



T.C MUĞLA SITKI KOÇMAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

MEME KANSERİ OLGULARINDA AKSİLLER LENF NODU
DURUMUNUN MAMOGRAFİ, USG VE MRG İLE DEĞERLENDİRİLMESİ, BU
SONUÇLARIN, İNTRAOPERATİF SLNB VE POSTOPERATİF PATOLOJİ
SONUÇLARI İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Faruk TÜRKEŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

GENEL CERRAHİ AD BAŞKANI

Prof. Dr. Okay NAZLI

TEZ DANIŞMANI

Doç.Dr. Funda Dinç

Dr.Öğr.Üyesi Özcan DERE

MUĞLA, 2021



T.C MUĞLA SITKI KOÇMAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

MEME KANSERİ OLGULARINDA AKSİLLER LENF NODU
DURUMUNUN MAMOGRAFİ, USG VE MRG İLE DEĞERLENDİRİLMESİ, BU
SONUÇLARIN, İNTRAOPERATİF SLNB VE POSTOPERATİF PATOLOJİ
SONUÇLARI İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Faruk TÜRKEŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

GENEL CERRAHİ AD BAŞKANI

Prof. Dr. Okay NAZLI

TEZ DANIŞMANI

Doç.Dr. Funda Dinç

Dr.Öğr.Üyesi Özcan DERE

MUĞLA, 2021

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

MUĞLA SITKI KOÇMAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Faruk TÜRKEŞ’e ait ‘’Meme Kanseri Olgularında Aksiller Lenf Nodu Durumunun Mamografi, USG ve MRG İle Değerlendirilmesi, Bu Sonuçların, İntraoperatif SLNB Ve Postoperatif Patoloji Sonuçları İle Karşılaştırılması’’ adlı çalışma jürimiz tarafından Genel Cerrahi Anabilim Dalı’nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

İMZA

Jüri başkanı

Prof. Dr. Okay NAZLI

Üye

Prof. Dr. Murat Kemal ATAHAN

Üye

Dr. Öğr. Üyesi Özcan DERE

ETİK KURUL ONAYI: Bu çalışma için, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurul’unun 28.11.2019 tarih ve 17/III sayılı kararı ile onaylanmıştır.

TEŞEKKÜR

Ülkemizin bağımsızlığını kazandıran ve bugün özgürce yaşamamızı sağlayan önderimiz Mustafa Kemal ATATÜRK ve onun silah arkadaşlarına, 5 yıllık uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, bilimi, disiplini, mesleğimi öğreten, manevi babamız Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof.Dr.Okay NAZLI'ya, hem teorik hem pratik anlamda sınırsız katkılar sağlayan eğitimimde büyük emekleri olan tez danışmanım sayın Dr.Öğr.Üys.Özcan DERE'ye, desteğini sürekli yanımda hissettiğim, her zaman bilgi birikiminden faydalandığım, özverili çalışmasını örnek aldığım sayın Doç.Dr.Funda DİNÇ'e, uzmanlık eğitimim boyunca eğitimim ve mesleki gelişimimde büyük emeği olan, desteğini her zaman hissettiğim, bana her zaman güvenen Doç.Dr.Önder ÖZCAN'a evim Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda görevli uzmanlık eğitimim boyunca büyük katkıları olan ve bugünlere gelmemi sağlayan Prof.Dr.Murat POLAT'a, Doç.Dr.Ilgaz KAYILIOĞLU'na, Dr.Öğr.Üyesi Samet ŞAHİN'e, eğitimim sırasında yanımda olan bilgilerini, tecrübelerini esirgemeyen ve bu çalışmanın gerçekleşmesinde büyük katkıları olan Doç.Dr.Murat URKAN'a, Uzm.Dr.Gündüz MEMİŞ'e, Uzm.Dr.Cem DÖNMEZ'e, Uzm.Dr.Naki BULUT'a, Uzm.Dr.Hasan ALTUNKILIÇ'a, Uzm.Dr.Asım ONUR'a, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum desteğini hiçbir zaman esirgemeyen en başta Arş.Gör.Dr.Can FİLİZLİOĞLU olmak üzere, Arş.Gör.Dr. Sercan SUBAŞI, Arş.Gör.Dr. Mustafa Aykut DADAŞOĞLU, Arş.Gör.Dr. Elvin TANRIVERDİ ve Arş.Gör.Dr.Harun ÖLMEZ kardeşlerime ve servisimizin değerli hemşirelerine ve personel arkadaşlarıma teşekkür ederim. Doktorluk mesleğini seçmemin tek sebebi babam Faik TÜRKEŞ'e, maddi ve manevi destekleri ile bugünlere gelmemi sağlayan kayınvalidem Sıdika AKSOY ve kayınpederim Sırrı AKSOY'a, çizimi ile tezime renk katan sevgili oğlum Arda TÜRKEŞ'e ve benim bugünlere gelmemi sağlayan en büyük güç sevgili eşim Burcu Aksoy TÜRKEŞ'e teşekkür ederim.

Dr. Faruk TÜRKEŞ

ÖZET

Türkeş,F. ‘‘Meme Kanseri Olgularında Aksiller Lenf Nodu Durumunun Mamografi, USG ve MRG İle Değerlendirilmesi, Bu Sonuçların, İntraoperatif SLNB Ve Postoperatif Patoloji Sonuçları İle Karşılaştırılması’’ Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Tıp Fakültesi Muğla, 2021.

Kadınlarda sık görülen malignitelerden biri meme kanseridir. Bu hastalarda aksillanın değerlendirilmesi hastalığın prognozu, cerrahi tedavi planı ve adjuvan tedavi açısından önemli yer tutmaktadır. Aksillanın preoperatif radyolojik evrelendirilmesinde mamografi, USG ve MRG kullanılabilir. Patolojik evrelendirme açısından SLNB ve ALND yapılır. SLNB yapılan hastalarda yanlış negatiflik oranı %0-29 arasında olabilmektedir bu nedenle SLNB'deki en önemli durum yanlış negatiflik oranlarıdır. Çalışmamızın amacı aksillanın değerlendirilmesinde SLNB yerine kullanılabilecek invaziv olmayan görüntüleme yöntemlerinin başarısını tartışmaktır. Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniğinde Ocak 2019 ve Haziran 2021 tarihleri arasında meme kanseri tanısı alan ve ameliyat edilecek olan hasta verileri prospektif olarak incelendi. Aksillanın mamografi, USG ve MRG ile değerlendirme sonuçları intraoperatif SLNB ve postoperatif patoloji sonuçları ile karşılaştırıldı. Bu inceleme sırasında hastaların yaş, taraf, memede lokalizasyon, multifokalite ve multisentrisite, lezyonların BIRADS sınıflaması (ACR), tümör boyutu, histolojik tipi, grade, ER,PR,HER2 ve Ki67 mitoz indeksi, biyolojik tip, aksiller lenf nodlarının radyolojik durumu, lenf nodu korteks kalınlığı ve MRG'de lenf nodu ve tümörün ADC değerleri, T ve N evrelendirmesi (AJCC-8), SLNB ve ALND sonuçları, lenfovasküler ve perinöral invazyon durumları değerlendirildi. Çalışmaya 101 hasta (Üç hasta bilateral, toplam 104 meme değerlendirildi) dahil edildi. Çalışmamızda ölçüm yapılan metastatik lenf nodlarının ortalama ADC değerleri $0.820 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ olup benign olanların ise $0.850 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ olarak bulundu. Lenf nodu ortalama ADC değeri için cut-off $0.820 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ olarak seçildiğinde sensitivitesi %62 ve spesifitesi %50 olarak bulundu. Tümör ADC değeri için cut-off değeri 0.935 olarak tespit edildiğinde sensitivite %75 , spesifite %73, AUC değeri 0.784 ($p= 0.017$), tümör ADC değeri / lenf nodu ADC değeri oranı için cut-off değeri 1.118 olarak belirlendiğinde ise sensitivite %75, spesifite %73, AUC değeri 0.736 ($p=0.047$)

