max)	40.0 (-95—100)	20.0 (13—50)		
AD+				
Hayır	36 (63.2)	2 (40.0)	-	0.289*
Evet	21 (36.8)	3 (60.0)		
Cerrahi Sınır (mm)				
Ort±SS	6.29±5.74	6.75±6.95	z=0.001	0.999
Medyan (Min-Max)	5.0 (0-20)	5.5 (1-15)		
Metastatik SLN sayısı				
Ort±SS	1.60±1.33	1.60±1.95	z=0.544	0.633
Medyan (Min-Max)	1.0 (0-6)	1.0 (0-5)		
Metastatik toplam lenf nodu sayısı				
Ort±SS	2.77±3.16	3.80±4.82	z=0.348	0.744
Medyan (Min-Max)	1.0 (0-14)	2.0 (0-12)		
Ki-67 (%)				
Ort±SS	26.52±21.12	37.50±15.00	z=1.385	0.179
Medyan (Min-Max)	20.0 (2-80)	40.0 (20-50)		
Tümör Tipi				
İDK	44 (77.2)	5 (100.0)	χ ² =2.467	0.291
İLK	5 (8.8)	0 (0.0)		
Diğer	8 (14.0)	0 (0.0)		

t:Bağımsız Örneklem T Testi, z:Mann Whitney U Testi, χ^2 :Ki kare Testi, *Fisher Exact test sonuçları verilmiştir.

Tablo 10. Ölüm Durumuna Göre Parametrelerin Karşılaştırılması (Tüm hastalar)

	Ölüm			
	Hayır (n=166)	Evet (n=9)	Test istatistiği	
			z; χ^2	p
CCI				
Ort±SS	3.10±1.41	3.00±1.00	z=0.281	0.779
Medyan (Min-Max)	3.0 (2-8)	3.0 (2-5)		
AD+				
Hayır	142 (85.5)	6 (66.7)	-	0.145*
Evet	24 (14.5)	3 (33.3)		
Cerrahi Sınır (mm)				
Ort±SS	5.86±5.99	4.12±5.36	z=1.101	0.271
Medyan (Min-Max)	5.0 (0-30)	1.5 (1-15)		
Metastatik SLN sayısı				
Ort±SS	0.60±1.09	0.89±1.62	z=0.538	0.590
Medyan (Min-Max)	0.0 (0-6)	0.0 (0-5)		
Metastatik toplam lenf nodu sayısı				
Ort±SS	1.05±2.30	2.11±3.95	z=0.747	0.455
Medyan (Min-Max)	0.0 (0-14)	0.0 (0-12)		
Ki-67 (%)				
Ort±SS	38.21±27.44	42.13±32.96	z=0.354	0.724
Medyan (Min-Max)	35.0 (1-100)	40.0 (5-95)		
Tümör Tipi				
İDK	131 (84.0)	7 (77.8)	$\chi^2=1.692$	0.429
İLK	8 (5.1)	0 (0.0)		
Diğer	17 (10.9)	2 (22.2)		

z: Mann Whitney U Testi, χ^2 : Ki kare Testi, *Fisher Exact test sonuçları verilmiştir.

Tam Yanıt olmayanların yaş ortalaması 50.05±11.36, Tam Yanıt olanların yaş ortalaması 46.36±10.19'tur. Tam Yanıt durumuna göre bireylerin yaş değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir (t=2.104, p=0.037). Tam Yanıt olmayanların VKİ ortalaması 28.79±5.02, Tam Yanıt olanların VKİ ortalaması 26.92±5.45'tir. Tam Yanıt durumuna göre bireylerin VKİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir (t=2.251, p=0.040). Tam Yanıt olmayanların Preoop USG/MR Tümör Boyutu ortalaması 37.40±17.73, Tam Yanıt olanların Preoop USG/MR Tümör Boyutu ortalaması 31.20±14.69'tur.

Tam Yanıt durumuna göre bireylerin Preoop USG/MR Tümör Boyutu değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($z=2.486$, $p=0.013$). Tam Yanıt olmayanların Neoadjuvan Sonrası USG/MR Tümör Boyutu ortalaması 22.41 ± 16.91 , Tam Yanıt olanların Neoadjuvan Sonrası USG/MR Tümör Boyutu ortalaması 9.04 ± 10.83 'tür. Tam Yanıt durumuna göre bireylerin Neoadjuvan Sonrası USG/MR Tümör Boyutu değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($z=5.665$, $p<0.001$). Ayrıca Tam Yanıt durumuna göre bireylerin Tümör Yanıt (%) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($z=5.229$, $p<0.001$). Tam yanıt olanların Tümör Yanıt (%) ortalaması olmayan bireylere göre daha yüksektir. Tam Yanıt olmayanların Metastatik toplam lenf nodu sayısı ortalaması 1.65 ± 2.80 , Tam Yanıt olanların Metastatik toplam lenf nodu sayısı ortalaması 0.05 ± 0.22 'dir. Tam Yanıt durumuna göre bireylerin Metastatik toplam lenf nodu sayısı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($z=6.232$, $p<0.001$). Tam Yanıt olmayan bireylerin %39.1'inde ($n=45$) Lenfovasküler İnv var, Tam Yanıt olan bireylerin %1.8'inde ($n=1$) Lenfovasküler İnv var olduğu belirlenmiştir. Tam yanıt durumuna göre Lenfovasküler İnv varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($\chi^2=27.174$, $p<0.001$). Tam Yanıt olmayan bireylerin %27.9'unda ($n=31$) moleküler Lum-A, %29.8'inde ($n=33$) Lum-B, %20.7'sinde ($n=23$) HER2 Zengin, %21.6'sında ($n=24$) TripN, Tam Yanıt olan bireylerin %2.2'sinde ($n=1$) Lum-A, %15.6'sında ($n=7$) Lum-B, %55.6'sında ($n=25$) HER2 Zengin, %26.6'sında ($n=12$) TripN belirlenmiştir. Tam yanıt durumuna göre moleküler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($\chi^2=25.804$, $p<0.001$). Tam yanıt durumuna göre diğer parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 11).

Tablo 11. Tam Yanıt Durumuna Göre Parametrelerin Karşılaştırılması (Tüm hastalar)

	TAM YANIT			
	Hayır (n=116)	Evet (n=59)	Test istatistiği	
			t; z; χ^2	p
n (%)				
Yaş				
Ort±SS	50.05±11.36	46.36±10.19	t=2.104	0.037
Medyan (Min-Max)	48.5 (21-76)	45.0 (24-74)		
VKİ				
Ort±SS	28.79±5.02	26.92±5.45	t=2.251	0.026
Medyan (Min-Max)	28.5 (17.5-44.1)	26.2 (16.8-41.4)		
CCI				
Ort±SS	3.20±1.44	2.90±1.28	z=1.227	0.220
Medyan (Min-Max)	3.0 (2-8)	3.0 (2-8)		
MKC/Mastektomi				
MKC	63 (54.3)	31 (52.5)	$\chi^2=0.049$	0.825
Mastektomi	53 (45.7)	28 (47.5)		
Preoop USG/MR Tümör Boyutu (mm)				
Ort±SS	37.40±17.73	31.20±14.69	z=2.486	0.013
Medyan (Min-Max)	35.0 (5-100)	30.0 (10-90)		
Neoadjuvan Sonrası USG/MR Tümör Boyutu (mm)				
Ort±SS	22.41±16.91	9.04±10.83	z=5.665	<0.001
Medyan (Min-Max)	20.0 (0-90)	5.0 (0-40)		
Tümör Yanıt (%)				
Ort±SS	36.99±41.45	70.61±31.12	z=5.259	<0.001
Medyan (Min-Max)	37.5 (-200—100)	72.4 (14—100)		
Tümör Kadran				
Alt dış	8 (7.0)	5 (8.8)	$\chi^2=14.324$	0.111
Alt iç	6 (5.2)	6 (10.5)		
Alt orta	5 (4.3)	2 (3.5)		
Orta dış	9 (7.8)	5 (8.8)		
Orta iç	2 (1.7)	1 (1.8)		
Üst dış	21 (18.3)	18 (31.6)		
Üst iç	30 (26.1)	8 (14.0)		
Üst orta	15 (13.0)	3 (5.3)		
Multisentrik	16 (13.9)	4 (7.0)		
Diğer	3 (2.6)	5 (8.8)		

