



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ,
KARTAL DR. LÜTFİ KIRDAR
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

NEOAJUVAN KEMOTERAPİ SONRASI AKSİLLA
NEGATİF MEME KANSERLİ HASTALARDA DUAL
YÖNTEME İNDOSİYANİN YEŞİLİ EKLENMESİNİN
SLNB ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Gizem Akçakoca

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2023



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ,
KARTAL DR. LÜTFİ KIRDAR
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

NEOADJUVAN KEMOTERAPİ SONRASI AKSİLLA
NEGATİF MEME KANSERLİ HASTALARDA DUAL
YÖNTEME İNDOSİYANİN YEŞİLİ EKLENMESİNİN
SLNB ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Gizem Akçakoca

Tez Danışmanı: Op. Dr. Yasin Tosun

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2023

TEŞEKKÜR

5 yıl boyunca yanında eğitim görmüş olmaktan onur duyduğum, elini defalarca izleme şansına sahip olduğum şefim Prof. Dr. Hasan Fehmi Küçük'e,

Göğüs cerrahisi stajım boyunca bana hem öğrencisi hem de kızı gibi davranan, engin bilgisi ve yetenekli elleriyle bana çok şey öğreten, her zaman gölgesinin üzerimde olmasını umduğum saygıdeğer hocam Prof. Dr. Recep Demirhan'a,

Bilgisi, akıl hocalığı, karakteri ve duruşu ile her bakımdan örnek aldığım çok saygıdeğer hocam Prof. Dr. Nejdet Bildik'e,

Her zaman bilgisi, yeteneği ve abiliği ile yanımızda olan, hem cerrahi hem de bilimsel yönümüzü geliştiren sayın Prof. Dr. Yunus Emre Altuntaş'a,

Çömezliğimden beri her zaman en iyisi olmamız için uğraşan, sürekli kendini geliştirmenin önemini bize aşıl原因, teorik ve pratiğimizin gelişmesi için yıllardır fedakarlık yapan Doç. Dr. Selçuk Kaya'ya,

Tez yazma sürecimde benden hiçbir yardımı esirgemeyen, her zaman yanımda olan tez danışmanım Op. Dr. Yasin Tosun'a,

Cerrahide kadın olmanın zorluklarında bana yardım eden, ilk ameliyatlarımı yaptıran, hep arkamda duran, güçlü durmayı öğreten, güzel sesleri ve gülyüzleriyle hayatım boyunca örnek alacağım kadın cerrahlar; Op. Dr. Gülay Dalkılıç, Op. Dr. Ecem Memişoğlu, Op. Dr. Burcu Gümüştekin ablalarım,

Cerrah olmam için ilmek ilmek beni işleyen uzman abilerime,

Yetişmemde büyük emeği olan çok sevdiğim kıdemlilerim Op. Dr. Baver Barış, Op. Dr. Osman Akdoğan, Op. Dr. Mustafa Kağan Başdoğan'a,

5 yıl önce beraber başladığımız, zorluklarını beraber çektiğimiz asistanlık hayatımızı yine beraber bitirdiğimiz eşkıdemim Dr.Okan'a,

Asistanlık hayatım boyunca bu yolu çekilir kılan ve aile ferdi olan asistan arkadaşlarım Dr.Tarık, Dr.Volkan, Dr.Kerim, Dr.Mertcan, Dr.Cemal, Dr.Ebru, Dr. Ozan, Dr.Erdem, Dr.Koray, Dr. Elçin, Dr. Gizem, Dr. Ömer, Dr.Furkan, Dr.Nail ve diğer asistan arkadaşlarıma,

Tezim için koşturan ameliyathane personeli Necmettin Bey'e

Bana her zaman inanan, bugünlere gelmem için maddi manevi desteğini benden esirgemeyen çok sevdiğim aileme sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Gizem Akçakoca

İstanbul- 2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR.....	iv
TABLO LİSTESİ.....	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. MEMENİN ANATOMİSİ.....	2
2.1.1. Aksiller Bölge Anatomisi ve Lenf Nodları.....	5
2.2. MEMENİN EPİDEMİYOLOJİSİ.....	7
2.3. MEME KANSERİNDE RİSK FAKTÖRLERİ.....	8
2.4. MEME KANSERİNDE TANI VE TARAMA.....	8
2.5. Meme Kanseri Histopatolojisi.....	12
2.5.1. Meme Kanserinde Moleküler Subtipleme.....	13
2.6. MEME KANSERİNDE EVRELEME.....	14
2.7. MEME KANSERİNDE TEDAVİ.....	19
2.7.1. Radikal Mastektomi.....	19
2.7.2. Modifiye Radikal Mastektomi.....	19
2.7.3. Meme Koruyucu Cerrahi.....	19
2.7.4. Cilt Koruyucu ve Meme Koruyucu Mastektomiler.....	20
2.7.5. Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi.....	20
2.7.6. Radyoterapi.....	24
2.7.7. Hormonoterapi.....	24
2.7.8. Sistemik Adjuvan Kemoterapi.....	25
2.7.9. Neoadjuvan Kemoterapi.....	25
3. MATERYAL VE METOD.....	27
3.1. ÇALIŞMA TASARIMI.....	27
3.2. DAHİL EDİLME KRİTERLERİ.....	27
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	29

4. BULGULAR	30
5. TARTIŞMA	38
6. SONUÇLAR	41
7. KAYNAKLAR	42



KISALTMALAR

SLNB	: Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi
KT	: Kemoterapi
NAC	: Neoadjuvan Kemoterapi
ALND	: Aksiller Lenf Nodu Disseksiyonu
ICG	: İndosiyanin Yeşili
Cm	: Santimetre
Gr	: Gram
ER	: Östrojen Reseptörü
PR	: Progesteron Reseptörü
TNBC	: Triple Negatif Meme Kanseri
RT	: Radyoterapi
NIH	: National Institutes of Health
AJCC	: The American Joint Committee on Cancer
MKC	: Meme Koruyucu Cerrahi
SSM	: Cilt Koruyucu Mastektomi
NSM	: Meme Ucu Koruyucu Mastektomi
NAC	: Nipple Areola Complex
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network
PET-CT	: Pozitron Emisyon Tomografisi-Bilgisayarlı Tomografi
HER-2	: Human Epidermal Growth Factor-2
SLN	: Sentinel Lenf Nodu
RI	: Radyoizotop
FNR	: Yanlış Negatiflik Oranı

TABLO LİSTESİ

TABLO 1: BI-RADS Sınıflaması	10
TABLO 2: BI-RADS Meme Parankim Yapısının Sınıflaması	10
TABLO 3: Meme Kanserinin Histopatolojik Tipleri.....	12
TABLO 4: Meme kanserinin subtiplerinin karakteristikleri.....	14
TABLO 5: cTNM Evrelemesi.....	15
TABLO 6: AJCC pTNM Evrelemesi.....	16
TABLO 7: AJCC Anatomik Evre Grupları.....	17
TABLO 8: Klinikopatolojik Özellikler	30
TABLO 9: Gruplararası Karşılaştırma.....	31
TABLO 10: Lenf Nodu Sayısı Analizi	32
TABLO 11: SLNB Tanımlama	33
TABLO 12: 1. SLNB Karşılaştırma.....	34
TABLO 13: 2. SLNB Karşılaştırma.....	35
TABLO 14: 3. SLNB Karşılaştırma.....	36
TABLO 15: ICG, RI, İsosulfan Blue, 3'lü Yöntemde SLNB Tanımlama Oranları.....	36

ŞEKİL LİSTESİ

ŞEKİL 1: Memenin Lobüler Anatomisi.....	3
ŞEKİL 2: Memenin Beslenmesi, Göğüs duvarı ve Aksilla	4
ŞEKİL 3: Aksiller Lenf Nodları.....	7
ŞEKİL 4: NCCN Guidelines- Cerrahi Aksiller Evreleme 04.2023	23
ŞEKİL 5: İndosiyenin Cihazı.....	28
ŞEKİL 6: Çalışma Diyagramı	29
ŞEKİL 7: Per op indosiyenin transkutanöz geçiş ve aksiller tutulum	33
ŞEKİL 8: SLNB'lerin yöntemlere göre karşılaştırılması.....	37

ÖZET

Amaç: Neoadjuvan kemoterapi (NAC) alan ve sonrasında klinik olarak negatif aksilla olan hastalarda Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi (SLNB)'nde pozitif lenf nodu çıkması halinde hastalar Aksiller Lenf Nodu Disseksiyonu (ALND)'na gitmektedir. SLNB'de standart dual yöntemle indosiyanin yeşili (ICG) ekleyerek yanlış negatiflik oranını azaltıp hastaları ALND'den korumayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 2021-2023 yılları arasında Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi'nde aksiller tutulumu klinik, görüntüleme yöntemleri ve / veya patolojik olarak kanıtlanmış 101 ardışık meme kanseri hastası çalışmaya dahil edildi. NAC sonrasında klinik ve radyolojik olarak tam yanıt veren ve SLNB yapılanlar çalışmaya dahil edildi. NAC sonrası aksillada klinik ve radyolojik tam yanıtı olan hastalara SLNB planlandı.

Hastalar iki gruba ayrılıp bir gruba dual yöntem yapıldı, diğer gruba ise dual yöntemle indosiyanin yeşili eklenerek yanlış pozitiflik oranları karşılaştırılarak araştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya İkili yöntem grubunda 45 ve üçlü yöntem grubunda 56 olmak üzere toplam 101 hasta alındı ve randomize edildi. İlk SLN'ünü ve total SLN'ünü bulma süreleri arasında her iki grup arasında anlamlı fark bulunamadı.

SLN tanımlama oranı ikili yöntem grubunda %83.2, üçlü yöntem grubunda %96.4 idi ve üçlü yöntem grubunda anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0,05$). İki veya daha fazla SLN'nin saptanma oranları açısından ise iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p = 0,12$)

Transkütanöz geçiş indosiyanin yeşili kullanılan tüm hastalarda lenfatik ilerleyişi gösterebilmek için değerlendirildi. Üçlü yöntem grubundaki 46 hastanın 38'inde (69.1%) bu ilerleyiş gösterildi. Lenfatik geçişin değerlendirilemediği hastaların çoğunluğu ise PCR yanıt gösteren hastalardı, muhtemel oluşan ileri fibrozis nedeni ile transkütanöz ilerleyiş görülemedi.

Üçlü yöntem grubunda ICG, RI ve isosulfan blue yöntemlerinin tek tek kendi aralarında herhangi bir sentinel lenf nodu (1., 2. ya da diğer SLN) tanımlama oranlarını

incelediğimizde ICG'nin diğer yöntemlere göre tek başına anlamlı olarak daha başarılı olduğunu tespit ettik ($p<0.005$).

Tartışma: Bu çalışma, meme kanseri hastalarında NAC aldıktan sonra dual yönteme ICG kullanılan üçlü yöntemin standart önerilen dual yöntem ile karşılaştırılabilir olduğunu göstermiştir. SLN tanımlama oranlarında dual yönteme ICG ek olarak kullanılmasının başarı oranlarını yükselttiğini saptadık.

Anahtar kelimeler: Aksilla, NAC, SLNB, dual yöntem, ICG, Meme Kanseri



ABSTRACT

Aim: In patients who receive neoadjuvant chemotherapy and subsequently have clinically negative axilla, patients go to ALND if a positive lymph node is found in SLNB. We aimed to reduce the false negative rate and protect patients from ALND by adding indocyanine to the standard dual method in SLNB.

Material and Methods: 101 consecutive breast cancer patients with clinical, imaging, and/or pathological evidence of axillary involvement in Kartal Dr. Lutfi Kırdar City Hospital between 2021 and 2023 were included in the study. Those who had a clinical and radiological response after NAC and underwent SLNB were included in the study. SLNB was planned for patients who had clinical and radiological complete responses in the axilla after NAC. The patients were divided into two groups and the dual method was applied to one group, and indocyanine green was added to the dual method in the other group and false positivity rates were compared.

Results: A total of 101 patients, 45 in the dual method group and 56 in the triple method group were included in the study and randomized. There was no significant difference between the two groups in terms of the time to find their first SLN and total SLN.

The SLN identification rate was 83.2% in the dual method group, 96.4% in the triple method group and was significantly higher in the triple method group ($p < 0.05$). There was no significant difference between the two groups in terms of detection rates of two or more SLNs ($p = 0.12$)

The transcutaneous passage was evaluated in all patients using indocyanine green to show lymphatic progression. This improvement was demonstrated in 38 (69.1%) of 46 patients in the triple method group. The majority of the patients in whom lymphatic transmission could not be evaluated were patients who showed a PCR response, and transcutaneous progression could not be seen due to the possible advanced fibrosis.

When we examined the detection rates of any sentinel lymph node (1st, 2nd or other SLN) between ICG, RI and isosulfan blue methods in the

triple method group, we found that ICG alone was significantly more successful than other methods (p. <0.005)

Conclusion: This study showed that the triple method using ICG to the dual method after taking NAC in breast cancer patients is comparable to the standard recommended dual method. We found that the use of dual method in addition to ICG in SLN identification rates increased the success rates.

Key words: Axilla, NAC, SLNB, dual method, ICG, Breast Cancer



1. GİRİŞ ve AMAÇ

1991'de NIH Konsensüs Konferansı, Evre I veya II meme kanseri olan kadınların çoğunluğu için meme koruyucu cerrahi (MKC) önerdi. 1995'e kadar Amerika Birleşik Devletleri'nde Evre I meme kanseri teşhisi konan kadınların %50 veya daha fazlası bu tedaviyi almıştı (1,2). Neoadjuvan kemoterapi (NAC) - yani cerrahi müdahale öncesi indüksiyon kemoterapisi - 1970'lerde sadece lokal olarak ilerlemiş hastalık evresinde kullanılmaktaydı. Ancak daha sonra özellikle büyük tümörler için meme koruyucu cerrahiye mümkün kılmak amacıyla erken evre meme kanserini de içerecek şekilde genişletildi (3,4,5). Günümüzde meme kanserli hastalarda NAC artan sıklıkta uygulanmaktadır. Antrasiklin bazlı kemoterapi ile kombine edilen taksanlar, hem tümör dokusunda patolojik tam yanıtı (pCR) hem de MKC oranını (6) önemli ölçüde artırmış ve triple negatif ve HER2 pozitif erken evre meme kanseri vakalarında (7) pozitif sonuçlar vermiştir. Bu sonuçlar, yüksek riskli biyolojik özelliklere sahip tümörleri içerecek şekilde erken evre meme kanseri tedavisinde NAC endikasyonunu daha da genişletti.

Erken evre meme kanserli hastalarda aksilla için standart yaklaşım sentinel lenf nodu biyopsisidir (SLNB). NAC sonrası aksilla için patolojik tam yanıt oranları tümör alt tipine göre değişmekle birlikte yaklaşık %22 ile %66,4 arasında değişmektedir (8).

Aksiller cerrahi kararında en önemli yer olan SLNB örnekleme, aksiller cerrahi kararında en sık başvurulan yöntem olarak kullanılmaktadır. Fakat yüksek yanlış pozitifliği olan SLNB örneklemesinde pozitif olarak rapor edilen bütün hastalara standart olarak ALND uygulanması günümüzde büyük bir tartışma konusudur (9).