tespit ettik. Çalışmamızda lenf nodu metastazını saptamada korteks kalınlığı daha yüksek sensitivite ve spesifiteye sahipti. USG’de eşik (Cut-off) değeri, USG lenf nodu korteks kalınlığı için 4.75 mm belirlediğimizde sensitivite %82, spesifite %60 ve AUC değeri 0.855 ($p=0.015$), MRG’de eşik (Cutoff) değeri MRG korteks kalınlığı için 5.45 tespit edildiğinde sensitivite %90, spesifite %80 ve AUC değeri 0.827 ($p=0.025$) olarak bulundu. Aksiller lenf nodu metastazını tespit etmede tümör ADC değeri, tümör ADC değeri /lenf nodu ortalama ADC değeri oranı ve lenf nodu ADC değerini beraber kullanılması daha faydalıdır. Korteks kalınlığı lenf nodu metastazını tespit etmede ADC değerine göre daha başarılıdır. MRG’nin metastatik lenf nodunu tespit etmede diğer görüntüleme yöntemlerine göre sensitivite ve spesifitesi daha yüksektir. Aksiller metastazı tespit etmede SLNB’nin yerini alabilecek görüntüleme yöntemi günümüz şartlarında mevcut değildir.

Anahtar Kelimeler; Meme Kanseri, Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi, Apperent Diffusion Coefficient (ADC)

ABSTRACT

Turkes,F. “Evaluation of Axillary Lymph Node Status with Mammography, USG and MRI in Breast Cancer Cases, Comparison of These Results with Intraoperative SLNB and Postoperative Pathology Results” Muğla Sıtkı Koçman University, Faculty of Medicine Muğla, 2021

One of the most common malignancies in women is breast cancer. Evaluation of the axilla in these patients has a substantial place in terms of prognosis of the disease, surgical treatment plan and adjuvant treatment. Mammography, USG and MRI can be used for preoperative radiological staging of the axilla. SLNB and ALND are performed for the purpose of pathological staging. False negativity rate can be between 0-29% in patients who underwent SLNB, so the most important situation in SLNB is false negativity rates. The aim of our study is to discuss the success of non-invasive imaging methods that can be used instead of SLNB in the evaluation of the axilla. The data of patients who underwent breast cancer surgery between January 2019 and June 2021 in Muğla Sıtkı Koçman University Training and Research Hospital General Surgery Department were prospectively analyzed. Evaluation results of axilla with mammography, USG and MRI were compared with intraoperative SLNB and postoperative pathology results. During this study, patients' age, side, breast localization, multifocality and multicentricity, BIRADS classification of lesions (ACR), tumor size, histological type, grade, ER, PR, HER2 and Ki67 mitosis index, biological type, radiological status of axillary lymph nodes, lymph node cortex thickness and ADC values of lymph node and tumor on MRI, T and N staging (AJCC-8), SLNB and ALND results, lymphovascular and perineural invasion status were evaluated. 101 patients (Three patients were bilateral, a total of 104 breasts were evaluated) were included in the study. In our study, the mean ADC values of the metastatic lymph nodes measured were $0.820 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, and $0.850 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ as benign lymph nodes. When the cut-off was assigned as $0.820 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ for the mean ADC value of the lymph node, the sensitivity was found to be 62% and the specificity as 50%. If the cut-off value for the tumor ADC value is determined as 0.935, the sensitivity is 75%, the specificity is 73%, the AUC value is 0.784 ($p= 0.017$), and if the cut-off value for the tumor ADC value / lymph node ADC value ratio is determined as 1.118, the sensitivity is 75%, specificity 73%,

AUC value of 0.736 ($p=0.047$). In our study, cortex thickness has higher sensitivity and specificity in detecting lymph node metastasis. When we determine the cut-off value on USG and 4.75 mm for the lymph node cortex thickness on USG, the sensitivity was 82%, the specificity was 60%, and the AUC value was 0.855 ($p=0.015$). When the Cutoff value for cortex thickness was determined as 5.45 in MRI, the sensitivity was 90%, the specificity was 80%, and the AUC value was 0.827 ($p=0.025$). It is more powerful to utilize tumor ADC value, tumor ADC value / lymph node mean ADC value ratio and lymph node ADC value together in detecting axillary lymph node metastasis. Cortex thickness is more successful in detecting lymph node metastasis than ADC value. The sensitivity and specificity of MRI is higher than other imaging methods in detecting metastatic lymph node. Ultimately the studies are promising, currently there is no imaging method that can replace SLNB in detecting axillary metastases.

Key Words: Breast Cancer, Sentinel Lymph Node Biopsy, Apperent Diffusion Coefficient (ADC)

İÇİNDEKİLER

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xii
GİRİŞ ve AMAÇ	1
1.GENEL BİLGİLER	3
1.1. Tarihçe.....	3
1.2. Memenin Embriyolojik Gelişimi.....	5
1.3. Memenin Anatomisi	5
1.3.1. Memenin Damarları	7
1.3.2. Memenin İnnervasyonu	8
1.4. Aksilla Anatomisi.....	9
1.5. Memenin Lenfatik Sistemi	10
1.5.1. Lenfatik Sistemin Görevi	10
1.5.2. Lenf Sisteminin Yapısı	10
1.5.3. Memenin Lenfatik Drenajı	10
1.6. Sentinel Lenf Nodu	15
1.6.1. SLNB Tarihçesi	16
1.6.2. Sentinel Lenf Nodu Biopsisi	17
1.6.3. SLNB Tekniği	19
1.7. Meme ve Aksillanın Görüntüleme Teknikleri.....	21
1.7.1. Mamografi	21
1.7.2. USG (Ultrasonografi)	24
1.7.3. MRG (Manyetik Rezonans Görüntüleme)	26
1.8. Meme Kanseri	29
1.8.1. Epidemiyoloji	29
1.8.2. Meme Kanseri Klasifikasyonu	30
1.8.3. Meme Kanserinde Risk Faktörleri	31

1.8.4.İmmünohistokimyasal Sınıflama.....	32
GEREÇ VE YÖNTEM	36
İSTATİSTİKSEL ANALİZ	39
BULGULAR.....	40
TARTIŞMA	52
SONUÇ VE ÖNERİLER	60
KAYNAKLAR	61



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACR:	American College of Radiologists
ALND:	Aksiller lenf nodu diseksiyon
BI-RADS:	Breast Imaging Reporting and Data System
ADC:	Apparent Diffusion Coefficient
DCIS:	İn situ duktal karsinom
ER:	Östrojen reseptörü
HER2:	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
mm:	Milimetre
MRG:	Manyetik rezonans görüntüleme
n:	Hasta sayısı
PR:	Progesteron reseptörü
SLNB:	Sentinel lenf nodu biyopsisi
USG:	Ultrasonografi