Metastatik toplam lenf nodu sayısı				
<i>Ort±SS</i>	1.65±2.80	0.05±0.22	z=6.232	<0.001
<i>Medyan (Min-Max)</i>	1.0 (0-14)	0.0 (0-1)		
Tümör Tipi				
İDK	97 (83.6)	41 (83.7)	$\chi^2=1.598$	0.450
İLK	7 (6.0)	1 (2.0)		
Diğer	12 (10.3)	7 (14.3)		
Histolojik Grade				
Grade-1	3 (2.8)	1 (2.8)	$\chi^2=4.417$	0.110
Grade-2	61 (56.0)	13 (36.1)		
Grade-3	45 (41.2)	22 (61.1)		
Lenfovasküler İnv				
Yok	70 (60.9)	56 (98.2)	$\chi^2=27.174$	<0.001
Var	45 (39.1)	1 (1.8)		
Moleküler				
Lum-A	31 (27.9)	1 (2.2)	$\chi^2=25.804$	<0.001
Lum-B	33 (29.8)	7 (15.6)		
HER2 Zengin	23 (20.7)	25 (55.6)		
TripN	24 (21.6)	12 (26.6)		
RCB				
<i>Ort±SS</i>	2.18±0.73	0.03±0.26	z=10.960	<0.001
<i>Medyan (Min-Max)</i>	2.0 (0-3)	0.0 (0-2)		
Klinik Evre				
1	6 (5.2)	0 (0.0)	$\chi^2=6.790$	0.079
2A	20 (17.2)	8 (13.6)		
2B	43 (37.1)	32 (54.2)		
3A	47 (40.5)	19 (32.2)		

t:Bağımsız Örneklem T Testi, *z*:Mann Whitney U Testi, χ^2 :Ki kare Testi, *Fisher Exact test sonuçları verilmiştir.

Tablo 12 incelendiğinde TP ve FP değerlerinin sırasıyla 68 ve 5 olduğu, FN ve TN değerlerinin ise sırasıyla 85 ve 16 olduğu görülmektedir (Tablo 12).

Tablo 12. N evresi ve Neoadjuvan Sonrası Görüntülemeye N Evresine Göre İkili Atama Tablosu

	N EVRESİ		
	N ₀	N _{1,2,3}	Toplam
Neoadjuvan Sonrası Görüntülemeye			
0 Lenf nodu	16	85	101
>0 Lenf nodu	5	68	73
Toplam	21	153	174

N evrelemesine göre duyarlılık %44.44, seçicilik %76.19, pozitif tahmin değeri (PPV) %93.15, negatif tahmin değeri (NPV) %15.84, genel doğruluk ortanı %48.28'dir. Ayrıca pozitif olabilirlik oranı 1.87, negatif olabilirlik oranı 0.73 olduğu tespit edilmiştir (Tablo 13).

Tablo 13. N Evresi ve Neoadjuvan Sonrası Görüntüleme Durumuna Göre Analiz Sonuçları

Duyarlılık (%)	44.44
Seçicilik (%)	76.19
PPV (%)	93.15
NPV (%)	15.84
Genel Doğruluk Oranı (%)	48.28
LR+ (pozitif olabilirlik oranı)	1.87
LR- (negatif olabilirlik oranı)	0.73

Görüntülemeye göre patolojik lenf nodu olan hastalarda aksiller tutulum miktarını belirlemekteki duyarlılık ve özgüllük Tablo 13'te gösterilmiştir.

Tablo 14. N Evresi ve Neoadjuvan Sonrası Görüntülemeye N Evresine Göre İkili Atama Tablosu (SLNB+AK)

	N EVRESİ		
	N ₁	N _{2,3}	Toplam
Neoadjuvan Sonrası Görüntülemeye			
1-3 Lenf nodu	8	14	22
>3 Lenf nodu	4	5	9
Toplam	12	19	31

N evrelemesine göre duyarlılık %26.32, seçicilik %66.67, pozitif tahmin değeri (PPV) %55.56, negatif tahmin değeri (NPV) %36.36, genel doğruluk oranı %41.94'tür. Ayrıca pozitif olabilirlik oranı 0.79, negatif olabilirlik oranı 1.11 olduğu tespit edilmiştir (Tablo 15).

Tablo 15. N Evresi ve Neoadjuvan Sonrası Görüntüleme Durumuna Göre Analiz Sonuçları (SLNB+AK)

Duyarlılık (%)	26.32
Seçicilik (%)	66.67
PPV (%)	55.56
NPV (%)	36.36
Genel Doğruluk Oranı (%)	41.94
LR+ (pozitif olabilirlik oranı)	0.79
LR- (negatif olabilirlik oranı)	1.11

TARTIŞMA

Meme kanserinin evrelemesinde, özellikle aksiller lenf nodu durumunun değerlendirilmesinde doğru tanı yöntemlerinin kullanılması, hastanın prognozu ve tedavi stratejisinin belirlenmesi açısından önemlidir. Farklı görüntüleme modaliteleri, her biri kendi avantajları ve değişken derecelerde tanısal doğruluk sunarak bu süreçte önemli rol oynamaktadır. Ultrasonografi (USG), ince iğne aspirasyon biyopsisi (fine needle aspiration, FNA) veya core/trucut biyopsisi (core needle biopsy, CNB) ile kombine edildiğinde, erişilebilirliği, maliyet etkinliği ve gerçek zamanlı değerlendirme imkanı sunması nedeniyle başlangıçta sıklıkla kullanılan bir yöntemdir. USG ile yönlendirilen biyopsi kullanılarak aksiller metastazların tespit edilmesinde duyarlılık %60-80, özgüllük ise %85-95 oranlarında bildirilmiştir (120).

Literatüre dayanılarak NAKT alan hastalarda hasta seçilerek SLNB'nin güvenle uygulanabilir olması ile, SLNB pozitif hastalar arasından preoperatif görüntüleme ile ALND'den kaçınılabilecek bir hasta grubu oluşturulabilir mi sorusunun cevabını değerlendirmek için preoperatif görüntülemedeki lenf nodu tutulumu ile ALND sonuçlarımızı karşılaştırdık.

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), üstün yumuşak doku kontrastı sunarak primer tümörün yayılımını ve multifokal veya çokmerkezli hastalık varlığını değerlendirmede özellikle faydalıdır. Aksiller evreleme açısından MRG'nin duyarlılığı değişkenlik göstermekle birlikte, %90'a kadar çıkabilirken, özgüllüğü genellikle yaklaşık %70 civarındadır (121). Pozitron Emisyon Tomografisi-Bilgisayarlı Tomografi (PET/CT), metabolik olarak aktif metastatik nodları tanımlayabilen fonksiyonel görüntüleme sağlar; ancak, aksiller katılım için duyarlılığı nispeten mütevazı olup, yaklaşık %50-60 civarındadır. Bu nedenle, erken evre meme kanserinde rutin kullanımı sınırlıdır (122). Ayrıca, son dönemde difüzyon ağırlıklı MRG ve kontrastlı ultrasonografi gibi gelişmekte olan modalitelerin aksiller nodal metastaz tespitinde tanısal doğruluğu arttırabileceği öne sürülmektedir (123). Bu yeni modaliteler, nodal mikrometastazların saptanmasında daha yüksek sensitivite ve spesifikite oranlarına ulaşabilir; ancak bu konuda henüz yeterli düzeyde randomize, geniş ölçekli veri bulunmamaktadır.

Çalışmamızda, preoperatif görüntüleme sonuçlarını postoperatif patoloji raporlarıyla karşılaştırarak metastatik lenf nodu sayısı açısından değerlendirdik. Bu analiz, pozitif sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) durumunda aksiller lenf nodu diseksiyonunun (ALND) atlanmasında görüntülemenin hasta seçiminde kullanılabilirliğini incelemek amacıyla yapıldı.

Toplam 174 hastaya SLNB uyguladık. Bu hastaların 101'inde görüntüleme, pozitif lenf nodu olmadığını gösterdi. Ancak bu grupta sadece 16 hastada görüntüleme doğru sonuç verirken, 85 hastada yanlış negatiflik mevcuttu. Diğer yandan, 73 hastada görüntüleme pozitif lenf nodu tespit etti ve bunların 68'inde bu sonuç doğruyken, 5 hastada yanlış pozitiflik söz konusuydu.

Bu bulgular ışığında, görüntülemenin duyarlılığı %44,44, özgüllüğü %76,19, pozitif prediktif değeri (PPV) %93,15 ve negatif prediktif değeri (NPV) %15,84 olarak hesaplandı. Genel doğruluk oranı ise %48,28'di. Bizim verimiz literatür ile karşılaştırıldığı zaman özgüllük olarak literatür ile uyumlu olmakla birlikte, duyarlılık olarak literatürde en düşük %60 oranlarında bahsedilen değerlerin altına düşülmüştür. Bu durum, hasta popülasyonumuzun NAKT almış olması ve aksiller lenf nodları pozitif olsa dahi boyut olarak daha küçük olmaları, dolayısıyla görüntülemede tespit edilmelerinin zorlaşması ile açıklanabilir.