Bizim bu çalışmadaki amacımız standart dual yöntem ek olarak yeni yöntemlerden olan indosiyanin yeşilini kullanarak yanlış negatiflik sonuçlarını kıyaslamayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MEMENİN ANATOMİSİ

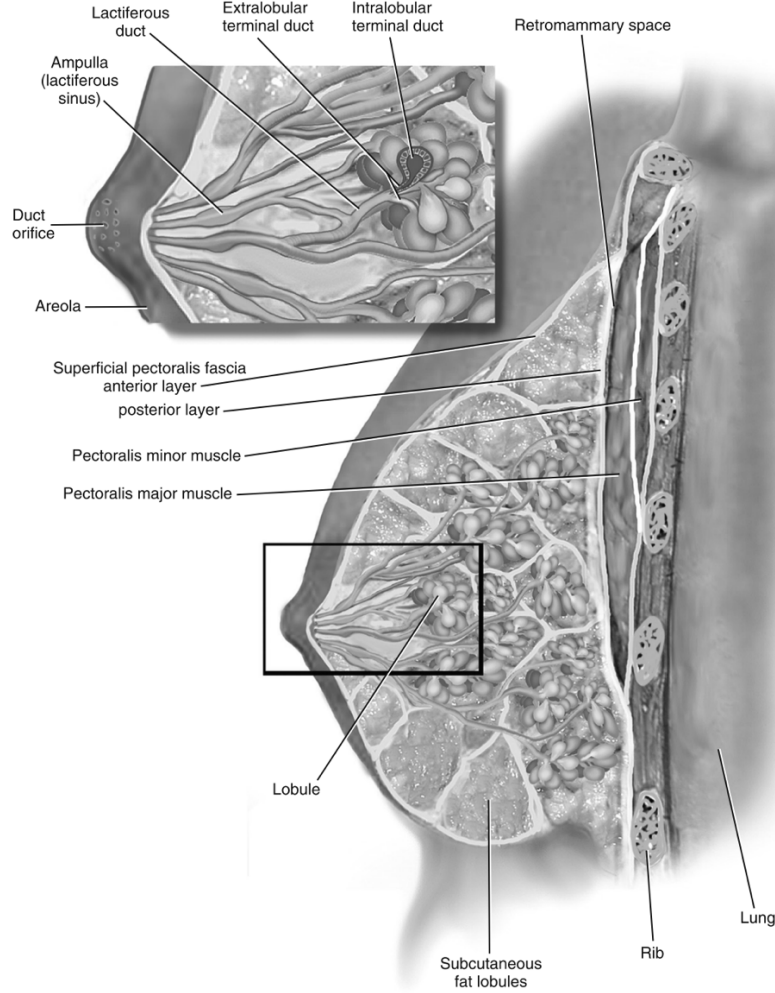
Meme, anterior torasik duvarda vertikal düzlemde 2-6. kotlar arasında ve transvers düzlemde sternumun lateral kenarı ve midaksiller çizgi arasında yer alan bölgesinin en belirgin yüzeyel dokusudur. Meme dokusu üç adet ana yapıdan oluşur. Bunlar; cilt, cilt altı yağ dokusu ve meme dokusudur (parankim ve stroma).

Memeye şeklini veren yağ ve bağ dokusu olmasına karşın içerisindeki laktiferöz duktuslar pubertede 10-15 lobüle bağlanır, meme ucundaki tek bir duktusa bağlanarak meme parankimini oluşturur. Erkek ve kadın memesi doğumda aynı histolojik özellikleri taşır ancak pubertede erkek memesinde duktus ve stroma atrofiye uğrayarak yağ dokusu ana kitlesel oluşum haline gelir (10). Memenin aksillaya uzanan uzantısına ‘‘Spence kuyruğu’’ denir ve anterior aksiller kıvrıma kadar uzanır. Memede başlayan pek çok patoloji bu kuyruğa doğru ilerler (11). Memenin yukarıdan aşağı doğru yaklaşık çapı ortalama 10-12 cm ve merkezi bölgede kalınlığı ortalama 5-7 cm kadardır. Laktasyonda olmayan bir meme 150-200 gr ve laktasyonda meme ortalama 400-500 gr ağırlığındadır (12).

Meme başı (papilla mammaria) laktiferöz duktusların açıldığı ve meme tepesinde yerleşen konik şekildeki çıkıntıdır. Şekli ve bulunduğu bölge farklıdır, genellikle orta klaviküler hatta 4.intercostal aralıkta bulunur. Meme başının çevresinde yer alan daha koyu renkli olan yuvarlak bölgeye areola mammae adı verilir; çevresinde ter, yağ ve montgomery (aksesuar areolar) bezleri bulunur. Meme dokusundan çevreye doğru uzanan fibröz bezlere ‘Cooper ligamanları’ adı verilir. Bu fibröz ligamanlar yüzeyel fasyanın yüzeyel ve derin tabakası, cilt ve pektoral fasyaya yapışıktır. Meme kanserinin ilerlemiş evrelerinde ortaya çıkan cilt retraksiyonu bu fibröz ligamanlardaki kısılma ve çekilme nedeniyle ortaya çıkar (13).

Gelişimini tamamlamış meme; asinüsler, duktuslar ve stromal öğelerden oluşur. Memede makroskopik 15-20 lob, lobları oluşturan lobüller ve sekresyon işlevini gerçekleştiren süt kanallarının bulunduğu bilinmektedir. Memenin esas salgı üretimini mikst tubuloasiner mikroskobik laktiferöz glandlar (alveolar boşluğa uzanan asiner hücreler ve terminal duktusa sekresyonu ulaştıran tek katlı küboidal epitel içeren kanallar) oluşturur. İnterlobüler ve terminal duktuslarda toplanan sekrete ürünler o lobu

drene eden süt kanalından areolaya ulaşır. Matür bir memede lobül (alveolar glandlardan meydana gelir) ve drenasyonu yapan terminal duktusa 'terminal duktolobüler ünite' adı verilir (12).

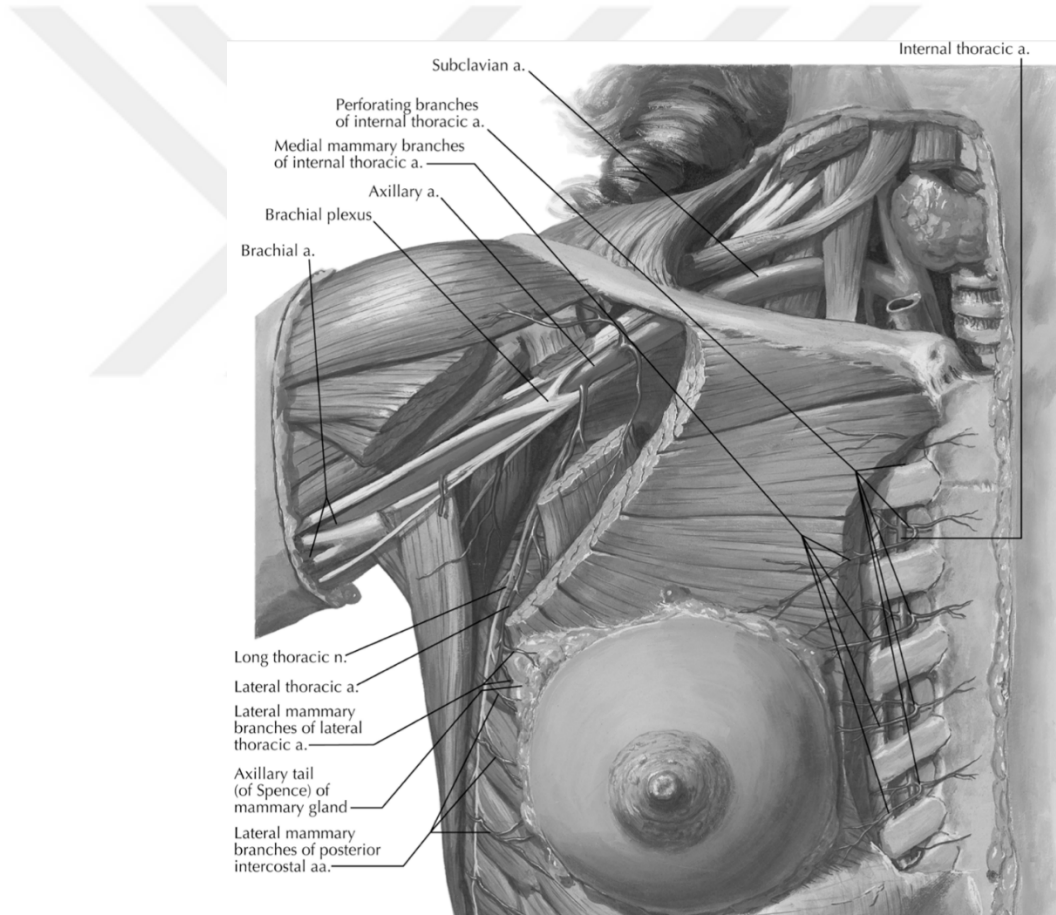


Şekil 1: Stahl DL, Columbus KS, Baggish MS. Atlas of Pelvic Anatomy and Gynecologic Surgery, Chapter 103 – The Breast. 5th editi. Baggish MS, KARRAM MM, editörler. Elsevier; 2021. 1219–1230 s.

Memenin arterlerine bakıldığında, 3 dal üzerinden kanlandığı görülür. Bu dallar; internal torasik (internal mammary) arter, posterior interkostal arterlerin lateral dalları ve aksiller arterin dallarıdır. Memenin ortalama %60'ını internal torasik arterin perforan dalları, ortalama %30'unu ise lateral torasik arter (aksiller arterin dalı) besler (12).

Memenin venöz dolaşımı memeden aksillaya doğrudur. Meme başı etrafında bulunan venler bir anastomoz halkası (circulus venosus) oluşturur. Memenin venöz kanı

3 dal üzerinden taşınır; internal torasik venin perforan dalları (brakiosefalik vene drene olur), basilik ve brakial venler (aksiller vene drene olur), 3-4-5. posterior interkostal venlerin perforan dalları (posteriorda 'Batson pleksusu'na, santralde vena azygosa drene olur). Meme karsinomu posterior intercostal venler yolu ile kalbe ve oradan da akciğere gider ve akciğerin kapiller yatağında kalarak akciğerlere metastaz yapar. Aynı zamanda meme ve vertabranın venöz sistemi birbirleriyle yakın ilişki içerisindedir (vertebra metastazı). Batson'a göre interkostal venler ve vertebral ven pleksusu (Batson pleksusu) yakın ilişki içerisindedir. Torasik, abdominal ve pelvik organ venleri ile bu pleksus arasında valv olmadığından metastatik emboli vertebralara ve santral sinir sistemine kolaylıkla metastaz yapabilir (14,15).



Şekil 2: Netter FH. ATLAS OF HUMAN ANATOMY: CLASSIC REGIONAL APPROACH. Eighth. Elsevier Inc.; 2022.

Meme lenfatikleri kabaca yüzeysel lenfatikler (deri lenfatikleri) ve derin lenfatikler (parankimal lenfatikler) olmak üzere 2 grupta incelenebilir.

Yüzeyel lenfatikler; subepitelyal pleksus (dermal papillanın konnektif doku içerisinde uzantıları bulunduğundan papiller pleksus adını alır) ve subareolar pleksustur. Areola ve meme başından lenf sıvısını alarak diğer pleksuslarla bağlantı sağlarlar. Bunun yanında laktiferöz duktuslara da ulaşır.

Parankimal lenfatikler; aksiller (%75-97), mamma interna (%3-25) ve transpektoral yol tarafında oluşturulur. Meme üst ve alt yarısından gelen lenfi drene eden ve 2-3. interkostal boşlukta yerleşmiş olan ana drenasyon merkezi aksiller yol olarak isimlendirilir. Parasternal bölgede bulunan memenin medial ve bir miktar da lateral bölümünü drene eden yol mamma interna olarak isimlendirilir. Musculus pectoralis major'u delerek supraklaviküler lenf nodlarına drenasyon sağlayan ise transpektoral yol olarak bilinir. Primer lenf yolağı aksiller lenf düğümlerine drene olur.

Memenin innervasyonuna bakıldığında ise; duyuşal innervasyon 2-6. interkostal sinirlerin kutanöz dallarınca olur. 2-3. interkostal kutanöz dallar memenin üst kısmını innerve eder. Ana duyuşal innervasyon ise 4-5-6. dallar tarafından sağlanmaktadır.

2.1.1. AKSİLLER BÖLGE ANATOMİSİ VE AKSİLLER LENF NODLARI

Fossa aksillaris, üç yüzü bulunan, aksiller fasya ve üzerinde cilt tarafından aşağıdan kapatılan üçgen piramit şeklinde bir yapıdır. Tepesinde boyundan kola giden sinir ve damar yapılarının geçtiğı servikoaksiller kanal bulunmaktadır.

Ön duvarında musculus pectoralis major ve minor ile fasya calvipectoralis yer alır. Arka duvarında, musculus subscapularis, teres major ve latissimus dorsi yer alır. İç duvarında ise musculus serratus anterior ve intercostalis bulunur. Ligamentum costoclaviculare (vena axillarisin toraksa girdiğı bölüm) apekte yer alır. Tabanı fasya axillaris ile kapatılmıştır.

Aksiller lenf nodları pek çok farklı şekilde sınıflandırılmıştır ancak en detaylı sınıflama 'Pickren' tarafından yapılmıştır. Pickren sınıflamasına göre aksiller lenf gangliyonları 6 grupta incelenebilir; aksiller ven grubu (lateral grup), eksternal mammaryan grup (anterior veya pektoral grup), skapular grup (posterior ya da subskapular grup), santral grup, subklaviküler grup (apikal grup), interpektoral grup (Rotter grubu).

1. Aksiller Ven Grubu: Aksiller venin posterior ve medialinde bulunur. 4-6 adet lenf nodundan meydana gelir. Üst ekstremité drenajının büyük kısmını sağlayan lenf nodu grubudur.
2. Eksternal Mammaryan Grup: Musculus pectoralis minor alt sınırı boyunca lateral torasik duvarda yer alır. Kan damarlarına yakın yerleşimlidir. 4-5 adet lenf nodundan meydana gelir. Lenf drenajı santral ya da subklavikuler lenf nodlarına doğru olur.
3. Skapuler Grup: Aksillanın posterior duvarında skapula lateral sınırı boyunca yerleşim gösterir. 6-7 adet lenf nodundan meydana gelir. Boyun, omuz ve gövdenin posteriorunun lenf drenajını sağlar.
4. Santral Grup: Musculus pectoralis minör posteriorunda yer alır. 3-4 adet lenf nodu grubundan oluşur. Aksiller, eksternal mammaryan ve skapuler gruptan lenf drenajı alır. Bunun yanında memeden de direkt lenfatik drenaj vardır.
5. Subklaviküler Grup: Musculus pectoralis minor apikal sınırında ve kasın posteriorunda yer alır. 6-12 adet lenf nodu grubundan oluşur. Aksiller venin medialinden aksilla apeksine uzanır. Burdan lenfatikler birleşir ve subklavian trunkusu oluşturur.
6. İnterpectoral Grup: Musculus pectoralis major ve minor arasında yerleşmiştir. 1-4 adet ufak lenf nodundan meydana gelir. Buradan santral ve subklavikuler lenf nodlarına drene olur (16).

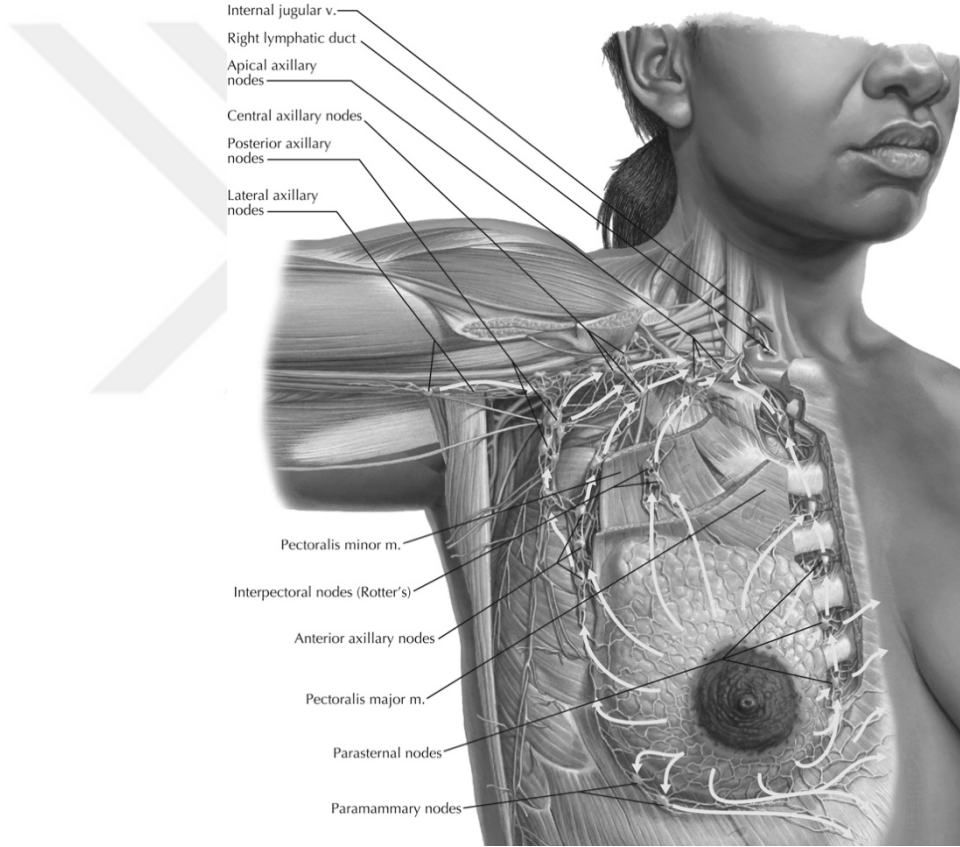
Günümüzde klinik pratikte daha sık kullanılan ve daha pratik olan gruplandırma ise Berg tarafından yapılmıştır. Aksiller lenf nodları seviye 1-2-3 olarak gruplandırılmıştır.