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. TNM sınıflaması primer tümör p(T)	33
Tablo 2. TNM sınıflaması bölgesel lenf nodları p(N).....	34
Tablo 3. TNM sınıflaması uzak metastaz p(M).....	34
Tablo 4. TNM sınıflamasına göre evre grupları.....	35
Tablo 5. Çalışmaya ilişkin çeşitli tanımlayıcı istatistikler.....	42
Tablo 6. Çalışmaya ilişkin çeşitli tanımlayıcı istatistikler.....	43
Tablo 7. Değişkenler arası korelasyon.....	44
Tablo 8. Patoloji ile USG, Mamografi, MRG ve USG&MRG sonuçlarının benzerlikleri.....	45
Tablo 9. Patoloji ile USG, MMG, MRG ve USG&MRG sonuçlarının güvenirlik düzeyleri.....	45
Tablo 10. Patoloji sonucu tespit edilen hastalık durumunun ADC değerleri ile tespit gücü, duyarlılık, özgüllük, eşik ve kritik değerleri.....	46
Tablo 11. N Patoloji alt gruplarının ADC değerleri üzerine etkisi.....	47
Tablo 12. N Patoloji alt gruplarının korteks kalınlığı üzerine etkisi.....	48
Tablo 13. Patoloji sonucu tespit edilen hastalık durumunun MRG ve USG korteks kalınlığı ile tespit gücü, duyarlılık, özgüllük, eşik ve kritik değerleri.....	48
Tablo 14. N Evresi ile Patoloji, USG ve MRG Tümör Boyutu ilişkileri.....	49
Tablo 15. N Evresi alt gruplarının patoloji tümör boyutu üzerindeki etkileri.....	50
Tablo 16. Tümör subgruplarının çeşitli değişkenler üzerindeki etkileri.....	50
Tablo 17. T evrelerinin MRG ve USG tümör boyutu ile tespit gücü, duyarlılık, özgüllük, eşik ve kritik değerleri.....	51

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Memenin arterleri.....	8
Şekil 2. Memenin lenfatik drenajı.....	14
Şekil 3. ROC eğrisi – Tüm ADC değerleri için.....	47
Şekil 4. ROC eğrisi – USG & MRG Lenf Nodu Korteks Kalınlığı.....	49
Şekil 5. ROC eğrisi – USG & MRG Tümör Boyutu – T evresi.....	51



GİRİŞ ve AMAÇ

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen ve mortalitesi en yüksek malignitedir (1). Tarama programları ile bu hastalar erken evrede tanı alabilmekte ve yapılan başarılı cerrahi sonucunda olumlu sonuçlar elde edilmektedir. Meme kanserinde prognozu belirleyen en önemli faktörlerden biri aksiller lenf nodlarına metastazdır. Aksillanın değerlendirilmesi prognostik bir faktör olmakla birlikte cerrahi ve adjuvant tedavi için belirleyicidir. Aksillanın preoperatif değerlendirilmesinde radyolojik görüntüleme olarak mamografi, ultrasonografi ve manyetik rezonans görüntüleme gibi tekniklerden faydalanılır. Patolojik evrelendirmede ise SLNB ve ALND kullanılır. ALND'nin morbiditesi göz önünde bulundurulduğunda SLNB patolojik evrelendirmede önem kazanmaktadır. ALND sonrası hastalarda lenfödem, nöropatik problemler, ağrı, his kaybı, kol ve omuz hareketlerinde fonksiyonel bozukluklar, brakial pleksus hasarı gibi istenmeyen komplikasyonlar gelişebilmektedir. SLNB'nin yanlış negatiflik oranları %0-29 arasında değişkenlik gösterir. Aksillanın evrelemesi prognoz ve tedavide önemli bir parametre olduğundan bu yanlış negatiflik önem arz etmektedir. Bunun yanı sıra invaziv bir yöntem olan SLNB yerine noninvaziv görüntüleme yöntemleri ile aksillanın preoperatif başarılı şekilde değerlendirilmesinin maliyet ve operasyon süresinde azalma gibi kazanımları olacaktır. Aksiller lenf nodlarının ultrasonografik değerlendirilmesinde patolojik ve patolojik olmayan lenf nodlarının ortalama çap farkı arasında anlamlı fark bulunamamasına karşılık, malign lenf nodların longitudinal/transvers çap oranının düşük olduğu ve yağlı hilusun kaybolduğu tespit edilmiştir. Yine meme MRG'da lenf nodu korteks kalınlığı ve ADC oranlarının malign lenf nodlarının tespitinde kullanılabildiği önceki çalışmalarda bildirilmiştir. Ancak bu yöntemler lenf nodunun tamamının veya büyük bir kısmının tutulduğu metastatik yayılımlarda kolaylıkla tanı koyabilirken metastatik yayılımın daha sınırlı olduğu durumlarda ve mikrometastazların saptanmasında SLNB halen en duyarlı yöntem olarak bildirilmektedir (2). Sentinel lenf nodunun ve mikrometastaz düzeyindeki nodal yayılımların radyolojik olarak saptanarak cerrahiye yol gösterebilecek yöntemler geliştirilmesi sentinel lenf nodu biyopsisi gerekliliğini ve cerrahi süresini kısaltmak açısından büyük önem arz etmektedir.

Biz bu çalışmamızda kliniğimizde opere edilecek olan meme kanseri tanılı hastaların preoperatif mamografi, USG ve MRG aksiller değerlendirme sonuçlarını intraoperatif SLNB ve postoperatif aksiller patoloji sonuçları ile karşılaştırdık.



1. GENEL BİLGİLER

1.1. Tarihçe

Hekimler meme kanseri ile tarihler boyunca ilgilenmiştir. Meme kanserinden ilk bahseden belge MÖ (3000-2500) yıllarına ait ‘‘Edwin Smith Cerrahi Papirüsü’dür’’ (3). Bu belgelerden Mısır’da hekimlerin meme tümörlerini cerrahi olarak tedavi etmeye çalıştıklarını anlıyoruz. Fakat eski çağlarda meme kanseri tedavisinde çok farklı fikirler vardı. Hipokrat ve Galen meme kanserinin sistemik bir hastalık olduğunu düşünüyorlardı (4). Hipokrat primer tümörün çıkarılmasının hastayı erken öldürdüğünü söylemiştir (5). Celsus’ta ‘‘De Medicina’da’’ erken meme kanserleri, haricindeki diğer tümörlerin cerrahi olarak çıkarılamayacağını belirtmiştir. Galen’e göre meme kanserine siyah safra yol açmaktadır. Kadınlar adet görerek bu siyah safrayı vücuttan uzaklaştırmakta, bu nedenle meme kanseri postmenapozal kadınlarda daha sık görülmektedir. Galen klinik izlemlerinde meme dokusu içinde meme tümörünü bir yengece benzetmiştir. Galen meme kanserinin tedavisinin cerrahi olduğuna inanmıştır. Tümörün çevresindeki sağlam doku ile beraber bir çember şeklinde çıkarılmasını önermiştir. Ayrıca erken evredeki meme kanserlerini tedavi edebildiklerini fakat ileri evre meme kanserlerinde başarısız olduklarını belirtmiştir. Galenin öğrencilerinden özel diyetler, venöz kan alma, filtre etme gibi sistemik tedaviler de uygulayanlar olmuştur. Bu tedavilerde amaç siyah safrayı vücuttan uzaklaştırmaktır. Galen tarafından tanımlanan humoral teori ve cerrahi tedaviler, tıp bilimini Rönesans dönemine kadar etkilemiştir.

1652 yılında Tulp, yaşlı bir kadın ve bakıcısının aynı anda meme kanseri olduğunu örnek göstererek bulaşıcı olduğu fikrini ortaya atmış, bu tek örnek yeterli kanıt sayılmış ve tıp dışı insanlarda bu düşünce 20.yy’a kadar devam etmiştir.