Bu noktada literatürde de NAKT sonrası lenf nodu hacminin azalması ve fibrotik değişimlerin radyolojik tespiti güçleştirdiği belirtilmiştir (80,105,124). Dolayısıyla, bizim çalışmamızda da NAKT sonrası aksiller değerlendirme güçleşmiş ve duyarlılığın belirgin biçimde düşmesine yol açmıştır.

Çalışmamızdaki görüntülemede yüksek PPV değerleri, aksiller pozitifliği güvenli bir şekilde gösterirken, düşük NPV değeri ise negatif aksillayı güvenilir bir şekilde dışlayamadığını ortaya koymaktadır. Bu sonuçlar, aksilladaki tedavi yanıtını değerlendirmede SLNB'nin, preoperatif radyolojik incelemeye göre daha değerli olduğunu göstermektedir, çünkü negatif görüntüleme sonuçları aksillada metastazın olmadığını her zaman garanti etmez. Bu durum, evreleme sırasında hatalara yol açabilir.

SLNB pozitif hastalar arasından ALND kaçınmak için preoperatif görüntü kullanılabilirliğini değerlendirmek amacıyla, görüntüleme verimizi yalnızca SLNB pozitif gelmesi üzerine ALND uyguladığımız hastalar arasında değerlendirdik. Görüntülemede 1-3 pozitif lenf nodu (N1 evresi) saptanan 22 hastanın sadece 8'inde gerçekten 1-3 pozitif nod bulunurken, geri kalan 14 hastada 3'ten fazla nodun pozitif olduğu tespit edildi. Ayrıca, görüntülemenin 3'ten fazla pozitif nod tespit ettiği 9 hastanın 5'inde bu durum doğrulanırken, 4 hastada yanlış pozitiflik mevcuttu.

Bu veriler doğrultusunda, görüntülemenin N evresini doğru tahmin etmedeki duyarlılığı %26,32, özgüllüğü %66,67, PPV'si %55,56 ve NPV'si %36,36 olarak belirlendi. Genel doğruluk oranı ise %41,94 idi. Bu sonuçlar, görüntülemenin N evresindeki ilerlemeyi öngörmeye de sınırlı bir yeteneğe sahip olduğunu göstermektedir. Dolayısıyla, preoperatif görüntüleme yöntemleri, N evresinin doğru belirlenmesinde SLNB pozitif olan hastalarda aksiller evreleme için tek başına güvenilir değildir ve aksillanın doğru evrelemesi için ALND'nin önemli bir yeri olduğu çıkarımına varılabilir.

Bu bulgu özellikle NAKT sonrası dönemde önemlidir. Literatürde SENTINA (3), ACOSOG Z0011 (1,2), AMAROS (6) gibi çalışmalar aksiller cerrahinin kapsamını sorgularken, NAKT sonrası hastalarda doğru evreleme yapmanın daha da zor olduğu belirtilmektedir. Bizim verilerimiz, preoperatif radyolojik değerlendirme ile N evresinin tahminindeki güçlükleri tekrar teyit etmektedir.

Sonuç olarak, çalışmamız preoperatif görüntülemenin aksiller lenf nodu metastazlarının tespitinde ve doğru N evresinin belirlenmesinde yeterli doğruluğa sahip olmadığını göstermektedir. Görüntüleme sonuçlarına dayanarak ALND'nin atlanması, hastaların eksik tedavi almasına ve potansiyel olarak prognozlarının olumsuz etkilenmesine neden olabilir. Bu bilgiler ışığında, aksiller bölgenin değerlendirilmesinde ve tedavi planlamasında cerrahi ve patolojik evrelemenin önemi devam etmektedir.

Gelişmekte olan modaliteler arasında yer alan kontrastlı ultrasonografi ve difüzyon ağırlıklı MRG, tanısal doğruluğu artırmak amacıyla araştırılmaktadır (123). Görüntüleme teknolojilerindeki ilerlemeler ile belki gelecekte görüntüleme aksiller

evreleme için ALND'nin yerini alabilir, fakat mevcut durumda daha kapsamlı aksiller cerrahi, hastaların daha doğru evrenlenmesine katkıda bulunmakta olup, bu da adjuvan sistemik tedaviye daha uygun hastaların seçilmesini sağlayabilir.

Çalışmamızda, NAKT sonrası SLNB pozitif olan hastalarda ALND'nin gerekliliğini ve faydasını değerlendirmeye odaklandık. Sonuçlarımızda, ALND sonucu N evresi atlama oranının %21 (13/62) olduğunu tespit ettik. Literatürdeki çalışmalar genel olarak ALND'de ek metastaz saptanmasını bildirmekte olup bu oran %40-60 aralığında görülmektedir (3,5,6,80). Bizim çalışmamızda yalnızca ALND sonucunda en az bir ek metastatik nod 62 hastadan 24'ünde saptanmış olup %38 oranında literatür ile uyumludur. Bu oran, ALND'nin bu hasta grubunda önemli bir rol oynayabileceğini ve rezidüel nodal hastalığın doğru evrenlenmesi ve tedavi planlaması için gerekli olabileceğini göstermektedir.

ALND sonucu N evresi atlama olan hastalarda, SLNB'de tespit edilen ortalama pozitif lenf nodu sayısının $2,85 \pm 1,68$ olduğunu, N evresi atlamayan hastalarda ise bu sayının $1,27 \pm 1,08$ olduğunu belirledik. Bu bulgu, SLNB'de daha fazla sayıda pozitif lenf nodu tespit edilen hastaların N evresinde atlama riskinin daha yüksek olabileceğini düşündürmektedir. Literatürde de benzer şekilde, SLNB'de üç veya daha fazla pozitif lenf nodu tespit edilmesinin aksiller nodal yükün artışıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir ve bizim verimizle uyumludur (4).

Özellikle NAKT sonrası dönemde, SLNB'de yüksek pozitif nod sayısı saptanan hastalarda ALND'nin atlanması ciddi oranda ek hastalığın gözden kaçmasına neden olabilir. Bu bulgu literatürde de NAKT sonrası dönemde aksillerde rezidüel hastalığın öngörülmesinin zorluğuna dikkat çekmektedir (80,125).

Eş zamanlı olarak çalışma verisi incelendiğinde, SLNB sonucu sadece bir pozitif çıkan 32 hastadan sadece dört hastada N evresinde ilerleme görülmüş olup bu hastaların hiçbirinde üç SLN çıkartılamamış; ilk gelen sonucun metastaz olması üzerine ALND uygulanmıştır. Eğer SLNB'de en az üç lenf nodu çıkartılan hastalar olarak bakacak olursak, çalışmamızda yalnızca bir lenf nodu pozitif gelen hastalardan hiçbirinde (%0, 0/13) N evresini arttıracak kadar ek hastalıklı lenf nodu çıkartılmamıştır. Yılmaz ve arkadaşları tarafından yapılan bir araştırmada benzer

şekilde, NAKT sonrası SLNB sonucu yalnızca bir pozitif lenf nodu olan 26 hastanın 21'inde ALND'de ek metastaz saptanmadığı ve hiçbir hastada N evresinin atlanmadığı gösterilmiştir (125). Bu bulgular ışığında, NAKT sonrası SLNB de en az 3 lenf nodu çıkarılan ve yalnızca bir pozitif SLN'si olan hastalarda ALND'den kaçınılması düşünülebilir ve bu hasta grubunda cerrahi morbidite azaltılabilir.

Bu yaklaşım, cerrahi morbiditeyi azaltırken aynı zamanda hastaların yaşam kalitesini artırabilir. Güncel cerrahi stratejilerde kol morbiditesi, lenfödem riski ve ağrı gibi faktörler göz önünde bulundurulduğunda (61,65–69), minimal aksiller cerrahinin uygun hasta gruplarında benimsenmesi önem taşımaktadır.