1. Seviye Lenf Nodları: Musculus pectoralis minor lateral kenarında bulunan eksternal mammarian, skapular, aksiller ven ve santral aksiller grup
2. Seviye Lenf Nodları: Musculus pectoralis minorün posteriorunda bulunan santral grup
3. Seviye Lenf Nodları: Musculus pectoralis minor medialinde bulunan subklavikuler grup. Bu grubun disseksiyonu kas disseke edilmeden oldukça zordur (17)

Aksiller disseksiyonda üst sınır vena axillaris olarak kabul edilir. Bu bölgede arter, brakial sinir ve ven bir kılıf içerisinde bulunmaktadır. Vena axillaris musculus latissimus dorsi kasının tendonu arasında Halsted ligamanı ile uzanır.

Aksiller diseksiyonda dikkat edilmesi gereken sinirler; nervus thoracicus longus, n. thoracodorsalis, n. pectoralis medialis, n. pectoralis lateralis ve n. intercostobrachialis'tir. Brakial pleksusun dalları olan fasciculus medialis, lateralis ve posterior koltuk altı diseksiyon sınırının üzerinde kalmaktadır (17).

Aksiller diseksiyon sırasında torakodorsal sinir santral ve skapular lenf nodlarına yakın bulunduğundan sinir zedelenmeleri meydana gelebilir. Özellikle musculus serratus anterior yakınında bulunun Bell siniri (nervus torasicus longus) diseksiyon esnasında korunmalıdır. Zedelenmesi halinde kanat skapula (scapula alaata) meydana gelebilir (17).



Şekil 3: Netter FH. ATLAS OF HUMAN ANATOMY: CLASSIC REGIONAL APPROACH. Eighth. Elsevier Inc.; 2022.

2.2. MEMENİN EPİDEMİYOLOJİSİ

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen ve akciğer kanserinden sonra en sık ölüm sebebi olan kanserdir (18). ABD'de 2023 yılında kadınlarda 297.790 yeni vaka ve 43.170 tahmini ölüm beklenmektedir (19).

2.3. MEME KANSERİNDE RİSK FAKTÖRLERİ

Kadın olmak ve ilerleyen yaş en önemli risk faktörleridir. Diğer risk faktörleri ise orta derecede artmış risk faktörleri ve ileri derecede artmış risk faktörleri olarak ikiye ayrılır. Aşağıda risk faktörleri 2 gruba ayrılmış olarak görülmektedirler.

Orta derecede artmış faktörler

Ailede meme kanseri öyküsü

Menstrüel öykü (12 yaşından önce menarş, 55 yaşından sonra menopoz)

Gebelik Öyküsü (30 yaşından sonra gebelik veya gebe kalmamak)

Diğer memede kanser varlığı

Diğer kanserler

Diyet

Post menopozal obezite

Radyasyon

Hormonal terapi

İleri derecede artmış faktörler

İleri yaş

Meme kanseri açısından şüpheli gen taşıyıcısı

Kuvvetli aile öyküsü (>1 birinci derecede akrabada meme kanseri)

Atipik duktal veya lobüler hiperplazi veya lobüler karsinoma in situ

Duktal karsinoma in situ

2.4. MEME KANSERİNDE TANI VE TARAMA

Genel olarak, 30 yaş altı kadınlarda meme kanseri oranı %0,3'ten azdır. Ancak 40'lı yaşlara gelindiğinde bu oran %19-20'lere ulaşmaktadır. Ülkemizde meme kanseri tarama programı Türkiye Halk Sağlığı Müdürlüğü tarafından Kanser Erken Teşhis, Tarama ve Eğitim Merkezleri'nce (KETEM) yürütülür. Burada uygulanan algoritmaya göre; 40-69 yaş arası 2 yılda 1 kez mamografi ile tarama yapılır. Bunun yanında 20 yaşından itibaren herkesin kendi kendine meme muayenesini öğrenmeleri ve uygulamaları için eğitimler verilmektedir (21).

Tanının sağlam konulabilmesinin ilk adımı iyi bir öykü alınmasıdır.

Öyküde, şikayetin ne zaman başladığı, şiddetinin ne olduğu, menstürel siklusla ilişkili olup olmadığı, daha önce benzer bir yakınmasının bulunup bulunmadığı, menarş yaşı, ilk doğum yaşı, kaç doğum yaptığı, toplam emzirme süresi, reproduktif öykü, ailede meme kanseri olup olmadığı, meme kanseri var ise kişinin yakınlık derecesi ve tanı yaşı, son menstürasyon tarihi, menstürel siklusun düzenli olup olmadığı, kullanılan doğum kontrol yöntemi, daha önce kullanılan doğum kontrol yöntemleri, menapoz yaşı, menapozda hormon replasman tedavisi alıp almadığı sorulmalıdır.

Meme muayenesi ise tanıda ikinci adımdır. Meme muayenesi için en uygun zaman menstürasyondan sonraki haftadır. Memenin tamamının ve koltuk altının inspeksiyon ve palpasyonunun yapılması gerekmektedir.

Mamografi meme kanserinin hem tarama hem de tanısında kullanılan, memenin glandüler yapısını, kas ve yağ dokularının incelenmesini sağlayan radyolojik bir yöntemdir. Yüksek duyarlılıkta bir yöntem olmasına karşın meme kanserinin tüm tiplerini saptayabilen bir yöntem değildir. Mamografinin başarısı aslında cihazın kalitesi ve yorumlayan kişinin deneyimiyle doğru orantılıdır (22). Memedeki kitle palpabl olmadan 2 sene kadar önce mamografi ile saptanabilmektedir. Palpabl olmadan önce kitle erken evrededir, lenf nodu tutulumu mevcut değildir. Mamografinin yanlış negatiflik oranı %10-15 kadardır (23). Mamografi duyarlılığı memedeki yağ oranının artışı ile artar. Dens meme yapısına sahip gençlerde ve gebelerde duyarlılık nispeten daha azdır. Meme dokusu simetrik dağılım gösterdiğinden tek memede şikâyet olsa bile mamografi bilateral çekilmelidir (24). Meme kanserinin sadece mamografiyle saptanan bulgularından biri de mikrokalsifikasyonlardır. Palpabl olmayan meme kanserlerinin %40 ila %50'sinde sadece mikrokalsifikasyonlar mevcuttur. Mikrokalsifikasyonların; pleomorfik, duktal ve segmenter dizilimi, memede asimetrik distorsiyon varlığı, kontür düzensizliği, boyutu büyüyen ve sayısı artan karakterde bulunması malignite açısından önemlidir (25). Bu kadar olumlu özelliğin yanında mamografinin radyasyon yayması, ağrılı bir işlem olması, dens memede duyarlılığının düşmesi, periferik lezyonlarda kimi zaman yetersiz kalması da olumsuz özellikleridir. Mamografi raporlarında günümüzde Breast Imaging Reporting and Data System (BIRADS) sınıflama sistemi kullanılmaktadır. Sınıflama sistemi ile meme parankiminin yapısı ve lezyon var ise lezyon özellikleri saptanır (Tablo 1,2).

Tablo 1: BI-RADS Sınıflaması (26)

BI-RADS 0	Eksikler mevcut. Ek görüntüleme değerlendirmesine (ek mamografik görünümler veya ultrason) ve/veya mamografi için, okuma sırasında mevcut olmayan önceki görüntülerin elde edilmesi
BI-RADS 1	Negatif. Simetrik meme, yapısal distorsiyon, şüpheli kalsifikasyon içermeyen normal meme yapısı.
BI-RADS 2	Benign. Malignite olma olasılığı %0.
BI-RADS 3	Muhtemelen benign. <%2 malignite olasılığı, kısa aralıklı takip önerilir. Genellikle 6 ay sonra tek doz mamogram, 2 kez 6 aylık kontrolde değişiklik yok ise rutin kontrol önerilir.
BI-RADS 4	Malignite şüphesi. Malignite olasılığı %2-94 Mamografi ve ultrason için bunlar daha da ayrılabilir: BI-RADS 4A: Düşük malignite şüphesi (%2-9) BI-RADS 4B: Malignite için orta düzeyde şüphe (%10-49) BI-RADS 4C: Yüksek malignite şüphesi (%50-94) Biyopsi düşünülmelidir.
BI-RADS 5	Maligniteyi yüksek oranda düşündürür. Malignite olasılığı >%95. Uygun önlem alınmalıdır.
BI-RADS 6	Bilinen biyopsiyle kanıtlanmış malignite.

Tablo 2: BI-RADS Meme Parankim Yapısının Sınıflaması (26).

Tipler	Açıklama
Tip 1	Parankim yapısı yağdan zengin. (<%25 glandüler doku)
Tip 2	Glandüler doku meme içerisinde seyrek ve dağınık (%25-50 glandüler doku)
Tip 3	Dens ve heterojen meme dokusu (%51-75 glandüler doku)
Tip 4	Dens meme yapısı (>%75 glandüler doku)

Ultrasonografi (USG) 1980 yıllarında kullanılmaya başlanmış, radyoaktif dalga içermeyen bir yöntemdir. Palpabl ve nonpalpabl lezyonların belirlenmesi, lezyonların karakterize edilmesi işini görür. Aynı zamanda klinik ve mamografik bulgulara destek amacıyla da kullanılabilir. Bunun yanında memedeki girişimsel işlemlerde kılavuz

görevi görür. Meme implantı bulunan kişilerde problemlerin değerlendirilmesinde de önemlidir. Mamografi meme implantlı kişilerde kullanılan bir yöntem değildir. Özellikle laktasyon döneminde, erkeklerde ve 30 yaş altı kişilerdeki palpabl kitlelerde kullanılan ilk yöntemdir. Ağrısız ve pratiktir. Ancak mikrokalsifikasyonlar ve 5 mm'den daha küçük lezyonların gösterilmesinde yetersizdir. 3860 olguda yapılan bir çalışmada, mamografik olarak normal memelerde USG ile gösterilen kanser prevalansı %0.025 olarak saptanmıştır (27). Doğal olarak bir tarama yöntemi olarak tercih edilmez.

Manyetik rezonans görüntüleme (MRI) meme görüntülemesini manyetik alan ve radyo dalgaları sayesinde sağlayan bir yöntemdir. Vasküler kanlanması fazla olan lezyonları yüksek duyarlılıkla tespit ederken malign ve benign kitlelerin ayırımında özgüllüğü oldukça düşüktür. Yanlış pozitiflik oranı ise oldukça yüksektir. Maliyetinin yüksek olması, çekim süresinin uzun olması nedeniyle çok sık kullanılmaz (28,29). American Cancer Society (ACS), BRCA mutasyonlu kişilerde mamografiye ek olarak yıllık MRI da önermektedir (30).

Görüntüleme yöntemleri ve muayene ile meme kanseri konusunda bir ön tanı oluşmasına karşın kesin tanı doku tanısıdır ve doku tanısı biyopsi ile konulur. Bu biyopsi türleri; ince iğne aspirasyon biyopsisi, kalın iğne (kor) biyopsisi, vakum destekli biyopsi, insizyonel biyopsi, eksizyonel biyopsidir. İnce iğne aspirasyon biyopsisinde yeterli doku alınamadığından meme kanseri tanısı koymada sınırlı etkiye sahiptir. Genellikle lenf nodlarında metastaz tanısı koymak için kullanılır. Kalın iğne biyopsi standart tanı yöntemi olarak kullanılmaktadır. Moleküler çalışma yapmak için de yeterli doku sağlamaktadır ve histopatolojik örnekleme de oldukça yeterli yanlış negatiflik oranları düşüktür. Özellikle dağınık mikrokalsifikasyon odaklarından vakum biyopsi ile örnek alındığında meme kanseri tanısı koymakta vakum biyopsi oldukça başarılıdır. Eğer biyopsi materyalleri yetersiz ise insizyonel ya da eksizyonel cerrahi biyopsi tekniklerine başvurulur. Özellikle fibroadenom ve filloides tümör gibi kitlelerde iğne biyopsileri yetersiz kaldığından cerrahi biyopsi yöntemi kullanılmaktadır. Özellikle cerrahi sınırlara dikkat edilerek kitlenin çıkarılması gerekir ki malign bir patolojik sonuçta ikinci cerrahi gerekliliği oluşmasın.

PET (Pozitron Emisyon Tomografi); PET ile bilgisayarlı tomografi birleşimi ile geliştirilmiş görüntüleme yöntemidir. Nükleer ajan olarak fluro-2-deoksi-D-glukoz (FDG) kullanılarak metabolik aktif tümörler görüntülenir. Enflamasyon durumunda da

FDG tutulumu görülebildiği için bazı durumlarda yanlış pozitiflik görülebilmektedir. Avantajı tüm vücut taraması yapılabilmesidir. İlk evreleme ve tedavi sonrası takipte, lokal ve uzak metastazların belirlenmesinde etkin olarak kullanılmaktadır (31).

2.5. MEME KANSERİ HİSTOPATOLOJİSİ

Kanser hücreleri bazal membranı aşmış aşmamalarına göre insitu veya invaziv kanser olarak ikiye ayrılırlar. Multisentrisite primer kanserin yerleştiği kadranda farklı bir kadranda (ya da en azından 4 cm uzaklıkta) ikinci bir tümör olması, multifokalite ise ikinci kanser odağının primer meme kanserinin bulunduğu kadranda aynı kadranda (ya da 4 cm'den yakın) yer almasıdır. Lobuler karsinoma in situ (LCIS) %50-70 oranında bilateral gözlenirken, ductal karsinoma in situ (DCIS) ise %10-20 bilateral gözlenir (32). Meme kanserlerinin %80-90'ını oluşturan invaziv duktal karsinom, en sık görülen hücre tipidir. Tipler aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

Tablo 3: Meme Kanserinin Histopatolojik Tipleri

EPİTELYAL TÜMÖRLER	NON EPİTELYAL TÜMÖRLER
Non invaziv <ul style="list-style-type: none">• Lobuler Karsinoma İNSİTU (LCİS)• Duktal Karsinoma İNSİTU (DCİS) İnvaziv <ul style="list-style-type: none">• İnvaziv Duktal karsinoma• İnvaziv Lobuler karsinoma• Medüller karsinoma• Müsinöz karsinoma• Tübüler karsinoma• Papiller karsinoma• Adenoid Kistik karsinom• Sekretuar karsinom• Apokrin karsinom• Metaplastik karsinom Meme başı paget hastalığı	<ul style="list-style-type: none">• Sarkomlar• Lenfoma• Metaplastik lezyonlar• Metastatik lezyonlar

2.5.1. Meme Kanserinde Moleküler Subtipleme

Meme kanseri farklı alt tiplere sahip oldukça heterojen bir neoplazmdır. Bu alt tipler genellikle hormon reseptörlerinin immünohistokimyasal ekspresyonuna göre dört kategoride gruplanır: östrojen reseptörü pozitif (ER+), progesteron reseptörü pozitif (PR+), insan epidermal büyüme faktörü reseptörü pozitif (HER2+) ve yukarıdaki reseptörlerden herhangi birinin ekspresyonunun olmaması ile karakterize edilen üçlü negatif (TNBC). İnvaziv meme karsinomlarının yaklaşık %70-75'i önemli ölçüde yüksek ER ekspresyonu ile karakterize olduğundan, östrojen reseptörü (ER) önemli bir tanısal belirleyicidir. Progesteron reseptörü (PR), ER-pozitif hastaların %50'sinden fazlasında ve çok nadiren ER-negatif meme kanseri olanlarda eksprese edilir. PR ifadesi ER tarafından düzenlenir; bu nedenle, fizyolojik PR değerleri fonksiyonel ER yolu hakkında bilgi verir. Bununla birlikte hem ER hem de PR meme kanseri hücrelerinde bol miktarda eksprese edilir ve her ikisi de meme kanserinin tanısal ve prognostik biyobelirteçleri olarak kabul edilir. PR'nin daha yüksek ekspresyonu genel sağkalım, nüks süresi ve tedavi başarısızlığı veya ilerlemesi ile pozitif olarak ilişkilidir, daha düşük seviyeler ise genellikle daha agresif bir hastalık seyri ve daha zayıf nüks ve prognoz ile ilişkilidir (33).

İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2) ekspresyonu meme kanserlerinin yaklaşık %15-25'ini oluşturur ve durumu esas olarak uygun tedavi seçiminde ilgilidir. HER2 aşırı ekspresyonu meme karsinogenezi sırasındaki en erken olaylardan biridir. HER2, metastatik veya tekrarlayan meme kanserlerinin tespit oranını %50 hatta %80 artırır. Serum HER2 seviyeleri, tümörlerin varlığı veya nüksleri için umut verici bir gerçek zamanlı belirteç olarak kabul edilir. HER2 amplifikasyonu, HER2+ vakalarının daha kötü klinik sonuçlarına karşılık gelen kontrolsüz kanser hücresi büyümesine yol açan proto-onkogenik sinyal yollarının aşırı aktivasyonunun artmasına yol açar. HER2 aşırı ekspresyonu ayrıca önemli ölçüde daha kısa bir hastalısız dönemle ilişkilidir. Ki67 antijeni, proliferasyonun hücrel bir belirteçidir ve hücre proliferasyonu hakkında bilgi sağlamak için mükemmel bir belirteçtir. Ki67 tarafından belirlenen proliferatif aktiviteler, tedaviye yanıt ve nüks süresi ile birlikte kanserin saldırganlığını yansıtmaktadır. Bu nedenle Ki-67, uygun tedavinin seçilmesi ve nüks için olası takipler açısından çok önemlidir. Ayrıca olası bir prognostik faktör

olarak da düşünülebilir. Ki67'nin yüksek ekspresyonu aynı zamanda daha düşük hayatta kalma oranlarını da yansıtır (33).

Tablo 4: Meme kanserinin subtiplerinin karakteristikleri

	Luminal A	Luminal B	HER2	Triple Negatif
Sıklık(%)	50	15	20	15
ER	Var	Var	Bazen	Yok
PR	Var	Bazen	Bazen	Yok
HER	Yok	Yok	Var	Yok
Ki67	Bazen	Bazen	Sıklıkla	Sıklıkla
Prognoz	İyi	Orta	Orta/Kötü	Kötü
Terapi	Hormonal	Hormonal/KT	Hormonal/KT/Herceptin	KT/Deneysel

2.6. MEME KANSERİNDE EVRELEME

Neoadjuvan kemoterapi ve operasyon öncesinde meme kanseri evrelemesi yapılır. Fizik muayene ve radyolojik görüntüler kullanılarak tümör boyutu, cilt, supraklavikular lenf nodu, infraklavikular lenf nodu tutulumu kontrol edilir. Uzak organ metastazı değerlendirilir. cTNM olarak ifade edilir.

Tablo 5: cTNM Evrelemesi

Tümör Boyutu	
T0	Primer tümör yok
T1	Tümör en büyük çapı ≤ 2 cm
T1mic	Mikroinvazyon, Tümör en büyük çapı ≤ 0.1 cm
T1a	Tümör > 0.1 cm ancak en büyük çapı ≤ 0.5 cm
T1b	Tümör > 0.5 cm ancak en büyük çapı ≤ 1 cm
T1c	Tümör > 1 cm ancak en büyük çapı ≤ 2 cm
T2	Tümör >2 cm ancak en büyük çapı ≤ 5 cm
T3	En büyük çapı 5 cm'den büyük tümör
T4	Deri ya da göğüs duvarına direkt yayılan tümör
Lenf nodları	
NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Primer lenf nodu metastazı yok
N1	Aynı taraf aksillada mobil lenf nodları
N1mic	Mikrometastaz (200 hücre civarı, ≥ 0.2 mm- <2 mm)
N2	Aynı taraf aksillada fikse veya birbirlerine yapışık palpabl lenf nodu mevcut (a) veya internal mammarian lenf nodu mevcut(b)
N3	Aynı tarafta infraklavikuler lenf nodu metastazı (a), veya aynı tarafta klinik olarak saptanmış internal mammarian lenf nodu metastazı ve klinik olarak aksiller lenf nodu metastazı (b), veya supraklavikuler lenf nodu metastazı (c)
Uzak Organ	
M0	Uzak organ metastazı yok
M1	Uzak organ metastazı mevcut

Patolojik evrelemede ise eksizye edilen meme dokusu, aksiller lenf nodları ve diğer lenf nodları incelenir. pTNM olarak ifade edilir.

TNM (tümör, lenf nodu, metastaz) sistemi meme kanserinde sık kullanılan bir evreleme sistemidir. “The American Joint Committee on Cancer (AJCC)” bu sistemi meme kanseri için modifiye etmiştir. En son 2017 yılında sekizincisi yayınlanan evreleme sistemi Tablo 6’da görülmektedir (34). pTNM’de kullanılan patolojik tümör boyutu sadece invaziv komponenti içerir.

Tablo 6: AJCC pTNM Evrelemesi

TX	Primer tümör saptanamamaktadır
T0	Primer tümör kanıtı yok
Tis	İn situ karsinom
Tis (Paget)	Meme başının tümör olmaksızın Paget hastalığı
T1	Tümör en büyük çapı ≤ 2 cm
T1mic	Mikroinvazyon, Tümör en büyük çapı ≤ 0.1 cm
T1a	Tümör > 0.1 cm ancak en büyük çapı ≤ 0.5 cm
T1b	Tümör > 0.5 cm ancak en büyük çapı ≤ 1 cm
T1c	Tümör > 1 cm ancak en büyük çapı ≤ 2 cm
T2	Tümör > 2 cm ancak en büyük çapı ≤ 5 cm
T3	En büyük çapı 5 cm'den büyük tümör
T4	Herhangi bir boyutta ancak göğüs duvarına veya cilde direkt yayılım (Göğüs duvarına; kotlar, interkostal kaslar ve serratus anterior kası dahildir fakat pektoral kas hariç tutulmuştur)
T4a	Pektoral kasa ulaşmamış göğüs duvarı yayılımı
T4b	Meme cildinde ödem (peau d'orange dahil) veya ülserasyon, veya aynı memede satellit deri nodülleri
T4c	Yukarıdakilerin her ikisi (T4a ve T4b)
T4d	İnflamatuvar karsinom

Tablo 7: AJCC Anatomik Evre Grupları

pNX	Değerlendirilemeyen lenf nodları
pN0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
pN0 (i+)	İzole tümör hücreleri (malign hücre kümeleri ≤ 0.2 mm)
pN0 (mol+)	RT-PCR pozitif, izole tümör hücresi yok
pN1	Mikrometastaz; ya da 1-3 aksiller lenf nodunda metastaz; ve/veya klinik olarak negatif internal mammarian nodlarda sentinel biyopside saptanan mikro veya makrometastaz
pN1mic	Mikrometastaz (200 hücre civarı, ≥ 0.2 mm- < 2 mm)
pN1a	1-3 aksiller lenf nodunda metastaz
pN1b	Sentinel biyopside saptanan ipsilateral internal mammarian lenf nodunda metastaz
pN1c	pN1a ve pN1b her ikisi
pN2	4-9 aksiller lenf nodunda metastaz, veya ipsilateral pozitif internal mammarian lenf nodu metastazı, aksiller tutulum yok
pN2a	4-9 aksiller lenf nodunda metastaz
pN2b	Klinik olarak saptanmış internal mammarian lenf nodu metastazı, patolojik olarak negatif aksiller nod varlığında
pN3	10 ya da daha fazla sayıda aksiller lenf nodunda metastaz; ya da infraklavikular lenf nodunda metastaz; ya da ipsilateral internal mammarian lenf nodunda level I, II aksiller lenf nodlarından biri ile metastaz; ya da >3 aksiller lenf nodunda sentinelde metastaz ve klinik olarak negatif ipsilateral internal mammarian lenf nodları; ya da supraklavikular lenf nodları
pN3a	≥ 10 aksiller lenf nodunda metastaz; ya da infraklavikular lenf nodlarında metastaz
pN3b	Klinik ve radyolojik olarak belirgin internal mammarian lenf nodu metastazı ve en az 1 aksiller lenf nodu metastazı veya sentinel biyopsi ile tanı konulan internal mammarian lenf nodu metastazı ve ≥ 3 aksiller lenf nodu metastazı
pN3c	Supraklavikular lenf nodunda metastaz
M0	Klinik ya da radyolojik olarak uzak metastaz yok
cM0(i+)	Klinik ya da radyolojik olarak tespit edilmiş metastaz yok ancak kanda, kemik iliğinde veya reyonel olmayan lenf nodlarında moleküler ya da mikroskopik olarak tespit edilen ve 0.2 mm'den büyük olmayan tümör hücre depositleri mevcut
pM1	Uzak organ metastazı var

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

Evre 0 in situ meme kanserleri için kullanılan bir evredir.

Evre I, IIA veya IIB kanserler erken evre meme kanserleridir. Bu evrede tanı alan meme kanserleri için ilk planda cerrahi uygulanır. Randomize çalışmalar göstermiştir ki meme ameliyatlarında meme koruyucu cerrahi yapılması ile mastektomi yapılması arasında sağkalım açısından anlamlı bir fark yoktur (35). Aksiller lenf nodu durumu için erken evre meme kanserlerinde preoperatif tanı almış lenf nodu metastazı yok ise ameliyat anında aksiller örnekleme yapılır. Frozen sonucunun metastaz ile uyumlu gelmesi durumunda aksiller diseksiyon ameliyata eklenir, metastaz ile uyumlu gelmemesi durumunda ek bir işlem uygulanmaz.

Evre IIIA veya IIIB meme kanserleri, lokal-ileri meme kanserleri olarak kabul edilir. Bu evrelerde uzak organ metastazı yoktur. Tedaviye cerrahinin yanı sıra, neoadjuvan kemoterapi, radyoterapi (RT) ve adjuvan kemoterapi eklenmesi gerekmektedir. Tedavinin kür sağlamamakla beraber sağkalımı uzattığı görülmüştür.

2.7. MEME KANSERİNDE TEDAVİ

Meme kanseri tedavisi multidisipliner yaklaşım gerektirir. Meme kanseri tedavisi lokal ve sistemik olarak 2'ye ayrılır. Lokal tedaviyi cerrahi ve RT oluştururken, sistemik tedavide ise kemoterapi uygulanır. Hastalığın evresine ve moleküler belirteçlerin durumuna göre tedavi algoritması belirlenir. Genel anlamı ile erken evre meme kanseri hastalarına öncelikle primer cerrahi ± RT uygulanır. Lokal tedavinin ardından ise bu hastalara tümör boyutu, grade'i metastatik lenf nodu sayısı, ER, PR ve HER-2 reseptör durumuna göre adjuvant sistemik tedavi uygulanır. Bazı erken evre meme kanseri hastaları (özellikle HER-2(+) ve triple negatif) önce NAKT ardından cerrahi tedavi uygulanır. Lokal ileri hastalıkta ise genellikle NAKT verilip ardından primer cerrahi ± RT uygulanır.

2.7.1. Radikal mastektomi

Memenin aksilla, cilt ve pektoral kasta birlikte bir bütün halde çıkarılmasıdır. Günümüzde güncel tedavi uygulamalarında yeri yoktur.

2.7.2. Modifiye Radikal Mastektomi

1948 yılında Patey ve Dyson tarafından uygulanmaya başlamış ve halen geçerliliğini sürdüren bir cerrahi tedavi modalitesi olarak kullanılmaktadır. Bütün meme dokusuyla birlikte aksiller lenf nodu diseksiyonu ve pektoral kas fasyasının çıkarılması esasına dayanır. Radikal mastektomiyle arasındaki fark kas rezeksiyonundan ziyade kasın fasyasının çıkarılmasıdır (36).

2.7.3. Meme Koruyucu Cerrahi

MKC: memenin sağlıklı dokusunun korunarak; primer tümörün eksizyonu, lumpektomi, parsiyel mastektomi, segmental mastektomi, segmentektomi, geniş eksizyon veya son yıllardaki popüler ismi ile onkoplastik cerrahi gibi farklı şekillerde adlandırılan prosedürdür.

MKC'de malign doku onu çevreleyen normal meme dokusu birlikte çıkarılır. Cerrahi sınırdaki tümör dokusu olmaması primer hedeflerden biridir. Eksizyon sonrası defektin kapatılması için son yıllarda oldukça ilgi gösterilen onkoplastik cerrahi teknikler geliştirilmiştir. Patolojik evrelemenin tamamlanması için tümör

rezeksiyonunu takiben aksiller yayılımı değerlendirmek amacıyla sentinel lenf nodu örnekleme yapılır. Bu örneklemenin sonucuna göre gerekirse aksiller diseksiyon prosedüre eklenir.

2.7.4. Cilt Koruyucu ve Meme Koruyucu Mastektomiler

Cilt koruyucu (SSM) ve meme ucu koruyucu (NSM) mastektomiler meme kanserine nispeten yeni konservatif cerrahi yaklaşımlardır. SSM'de meme derisinin çoğu, kaliteli bir kozmetik sonuç elde etmek için implant veya otolog greft ile anında meme rekonstrüksiyonunu kolaylaştıran bir cep oluşturmak üzere korunur. NSM, meme başı-areola kompleksinin (NAC) de korunması dışında yakından benzerdir. Meta-analizler, SSM ve NSM için sonuçların konservatif olmayan mastektomilerden farklı olmadığını göstermektedir. NSM'den sonra NAC'deki nüks oranları kabul edilebilir derecede düşüktür (%0-3.7).

Endikasyonlar mastektomi gerektiren karsinom veya DCIS'tir (neoadjuvan kemoterapi sonrası dahil). NSM, risk azaltıcı bilateral mastektomi geçiren kadınlar için de uygundur.

NAC'den 2 cm'den az olmayan tümör önerilir, ancak zorunlu intraoperatif meme ucu marjı değerlendirmesinde meme başı tutulumu kanıtı olmamasından daha az önemli olabilir. Pozitif marj, meme başı koruması için mutlak bir kontrendikasyondur. Diğer kontrendikasyonlar, subareolar bölgeye yakın mikrokalsifikasyonlar ve pozitif bir meme ucu akıntısıdır.

Komplikasyon oranları, diğer postmastektomi rekonstrüksiyon tiplerine benzer. NSM'nin ana komplikasyonu NAC nekrozudur, ancak cerrah deneyimi olgunlaştıkça frekans azalır. Komplikasyonlarla ilişkili faktörler hacimli meme, pitoz, sigara, obezite ve radyoterapidir (37).

2.7.5. Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi

Sentinel lenf düğümleri, primer tümörden lenfleri doğrudan boşaltan bölgesel düğümlerdir. Birincil meme kanseri erken evrede (I veya II) olduğunda lenf nodu metastazlarını tespit etmek için hiçbir görüntüleme yöntemi yeterince doğru değildir, ancak sentinel lenf nodu biyopsisi aksiller düğümleri taramak ve bölgesel lenf

düğümlelerinde metastatik (mikro metastatik dahil) hastalığı tanımlamak için oldukça güvenilir bir yöntemdir.

Klinik muayene (yani palpasyon) aksiller durumu değerlendirmek için yeterince doğru değildir. Öte yandan, [18F] FDG ve ultrason ile PET/BT dahil olmak üzere gelişmiş preoperatif görüntüleme modaliteleri bile potansiyel olarak anormal lenf düğümlerini tanımlayabilir, ancak özellikle mikro metastatik hastalık bağlamında düşük duyarlılığa sahiptir. Ayrıca, daha doğru lokal düğüm evrelemesi için doku analizi gereklidir. Bununla birlikte, ALND, yaşam kalitesini düşürebilecek postoperatif komplikasyon insidansının yüksek olmasıyla sonuçlanır. Ayrıca, erken meme kanserinde, aksiller disseksiyonların yaklaşık %80'i metastaz göstermez ve bu nedenle beyhude cerrahi oluşturur (38).