Anatomi bilgisi açısından gelişmeler sağlanmış fakat meme kanseri ile ilgili yeni teoriler kabul edilmemiştir. Morgagni aksiller diseksiyon ile ilgili ilk denemeleri yapmıştır. 18.yy ve 19.yy’da cerrahlar tarafından daha agresif cerrahi girişimler tariflenmiştir. Fransız Cerrahi Akademisi direktörü Jean Louis Petit (1674-1750) yazılarında meme kanserinin lenf bezlerinden köken aldığını, lenf bezlerinin bulunup çıkarılması, pektoral fasya ve kasın geride hiç bir lifi kalmadan çıkarılmasını, meme dokusunun kesilmemesi gerektiğini söylemiştir.

Aynı dönemde Le Dran Galenin humoral teorisini reddetmiş. Meme kanserinin lokal bir hastalık olduğunu, lenfatiklerle yayıldığını, aksiller diseksiyonun meme cerrahisinin vazgeçilmez bir parçası olduğunu savunmuş ve rutin olarak büyümüş bütün lenf nodlarını çıkarmıştır (6).

19.yy'da patolog Rudolph Virchow meme kanseri üzerinde çalışmalar yapmış ve meme kanserinin epitelyum hücrelerinde geliştiğini ve lenfatikler boyunca yayıldığını ortaya çıkarmıştır. 19. yy'dan 20.yy'a geçerken bilgiler meme kanserinin modern cerrahi tedavisinin temellerini oluşturdu. Virchow meme kanserinin lokal bir hastalık olduğunu ve cerrahi olarak tedavi edileceğini kabul etmiştir.

Amerikalı cerrah William Halsted 19.yüzyılın sonlarında Avrupa'yı gezerken Virchow'un birçok öğrencisiyle çalışmış ve Virchow'un fikirlerinden etkilenmiştir. Halsted Amerika'ya döndükten sonra John Hopkins Hastanesinde çalışmaya başladı. 1894'de Halsted ve Meyer meme kanserinde kendi ameliyat tekniklerini açıklamışlardır. Radikal mastektomiye tanımlayan Halsted ve Meyer tümörlü memeyi altındaki pektoral kaslar ve aynı taraf aksiller lenf nodları ile beraber blok halinde çıkarmışlardır (7). Radikal mastektomide iyi bir rejyonel kontrol sağladıklarından bu cerrahinin en güvenli yöntem olduğu kabul etmişlerdir ve Galenin sistemik teorisinden Virchow'un lokal teorisine geçiş olmuştur. Böylece meme kanserinin lokal hastalık olduğu ve cerrahi olarak tedavi edilmesi gerektiği kabul görmüştür.

1948 de Londra Middlesex Hastanesinden Patey ve Dyson modifiye radikal mastektomiye tanımlamışlardır (8). Teknikleri pektoralis major kasının korunup meme ve aksiller lenf nodlarının çıkarılması işlemi kapsamaktadır. Bu girişim yazarlara göre standart radikal girişim ile aynı sonuçları vermektedir.

Amerika'da 1970'li yıllarda cerrahlar ameliyatlarında modifiye radikal mastektomiye tercih etmeye başlamışlardır. Evre I ve Evre II kanserlerde pektoralis major kası çıkarılmadan da lokal eksizyonel kontrol sağlanmıştır. İleri evre meme kanserlerinde ise modifiye radikal mastektomi ve radikal mastektomiyle de lokal-rejyonel kontrol sağlanamamıştır.

Meme kanseri tedavisindeki bundan sonraki büyük cerrahi gelişme meme koruyucu cerrahi tekniğidir. Asırlar boyunca meme kanseri tedavisi kişisel

deneyimler ve retrospektif çalışmalara göre şekil almıştır. Günümüzde ise tedavi şekilleri prospektif randomize çalışmalara göre şekillenmektedir. Bu çalışmalar erken tanının, adjuvan sistemik tedavinin ve radyoterapinin meme kanserinde mortaliteyi azalttığını göstermiştir.

1.2. Memenin Embriyolojik Gelişimi

Fatal gelişimin 4. haftasında ektoderm kalınlaşır, kalınlaşan ektodermden 5. ve 6. haftada süt çizgileri belirginleşir (9). Diğer memelilerde memeler süt bandı boyunca (aksilladan kasığa doğru) farklanır ve gelişir. İnsanda sadece pektoral kas üzerindeki, III-V Kosta seviyesindeki 4.bez çifti gelişir diğerleri geriler. Eğer regresyon aşamasında bir hata olursa süt çizgileri boyunca aksesuar memeler (polimasti) veya aksesuar meme başları (politeliya) oluşabilir.

İnsanda süt çizgisi üzerindeki mercimek şeklindeki ektodermden oluşan kabartı mezenşim dokusuna gömülür. Bu primer tomurcuktan sekonder tomurcuklar oluşur. Bu sekonder tomurcuklar mezenşim içerisine genişler ve tomurcuklardan epitelyal kordlar gelişir. Cinsiyet hormonların etkisiyle bu tomurcuklardan 7. -8. ay içerisinde duktus laktiferi ve sinus laktiferi oluşur. Süt kanalları deri seviyesinde birleşerek mamariyan çukuru oluşturur. Bu alan doğum esnasında deri seviyesindedir, ergenlikle beraber meme ucunda kabartı oluşur, eğer elevasyon sırasında bir hata oluşursa meme başı içeriye dönük kalır. Bu konjenital malformasyon %4 oranında görülür.

Meme doğum sırasında hem erkeklerde hem de kadınlarda aynıdır. Puberte dönemine kadar gelişmeden kalır. Puberte sonrası meme bezi her iki cinsiyette farklı gelişir. Kadında pubertede over kaynaklı östrojen ve progesterona bağlı olarak meme dokusu genişler (10). Memelerin gelişimi kadınların hamileliğine kadar tamamlanmaz.

1.3. Memenin Anatomisi

Kadınlarda meme gelişimi doğumdan sonra olurken erkeklerde doğumdan sonra meme gelişimi olmaz. Puberte öncesi kadınlarda meme gelişimi yavaştır. Puberteyle beraber kızlarda meme gelişimi hızlanır ve meme tomurcuğu ortaya çıkar. Meme tomurcuğu cerrahlar açısından önemlidir. Aniden beliren bu kitle nedeniyle

aileler kızlarını doktora götürebilir. Bu kitlelere biyopsi yapma konusunda cerrahlar çok dikkatli olmalıdır. Meme tomurcuğuna zarar verilirse meme gelişimi bozulur.

Pubertede meme glandları çevre bağ dokusundaki proliferasyona bağlı olarak hızla gelişir. Meme duktusları ise doğumda vardır. Duktuslarında östrojen ve progesteron etkisiyle pubertede gelişimi hızlanır. Memenin tam fonksiyon kazanması hamilelikte olur. Hamilelikle beraber meme maturasyona uğrar. Hormonal etkiyle duktuslar dallanır, alveoller genişler, stromanın yerini glandüler dokular alır. Doğumla beraber meme glandüler yapıdan zengin stromadan fakir bir hal alır.

Laktasyon bittikten sonra asinüsler atrofiye uğrar ve meme hacmi küçülür. Menopozda bağ dokusu ve asinüsler geriler. Duktal yapı, bağ dokusu azalır, asiner yapılar tamamen kaybolabilir.

Memedede menstrual siklusta hormonal etkiler ile değişiklikler olmaktadır. Menstrual siklus boyunca yaklaşık meme hacminde 30-100 cc'lik değişiklik olmaktadır. Bu nedenle mamografi için en uygun dönem memenin az dens olduğu folliküler fazdır. Meme muayenesinde mensin 11.günü uygundur. Kadınların her ay memelerini muayene etmeleri önerilir.