Tümör boyutu da ALND sonucu N evresi atlama ile ilişkili bir diğer önemli faktör olarak ortaya çıkmıştır. ALND sonucu N evresi atlama olan hastalarda ortalama tümör boyutu $48,38 \pm 18,39$ mm iken, N evresi atlamayan hastalarda $37,23 \pm 16,62$ mm olarak bulunmuştur. Lee ve arkadaşları aksiller lenf nodlarına mikro-metastaz açısından tümör boyutu incelemelerinde <20 mm tümörlerde HR değeri olarak 1.81(1.17-2.80) belirtirken 20-50mm arası tümörlerde 3.96(2.53-6.20) ve >50 mm tümörlerde 8.31(4.79-14.43) olarak bildirmişlerdir (129). Daha büyük tümör boyutunun N evresinde atlama riski literatür ile uyumlu olup, çalışmamızda da bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($z=2,164$, $p=0,030$).

Tümör boyutu preoperatif görüntülemede 3 cm'in altında olan 18 hastadan yalnızca bir hastada N evresi atlanması izlenmiştir. Bu bulgu, preoperatif dönemde tümör boyutunun ALND gerekliliğini öngörmede kullanılabilecek bir belirteç olabileceğini göstermektedir. Küçük tümör boyutu ve az sayıda pozitif SLN saptanması kombinasyonu, bazı hasta gruplarında aksiller diseksiyondan kaçınma olanağı yaratabilir.

Çalışmamızda N evresinde artma izlenen hastalar incelendiğinde tümör tipi açısından istatistiksel anlamlı bir bulgu olmamakla birlikte invazif lobüler karsinom (invasive lobular carcinoma, ILC) olan hastalar N evresi atlamayan hastaların 3/49(%6.1) iken N evresi atlayan hastaların 2/13(%15.4)'ünü oluşturmaktadır. ILC'nin daha kötü prognoz ve aksiller malignite için bir belirteç olabileceği literatürde bahsedilmektedir (125). Bu bulgu ışığında, SLNB pozitif hastalar arasından ALND

atlama kararı verilirken hastanın tümör tipinin ILC olmaması bir parametre olarak kullanılabilir.

N evresinde progresyon gösteren hastaların tümör biyolojik alt tipleri incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamasına rağmen, verilerimiz HER2 zengin tümörlerde aksiller metastaz açısından artış eğilimine işaret etmektedir. Çalışmamızda N evresinde ilerleme göstermeyen 49 hastanın 8'inde (%17) HER2 zengin tümör saptanırken, N evresinde ilerleme gösteren 13 hastanın 5'inde (%38,5) bu alt tipe rastlanmıştır.

Literatürde HER2 pozitif tümörlerin NAKT'ye genellikle iyi yanıt verdiği, buna bağlı olarak aksillada daha az rezidüel hastalık kaldığı bildirilmiştir (85,86,92,93). HER2 zengin tümörler daha agresif biyolojiye sahip olmakla birlikte, hedefe yönelik tedavilerin de eklenmesiyle NAKT sonrası daha yüksek pCR (patolojik tam yanıt) oranları elde edilmektedir (85,86,92,93). Ancak çalışmamız NAKT sonrası SLNB pozitif olup rezidüel aksiller hastalığa sahip olguları değerlendirdiği için bu alt grupta HER2 pozitif hastalarda aksiller metastazın daha ileri düzeyde olabileceği düşünülmektedir. Bu da HER2 zengin biyolojiye sahip hastalarda NAKT sonrası ALND'nin sorgulanmasında daha dikkatli olunması gerektiğini göstermektedir. Gelecekte HER2 pozitif hastalarda, ek moleküler belirteçler (örneğin PIK3CA mutasyonları, PTEN kaybı) veya immünolojik profilin değerlendirilmesiyle hasta seçiminin daha da hassaslaştırılması mümkün olabilir.

Bulgularımızda, ALND sonrası N evresinde ilerleme görülen hastalar lenfovasküler invazyon (Lymphovascular invasion, LVI) yönünden incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte dikkat çekici bir eğilim izlenmiştir. N evresinde ilerleme görülmeyen grupta 49 hastanın 23'ünde (%47.9) LVI tespit edilirken, N evresi ilerlemesi olan 13 hastanın 10'unda (%76.9) LVI bulunmuştur. Literatürde, LVI'nin lenf nodu negatif hastalarda dahi prognostik öneme sahip olduğu ve lokal-bölgesel ilerleme ile ilişkili olabileceği bildirilmektedir (126). LVI varlığı, tümörün lenfatik ve vasküler kompartmanları invaze edebilecek biyolojik potansiyelini yansıttığından daha agresif tümör karakteristiği ile ilişkilendirilmiştir (126).

Bu veriler, LVI'nin gelecekte hasta seçim ve tedavi stratejilerinde bir belirteç olarak kullanılabileceğini akla getirmektedir. Özellikle NAKT sonrası aksiller yaklaşım belirlenirken LVI'nin varlığı, hastaların daha titiz bir şekilde değerlendirilmesini gerektirebilir. Bu konuda prospektif çalışmalar ile LVI varlığının tedavi algoritmalarına entegre edilmesi sağlanabilir.

Rezidüel Tümör Yüğü (RCB), ALND sonucu N evresi atlama olan hastalarda anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur ($2,85 \pm 0,38$ 'e karşı $2,27 \pm 0,88$; $z=2,451$, $p=0,014$). RCB tedaviye yanıtı belirlemede kullanılan bir skor sistemi olup, aksillada pozitiflik RCB skorunu arttıran parametrelerden biridir, bu yüzden bu bulgumuz beklenendir. RCB'nin postoperatif dönemde belirlenebiliyor olması, NAKT sonrası SLNB pozitif hastalarda ALND'nin atlanması kararında doğrudan kullanılamasa da hastaların prognostik değerlendirmesinde önemli bir rol oynar (89).

Hastaların demografik verileri, komorbiditeleri, reseptör durumu, tümör grade'i gibi diğer faktörler açısından ALND sonucu N evresi atlama ile anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir ($p>0,05$). Bu durum, bu parametrelerin ALND gerekliliğini öngörmeye tek başına yetersiz olduğunu göstermektedir. Literatürde de benzer şekilde, bu faktörlerin tek başına aksiller yükü öngörmeye yetersiz olduğu bildirilmektedir.

Özellikle güncel tedavi algoritmalarında tümörün biyolojik alt tipi, moleküler karakterizasyon ve immünoterapi yanıtını öngörebilecek belirteçlerin değerlendirilmesi giderek önem kazanmaktadır (94,95,127–129). Gelecekte kombine bir skora sistemi ile boyut, LVI varlığı, moleküler alt tip, SLN pozitif nod sayısı gibi faktörlerin birlikte değerlendirilmesi ile ALND'den güvenle kaçınılacak hasta grupları belirlenebilir.

Çalışmamızda aynı zamanda ALND sonucu ek pozitif lenf nodu bulunmayan hastalar ile en az bir ek pozitif lenf nodu bulunan hastalar arasında mortalite ve hastalık tekrarı gibi göstergeler karşılaştırılarak ALND'nin hasta sonuçları üzerindeki potansiyel etkisi değerlendirildi. Ek pozitif nodu bulunmayan grupta hastalık tekrarı %23.7 (9/38) iken, en az bir ek pozitif nodu bulunan grupta bu oran %20.8 (5/24)

olarak saptandı ($p=0.794$). Mortalitede ise, 0 ek nod grubunda %5.3 (2/38) oranında ölüm meydana gelirken, 1+ ek nod grubunda bu oran %12.5 (3/24) idi ($p=0.289$). Her iki durumda da istatistiksel anlamlılık gözlenmemiştir.

Ek pozitif lenf nodu bulunan ve bulunmayan gruplar arasındaki bu farklar daha geniş hasta serilerinde anlamlı hale gelebilir. Nodal durumu geleneksel olarak prognostik bir gösterge olarak görülmesine rağmen (110,114), lenf nodlarının doğrudan sağkalıma katkısı halen tartışmalıdır. Bazı çalışmalar lenf nodu temizlenmesinin yalnızca prognostik değil terapötik bir katkısının da olabileceğini öne sürmektedir (2,108–112). Ancak bu konuda literatürde çelişkili veriler mevcuttur.

ALND'nin gerekliliğini değerlendirirken sadece lenf nodu sayısı ve tümör boyutu gibi belirteçlerin değil, aynı zamanda hastaların demografik özellikleri, komorbiditeleri, tümör biyolojisi, reseptör statüsü, tümör grade'i ve lenfovasküler invazyon gibi faktörlerin de dikkate alınması gerektiği ortaya çıkmıştır. Ancak bu faktörlerin tek başına ALND gerekliliğini öngörmeye yeterli olmadığını gösteren verilerimiz, multifaktöriyel bir yaklaşımın gerekliliğini vurgulamaktadır.