SLNB'de kullanılan en yaygın mavi boyalar izo-sülfan mavisi %1, Patent Blue V sodyum %2,5 ve metilen mavisi %1'dir. Lenfazurin mavisi olarak da bilinen izo-sülfan mavisi, biri kalsiyum ve biri sodyum bazlı tuz olmak üzere iki farklı bileşene sahip olan ve ikincisi SLNB'de kullanılan bir Patent Blue V izomeridir. Albümin ve diğer yerel proteinlere bağlanır ve lenfatik sistem tarafından emilir, bu da onu SLNB'ler için uygun hale getirir. Literatürde nabız oksijen oksimetri ile etkileşim, deride mavi dövme, vücut sıvılarında renk değişikliği ve anafilaktik ve alerjik reaksiyonlar gibi yan etkiler bildirilmiştir (39). Patent Blue V; izosülfan blue ile benzer etki mekanizmalarını ve yan etkileri paylaşır (40). Metilen mavisi, çözelti içinde koyu maviye dönüşen koyu yeşil kristalli bir bileşiktir. Daha geniş kullanılabilirlik ve daha düşük maliyet nedeniyle, birçok merkez uygulamalarını metilen mavisi kullanmaya değiştirmiştir (41).

Meme kanseri için radyogüdümlü SLNB için en yaygın kullanılan radyofarmasötikler ^{99m}Tc -sülfür kolloid, ^{99m}Tc -albümin

nanokolloid, ^{99m}Tc -antimon trisülfittir. Albumin lenfatik haritalama için en sık kullanılan izotoplardır. Gama prop yardımı ile aksilla bölgesinde sentinel lenf nodu aranır. En yüksek aktivite gösteren lenf nodu sentinel lenf nodu (SLN)'dur.

Prensip olarak SLN, lenf kaynaklı metastatik hücreleri alan ilk lenf düğümünü temsil eder. Bu nedenle, SLN'ler primer tümörden doğrudan lenfatik drenaja sahip lenf düğümleridir (42).

Enjeksiyon bölgesi/modalitesi tartışmalı bir başka konudur. Lenfatik haritalama ajanının interstisyel uygulamasının iki kategorisi vardır: derin enjeksiyon (intratumoral

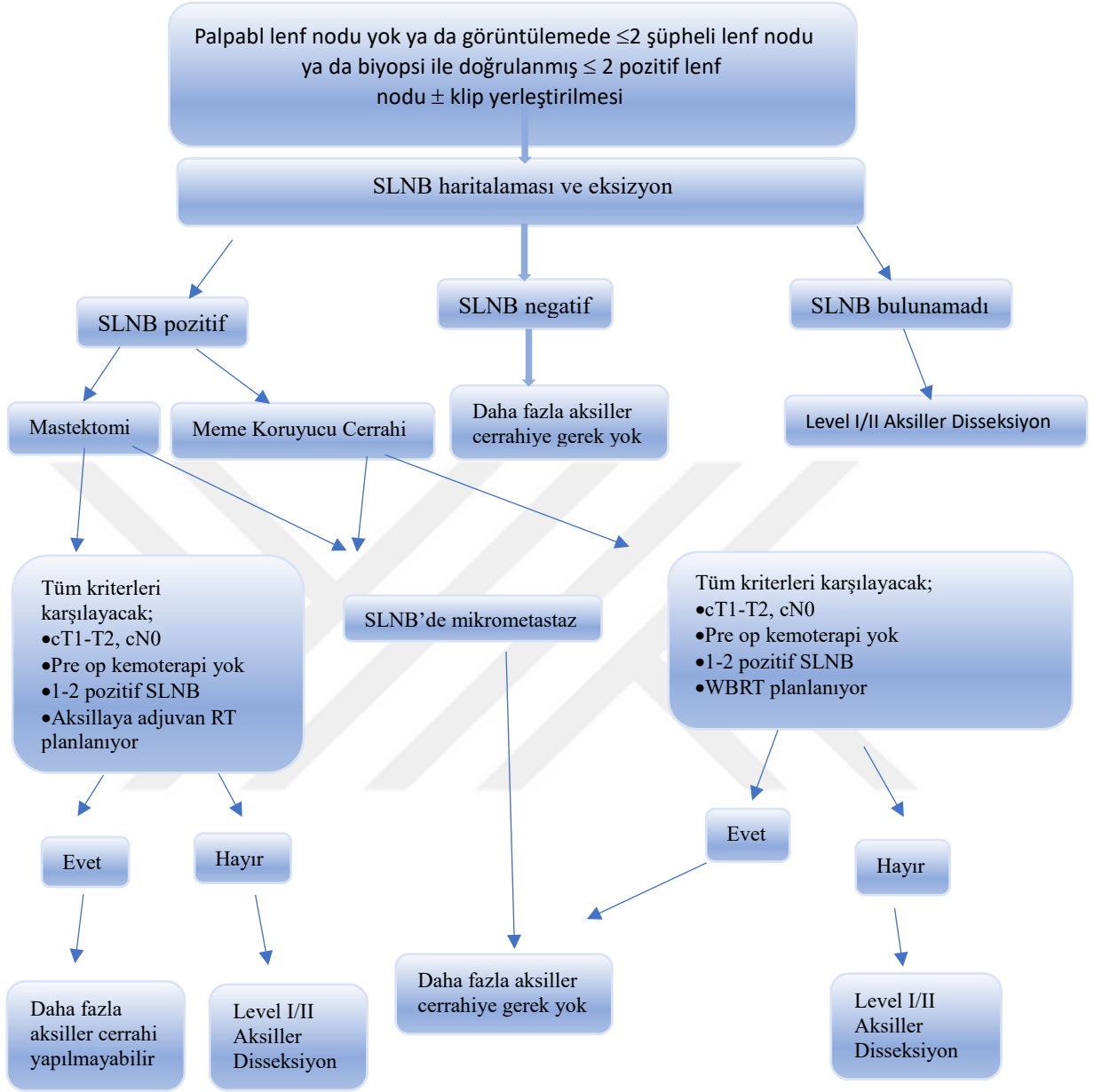
ve peritumoral) ve yüzeysel enjeksiyon (intradermal, subdermal, subareolar ve periareolar). Tümörle ilişkili izleyici uygulamasını takiben, lenfosintigrafi vakaların %20-30'unda iç meme zincirine drenaj gösterirken, bu fraksiyon intra/subdermal veya periareolar uygulamadan sonra çok daha düşüktür (<%3). Bu nedenle, amaç yalnızca aksiller evreleme ise, aksiller SLNB (ler)in daha iyi ve daha hızlı görselleştirilmesi nedeniyle yüzeysel bir izleyici enjeksiyonu (periareolar, subareolar, subdermal, intradermal) derin bir enjeksiyona (peritumoral, intratümöral) tercih edilebilir (43).

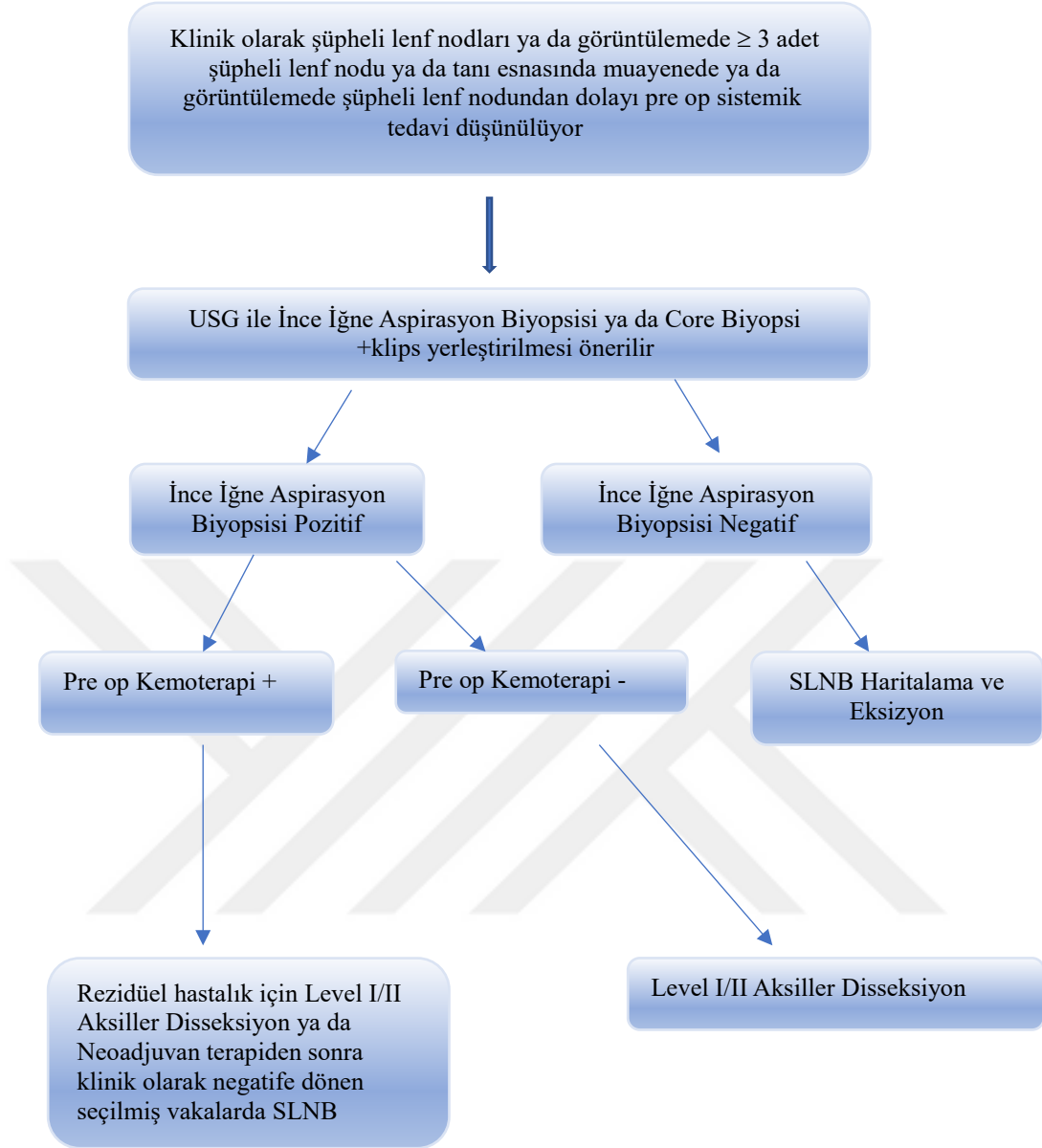
Bulunan sentinel lenf nodları eksize edilerek frozen patolojiye gönderilir. Patolog tarafından lenf nodu kesilir ve tüm kesi yüzeylerine imprint yapılır. Patoloji sonucunun metastaz ile uyumlu olması durumunda aksiller diseksiyon yapılır, negatif çıkması durumunda ise aksillaya ek işlem uygulanmaz.

Aksilladan sıklıkla 1 (bir) sentinel lenf nodu çıkartılır. Az sayıda lenf nodu çıkartıldığında metastatik lenf nodunu atlama olasılığı vardır, çok fazla çıkartılması da aksiler küraj gibi işlemin morbiditesini artırır. Yanlış negatiflik tek SLN çıkartıldığında %10 iken, 3 ve daha fazla SLN çıkartıldığında %1'e düşer (44,45). Ancak 4-5'ten fazla SLN çıkartılmasının faydası gösterilememiştir (44,46).

Cerrahi aksiller evreleme ve yönetim aşağıda Tablo 8'de detaylı olarak gösterilmiştir (47).

Şekil 4: NCCN Guidelines- Cerrahi Aksiller Evreleme 04.2023





2.7.6. Radyoterapi

Meme koruyucu cerrahiden sonra bütün hastalara, mastektomi ardından ise aksiller lenf nodu pozitif veya cerrahi sınır pozitifliği vb. nüks riski yüksek olan hastalara radyoterapi verilir. Mastektomi sonrası aksiller lenf nodu pozitif olan hastalarda radyoterapinin nüksü azalttığı gösterilmiştir (21).

2.7.7. Hormonoterapi

Hormonoterapi, ER ve PR pozitif olan hasta grubunda kullanılır. Aromataz inhibitörleri ve antiöstrojenik ilaçlar en sık kullanılır. Antiöstrojenik ilaçların etki

mekaziması sitozoldeki östrojen reseptörüne bağlanarak hücre içine östrojen girişini engellemektir. Aromataz inhibitörlerinin etki mekanizması ise androjeni ve testesteronu östrojene çeviren enzim olan aromatazı inhibe etmektir. Menapoz, tümör çapı, ALNM ve yaştan bağımsız olarak ER, PR pozitif olan hastalara hormonoterapi önerilmektedir (48). Hormonoterapi 15 yıllık surveyi artırır nüks ihtimalini azaltır ve başka bir primer meme tümörü gelişme riskini azaltır. PR pozitif ve ER negatif olan hasta gruplarının bir kısmı da hormonoterapiden fayda görmektedir (49). Tamoksifen için önerilen kullanma süresi 5 yıldır.

2.7.8. Sistemik Adjuvan Kemoterapi

Sistemik tedavinin tanımı; endokrin tedavi, kemoterapi ve biyolojik tedavi ile meme kanseri olan hastaların tedavisinin planlanmasıdır. Tümör spesifik olarak sistemik tedavi protokolü belirlenmelidir.

Hormon reseptörleri pozitif, HER-2 pozitif hastalarda tümör çapı > 0.5 cm ise ve lenf nodu tutulumu mevcut ise adjuvan KT ve endokrin tedavi ve transtuzumab verilir.

Hormon reseptörleri pozitif, HER-2 negatif olan hastalarda tümör çapı > 0.5 cm ise ve aksilla N1 pozitif ise Oncotype Dx testi yapılır ve rekürrens testi yapılır. Rekürrens skoru 26 üzerinde ise kemoterapi ve endokrin tedavi eklenir.

HER-2 pozitif hastalarda tümör çapı > 1 cm ise ve aksiller lenf nodu N0 ya da Nmic üzerinde ise adjuvan kemoterapi ve transtuzumab uygulanır.

Triple negatif hastalarda tümör çapı > 1 cm üzerinde ise adjuvan kemoterapi uygulanır (47).

2.7.9. Neoadjuvan kemoterapi

Randomize çalışmalar preoperatif ve postoperatif aynı KT ajanları verildiğinde benzer uzun dönem sonuçlar sağlandığını ortaya koymuştur.

Neoadjuvan Kt verildiğinde patolojik yanıt ve uzun dönem sonuçlar arasındaki en güçlü yanıtın triple negatif meme kanserinde olduğu ve en az ER pozitif hastalıkta olduğu gözlenmiştir (50,51).

HER-2 hastalara neoadjuvan tedavide transtuzumab verilmelidir. Preoperatif \geq pT2 ya da \geq pN1 olan hastalarda pertuzumab verilebilir.

Neoadjuvan KT endikasyonları (47);

•İnoperabl meme kanseri olan hastalar:

İnflamatuvar meme kanseri

Konglomere ya da fikse cN2 aksiller lenf nodu

cN3 nodal hastalık

cT4 tümör

•Operabl meme kanseri olan seçilen hastalar:

HER-2 pozitif hastalık ve TNBC; eğer \geq cT2 ya da \geq cN1 ise

Meme boyutuna büyük primer tümörde eğer hasta meme koruyucu cerrahi istiyorsa

cN+ hastalık preoperatif sistemik tedavi ile cN0 olabilecek hastalar

•Preoperatif sistemik terapi cT1c, cN0 HER-2 pozitif hastalık ve TNBC' de düşünülebilir

•Definitif cerrahisi ertelenebilecek olan hastalar

Preoperatif sistemik tedaviye aday olmayacak olan hastalar; yaygın in situ hastalığı olup invaziv karsinom boyutu tam tanımlanamayanlar, kötü tanımlanmış tümörü olan hastalar, klinik olarak tümörü palpabl ya da değerlendirilebilir olmayan hastalar.

3. MATERİYAL-METOD

3.1. ÇALIŞMA TASARIMI

Bu prospektif, tek merkezli, randomize klinik çalışmada, meme kanseri hastalarında neoadjuvan kemoterapi (NAC) sonrası SLNB için dual yöntem (radyoizotop+isosulfan blue) ek olarak indosiyenin-yeşili eklenmesinin SLN tanımlama üzerine etkinliğini incelemeyi amaçladık. Çalışmaya Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği'nde NAC sonrası küratif cerrahi planlanan 101 meme kanseri hastası dahil edildi. Helsinki Bildirgesi'ne göre Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Klinik Kaynaklar Etik Kurulu tarafından onaylandı (Tarih: 11/11/2020; onay numarası: 514/189/5). Çalışmaya katılmayı kabul eden her hastadan bilgilendirilmiş gönüllü olur belgesi alındı. GPower 3.1 programı kullanılarak ANOVA: 0.6, alfa: 0.05 ve güç: 0.80 için etki büyüklüğü için örneklem büyüklüğü hesaplandı.