Meme göğüs ön duvarının ön yan kısmında, süperfisiyal fasyanın içindedir. Meme dışı doğru uzanım gösteren konik biçimdedir. Memenin göğüs ön duvarına tutunduğu taban sirküler ve yaklaşık 10-12 cm çapındadır. Kişiler açısından farklılıklar olabilir. Genç bireylerde gland dokusu daha yoğun ve meme hemisferik yapıdadır. Yaşlılıkta ise gland yapı az ve daha sarkık yapıdadır. Hamilelik ve laktasyonda hormonal etki memenin hacmi ve yoğunluğunu artırır.

Memenin geniş sirküler tabanı göğüs ön duvarında üstte 2.kot, altta 6.kot seviyesinde lateralde orta aksiller çizgi, medialde sternum kenarına yerleşmiştir. Meme başı genellikle 4. ve 5.kot seviyesindedir. Memenin sirküler tabanı pektoralis major, serratus anterior ve eksternal oblik kasların üzerindedir (11). Arkada memeyi alttaki pektoral kas fasyasına sabitleyen ve meme dermisine giren bağ dokusu içerisinde fibröz bantlar vardır. Bu bantlar Cooper ligamanları olarak isimlendirilir.

Kadınların bir çoğunluğunda memenin aksillaya doğru uzanan bir uzantısı vardır. Bu bölüme Spence'in aksiller kuyruğu denir.

Meme başı ve areola epidermisi çevre dokuya göre daha pigmentedir. Puberte sonunda melanin pigmenti artar, meme başı ve aerola daha koyulaşır, öne doğru uzanım gösterir. Hamilelik döneminde meme başı ve aerolada koyulaşma artar. Aerola içinde küçük yükselmelerin kabartıların olduğu apokrin bezler bulunur. Bunlara Montgomery tüberkülleri denir. Bu bezlerden salgılanan salgılar emme sırasında yeni doğanın ağzıyla annesinin memesi arasında hava sızdırmaz bir alan oluşturur ve emme sırasında yeni doğanın fazla hava yutmasını engeller.

Duktuslar boyunca düz kas lifleri meme içerisinde uzanır. Bu düz kas lifleri meme başında sonlanır. Aynı zamanda meme başı duyuşal sinirler yönünden zayıftır. Bu yapı sayesinde emme ile gelişen nörohumoral olaylar tetiklenir ve sütün gelmesi ile sonuçlanır.

Meme 15-25 lobdan oluşur (12). Bu loblar lobüllerden oluşur. Her lobun kendi ductus lactiferisi mevcuttur. Bu ductus lactiferleri meme başı arkasında sinus lactiferiye dönüşür ve her biri ayrı olarak meme başına açılır.

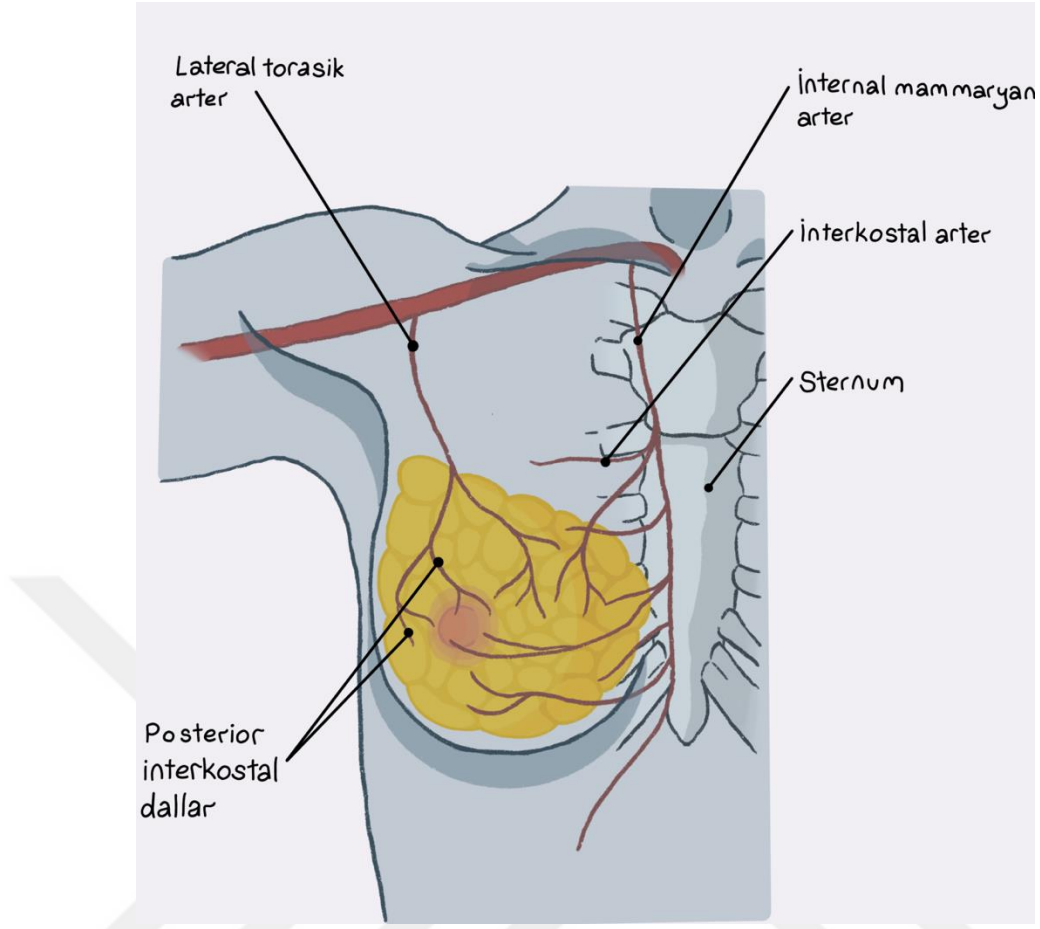
1.3.1. Memenin Damarları

Arterler:

Memenin arteriyel kanlanması çoğunluğu internal mammaryan arter tarafından sağlanır. İnternal mammaryan arter subklavian arterden köken alır. İnternal mammaryan arterden çıkan internal kostal arterin perforan dalları ve internal mammaryan arkdan çıkan perforan dallar memenin medial yarısını besler. Aksiller arterden çıkan lateral torasik arter ve internal kostal arterlerden çıkan dallar memenin lateral bölümünü besler (13).

Venler:

Memenin venöz drenajı arterlerle seyreden venler tarafından yapılır. Bunlar internal torasik ven, internal kostal venler, pektoral venlerdir. İnternal torasik ven brakiosefalik vene, pektoral ven aksiler vene dökülür. Meme kanseri bu venöz yollar aracılığı ile akciğer, kemikler ve santral sinir sistemine metastaz yapar.



Şekil 1 Memenin arterleri (çizen Arda Türkeş)

1.3.2. Memenin İnnervasyonu

3. ve 6. İnterkostal sinirlerin lateral kutanöz dalları memenin duyusunu alır. Supraklaviküler sinirin anterior dalları memenin üst kısmını innerve eder. İnterkostobrakial sinir 2. interkostal sinirin lateral dalıdır. Aksilla cerrahisinde görülür, zarar görmesi halinde kolun üst kısmında duyu kaybı olur.