Hayatta kalan hastalarda SLNB'de tespit edilen ortalama pozitif lenf nodu sayısı $1,60 \pm 1,33$ iken, vefat eden hastalarda bu sayı $1,60 \pm 1,95$ olarak bulunmuştur ($p=0,633$). Toplam metastatik lenf nodu sayısı hayatta kalanlarda $2,77 \pm 3,16$, vefat edenlerde $3,80 \pm 4,82$ idi ($p=0,744$). Bu veriler mortalite üzerinde metastatik lenf nodu sayısının belirgin bir etkisinin olmadığını düşündürmektedir. Bu da ALND'nin hasta sağkalımı üzerinde doğrudan bir etkisinin olmadığını, ancak doğru evreleme ve tedavi planlaması için önemli olduğunu öne sürmektedir.

NAKT sonrası memede tam yanıt veren ve vermeyen hastaların karşılaştırılması, tam yanıt elde edilmesinde genç yaş, düşük VKİ, küçük tümör boyutu, lenfovasküler invazyonun olmaması ve özellikle HER2 pozitif ve üçlü negatif alt tiplerin (85,86,92,93) önemli belirleyiciler olduğunu göstermiştir. NAKT sonrası memede tam yanıt elde eden hastalarda aksiller metastazların neredeyse tamamen ortadan kalkması, bu hasta grubunda ALND'nin gerekliliğinin yeniden düşünülmesini sağlamaktadır. Özellikle HER2 pozitif ve üçlü negatif alt tiplerde pCR oranlarının yüksekliği (85,86,92,93), gelecekte bu gruplarda minimal aksiller cerrahi ya da hiç

cerrahi stratejilerinin test edilebileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda tümör grade'i, hormon reseptör durumu ve diğer demografik faktörler ile tam yanıt arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemesi, neoadjuvan kemoterapiye yanıtın multifaktöriyel olduğunu göstermektedir. Hasta yönetiminde faktörlerin birlikte değerlendirilmesi ve multidisipliner bir yaklaşım benimsenmesi önemlidir.

Çalışmanın sınırlılıkları arasında retrospektif tasarım, sınırlı örneklem büyüklüğü, kısa takip süresi ve tek merkezli oluşu sayılabilir. Bu sınırlılıklar genellenebilirliği azaltmaktadır. İleride çok merkezli, geniş örneklemli, uzun süreli takip sonuçlarını içeren, mümkünse randomize tasarımlarla NAKT sonrası SLNB pozitif hastalarda ALND'nin gerekliliğini belirlemeye yönelik daha güçlü kanıtlar elde edilebilir. Ayrıca, yapay zeka destekli görüntü analizi, yeni moleküler belirteçlerin klinik pratiğe girmesi ve dinamik evreleme stratejilerinin gelişimiyle aksiller cerrahi yaklaşım daha da bireyselleştirilebilir (130,131).

Sonuç olarak, çalışmamız preoperatif görüntülemenin aksiller lenf nodu metastazlarını tespit ve doğru N evresinin belirlenmesindeki sınırlılıklarını, NAKT sonrası SLNB pozitif hastalarda ALND gerekliliğinin önemini, hasta seçiminde kullanılabilecek prognostik faktörleri ve neoadjuvan tedavi yanıtını etkileyen değişkenleri ortaya koymaktadır. Gelecekte yapılacak geniş ölçekli, prospektif çalışmalar, yeni görüntüleme yöntemleri ve moleküler belirteçlerin kullanımıyla ALND'den kaçınılabilecek hasta gruplarının daha güvenle belirlenmesi sağlanabilir. Bu sayede gereksiz cerrahi girişimler azaltılarak hasta konforu, yaşam kalitesi ve uzun dönem sonuçlar iyileştirilebilir.

SONUÇ

Sonuç olarak, çalışmamız neoadjuvan kemoterapi (NAKT) sonrası SLNB pozitif bulunan meme kanseri hastalarında preoperatif görüntülemenin aksiller lenf nodu metastazlarını saptamada ve doğru N evresini belirlemede yetersiz kaldığını göstermiştir. Elde ettiğimiz veriler, görüntüleme yöntemlerinin düşük duyarlılık ve özellikle düşük negatif prediktif değer (NPV) nedeniyle aksillada metastazın yokluğunu güvenilir şekilde dışlayamadığını ortaya koymaktadır. Bu, tek başına radyolojik verilerle ALND'den kaçınmanın, kimi hastalarda rezidüel aksiller hastalığı gözden kaçırma riskini taşıdığını ve böylece eksik tedaviye, dolaylı olarak da kötüleşmiş prognoza yol açabileceğini düşündürmektedir.

Öte yandan, SLNB'de yalnızca bir pozitif lenf nodu saptanan, özellikle en az üç lenf nodu örneklendirilmiş hastalarda ek pozitif aksiller lenf nodu saptanma ihtimalinin çok düşük olduğuna dair verilerimiz, bu hasta grubunda ALND'nin atlanabileceğini göstermektedir. Benzer şekilde, preoperatif dönemde tümör boyutu 3 cm'in altında olan hastalarda da N evresinin atlanma oranının düşük olması, küçük tümör boyutunun ALND'den kaçınma stratejisinde dikkate alınması gereken bir kriter olduğunu ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda invazif lobüler karsinom (ILC) varlığı, HER2 zengin tümörler, lenfovasküler invazyon (LVI) gibi tümör özellikleri de aksiller yükü ve hastalık progresyonunu öngörmeye önemli ancak tek başına yeterli olmayan parametreler olarak dikkat çekmiştir. Tüm bu parametreler bir arada değerlendirilerek, gelecekte multifaktöriyel skoreleme sistemleri veya yapay zeka destekli modeller yardımıyla hasta seçimi daha doğru yapılabilir. Böylece aksiller diseksiyondan kaçınmanın güvenli olduğu alt gruplar daha net şekilde tanımlanabilir.

Ayrıca, mevcut görüntüleme yöntemleri (USG, MRG, PET/CT) aksiller nodal yükü belirlemede sınırlı doğruluğa sahipken, difüzyon ağırlıklı MRG ve kontrastlı ultrasonografi gibi yeni modalitelerin tanısal doğruluğu artırma potansiyeli bulunmaktadır. Ancak, bu gelişmekte olan yöntemlerin de henüz yaygın bir kanıt tabanı oluşmamış olup, ileri çalışmalarla desteklenmesi gereklidir.

Sonuç olarak, preoperatif görüntüleme yöntemleri mevcut haliyle NAKT sonrası SLNB pozitif hastalarda güvenli bir şekilde ALND'den kaçınmayı garantileyecek nitelikte değildir. Ancak, SLNB'de sadece bir pozitif lenf nodu bulunan ve en az üç lenf nodu örneklendirilmiş, tümör boyutu 3 cm'den küçük, tümör biyolojisi daha az agresif ve LVI'sı olmayan hasta gruplarında ALND'den kaçınmak düşünülebilir. Gelecekteki geniş ölçekli, prospektif ve çok merkezli çalışmalar, tüm bu faktörleri birlikte ele alan skorelama sistemleri ve gelişmiş görüntüleme teknolojileri yardımıyla hasta seçiminin daha da rafine edilmesi, cerrahi morbiditenin azaltılması ve böylelikle hasta konforu ile uzun dönem onkolojik sonuçların iyileştirilmesi mümkün olabilir.



KAYNAKLAR

1. Giuliano AE, Ballman KV, McCall L, Beitsch PD, Brennan MB, Kelemen PR, vd. Effect of Axillary Dissection vs No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial. JAMA. 12 Eylül 2017;318(10):918-26.
2. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, vd. Axillary Dissection vs No Axillary Dissection in Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 09 Şubat 2011;305(6):569-75.
3. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, Fleige B, Hausschild M, Helms G, vd. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. Lancet Oncol. Haziran 2013;14(7):609-18.
4. Boileau JF, Poirier B, Basik M, Holloway CMB, Gaboury L, Sideris L, vd. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positive breast cancer: the SN FNAC study. J Clin Oncol. 20 Ocak 2015;33(3):258-64.
5. Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, Viale G, Luini A, Veronesi P, vd. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. The Lancet Oncology. Nisan 2013;14(4):297-305.
6. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, Meijnen P, van de Velde CJH, Mansel RE, vd. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. Lancet Oncol. Kasım 2014;15(12):1303-10.
7. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, Benson AB, Bodurka DC, Burstein HJ, vd. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. J Clin Oncol. 20 Ekim 2005;23(30):7703-20.
8. King TA, Morrow M. Surgical issues in patients with breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy. Nat Rev Clin Oncol. Haziran 2015;12(6):335-43.
9. Stiefel M, Shaner A, Schaefer SD. The Edwin Smith Papyrus: The Birth of Analytical Thinking in Medicine and Otolaryngology. The Laryngoscope. 2006;116(2):182-8.
10. Jouanna J. Greek medicine from Hippocrates to Galen : selected papers. C. 40. 2012.
11. V. Suzanne Klimberg. Bland and Copeland's The Breast [Internet]. 6th bs. Elsevier Health Sciences; 2024 [a.yer 16 Kasım 2024]. Erişim adresi: <https://www.clinicalkey.com/#!/browse/book/3-s2.0-C2020001323X>
12. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrada S, Galimberti V, vd. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. N Engl J Med. 07 Ağustos 2003;349(6):546-53.

13. Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. The Developing Human E-Book: Clinically Oriented Embryology. Elsevier Health Sciences; 2015. 681 s.
14. Schoenwolf GC, Larsen WJ. Larsen's human embryology [Internet]. 4th ed., Thoroughly rev. and updated. Philadelphia: Churchill Livingstone/Elsevier; 2009 [a.yer 17 Haziran 2024]. 687 s. Erişim adresi: <http://www.clinicalkey.com/dura/browse/bookChapter/3-s2.0-B9780443068119X10007>
15. Sadler TW, Langman J. Langman's medical embryology [Internet]. 11th ed. Philadelphia: Lippincott William & Wilkins; 2010 [a.yer 17 Haziran 2024]. 385 s. Erişim adresi: https://toc.library.ethz.ch/objects/pdf/z01_978-0-7817-9069-7_01.pdf
16. Spratt JS. Anatomy of the breast. Major Probl Clin Surg. 1967;5:1-11.
17. Stranding S. Gray's Anatomy [Internet]. 42nd Edition. Elsevier Limited; 2021 [a.yer 18 Haziran 2024]. Erişim adresi: <https://www.elsevier.com/books-and-journals/book-series/grays-anatomy>
18. Giacometti L, Montagna W. The nipple and the areola of the human female breast. The Anatomical Record. 1962;144(3):191-7.
19. Cooper A. The anatomy and diseases of the breast .. [Internet]. Philadelphia, Lea & Blanchard; 1845 [a.yer 16 Kasım 2024]. 544 s. Erişim adresi: <http://archive.org/details/anatomydiseaseso1845coop>
20. Rehnke R, Groening R, Buskirk E, Clarke J. Anatomy of the Superficial Fascia System of the Breast: A Comprehensive Theory of Breast Fascial Anatomy. Plastic and Reconstructive Surgery. 01 Kasım 2018;142:1135-44.
21. Radnor CJ. Myoepithelium in the prelactating and lactating mammary glands of the rat. Journal of Anatomy. Eylül 1972;112(Pt 3):337.
22. Wellings SR, Deome KB, Pitelka DR. Electron microscopy of milk secretion in the mammary gland of the C3H/Crgl mouse. I. Cytomorphology of the prelactating and the lactating gland. J Natl Cancer Inst. Ağustos 1960;25:393-421.
23. Sarhadi NS, Dunn JS, Lee FD, Soutar DS. An anatomical study of the nerve supply of the breast, including the nipple and areola. British Journal of Plastic Surgery. 01 Ocak 1996;49(3):156-64.
24. Cunningham L. The anatomy of the arteries and veins of the breast. J Surg Oncol. 1977;9(1):71-85.
25. Maliniac JW. Arterial blood supply of the breast: revised anatomic data relating to reconstructive surgery. Arch Surg. 01 Ekim 1943;47(4):329.
26. Massopust LC, Gardner WD. Infrared photographic studies of the superficial thoracic veins in the female; anatomical considerations. Surg Gynecol Obstet. Aralık 1950;91(6):717-27.

27. Batson OV. The Function of the Vertebral Veins and Their Role in the Spread of Metastases. *Ann Surg.* Temmuz 1940;112(1):138-49.
28. Henriques CQ. The veins of the vertebral column and their role in the spread of cancer. *Ann R Coll Surg Engl.* Temmuz 1962;31(1):1-22.
29. Handley RS, Thackray AC. The internal mammary lymph chain in carcinoma of the breast; study of 50 cases. *Lancet.* 13 Ağustos 1949;2(6572):276-8.
30. Grant RN, Tabah EJ, Adair FE. The surgical significance of the subareolar lymph plexus in cancer of the breast. *Surgery.* Ocak 1953;33(1):71-8.
31. Suami H, Pan WR, Mann GB, Taylor GI. The Lymphatic Anatomy of the Breast and its Implications for Sentinel Lymph Node Biopsy: A Human Cadaver Study. *Ann Surg Oncol.* Mart 2008;15(3):863-71.
32. Turner-Warwick RT. The lymphatics of the breast. *Br J Surg.* Mayıs 1959;46:574-82.
33. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer [internet]. 2023. Erişim adresi: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
34. World Health Organization. Breast cancer. [Internet]. [a.yer 18 Haziran 2024]. Erişim adresi: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>
35. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin.* Ocak 2021;71(1):7-33.
36. Arnold M, Morgan E, Rumgay H, Costa A, Singh D, Laversanne M, vd. Current and future burden of breast cancer: Global statistics for 2020 and 2040. *The Breast.* 01 Eylül 2022;66.
37. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet.* 27 Ekim 2001;358(9291):1389-99.
38. Antoniou A, Pharoah PDP, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, vd. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet.* Mayıs 2003;72(5):1117-30.
39. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, vd. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 17 Temmuz 2002;288(3):321-33.
40. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *Lancet Oncol.* Kasım 2012;13(11):1141-51.

41. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet*. 20 Temmuz 2002;360(9328):187-95.
42. van den Brandt PA, Spiegelman D, Yaun SS, Adami HO, Beeson L, Folsom AR, vd. Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight, and breast cancer risk. *Am J Epidemiol*. 15 Eylül 2000;152(6):514-27.
43. Ellison RC, Zhang Y, McLennan CE, Rothman KJ. Exploring the relation of alcohol consumption to risk of breast cancer. *Am J Epidemiol*. 15 Ekim 2001;154(8):740-7.
44. Kehm RD, Genkinger JM, MacInnis RJ, John EM, Phillips KA, Dite GS, vd. Recreational Physical Activity Is Associated with Reduced Breast Cancer Risk in Adult Women at High Risk for Breast Cancer: A Cohort Study of Women Selected for Familial and Genetic Risk. *Cancer Res*. 01 Ocak 2020;80(1):116-25.
45. Tokunaga M, Land CE, Yamamoto T, Asano M, Tokuoka S, Ezaki H, vd. Incidence of female breast cancer among atomic bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki, 1950-1980. *Radiat Res*. Kasım 1987;112(2):243-72.
46. Megdal SP, Kroenke CH, Laden F, Pukkala E, Schernhammer ES. Night work and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. Eylül 2005;41(13):2023-32.
47. Simpson PT, Reis-Filho JS, Gale T, Lakhani SR. Molecular evolution of breast cancer. *J Pathol*. Ocak 2005;205(2):248-54.
48. Yager James D., Davidson Nancy E. Estrogen Carcinogenesis in Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2006;354(3):270-82.
49. Gompel A, Malet C, Spritzer P, Lalardrie JP, Kuttann F, Mauvais-Jarvis P. Progesterone Effect on Cell Proliferation and 17 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Activity in Normal Human Breast Cells in Culture*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 01 Kasım 1986;63(5):1174-80.
50. Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HT, Neuhausen SL, van 't Veer L, Garber JE, vd. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol*. 15 Mart 2004;22(6):1055-62.
51. Petitjean A, Achatz MIW, Borresen-Dale AL, Hainaut P, Olivier M. TP53 mutations in human cancers: functional selection and impact on cancer prognosis and outcomes. *Oncogene*. Nisan 2007;26(15):2157-65.
52. Asch BB, Barcellos-Hoff MH. Introduction: Epigenetics and Breast Cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 01 Nisan 2001;6(2):151-2.
53. Zhu H, Doğan BE. American Joint Committee on Cancer's Staging System for Breast Cancer, Eighth Edition: Summary for Clinicians. *European Journal of Breast Health*. 24 Haziran 2021;17(3):234.