Toplam NAC'li 101 meme kanseri hastası çalışmaya katıldı ve her gruba eşit olarak randomize edildi, (ikili yöntem grubunda 46 ve üçlü yöntem grubunda 55). Bu hastalarda, SLN haritalaması için ICG dahil DM veya tek başına DM kullanıldı. Birincil sonuç olarak, iki grup arasında SLN tanımlama oranlarını karşılaştırdık ve ikincil sonuç olarak, SLN sayısını değerlendirdik. Ayrıca hastaların meme ve aksilla cerrahisi, hormonal durumu, evresi, NAK sonrası tedaviye yanıt, SLNB tanımlama ve SLNB sayıları kaydedildi ve her iki grup arasında karşılaştırıldı.

3.2. DAHİL EDİLME KRİTERLERİ

American Joint Committee on Cancer (AJCC) kanser evreleme sistemine göre klinik evre T0-4, N0-3 veya M0 primer invaziv meme kanseri olan NAC'yi tamamlamış 18 yaş ve üstü kadın hastalar çalışmaya dahil edildi. Daha önce meme veya koltuk altı cerrahisi geçirmiş meme kanseri hastaları, palyatif sistemik tedavi almış M1 hastaları ve gebe olup meme kanseri tanısı almış hastalar ve takipleri yapılamayan hastalar bu çalışmaya alınmadı.

LN Eşleme için DM Ajanlarının Hazırlanması:

Ameliyat günü sabahında, hastalar DM ya da üçlü yöntem grubuna randomize edildi. Dual yöntem için hastalar lenfosintigrafi için nükleer tıp birimine yönlendirildi.

1 mL/111 MBq perteknetat (Tc-99 m, TcO₄⁻) /NaCl ve 1 mg indirgenmiş insan serum albümini karıştırıldı ve ardından oda sıcaklığında 10 dakika inkübe edildi. Subareolar enjeksiyondan 30 dakika sonra hastalar lenfosintigrafi ile kontrol edildi ve enjeksiyondan sonraki 6 saat içinde ameliyat planlandı. Ameliyat sırasında hastaya subareolar alandan yaklaşık 3 ml isosulfan blue subareolar alandan enjekte edildi ve 10 dk masaj yapıldı.

İndosiyenin green hazırlanması:

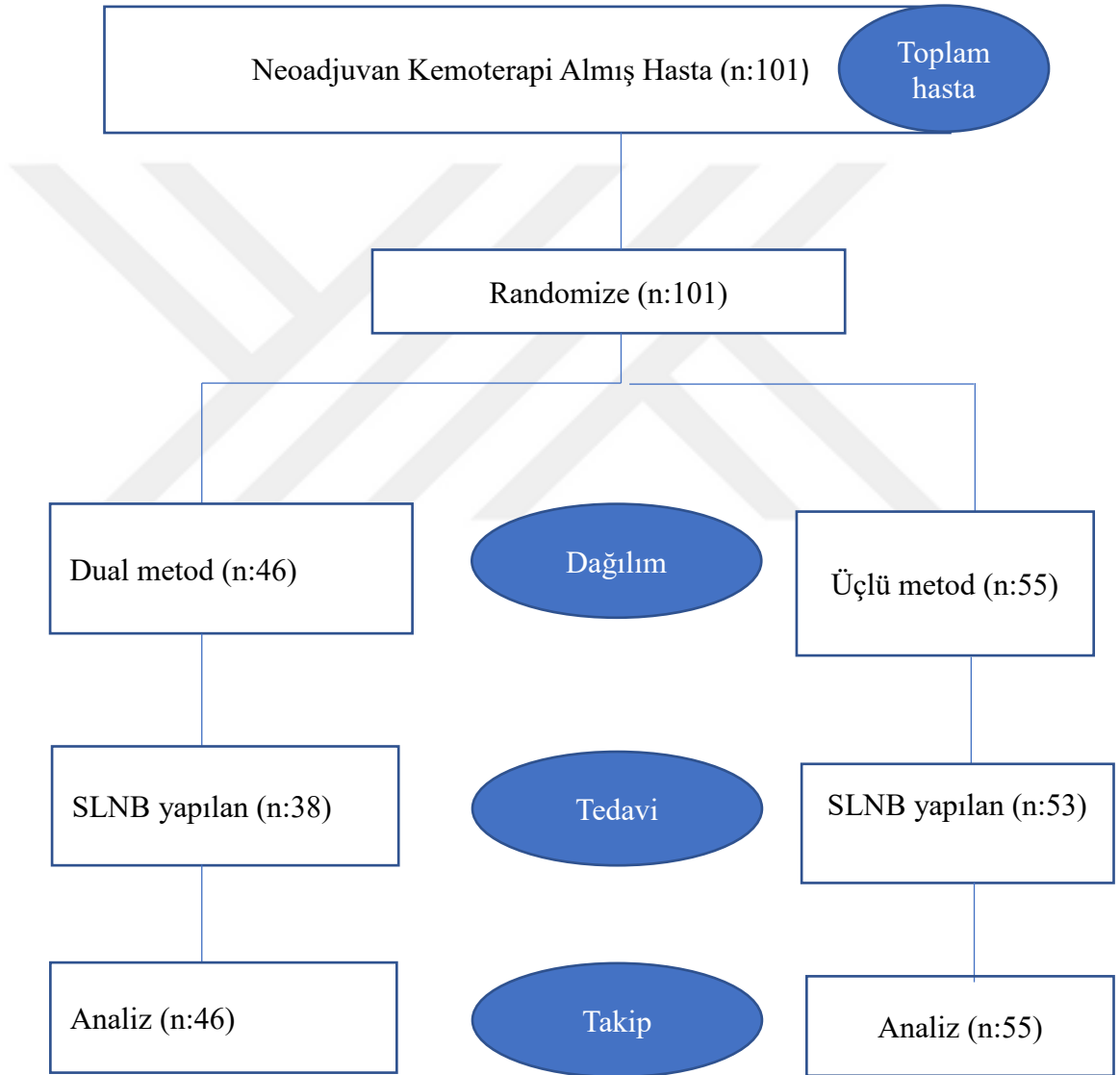
Dual metoda ek olarak indosiyenin yeşili eklenen gruptaki hastalarda, 0,6 mg ICG'yi 10mL enjekte edilebilir distile suda çözdükten sonra subareolar alandan enjekte edilerek yaklaşık 10 dk masaj yapıldı. Transkütanöz lenfatik ilerleyiş kaydedildi. ICG-F görüntüleme sistemi olarak, entegre kızılötesine sahip bir cihaz olan SPY 2001 Görüntüleme Sistemi (Novadaq, Bonita Springs, Florida) kullandık. En sıcak lenf nodu ve gama probu tarafından maksimum değer %10'undan fazlasını gösteren lenf nodları dahil olmak üzere, kızılötesi görüntüleme ile bir floresan lenf nodu gözlemlendiğimizde, SLN olarak kabul edildi. SLN'lerin saptanmasından sonra, SLN'ler pozitif malign hücreler gösterdiğinde, aksiller lenf nodu diseksiyonu (ALND) yapıldı.



Şekil 5: İndosiyenin Cihazı

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde mann-whitney u test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizindeki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında fischer test kullanıldı. Analizlerde SPSS 28.0 programı kullanılmıştır



Şekil 6: Çalışma Diyagramı

4. BULGULAR

Çalışmaya ikili yöntem grubunda 45 ve üçlü yöntem grubunda 56 olmak üzere toplam 101 hasta alındı ve randomize edildi. Klinikopatolojik özellikler ve gruplar arası karşılaştırma tablo 8 ve tablo 9'da özetlenmiştir. Toplam çalışma grubunda yaş aralığı, min:32-max:75 idi, ortalama yaş 56 (53.7±10.2) olarak bulundu.

Tablo 8: Klinikopatolojik Özellikler

		Min-Mak		Medyan	Ort.±ss/n-%		
Yaş		32.0	- 75.0	56.0	53.7	±	10.2
Tanı	IDC				98	97.0%	
	DCİS				3	3.0%	
Meme Cerrahisi	Mastektomi				62	61.4%	
	MKC				39	38.6%	
Aksilla Cerrahisi	SLNB				36	35.6%	
	SLNB+ALND				65	64.4%	
Klinik T Evresi	I				55	54.5%	
	II				42	41.6%	
	III				3	3.0%	
	IV				1	1.0%	
Klinik N Evresi	(-)				57	56.4%	
	I				30	29.7%	
	II				12	11.9%	
	III				2	2.0%	
PCR	Kısmi				59	58.4%	
	Tam				30	29.7%	
ER	Negatif				53	52.5%	
	Pozitif				48	47.5%	
PR	Negatif				65	64.4%	
	Pozitif				36	35.6%	
HER2 NEU	Negatif				33	32.7%	
	Pozitif				68	67.3%	
Kİ67		4.0	- 90.0	25.0	30.8	±	22.3
Aksilla BX	(-)				53	52.5%	
	(+)				48	47.5%	

Tablo 9: Gruplar arası karşılaştırma

		İkili Yöntem			Üçlü Yöntem			p	
		Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan				
Yaş		53.6 ± 9.5	56.0	53.8 ± 10.8	56.0	0.951		^m	
Tanı	IDC	46	100%	52	94.5%	0.249		^{x²}	
	DCİS	0	0.0%	3	5.5%				
Meme Cerrahisi						0.470		^{x²}	
Mastektomi		30	65.2%	32	58.2%				
MKC		16	34.8%	23	41.8%				
Aksilla Cerrahisi						0.560		^{x²}	
SLNB		15	32.6%	21	38.2%				
SLNB+ALND		31	67.4%	34	61.8%				
KLİNİK T	I	28	60.9%	27	49.1%	0.123		^{x²}	
	II	18	39.1%	24	43.6%				
	III	0	0.0%	3	5.5%				
	IV	0	0.0%	1	1.8%				
KLİNİK N	(-)	30	65.2%	27	49.1%	0.104		^{x²}	
	I	16	34.8%	14	25.5%				
	II	0	0.0%	12	21.8%				
	III	0	0.0%	2	3.6%				
PCR	Kısmi	22	47.8%	37	67.3%	0.042		^{x²}	
	Tam	18	39.1%	12	21.8%				
ER	Negatif	26	56.5%	27	49.1%	0.456		^{x²}	
	Pozitif	20	43.5%	28	50.9%				
PR	Negatif	32	69.6%	33	60.0%	0.318		^{x²}	
	Pozitif	14	30.4%	22	40.0%				
HER2	Negatif	14	30.4%	19	34.5%	0.661		^{x²}	
NEU	Pozitif	32	69.6%	36	65.5%				
Kİ67		28.7 ± 19.4	25.0	32.5 ± 24.5	20.0	0.621		^m	
Aksilla BX	(-)	22	47.8%	31	56.4%	0.392		^{x²}	
	(+)	24	52.2%	24	43.6%				

İkili yöntem ve üçlü yöntem kullanılan gruplar arasında hastaların yaşları, tanı dağılımı, meme cerrahisi ve aksilla cerrahisi türü anlamlı farklılık göstermemiştir ($p > 0.05$), (Tablo 9).

İkili yöntem ve üçlü yöntem kullanılan gruplar arasında klinik T ve klinik N evresi oransal olarak ikili yöntem grubunda daha yüksek olsa da istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir, ($p > 0.05$). PCR oranı ise ikili yöntem kullanılan grupta anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. Her iki grup arasında PR ve ER pozitifliği, cERB2 pozitifliği, KI-67 değeri arasında anlamlı ($p > 0.05$) farklılık gösterilememiştir. Preop şüpheli aksiller lenf nodundan alınan aksiller biyopsi oranı da her iki grup arasında benzerdi ($p > 0.05$), (Tablo 9).

Tablo 10: Lenf Nodu Sayısı Analizi

		Min-Mak	Medyan	Ort.±ss/n-%
PET-Ct Aksilla NAK Öncesi	(-)			11 10.9%
	I			11 10.9%
	II			19 18.8%
	III			3 3.0%
	V			2 2.0%
	Multiple			55 54.5%
PET-Ct Aksilla	(-)			100 99.0%
NAK Sonrası	Multiple			1 1.0%
Total SLNB Sayısı		2.0 - 10.0	4.0	3.9 ± 1.4
Total SLNB Süresi		9.0 - 25.0	14.0	14.6 ± 4.7
Transkutanöz	(-)			17 30.9%
Geçiş	(+)			38 69.1%
KÜRAJ MATERYAL		5.0 - 21.0	8.0	9.0 ± 3.1
Küraj Patoloji		0.0 - 10.0	1.0	1.8 ± 2.5

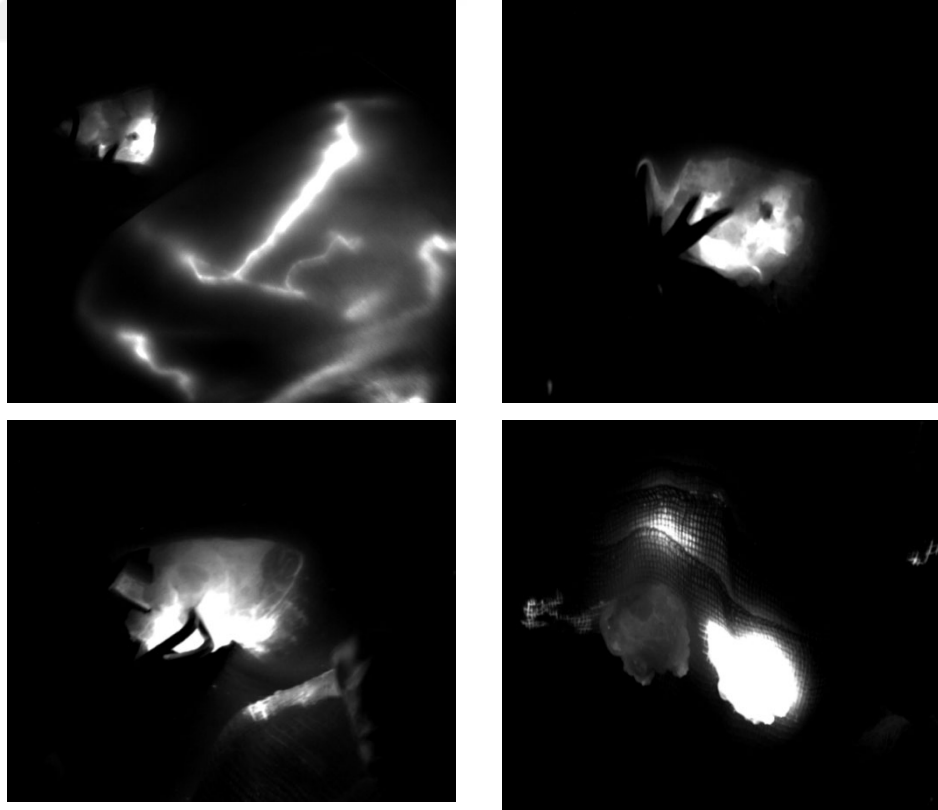
Çalışma grubundaki hastalar NAK öncesi evreleme için PET-CT ile değerlendirildi, klinik olarak aksillar tam yanıt sağlanan hastalar çalışmaya alındı. Tedavi öncesi en sık multiple (lenf nodu sayısı >5) sayıda şüpheli tutulum gösteren hastalar %54,5 saptandı. Çalışma grubundaki hastalarda, hasta başına ortalama tanımlanan SLN sayısı 4 (min:2- max:10) idi. İlk SLN'unu ve total SLN'unu bulma süreleri arasında her iki grup arasında anlamlı fark bulunamadı.

Tablo 11: SLN Tanımlama

	İkili Yöntem	Üçlü Yöntem	p
	%	%	
SLN tanımlama oranı	83.2%	96.4%	0.005
2 ve üzeri SLN tanımlama oranı	70.2%	74.5%	0.12

SLN tanımlama oranı ikili yöntem grubunda %83.2, üçlü yöntem grubunda %96.4 idi ve üçlü yöntem grubunda anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0,05$), (Tablo 2). İki veya daha fazla SLN'nin saptanma oranları açısından ise iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p = 0,12$), (Tablo 11).