1.4. Aksilla Anatomisi

Aksilla piramit şeklinde bir boşluktur. Medialde serratus anterior kası ve kotlar, lateralde latissimus dorsi kası, arkada subskapuler kas, ön tarafda pektoralis major, pektoralis minör kası ve subklavius kası, tabanı ise aksiller fasya ve ciltten oluşur. Aksilla pektoralis minör kası tarafından 3 bölüme ayrılır. Pektoralis minör kasının lateralindeki aksilla içeriği level 1, arkasındakiler level 2, medialdekiler level 3 oluşturur. Aksillada klinik önemi olan yapılar mevcuttur. Rotter lenf nodları pektoralis major ve pektoralis minör arasında her ikisinin lateral kenarındaki aralıkta bulunur. Lateral pektoral sinir ve medial pektoral sinir pektoralis major kasının arkasında Rotter lenf nodlarına yakın seyreder. Aksiller diseksiyonda bu sinirler korunmalıdır.

Aksiller boşlukta medialden laterale doğru aksiller venin inferiorunda interkostabrakial sinir bulunur. İkinci interkostal aralıkta interkostabrakial sinirin arkasında torasikus longus siniri bulunur. Torasikus longus siniri toraks duvarı üzerinde superiordan inferiora doğru uzanır ve inferiorda serratus anterior kasına girer. Torasikus longus siniri serratus anterior kasını innerve eder. Torasikus longus sinirinin kesilmesi “kanat skapula” oluşmasına yol açar.

Torakodorsal sinir aksiller boşluktaki başka önemli bir yapıdır. Aksilla apeksinden inferolaterale doğru yol alır. Subskapuler kas üzerinde yol alıp latissimus dorsi kasına yönelir ve latissimus dorsi kasına medial kenardan girer. Torakodorsal sinir latissimus dorsi kasını innerve eder.

Bir diğer önemli yapı aksiller arterin en büyük dalı olan subskapuler arterin dalı olan torakodorsal arterdir. Torakodorsal arter rekonstrüktif cerrahide önemli olan latissimus dorsi kasını besler. Bu nedenle cerrahlar tarafından bu kasın damarları iyi bilinmelidir. Subskapuler arter, aksiller arterden çıktıktan sonra skapuler sirkumfleks arter dalını verdikten sonra torakodorsal arter olarak inferolaterale doğru ilerler. Bu ilerleme sırasında ven ve sinirlerin torakodorsal artere katılması ile nörovasküler pedikül oluşur. Bu pedikül latissimus dorsi kasına lateralden girer.

1.5. Memenin Lenfatik Sistemi

1.5.1. Lenfatik Sistemin Görevleri

Lenfatik sistem interstisyumun drenajı, hematopoez ve patojenlere karşı savunmada görevlidir.

Lenfatik sistem vasküler sistem tarafından reabsorbe edilemeyen protein, kan elemanları, bakterileri reabsorbe eder. Bu nedenle yüksek basınçlı vasküler sistem için lenfatik sistem gereklidir. Lenfatik drenaj bozulursa lenfödem oluşur (14).

1.5.2. Lenf Sisteminin Yapısı

Lenfatik sıvı, interstisyumdan kör sonlanan lenfatik damarlara absorbe olur. Lenfatik tek sıra endotel ve aralıklı bazal kapiller membrandan oluşur. Lenfatik kapillerin çapı 10-50 nm dir. Endoteller arası 10-25nm genişliğindedir. Bu açıklıklar küçük partiküller için kapakçık görevi görerek geçişine imkan verir. Büyük parçalar pinositoz ile absorbe olur (15).

Lenfatik damarlar çevre dokuya kollajen bağlar ile bağlıdır. Bu yapılar damarların kollabe olmasını engeller. Lenf akımı kontraksiyonlar ve dış basınç ile oluşur. Lenfatik peristaltizm longitudinal ve sirküler kasların kasılması ile meydana gelir. Kapiller lenfatik damarlar kapakçık sistemine sahiptir. Bu yapılar lenf akımının tek yönde olmasını sağlar.

Kapiller lenf damarları toplayıcı lenf damarlarını oluşturur. Bunlara efferent lenf damarları olarak lenf nodunda ilk olarak marjinal sinüse buradanda medüller sinüslerin içine boşalır. Medüller sinüsler germinal merkezlerin arasında bulunur. Lenfatik sıvı medüller sinüsten yada lenf nodu plexusundan direk olarak efferent lenf damarına boşalır.

1.5.3. Memenin Lenfatik Drenajı

Meme lenf drenajı genellikle aksiller lenf nodlarıdır. Çok nadir olarak non-aksiller lenf nodları olan mamma interna lenf nodlarına drene olur. Yapılan çalışmalar %80-95 aksiller lenf nodlarına, %20-25 aksilla ve mamma interna lenf nodlarına, %3-5 oranında yalnızca mamma interna lenf nodlarına drene olduğunu

göstermiştir. Meme lenfatik pleksusları areola altında, interlobüler alanda ve laktifer duktusların duvarlarındadır.

Lenfatik drenaj Sappey (subareolar) pleksusundan aksiller lenf nodlarına, mamma interna lenf nodlarına, kontralateral memeye olabilir.

Çalışmalar yüzeysel lenfatiklerin level 1 lenf nodlarına drene olduğunu göstermiştir. Bazıları mamma internaya drene olmaktadır. Küçük memelerde ve zayıf genç bayanlarda büyük memelere oranla mamma internaya drenajın fazla olduğu görülmüş. Aynı şekilde peritümoral enjeksiyonlarda yüzeysel enjeksiyonlara göre mamma internaya drenaj daha fazla görülmüş.

Meme parankim lenfatik anatomisi iki gruba ayrılır.

1-Deri lenfatikleri (yüzeysel lenfatikler)

2-Parankimal lenfatikler (derin lenfatikler)

Deri lenfatiklerinde iki lenf ağı bulunur

Subepitelyal pleksus

Subdermal pleksus

Subepitelyal pleksustaki lenfatik damarlar kapaksızdır. Subdermal pleksustaki damarlar ise kapaklıdır. Bu nedenle subepitelyal pleksustaki akım her yöne iken subdermal pleksustaki akım tek yönlüdür. Subepitelyal pleksusla subdermal pleksus birbirine vertikal bağlantılar ile bağlanır.

Areola altındaki pleksus Sappey pleksusu olarak adlandırılır. Areolanın lenfatik drenajını alır ve diğer lenfatiklerle bağlantılıdır. Laktifer duktusların lenfatikleri ductus myoepitelyal yapısının dışında bağ dokusu içinde bulunur. Laktifer duktuslar derinin vertikal lenfatiklerine benzemektedir. Bu lenfatiklerin valvüllü yapıları nedeniyle akım yüzeyselden derine ve buradanda bölgesel lenf nodlarına olmaktadır. Çalışmaların hiçbirisinde akımın areolaya doğru olduğu gözlenmemiştir.

Ameliyatta meme lenfatiklerini görüntülemek için yapılan metilen mavisi, izosulfanın yüzeysel lenfatiklerle aksillaya ilerleyerek buradaki lenf nodlarını boyadığı gözlenmiştir (16). Aynı şekilde periareolar radyonüklid enjeksiyonlarında da gama probla yapılan gözlemlerde lenfatik drenaj üst dış kadrandan aksiller bölgeye olmuştur. Nathanson'da periareolar alana ve meme parankimine farklı maddeler enjekte etmişler ve %94 olguda aynı lenf noduna (sentinel lenf nodu) drenaj olduğunu tespit etmişlerdir (17).

Tümör lenfatik akımı engelleyecek şekilde lenfatik kanalları invaze ettiğinde lenfatik akım subepitelyal pleksususa geri akım oluşturarak buradan tümöral hücreler deride herhangi bir yöne göç edebilir.