54. American Joint Committee on Cancer (AJCC). AJCC Cancer Staging Manual 8th ed. SpringerNew York; 2017.
55. Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R, Bartlett J, Coombes RC, Cuzick J, vd. Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer working group. J Natl Cancer Inst. 16 Kasım 2011;103(22):1656-64.
56. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, vd. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. Ann Oncol. Eylül 2013;24(9):2206-23.
57. Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple-Negative Breast Cancer. New England Journal of Medicine. 11 Kasım 2010;363(20):1938-48.
58. Suami H, Pan WR, Taylor G. Historical Review of Breast Lymphatic Studies. Clinical anatomy (New York, NY). 01 Temmuz 2009;22:531-6.
59. Tanis P, Nieweg O, Olmos R, Kroon B. Anatomy and physiology of lymphatic drainage of the breast from the perspective of sentinel node biopsy. Journal of the American College of Surgeons. 01 Nisan 2001;192:399-409.
60. Tanis PJ, van Rijk MC, Nieweg OE. The posterior lymphatic network of the breast rediscovered. J Surg Oncol. 01 Eylül 2005;91(3):195-8.
61. Beederman M, Bank J. Post-Breast Surgery Pain Syndrome: Shifting a Surgical Paradigm. Plast Reconstr Surg Glob Open. 22 Temmuz 2021;9(7):e3720.
62. Hwang RF, Gonzalez-Angulo AM, Yi M, Buchholz TA, Meric-Bernstam F, Kuerer HM, vd. Low locoregional failure rates in selected breast cancer patients with tumor-positive sentinel lymph nodes who do not undergo completion axillary dissection. Cancer. 15 Ağustos 2007;110(4):723-30.
63. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, vd. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. Eylül 2015;26 Suppl 5:v8-30.
64. Andersen KG, Kehlet H. Persistent pain after breast cancer treatment: a critical review of risk factors and strategies for prevention. J Pain. Temmuz 2011;12(7):725-46.
65. Srivastava V, Basu S, Shukla VK. Seroma formation after breast cancer surgery: what we have learned in the last two decades. J Breast Cancer. Aralık 2012;15(4):373-80.
66. Shamley DR, Srinanaganathan R, Weatherall R, Oskrochi R, Watson M, Ostlere S, vd. Changes in shoulder muscle size and activity following treatment for breast cancer. Breast Cancer Res Treat. Kasım 2007;106(1):19-27.
67. Wilke LG, McCall LM, Posther KE, Whitworth PW, Reintgen DS, Leitch AM, vd. Surgical complications associated with sentinel lymph node biopsy: results from a prospective international cooperative group trial. Ann Surg Oncol. Nisan 2006;13(4):491-500.

68. Jung BF, Ahrendt GM, Oaklander AL, Dworkin RH. Neuropathic pain following breast cancer surgery: proposed classification and research update. *Pain*. Temmuz 2003;104(1-2):1-13.
69. Cormier JN, Askew RL, Mungovan KS, Xing Y, Ross MI, Armer JM. Lymphedema beyond breast cancer: a systematic review and meta-analysis of cancer-related secondary lymphedema. *Cancer*. 15 Kasım 2010;116(22):5138-49.
70. DiSipio T, Rye S, Newman B, Hayes S. Incidence of unilateral arm lymphoedema after breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. Mayıs 2013;14(6):500-15.
71. Norman SA, Localio AR, Kallan MJ, Weber AL, Simoes Torpey HA, Potashnik SL, vd. Risk factors for lymphedema after breast cancer treatment. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. Kasım 2010;19(11):2734-46.
72. Paskett ED, Naughton MJ, McCoy TP, Case LD, Abbott JM. The epidemiology of arm and hand swelling in premenopausal breast cancer survivors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. Nisan 2007;16(4):775-82.
73. Hayes SC, Janda M, Cornish B, Battistutta D, Newman B. Lymphedema after breast cancer: incidence, risk factors, and effect on upper body function. *J Clin Oncol*. 20 Temmuz 2008;26(21):3536-42.
74. Ridner SH. Quality of life and a symptom cluster associated with breast cancer treatment-related lymphedema. *Support Care Cancer*. Kasım 2005;13(11):904-11.
75. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, Goyal A, Newcombe RG, Dixon JM, vd. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. *J Natl Cancer Inst*. 03 Mayıs 2006;98(9):599-609.
76. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Costantino JP, vd. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. Ekim 2010;11(10):927-33.
77. Stout Gergich NL, Pfalzer LA, McGarvey C, Springer B, Gerber LH, Soballe P. Preoperative assessment enables the early diagnosis and successful treatment of lymphedema. *Cancer*. 15 Haziran 2008;112(12):2809-19.
78. Caudle AS, Yang WT, Krishnamurthy S, Mittendorf EA, Black DM, Gilcrease MZ, vd. Improved Axillary Evaluation Following Neoadjuvant Therapy for Patients With Node-Positive Breast Cancer Using Selective Evaluation of Clipped Nodes: Implementation of Targeted Axillary Dissection. *JCO*. Nisan 2016;34(10):1072-8.
79. Donker M, Straver ME, Wesseling J, Loo CE, Schot M, Drukker CA, vd. Marking axillary lymph nodes with radioactive iodine seeds for axillary staging after neoadjuvant systemic treatment in breast cancer patients: the MARI procedure. *Ann Surg*. Şubat 2015;261(2):378-82.

80. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, Taback B, vd. Sentinel Lymph Node Surgery After Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With Node-Positive Breast Cancer: The ACOSOG Z1071 (Alliance) Clinical Trial. JAMA. 09 Ekim 2013;310(14):1455-61.
81. Masood S. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancers. Womens Health (Lond). Eylül 2016;12(5):480-91.
82. Wolmark N, Wang J, Mamounas E, Bryant J, Fisher B. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. J Natl Cancer Inst Monogr. 2001;(30):96-102.
83. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JPA. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. J Natl Cancer Inst. 02 Şubat 2005;97(3):188-94.
84. Kim HS, Yoo TK, Park WC, Chae BJ. Potential Benefits of Neoadjuvant Chemotherapy in Clinically Node-Positive Luminal Subtype– Breast Cancer. J Breast Cancer. 19 Ağustos 2019;22(3):412-24.
85. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, vd. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. Lancet. 12 Temmuz 2014;384(9938):164-72.
86. von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, Costa SD, Eidtmann H, Fasching PA, vd. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. J Clin Oncol. 20 Mayıs 2012;30(15):1796-804.
87. Alba E, Calvo L, Albanell J, De la Haba JR, Arcusa Lanza A, Chacon JI, vd. Chemotherapy (CT) and hormonotherapy (HT) as neoadjuvant treatment in luminal breast cancer patients: results from the GEICAM/2006-03, a multicenter, randomized, phase-II study. Ann Oncol. Aralık 2012;23(12):3069-74.
88. Schott AF, Hayes DF. Defining the benefits of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. J Clin Oncol. 20 Mayıs 2012;30(15):1747-9.
89. Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, Rajan R, Kuerer H, Valero V, vd. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. J Clin Oncol. 01 Ekim 2007;25(28):4414-22.
90. Fisher B, Redmond C, Brown A, Fisher ER, Wolmark N, Bowman D, vd. Adjuvant chemotherapy with and without tamoxifen in the treatment of primary breast cancer: 5-year results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Trial. J Clin Oncol. Nisan 1986;4(4):459-71.
91. Gralow JR, Burstein HJ, Wood W, Hortobagyi GN, Gianni L, von Minckwitz G, vd. Preoperative therapy in invasive breast cancer: pathologic assessment and systemic therapy issues in operable disease. J Clin Oncol. 10 Şubat 2008;26(5):814-9.
92. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Waldron-Lynch M, vd. Long-term efficacy analysis of the randomised, phase II TRYPHAENA cardiac safety study: Evaluating