Transkütanöz geçiş indosiyenin yeşili kullanılan tüm hastalarda lenfatik ilerleyişi gösterebilmek için değerlendirildi. Üçlü yöntem grubundaki 46 hastanın 38'inde (69.1%) bu ilerleyiş gösterildi. Lenfatik geçişin değerlendirilemediği hastaların çoğunluğu ise PCR yanıt gösteren hastalardı, muhtemel oluşan ileri fibrozis nedeni ile transkütanöz ilerleyiş görülemedi.



Şekil 7: Per op indosiyenin transkutanöz geçiş ve aksiller tutulum

Çalışmada her iki grupta, SLN saptamak için kullanılan tekniklerde kendi aralarında SLN tanımlama başarılarına göre tek tek karşılaştırıldı. Üçlü yöntem grubunda 1.SLN Metilen Mavisi boyanma oranı diğer iki yöntemle (ICG ve radyoizotop) göre anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü. İlk üç SLN tanımlamaları ile yöntemler arası karşılaştırma Tablo 12, Tablo 13 ve Tablo 14’te verilmiştir.

Tablo 12: 1.SLNB Karşılaştırma

		n	%
1.SLNB Patoloji	(-)	44	43.6%
	(+)	57	56.4%
1.SLNB Metilen Mavisi	(-)	55	54.5%
	(+)	46	45.5%
1.SLNB Radyonuklid Ajan	(-)	65	64.4%
	(+)	36	35.6%
1.SLNB İndosiyanin Yeşili	(-)	4	7.3%
	(+)	51	92.7%
1.SLNB Boyanma Sayısı	(-)	13	12.9%
	I	51	50.5%
	II	29	28.7%
1.SLNB Boyanma	III	8	7.9%
	(-)	13	12.9%
	(+)	88	87.1%

Tablo 13: 2.SLNB Tanımlama

		n	%
2.SLNB Patoloji	(-)	63	62.4%
	(+)	38	37.6%
2.SLNB Metilen Mavisi	(-)	54	53.5%
	(+)	47	46.5%
2.SLNB Radyonuklid Ajan	(-)	68	67.3%
	(+)	33	32.7%
2.SLNB İndosiyenin Yeşili	(-)	29	52.7%
	(+)	26	47.3%
2.SLNB Boyanma Sayısı	(-)	33	32.7%
	I	31	30.7%
	II	36	35.6%
	III	1	1.0%
2.SLNB Boyanma	(-)	33	32.7%
	(+)	68	67.3%

Tablo14: 2.SLNB Tanımlama

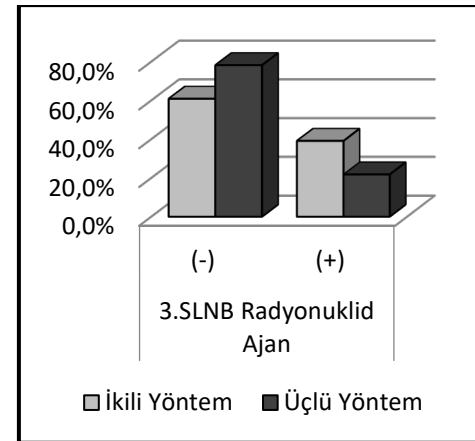
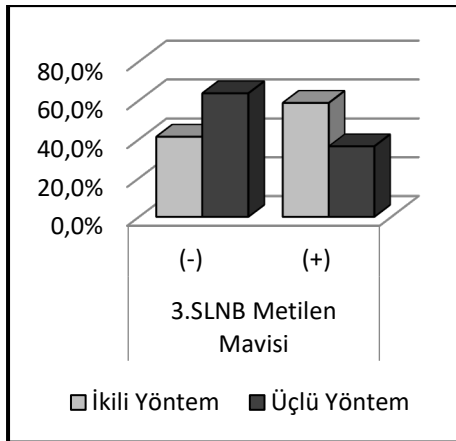
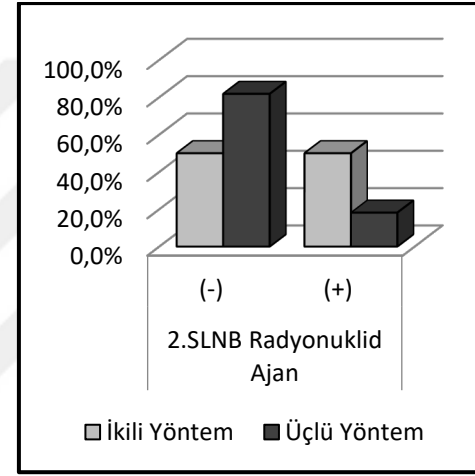
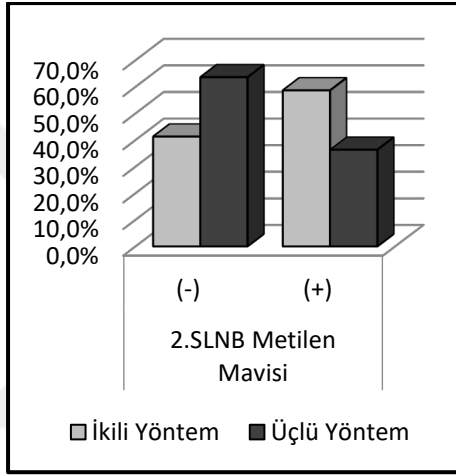
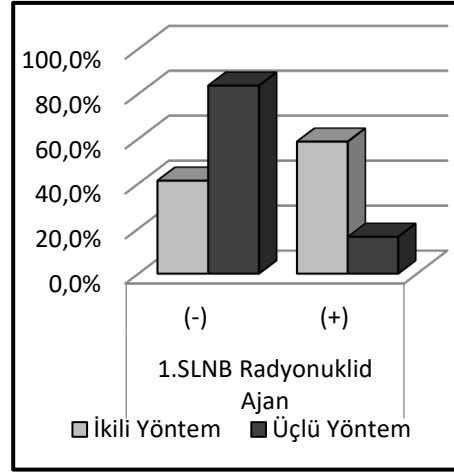
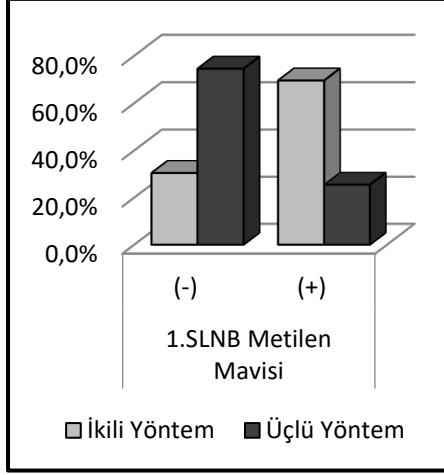
		n	%
3.SLNB Patoloji	(-)	84	83.2%
	(+)	17	16.8%
3.SLNB Metilen Mavisi	(-)	54	53.5%
	(+)	47	46.5%
3.SLNB Radyonuklid Ajan	(-)	71	70.3%
	(+)	30	29.7%
3.SLNB İndosiyanin Yeşili	(-)	32	58.2%
	(+)	23	41.8%
3.SLNB Boyanma Sayısı	(-)	40	39.6%
	I	26	25.7%
	II	31	30.7%
	III	4	4.0%
3.SLNB Boyanma	(-)	40	39.6%
	(+)	61	60.4%

Üçlü yöntem grubunda ICG, RI ve isosulfan blue yöntemlerinin tek tek kendi aralarında herhangi bir sentinel lenf nodu (1., 2. ya da diğer SLN) tanımlama oranlarını incelediğimizde ICG'nin diğer yöntemlere göre tek başına anlamlı olarak daha başarılı olduğunu tespit ettik ($p<0.005$), Tablo 15.

Tablo 15: ICG, RI ve İsosulfan Blue, üçlü yöntemde SLN tanımlama oranları

	ICG	RI	İsosulfan blue	
SLN tanımlama oranı	n: 51, 92.7%	n:45, 81.8%	n:35, 63,6%	$p<0.05$

Radyoizotop ve isosulfan blue yöntemlerinin ikili veya üçlü yöntem grupları arasındaki ilk 3 SLN için SLN tanımlama oranları incelendiğinde. Aynı teknik olsalar dahi gruplar arasında başarı oranlarının değiştiği izlendi. Bunun nedenleri arasında teknik olarak uygulanma şekli, uygulayan ekibin tecrübesi, hastada mevcut fibrozis durumu gibi etkenler sayılabilir.



Şekil 8: SLNB'lerin yöntemlere göre karşılaştırması

5. TARTIŞMA

Meme kanseri fenotiplerinin daha iyi anlaşılması ve hedefe yönelik tedavilerin kullanılması, NAC alan invaziv meme kanserli hastalarda pCR ve aksiller evrede %55'e varan düşüşle sonuçlanmıştır (52). Erken meme kanseri olan hastalarda, ALND ile ALND olmadan 2 adede kadar pozitif SLN sahip hastalar arasında lokal nükslerde veya genel sağkalımda fark olmadığını bildiren öncü çok merkezli randomize çalışmaların ardından ileri aksiller cerrahi ortadan kalktı (53,54). Bununla birlikte, NAC alan hastalarda SLNB'nin rolü, NAC sırasında koltuk altı lenf düğümlerinde (LN'ler) ve lenfatik kanallardaki fibrotik değişikliklerden kaynaklanan daha düşük tanımlama oranı ve daha yüksek FNR nedeniyle tartışmalı olmaya devam etmektedir (55). Klinik olarak nod pozitif hastalık tanısı alan ve NAC uygulanan hastaları inceleyen çalışmalar %50'ye varan nodal patolojik tam yanıt oranları bildirmiştir, bu da hastaların yaklaşık yarısında aksiller disseksiyondan kaçınılması anlamına gelmektedir (56). Ancak NAC sonrası aksillanın değerlendirilmesinde en önemli sorun SLN tanımlanması ve sayısıdır. Literatürdeki büyük ölçekli prospektif çalışmalar ACOSOG Z1071 (Alliance), SENTINA ve SN FNAC dahil olmak üzere, NAC sonrası SLN yanlış negatiflik oranının (FNR) %8,4 ila %14,2 arasında değiştiği göstermiştir. T1-3/cN1 hastalığı ile başvurmak, 2 veya daha fazla SLN bulmak, kombine teknik kullanmak ise yanlış negatiflik oranlarını %10'un altına düşürmektedir (57,58,59). Bu nedenle NAC sonrası SLN tespit etmek için standart olarak en az ikili yöntem kullanılması önerilmektedir. Biz de çalışmamızda dual yönteme indosiyanin yeşili eklenmesinin NAC sonrası SLNB üzerine etkinliğini araştırdık.

Günümüzde radyoizotop (RI) ve mavi boya yöntemleri, meme kanserinde SLNB'yi saptamak için en yaygın kullanılan tekniklerdir (60,61). Ancak, bu yöntemlerin bazı sınırlamaları vardır. Mavi boya kullanan SLNB yönteminin, daha düşük bir SLN tanımlama oranı ve dik bir öğrenme eğrisi ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (62). RI ise, yasal gerekliliklerin yanı sıra nükleer tıp birimini içeren yeterli bir tesise ihtiyaç duyar. İndosiyanin yeşili floresan (ICG-F), SLNB için yeni bir teknik olarak kullanıma sunulmuştur.

Daha önce, ICG-F'nin erken meme kanserinde SLNB için uygun bir materyal olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (63). Ancak NAK sonrası hastalarda kullanımına dair çalışmalar çok kısıtlıdır.

İndosiyanın yeşilinin SLN tanımlamasını araştıran çalışmalarda, ICG kullanmak mavi boya kullanmaktan önemli ölçüde daha başarılı idi ve SLN tanımlaması için RI ile sonuçları benzerdi (mavi boya: OR, 18,37; %95 GA, 8,63–39,10'a karşı RI: OR, 0,81; %95 GA, 0,03–24,29). Bunun yanı sıra ICG kullanımı, anafilaksi ve mavi boya ile doku lekelenmesi problemlerini önleyen görsel bir boyut sağlar. NAC'den önce ve sonra ICG-F kullanılarak SLN'lerin lenfatik yolunu ve yerleşimini değerlendirmek için yapılan bir diğer çalışmada, lenfatik yollar NAC tarafından değiştirilse de SLN'lerin konumları NAC'den etkilenmediği gösterilmiştir (64,65,66). Bizim çalışmamızda lenfatik ilerleyişi değerlendirmek için çalışma grubundaki hastalarda ICG'nin transkütanöz geçişi değerlendirildi ve n:46(69.1%) hastada bu ilerleyiş görüldü. Jung ve ark.nın Kore de yaptıkları çalışmada NAC sonrası hastalarda SLN tanımlama için tek başına radyoizotop ile radyoizotop + indosiyanın yeşili kullanılan gruplar karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak SLN tanımlama oranı DM grubunda %98,3, RI grubunda %93,8 idi ve dual grupta belirgin olarak daha yüksek bulundu ($p=0,14$). Ayrıca bu çalışmada transkütanöz geçiş %65.5 olarak bulunmuştur. Ortalama SLN sayısı ise her iki grupta benzerdi ($2,2 \pm 1,13$ 'e karşı $1,9 \pm 1,33$; $p = 0,26$) (67). NAC öncesi klinik olarak nod negatif ve nod pozitif hastaları içeren Fransız prospektif çok merkezli çalışmasında (GANEA çalışması), tanımlama oranları sırasıyla %94,6 ve %81,5 ve yanlış negatiflik oranı (FNR) sırasıyla %9,4 ve %15 olarak bildirilmiştir (68). SENTINA çalışması, NAC'den önce SLNB'si olan hastalarda %99,1 ve NAC'den sonra klinik olarak nod negatif meme kanseri olan hastalarda %80,1'lik bir tanımlama oranı ve %14,2'lik bir FNR gösterdi (58). Bu büyük ölçekli çalışmalarda her hastaya ALND diseksiyonu yapıldığından FNR hesaplanabilmiştir. Biz çalışmamızda SLNB(-) olan hastalara ALND yapmadığımız için FNR hesaplaması yapamadık.

SLN tanımlama oranı ikili yöntem grubunda %83.2, üçlü yöntem grubunda %96.4 idi ve üçlü yöntem grubunda anlamlı olarak daha yüksekti. İkili yöntem grubundaki tanımlama oranımız literatüre göre nispeten düşük olmakla beraber bunun nedenleri arasında cerrahi ekibin ve nükleer tıp ekibinin deneyimi, ekipler arası uygulama farklılıkları ve çalışma grubundaki hasta sayısının az olması sayılabilir.

Çalışmamızda her iki grup arasında 2 ve üzeri SLN tespit edilmesi açısından anlamlı fark bulunamadı. Gruplar arası yöntemler tek tek incelendiğinde ise ICG'nin başarı oranını diğer yöntemlere göre daha başarılı bulundu. Üçlü yöntemde toplam 2 hastada, ikili yöntemde ise toplam 8 hastada SLN hiçbir yöntemle tanımlanamadı. Bu hasta grubunu incelediğimizde PCR yanıtı veren, yaşlı ve obez hastalar olduğunu saptadık.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardı. İlk olarak sayılabilecekler arasında çalışma grubunun az sayıda hastada oluşması, takip süresinin kısa olması sayılabilir. Üçlü yöntemde literatürle uyumlu olarak %96,4 SLN tanımlansa da dual yöntemde bu oran düşüktü bunun hala standart yöntem olarak uygulandığı düşünülürse bu oranı yükseltmek gerekmektedir. Ayrıca bu çalışmada NAC öncesi tüm hastalara aksiller LN biyopsisi yapamadık ve bir grup hastada sonografi, PET-CT ve meme MRG ile klinik LN metastazını değerlendirdik, patolojik olarak her şüpheli lenf nodunda metastazı biyopsi ile kanıtlayamadık. Ayrıca ALND SLN sonuçlarına göre belirlendiği için SLN'lerin FNR'sini hesaplamadık. Çalışmaya katılan hastalarda postoperatif takiplerde nüks ya da metastaz saptanan hastamız olmadı ancak takip süresinin az olması nedeni ile OFS ve DFS değerlendirmesi çalışma dışı bırakıldı. Ancak bu çalışmanın ilerideki 5 yıllık takip sonuçlarına göre bu sonuçları açıklamayı planlamaktayız.