Lenf nodları metastazı engellemede çok etkili değildir. Çünkü lenfatik drenajın bazen aksesuar yollar kullanarak ya da lenf nodunu atlayarak direk vene boşaldığı tespit edilmiştir. Bu nedenle ilk yayılım sentinel lenf noduna olmayabilir.

Meme lenfatik drenajının büyük kısmı aksillayadır. Bu nedenle klinisyenler tarafından aksiller anatomi iyi anlaşılmalıdır. Aksilladaki lenf nodu gruplarının sınırları net belirlenmiş olmasada klinisyenler tarafından 6 ana gruba ayrılır.

1.Mammaria eksterna grubu (Anterior pektoral grup)

Bu lenf nodülleri pektoralis minörün lateralinde, pektoralis majör kasının kenarında 2. ve 6. kotların arasında lateral torasik arter boyunca uzanırlar. Bu lenf nodlarının drenajı santral lenf nodlarına olur.

2.Skapular grup

Aksillanın arka duvarında torakodorsal arter boyunca uzanırlar. 5-7 lenf nodülünden oluşur. Santral ve subklavikuler lenf nodlarına drene olurlar.

3.Santral grup

Pektoralis minör kası arkasında 3-4 adet büyük lenf nodülünden oluşmuş yüzeysel yerleşimli lenf nodülü grubudur. Büyüdüklerinde kostobrakial ve interkostal sinirin kutanöz dallarına bası yaparak kişide ağrı yaparlar. Mammaria eksterna grubu, subskapuler grup, aksiller grup santral gruba drene olduğu gibi direk olarak memedende lenfatik drenaj bu gruba olabilir. Santral grupta direk olarak

subklaviküler gruba drene olur. Yüzeyel yerleşimli olduklarından bu gruba ait patolojik lenf nodları kolaylıkla palpe edilebilir.

4.İnterpektoral (Rotter's) grup

Pektoralis majör kası arkasında pektoralis minör kası üzerinde yerleşmiş 1-4 adet lenf nodundan oluşan gruptur. Bu grup lenf nodları santral veya subklaviküler lenf nodlarına drene olurlar (16,18,19).

5.Aksiller ven grup

Aksiller venin posteriorunda yerleşmiş gruptur. 4-6 adet lenf nodülünden oluşur. Üst ekstremiteden gelen lenf drenajı bu grup lenf nodlarına olur.

6.Subklaviküler grup

Bu grup 6-12 lenf nodülünden oluşur ve aksiller venin medialinde pektoralis kasının superioruna yerleşmişlerdir. Aksillada bulunan lenf nodları direk veya dolaylı olarak bu grup lenf nodlarına drene olur. Subklaviküler lenf nodlarından çıkan efferent lenfatik damarlar subklavial trunkus oluşturabilir. Subklavial trunkus sağda sağ lenfatik trunkus solda ductus torasikusa dökülebildiği gibi direkt olarak subklavian ven veya internal juguler vene dökülebilir.

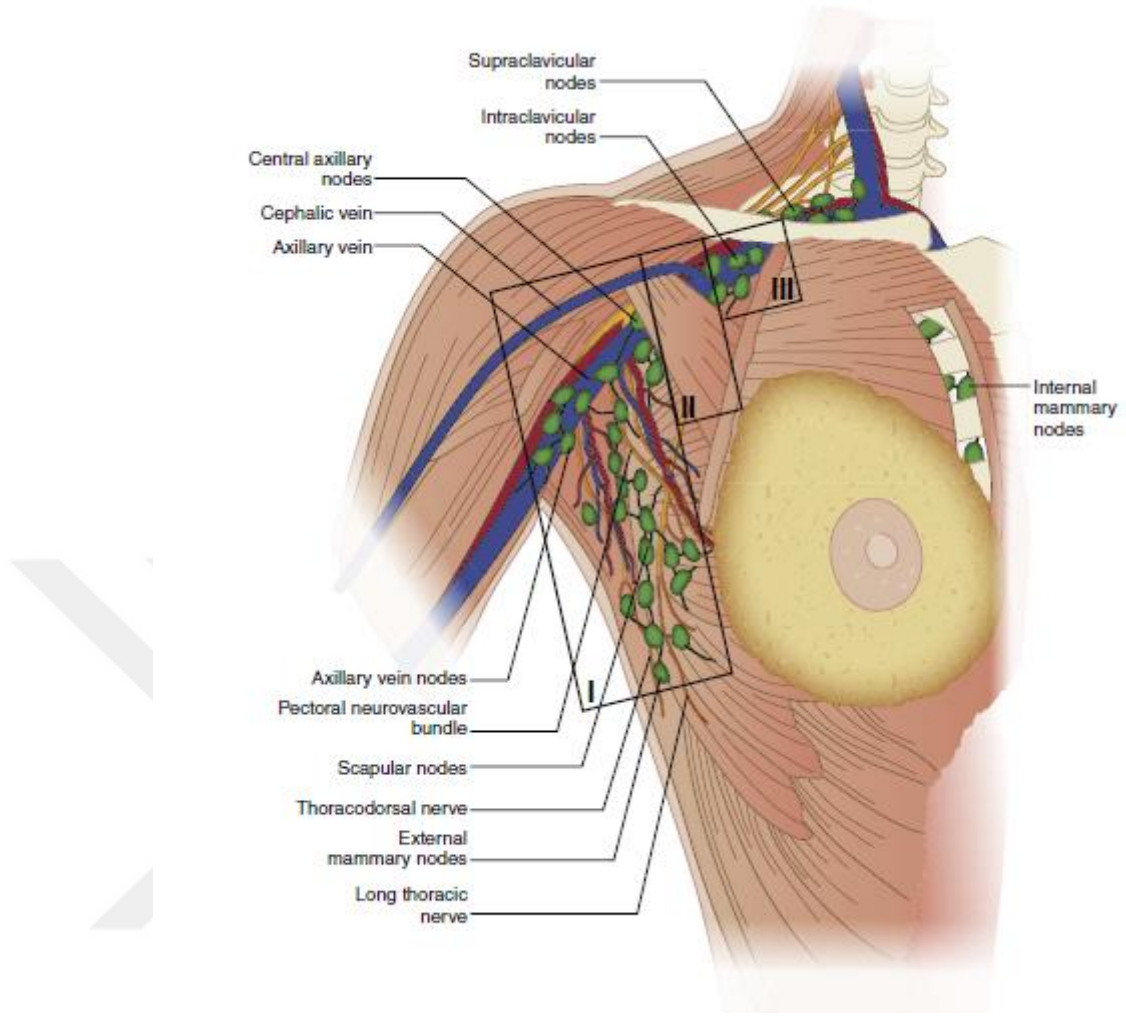
Pektoralis Minör Kasına Göre Aksiller Lenf Nodlarının Gruplanması

Aksiller lenf nodları pektoralis minör kasına lokalizasyonuna göre üç gruba ayrılır.

Level 1 grup; pektoralis minörün lateralinde lokalize olan lenf nodlarıdır. Bu lenf nodu grupları mamma ekterna, skapuler ve aksiller ven grubu lenf nodlarıdır.

Level 2 grup; pektoralis minör kasının posterior yüzünde lokalize olan lenf nodlarıdır. Bu lenf nodu grubu, santral lenf nodu grubu ve bir kısım subklaviküler lenf nodları tarafından oluşturulur.

Level 3 grup; pektoralis minör kasının medialinde yer alan gruptur. Bu grubu subklaviküler lenf nodu grubu oluşturur.