- pertuzumab and trastuzumab plus standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer. *Eur J Cancer*. Ocak 2018;89:27-35.
93. von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S, Salat C, Denkert C, Rezai M, vd. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*. Haziran 2014;15(7):747-56.
94. Rubin EJ, Yeku OO, Morrissey S. NEJM at ESMO — Overall Survival with Pembrolizumab in Early-Stage Triple- Negative Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 27 Kasım 2024;391(21):e52.
95. Ellis MJ, Babiera G, Unzeitig GW, Marcom PK, Guenther JM, Deshryver FK, vd. ACOSOG Z1031: A randomized phase II trial comparing exemestane, letrozole, and anastrozole in postmenopausal women with clinical stage II/III estrogen receptor-positive breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 20 Haziran 2010 [a.yer 04 Aralık 2024]; Erişim adresi: https://ascopubs.org/doi/10.1200/jco.2010.28.18_suppl.lba513
96. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology [Internet]. [a.yer 19 Kasım 2024]. Erişim adresi: <https://www.wolterskluwer.com/en/know/cancer-principles-and-practice-of-oncology>
97. Osborne CK, Schiff R. Mechanisms of endocrine resistance in breast cancer. *Annu Rev Med*. 2011;62:233-47.
98. Yerushalmi R, Woods R, Ravdin PM, Hayes MM, Gelmon KA. Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential. *Lancet Oncol*. Şubat 2010;11(2):174-83.
99. Fisher B, Jeong JH, Anderson S, Bryant J, Fisher ER, Wolmark N. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med*. 22 Ağustos 2002;347(8):567-75.
100. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, Rose C, Andersson M, Bach F, vd. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. *N Engl J Med*. 02 Ekim 1997;337(14):949-55.
101. Recht A, Comen EA, Fine RE, Fleming GF, Hardenbergh PH, Ho AY, vd. Postmastectomy Radiotherapy: An American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology Focused Guideline Update. *Pract Radiat Oncol*. 2016;6(6):e219-34.
102. Whelan TJ, Olivotto IA, Parulekar WR, Ackerman I, Chua BH, Nabid A, vd. Regional Nodal Irradiation in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med*. 23 Temmuz 2015;373(4):307-16.
103. Thorsen LBJ, Offersen BV, Danø H, Berg M, Jensen I, Pedersen AN, vd. DBCG-IMN: A Population-Based Cohort Study on the Effect of Internal Mammary Node Irradiation in Early Node-Positive Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 01 Şubat 2016;34(4):314-20.

104. Damin AP, Zancan M, Melo MP, Biazus JV. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: guiding a more selective axillary approach. *Breast Cancer Res Treat.* Nisan 2021;186(2):527-34.
105. Simons JM, van Nijnatten TJA, van der Pol CC, Luiten EJT, Koppert LB, Smidt ML. Diagnostic Accuracy of Different Surgical Procedures for Axillary Staging After Neoadjuvant Systemic Therapy in Node-positive Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg.* Mart 2019;269(3):432-42.
106. Boughey JC, Ballman KV, Le-Petross HT, McCall LM, Mittendorf EA, Ahrendt GM, vd. Identification and Resection of Clipped Node Decreases the False-negative Rate of Sentinel Lymph Node Surgery in Patients Presenting With Node-positive Breast Cancer (T0-T4, N1-N2) Who Receive Neoadjuvant Chemotherapy: Results From ACOSOG Z1071 (Alliance). *Ann Surg.* Nisan 2016;263(4):802-7.
107. ASCO. American Society of Clinical Oncology Breast Cancer Guideline.
108. Joslyn SA, Konety BR. Effect of axillary lymphadenectomy on breast carcinoma survival. *Breast Cancer Res Treat.* Mayıs 2005;91(1):11-8.
109. Sosa JA, Diener-West M, Gusev Y, Choti MA, Lange JR, Dooley WC, vd. Association between extent of axillary lymph node dissection and survival in patients with stage I breast cancer. *Ann Surg Oncol.* Mart 1998;5(2):140-9.
110. Weir L, Speers C, D'yachkova Y, Olivotto IA. Prognostic significance of the number of axillary lymph nodes removed in patients with node-negative breast cancer. *J Clin Oncol.* 01 Nisan 2002;20(7):1793-9.
111. Camp RL, Rimm EB, Rimm DL. A high number of tumor free axillary lymph nodes from patients with lymph node negative breast carcinoma is associated with poor outcome. *Cancer.* 01 Ocak 2000;88(1):108-13.
112. Moorman PG, Hamza A, Marks JR, Olson JA. Prognostic significance of the number of lymph nodes examined in patients with lymph node-negative breast carcinoma. *Cancer.* 15 Haziran 2001;91(12):2258-62.
113. van der Wal BCH, Butzelaar RMJM, van der Meij S, Boermeester MA. Axillary lymph node ratio and total number of removed lymph nodes: predictors of survival in stage I and II breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* Ağustos 2002;28(5):481-9.
114. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer.* 01 Ocak 1989;63(1):181-7.
115. Arriagada R, Rutqvist LE, Mattsson A, Kramar A, Rotstein S. Adequate locoregional treatment for early breast cancer may prevent secondary dissemination. *J Clin Oncol.* Aralık 1995;13(12):2869-78.
116. Ragaz J, Jackson SM, Le N, Plenderleith IH, Spinelli JJ, Basco VE, vd. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med.* 02 Ekim 1997;337(14):956-62.

117. Ragaz J, Olivotto IA, Spinelli JJ, Phillips N, Jackson SM, Wilson KS, vd. Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial. *J Natl Cancer Inst.* 19 Ocak 2005;97(2):116-26.
118. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans V, vd. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet.* 17 Aralık 2005;366(9503):2087-106.
119. D D, C T, P M, C C, F D, R G, vd. Regional lymph node irradiation in early stage breast cancer: An EBCTCG meta-analysis of 13,000 women in 14 trials. *Cancer Research* [Internet]. 2019 [a.yer 30 Kasım 2024];79. Erişim adresi: <https://www.ctsu.ox.ac.uk/publications/1046613>
120. Balasubramanian I, Fleming CA, Corrigan MA, Redmond HP, Kerin MJ, Lowery AJ. Meta-analysis of the diagnostic accuracy of ultrasound-guided fine-needle aspiration and core needle biopsy in diagnosing axillary lymph node metastasis. *Br J Surg.* Eylül 2018;105(10):1244-53.
121. Ayşegül Aktaş MGG. Diagnostic Value of Axillary Ultrasound, MRI, and 18F-FDG-PET/ CT in Determining Axillary Lymph Node Status in Breast Cancer Patients [İnternet]. *European Journal of Breast Health*; 2021 [a.yer 01 Aralık 2024]. Erişim adresi: <https://www.eurjbreasthealth.com/articles/diagnostic-value-of-axillary-ultrasound-mri-and-lesssupgreater18lessupgreaterf-fdg-pet-ct-in-determining-axillary-lymph-node-status-in-breast-cancer-patients/doi/ejbh.galenos.2021.2021-3-10>
122. An YS, Lee DH, Yoon JK, Lee SJ, Kim TH, Kang DK, vd. Diagnostic performance of 18F-FDG PET/CT, ultrasonography and MRI. Detection of axillary lymph node metastasis in breast cancer patients. *Nuklearmedizin.* 2014;53(3):89-94.
123. Sun SX, Moseley TW, Kuerer HM, Yang WT. Imaging-Based Approach to Axillary Lymph Node Staging and Sentinel Lymph Node Biopsy in Patients With Breast Cancer. *AJR Am J Roentgenol.* Şubat 2020;214(2):249-58.
124. Yu Y, Cui N, Li HY, Wu YM, Xu L, Fang M, vd. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: retrospective comparative evaluation of clinically axillary lymph node positive and negative patients, including those with axillary lymph node metastases confirmed by fine needle aspiration. *BMC Cancer.* 18 Ekim 2016;16:808.
125. Yilmaz L, Kus T, Aytekin A, Aktas G, Uzun E, Maralcan G. Prediction of the number of positive axillary lymph nodes according to sentinel lymph node involvement and biological subtypes in patients receiving neoadjuvant chemotherapy. *BMC Surgery.* 19 Temmuz 2024;24(1):213.
126. Lee AHS, Pinder SE, Macmillan RD, Mitchell M, Ellis IO, Elston CW, vd. Prognostic value of lymphovascular invasion in women with lymph node negative invasive breast carcinoma. *Eur J Cancer.* Şubat 2006;42(3):357-62.

127. Anders CK, Fan C, Parker JS, Carey LA, Blackwell KL, Klauber-DeMore N, vd. Breast Carcinomas Arising at a Young Age: Unique Biology or a Surrogate for Aggressive Intrinsic Subtypes? JCO. Ocak 2011;29(1):e18-20.
128. Carroll J, Protani M, Walpole E, Martin JH. Effect of obesity on toxicity in women treated with adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer: a systematic review. Breast Cancer Res Treat. Kasım 2012;136(2):323-30.
129. Xu W, Chen X, Deng F, Zhang J, Zhang W, Tang J. Predictors of Neoadjuvant Chemotherapy Response in Breast Cancer: A Review. Onco Targets Ther. 22 Haziran 2020;13:5887-99.
130. Parsyan A, Alqahtani A, Mesurolle B, Meterissian S. Impact of preoperative breast MRI on surgical decision making and clinical outcomes: a systematic review. World J Surg. Eylül 2013;37(9):2134-9.
131. Budel LR, Spautz CC, Louveira MH, Cavalcanti TCS, Fornazari AC, GASPERIN P, vd. Oncological outcomes of selective axillary dissection with 4% carbon marking. Rev Col Bras Cir. 51:e20243697.