6. SONUÇ

Sonuç olarak bu çalışma, meme kanseri hastalarında NAC aldıktan sonra dual yönteme ICG kullanılan üçlü yöntemin standart önerilen dual yöntem ile karşılaştırılabilir olduğunu göstermiştir. SLN tanımlama oranlarında dual yönteme ICG ek olarak kullanılmasının başarı oranlarını yükselttiğini saptadık. Ayrıca ICG'nin tek başına da SLN saptanmasında güvenilir bir ajan olduğunu tespit ettik.

Çalışma grubundaki hiçbir hastada ICG'ye bağlı alerjik reaksiyon ya da herhangi bir yan etki görülmedi. Öğrenme eğrisinin düşük olması, hasta başında operasyon hemen öncesinde hızlı ve kolay uygulanabilir olması ise diğer avantajlarıdır.

NAK sonrası hastalarda en az dual yöntemin uygulanmasının artık standart olduğu günümüzde, nükleer tıp biriminin her sağlık kuruluşunda olmaması, olsa dahi tecrübeli lenfosintigrafi yapan ekip sayısının az olması, hastanın operasyon öncesi uzun süren işaretleme ile vakit kaybı, radyasyon maruziyeti ve maliyet gibi diğer etkenlerde düşünüldüğünde ICG'nin yapılacak daha geniş çaplı çalışmalar ile daha sık kullanılmaya başlanacağını düşünmekteyiz.

7. KAYNAKÇA

1. NIH Consensus Conference. Treatment of early breast cancer. *JAMA* 1991; 265: 391– 5.
2. Lazovich D, Solomon CC, Thomas DB, Moe RE, White E. Breast conservation therapy in the United States following the 1990 National Institutes of Health Consensus Development Conference on the treatment of patients with early stage invasive breast carcinoma. *Cancer* 1999 Aug 15;86(4):628-37.
3. Rubens RD, Sexton S, Tong D, Winter PJ, Knight RK, Hayward JL. Combined chemotherapy and radiotherapy for locally advanced breast cancer. *Eur J Cancer*. 1980; 16:351–356.
4. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet Oncol*. 2018 Jan; 19(1): 27–39.
5. Van der Hage JA, van de Velde CJ, Julien JP, Tubiana-Hulin M, Vandervelden C, Duchateau L. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. *J Clin Oncol*. 2001 Nov 15;19(22):4224-37.
6. Gianni L, Baselga J, Eiermann W, Porta VG, Semiglazov V, Lluch A, Zambetti M, Sabadell D, Raab G, Cussac AL, Bozhok A, Martinez-Agulló A, Greco M, Byakhov M, Lopez JJ, Mansutti M, Valagussa P, Bonadonna G. Phase III trial evaluating the addition of paclitaxel to doxorubicin followed by cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil, as adjuvant or primary systemic therapy: European Cooperative Trial in Operable Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2009 May 20;27(15):2474-81.
7. Montemurro F, Nuzzolese I, Ponzzone R. Neoadjuvant or adjuvant chemotherapy in early breast cancer? *Expert Opin Pharmacother*. 2020 Jun;21(9):1071-1082.
8. Wong SM, Almana N, Choi J, Hu J, Gagnon H, Natsuhara K, Shen AH, DeSantis S, Dominici L, Golshan M, Weiss A, Bellon J, Mittendorf EA, King TA. Prognostic Significance of Residual Axillary Nodal Micrometastases and Isolated Tumor Cells After Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2019 Oct;26(11):3502-3509.
9. Magnoni F, Galimberti V, Corso G, Intra M, Sacchini V, Veronesi P. Axillary surgery in breast cancer: An updated historical perspective. *Semin Oncol*. 2020 Dec;47(6):341-352. doi: 10.1053/j.seminoncol.2020.09.001. Epub 2020 Oct 23. PMID: 33131896.
10. Moore, *Anatomy*. Fifth Edition ed. 2010;105-109.
11. Donegan W. Common Benign Conditions of the Breast In: Donegan WL, Spratt JS *Cancer of the Breast* WB Saunders Company 1995;88-9.
12. In Haagensen CD, E. W. S. P, *Anatomy Of The Mammary Glands. Diseases Of The Breast Philadelphia, (. 3rd Ed.): P. 1-46.*
13. Ellis, H., Colborn, G. L., & Skandalakis, J. E. (1993). Surgical Embryology and Anatomy of the Breast and its Related Anatomic Structures. *Surgical Clinics of North America*, 73(4), 611–632. doi:10.1016/s0039-6109(16)46077-9.

14. Batson OV. The role of the vertebral veins in metastatic process of the breast cancer. *Ann Int Med.*1942;2:16-38.
15. Romrell, L. J. And Bland K. I., *Anatomy Of The Breast, Axilla, Chest Wall And Related Metastatic Sites. The Breast: A Comprehensive Management Of Benign And Malignant Diseases*, 1998: P. 22.
16. Güllüoğlu, M. And A. İplikci, *Meme Anatomisi. Topuz E, Aydın A*, 2005. 1: P. 1-12.
17. Ung, O, Tan, M Chua, B, Barraclough, B. Complete axillary dissection: a technique that stil has relevance in contemporary managment of breast cancer. *ANZ J Surg.* 2006; 76:518-521.
18. Haagensen CD. *Physicians role in detection and diagnosis of breast disease. Disease of breast.* 3rd edition. Philedelphia, London. W.B.Saunders: 1986; 516-76.
19. Angela N. Giaquinto MSPH, Hyuna Sung PhD, Kimberly D. Miller MPH, Joan L. Kramer MD, Lisa A. Newman MD, MPH, Adair Minihan MPH, Ahmedin Jemal DVM, PhD, Rebecca L. Siegel MPH, *Breast Cancer Statistics, 2022, CA Cancer J Clin.* 2022 Nov;72(6):524-541. doi: 10.3322/caac.21754.
20. Rebecca L. Siegel MPH, Kimberly D. Miller MPH, Nikita Sandeep Wagle MBBS, MHA, PhD, Ahmedin Jemal ,PhD, *Cancer Statistics, 2023, CA Cancer J Clin.* 2023 Oct; 73(1):17-48. doi: 10.3322/caac.21763.
21. Karadeniz Çakmak G. *Meme Malign Hastalıkları.*In: Eds. Akça T, Karadeniz Çakmak G, Emre A U. Genel Cerrahi (1st ed) Akademisyen Kitabevi Ankara 2019, ss. 421-438
22. Özmen V. (Editör) *Meme Hastalıkları Kitabı. Meme Hastalıkları Dernekleri Federasyonu (MHDF).* 2012
23. Rızalar S. ve B. Altay. *Meme Kanseri Olan Kadınların Erken Tanı Uygulamaları. Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi*, 2010. 5(14): P. 73-87.
24. Sayek İ. Malya FÜ. *Meme Kanseri.* In: Sayek İ, ed. Genel Cerrahi. Vol 1. 4th ed. Ankara: Güneş Tıp Kitapevi; 2013.
25. Heywang-Köbrunner S, Schreer I, Dershaw D. *Diagnostic Breast Imaging: Mammography, Sonography, Magnetic Resonance Imaging and Interventional Procedures. The Journal Of Medical Radiation Sciences.*2015;62(1):86-87.
26. <https://radiopaedia.org/articles/breast-imaging-reporting-and-data-system-bi-rads?lang=us>.
27. Ozdemir, A., E. Kahraman, And N. Voyvoda, *US Screening In Asymptomatic Women With Mammographically Normal Dense Breasts. Oral Presentation, Chicago RSNA*, 2005.
28. Othman, E., Et Al., *Comparison Of False Positive Rates For Screening Breast Magnetic Resonance Imaging (MRI) In High Risk Women Performed On Stacked Versus Alternating Schedules.* Springerplus, 2015. 4(1): P. 1.
29. Rudat, V., Et Al., *MRI And Ultrasonography For Assessing Multifocal Disease And Tumor Size In Breast Cancer: Comparison With Histopathological Results. The Gulf Journal Of Oncology*, 2015. 1(17): P. 65-72.
30. Nalini, R., Et Al., *Usefulness Of Serum Ca 15. 3 And Histopathological Prognostic Indices In Breast Cancer. Indian Journal Of Clinical Biochemistry*, 2005. 20(1): P. 165-168.
31. *MHDF Meme Hastalıkları Kitabı; Copyright © 2012, ISBN: 978-975-277-402-5*

32. Buckley E, Sullivan T, Farshid G, Hiller J, Roder D. Risk profile of breast cancer following atypical hyperplasia detected through organized screening. *Breast*, 2015; 24(3):208- 12.
33. Orrantia-Borunda E, Anchondo-Nuñez P, Acuña-Aguilar LE, et al. Subtypes of Breast Cancer. In: Mayrovitz HN, editor. *Breast Cancer* [Internet]. Brisbane (AU): Exon Publications; 2022 Aug 6. Chapter 3. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK583808/> doi: 10.36255/exon-publications-breast-cancer-subtypes
34. Zhu H, Doğan BE. American Joint Committee on Cancers Staging System for Breast Cancer, Eighth Edition: Summary for Clinicians. *Eur J Breast Health*. 2021 Jun 24;17(3):234-238. doi: 10.4274/ejbh.galenos.2021.2021-4-3. PMID: 34263150; PMCID: PMC8246053.
35. Riedel F, Hennigs A, Hug S, Schaeffgen B, Sohn C, Schuetz F, Golatta M, Heil J. Is Mastectomy Oncologically Safer than Breast-Conserving Treatment in Early Breast Cancer? *Breast Care (Basel)*. 2017 Dec;12(6):385-390. doi: 10.1159/000485737. Epub 2017 Dec 12. PMID: 29456470; PMCID: PMC5803719.
36. Patey, D. Dand W. Dyson, The Prognosis of Carcinoma of the breast in relation to the Type of Operation Performed. *British Journal of Cancer*, 1948 2(1): p.7
37. Galimberti V, Vicini E, Corso G, Morigi C, Fontana S, Sacchini V, Veronesi P. Nipple-sparing and skin-sparing mastectomy: Review of aims, oncological safety and contraindications. *Breast*. 2017 Aug;34 Suppl 1(Suppl 1): S82-S84. doi: 10.1016/j.breast.2017.06.034. Epub 2017 Jun 30. PMID: 28673535; PMCID: PMC5837802.
38. M A Beek and others, Two decades of axillary management in breast cancer, *British Journal of Surgery*, Volume 102, Issue 13, December 2015, Pages 1658–1664, <https://doi.org/10.1002/bjs.9955>
39. Albo D, Wayne JD, Hunt KK *et al*. Anaphylactic reactions to isosulfan blue dye during sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Am. J. Surg.* 182(4), 393–398 (2001).
40. Mullan MH, Deacock SJ, Quiney NF, Kissin MW. Anaphylaxis to Patent Blue dye during sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Eur. J. Surg. Oncol.* 27(2), 218–219 (2001).
41. A. Efficacy of methylene blue dye in localization of sentinel lymph node in breast cancer patients. *Breast J.* 10(5), 388–391 (2004).
42. Giuliano, Armando E. M.D.; Kirgan, Daniel M. M.D.; Guenther, J. Michael M.D.; Morton, Donald L. M.D. Lymphatic Mapping and Sentinel Lymphadenectomy for Breast Cancer. *Annals of Surgery* 220(3): p 391-401, September 1994.
43. M Ahmed and others, Meta-analysis of superficial *versus* deep injection of radioactive tracer and blue dye for lymphatic mapping and detection of sentinel lymph nodes in breast cancer, *British Journal of Surgery*, Volume 102, Issue 3, February 2015, Pages 169–181, <https://doi.org/10.1002/bjs.9673>
44. Goyal A, Newcombe RG, Mansel RE; Axillary Lymphatic Mapping Against Nodal Axillary Clearance (ALMANAC) Trialists Group. Clinical relevance of multiple sentinel nodes in patients with breast cancer. *Br J Surg* 2005; 92:438–42
45. Goyal A, Newcombe RG, Chhabra A, Mansel RE; ALMANAC Trialists Group. Factors affecting failed localisation and false- negative rates of sentinel node biopsy in breast cancer—results of the ALMANAC validation phase. *Breast Cancer Res Treat.* 2006 Sep;99(2):203-8. Epub 2006 Mar 16.

46. Schrenk P, Rehberger W, Shamiyeh A, Wayand W. Sentinel node biopsy for breast cancer: does the number of sentinel nodes removed have an impact on the accuracy of finding a positive node? *J Surg Oncol*. 2002 Jul;80(3):130-6.
47. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
48. van Hellemond IEG, Geurts SME, Tjan-Heijnen VCG. Current Status of Extended Adjuvant Endocrine Therapy in Early Stage Breast Cancer. *Curr Treat Options Oncol*. 2018; 19(5).
49. Yip CH, Rhodes A. Estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *Future Oncol* 2014; 10(14):2293-301.
50. Von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol* 2012; 30:1796-1804.
51. Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2014; 384:164-172.
52. Hicks M, Macrae ER, Abdel-Rasoul M, et al. Neoadjuvant dual HER2-targeted therapy with lapatinib and trastuzumab improves pathologic complete response in patients with early stage HER2-positive breast cancer: a meta-analysis of randomized prospective clinical trials. *Oncologist*. 2015; 20:337-43.
53. Rutgers, Emiel J., et al. "Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer patients: Final analysis of the EORTC AMAROS trial (10981/22023)." (2013): LBA1001-LBA1001
54. Caudle, Abigail S., et al. "American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Z0011: impact on surgeon practice patterns." *Annals of surgical oncology* 19 (2012): 3144-3151.
55. Boughey JC, Ballman KV, Le-Petross HT, et al. 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*. 2016; 263:802-7.
56. Cabioğlu, Neslihan, et al. "Favorable outcome with sentinel lymph node biopsy alone after neoadjuvant chemotherapy in clinically node positive breast cancer at diagnosis: Turkish Multicentric NEOSENTI-TURK MF-18-02-study." *European Journal of Surgical Oncology* 47.10 (2021): 2506-2514
57. Boughey, Judy C., et al. "Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial." *Jama* 310.14 (2013): 1455-1461.
58. Schwentner, Lukas, et al. "Using ultrasound and palpation for predicting axillary lymph node status following neoadjuvant chemotherapy—results from the multi-center SENTINA trial." *The Breast* 31 (2017): 202-207
59. Boileau, Jean-Francois, et al. "Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positive breast cancer: the SN FNAC study." *J Clin Oncol* 33.3 (2015): 258-264.

60. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol*. 1993; 2:335–9; discussion 340.
61. Borgstein PJ, Pijpers R, Comans EF, van Diest PJ, Boom RP, Meijer S. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: guidelines and pitfalls of lymphoscintigraphy and gamma probe detection. *J Am Coll Surg*. 1998; 186:275–83.
62. Giuliano AE. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in breast cancer. *JAMA*. 1997; 277:791–2.
63. Jung SY, Kim SK, Kim SW, et al. Comparison of sentinel lymph node biopsy guided by the multimodal method of indocyanine green fluorescence, radioisotope, and blue dye versus the radioisotope method in breast cancer: a randomized controlled trial. *Ann Surg Oncol*. 2014; 21:1254–9.
64. Ahmed M, Purushotham AD, Douek M. Novel techniques for sentinel lymph node biopsy in breast cancer: a systematic review. *Lancet Oncol*. 2014;15: e351–62.
65. Tsuyuki S, Yamaguchi A, Kawata Y, Kawaguchi K. Assessing the effects of neoadjuvant chemotherapy on lymphatic pathways to sentinel lymph nodes in cases of breast cancer: usefulness of the indocyanine green-fluorescence method. *Breast*. 2015; 24:298–301.
66. Stoffels I, Dissemond J, Poppel T, Schadendorf D, Klode J. Intraoperative fluorescence imaging for sentinel lymph node detection: prospective clinical trial to compare the usefulness of indocyanine green vs technetium Tc 99 m for identification of sentinel lymph nodes. *JAMA Surg*. 2015; 150:617–23.
67. Jung, So-Youn, et al. "The sentinel lymph node biopsy using indocyanine green fluorescence plus radioisotope method compared with the radioisotope-only method for breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy: a prospective, randomized, open-label, single-center phase 2 trial." *Annals of Surgical Oncology* 26 (2019): 2409-2416
68. Classe JM, Bordes V, Campion L, et al. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for advanced breast cancer: results of Ganglion Sentinelle et Chimiotherapie Neoadjuvante, a French prospective multicentric study. *J Clin Oncol*. 2009; 27:726–32.