Şekil 2. Memenin Lenfatik Drenajı (Sabiston Modern Cerrahi Pratiğin Biyolojik Temeli 21.baskı, bölüm memeden alınmıştır)

Mammaria İnterna Lenf Yolu Ve Lenf Nodları

Memenin posterior yüzünden çıkan lenf nodları pektoralis majör fasyası üzerinde sternuma doğru ilerleyerek interkostal boşluğun sonunda pektoralis majör kasını delen perforan damarların eşliğinde pektoral kası delerek interkostal boşluğun ucundaki mammaria interna lenf nodlarında sonlanırlar. Bu lenf nodları sternum kenarında laterale doğru uzanmış şekilde endotorasik fasya üzerinde bağ dokusu içinde bulunurlar. Sternumun her iki tarafında ilk üç interkostal aralıkta 3-5 adet küçük lenf nodlarıdır. Bu lenf nodlarının drenajı sağda sağ lenfatik kanala solda

ductus torasikusa olmaktadır. Mammaria interna lenf nodlarına karaciğer, diafram, rektus kas ve kılıfı, karşı meme derisinin lenfatik drenajı boşalır.

Aksiller lenf nodu pozitifliği ile mammaria interna lenf nodu pozitifliği prognostik açıdan aynı eşdeğerdedir. Memenin alt iç kadranında lokalize bir tümörde aksiller lenf nodu negatifse %4-10 vakada mammaria interna lenf nodu pozitifliği olabilir.

Memenin lenfatik drenajı 3 ana yolla olur.

1-Aksiller

2-Transpektoral

3-İnternal mammarian

Kontralateral mammaria interna lenf nodları, supraklaviküler lenf nodları, servikal lenf nodları olan metastazlar uzak metastaz olarak değerlendirilir. Memenin lenfatik akım yönleri kişiden kişiye değişmektedir. Bu durum meme kanseri olan hastalarda lenfatik drenajın ilk olduğu lenfatik nodül veya nodülleri tespit etmeye yönelik bir girişim olan sentinel lenf nodu prosedürünün ortaya çıkmasına neden olmuştur. Yapılan çalışmalarda meme kanseri hastalarında ilk drenajın genellikle aksiller lenf nodlarına olduğu tespit edilmiştir. Bu nedenle önceden cerrahi tedavinin bir parçası olan internal mammarian lenf nodu disseksiyonundan vazgeçilmiştir. Fakat görüntülemelerde saptanan patolojik görünümlü mammaria internal lenf nodlarına evreleme amaçlı biyopsiler halen yapılmaktadır. Sentinel lenf nodu saptanması için yapılan radyonüklid işaretlemelerde nadir olarak sentinel lenf nodu olarak bir internal mammarian lenf nodu tespit edilmiştir. Bunun yanında ilk lenfatik drenajın subklaviküler ve intramammarian lenf nodlarına olduğu hastalarda vardır. Metastaz mammaria interna nodlarına ulaştığında venöz sisteme çok yakındır. Bu lenfatik yolları tümör hücreleri oklüze edince, rektus abdominis kas lenfatikleri tümör hücrelerini karaciğere ulaştırır (20).

1.6. Sentinel Lenf Nodu

Kanser hastalarının tedavi ve prognozunda lenfatik yayılım durumu önemli bir yer tutmaktadır. Haagensen ‘ ‘ Malign hastalıkların cerrahisi organ için yapılan cerrahi değil, lenfatik sistemin anatomisidir’ ’ demiştir (20). Memenin lenfatik

drenajının ilk boşaldığı lenf nodu veya lenf nodlarına, sentinel (bekçi) lenf nodu denir.

Ludwig bazı lenf nodlarında afferent damarların getirdiği içeriğin süzüldüğü ve efferent damarlara aktarıldığını bazı lenf nodlarında ise lenfatik içerik süzülmeden lenf nodu içindeki veya çevresindeki damarlardan geçerek efferent damarlara boşaldığını ve içeriğini lenf noduna bırakmadığını belirtmiştir. Bu durum sentinel lenf nod biyopsisindeki yalancı negatifliğin açıklamalarından biridir.

1.6.1. SLNB Tarihçesi

Sentinel lenf nodu bir tümörden gelen lenfatik kanalların ilk drene olduğu lenf düğümü veya lenf düğümleridir.

Meme için sentinel lenf nodu tanımlamasını Haagensen yapmıştır. Fakat Haagensen meme için sentinel lenf nodu tanımıyla juguler venle subklavian venin kesimindeki lenf nodlarını belirtmiştir. Bu lenf nodlarına metastazın prognoz açısından önemli olduğunu varsaymıştır. SLN biyopsisi iki temele dayanır: ilk lenf nodunun tümör hücrelerini filtre etmesi ve bölgesel lenf nodu lenfatik drenaj şemasının ortaya konmasıdır (21).

Tiroid, kolorektal, meme, malign melanom, mide, vulva, serviks, prostat, serviks tümörlerinde prognoz açısından lenfatik yayılım önemlidir. Bu nedenle bu tümörlerde cerrahi tedavi sırasında SLN biyopsisi yapılır.

Lenfosintigrafi tekniği: Lenfosintigrafi uygulamaları lenfatik anatomi hakkında bize fikir vermiştir. Morl 1952 yılında hint mürekkebi ile lenfatik drenajı belirlemeye çalışmıştır (22). 1972 yılında Haagensen mastektomi sırasında boyama ile lenfatik drenajın aksillaya olduğunu göstermiştir (23). Sherman radyoaktif altın kolloid kullanarak lenfosintigrafi tekniğinin başlangıcını yapmıştır (24). Hultborn ve arkadaşları radyoaktif altın kolloid kullanarak, izotopun %97-99 aksiller lenf nodlarına, %1-3 hastada izotopun internal mammariyan lenf nodlarınca tutulduğunu göstermişlerdir (25). 1959 yılında Turner –Warwick radyoaktif altın kolloidi ile patent mavisini beraber kullanarak meme anatomisini ortaya koymuştur.

Radyoaktif altın kolloidi yüksek radyasyon içermektedir. Bu nedenle farklı izotoplar bulunmuştur. Hauser ve arkadaşları 1969 Tc-99m –sülfür kolloidi, Ege 1977 de modifiye edilmiş Tc-99m-antimon-sülfür kolloid izotoplarını kullanmışlardır (26,27).

Varga, Lukacs ve Kett “liprodol ultrafluide” kontrast maddesi ve aerolaya mavi boya kullanarak buldukları lenf noduna sorgious node demişlerdir (28). Bugünkü anlamıyla sentinel lenf nodu kavramı ilk kez Ramon Cabanas tarafından 1977 yılında penis karsinomunda tanımlanmıştır. Cabanas bu çalışmada ilk kez sentinel nod terimini kullanmıştır. Cabanas çalışma sonunda sentinel lenf nodunda, belirgin lenfatik metastazlar varken yanlış negatiflikler olduğunu belirtmiştir. Sentinel lenf noduna metastaz mevcutsa reyonel lenfadenektomi yapılması gerektiğini söylemiştir.

1990’lı yılların başlarında John Wayne Kanser Enstitüsünden Morton ve arkadaşları %1 lik vital mavi boya kullanarak evre I melanomlarda çalışmalar yapmışlardır (29). Bu çalışma ile lenfatik haritalama ve sentinel lenf nodu biyopsisi yöntemini geliştirerek gereksiz lenf nodu diseksiyonunu engelleyerek morbiditeyi engellemişlerdir. Bu çalışmalar ile SLN biyopsisi yaygın kabul görmeye başlamıştır. Bu çalışmayı çok kısa sürede radyopartikül kullanılarak yapılan sintigrafi/gama sayaçlı teknikler kullanılan çalışmalar izlenmiştir. Meme ile ilgili bu teknikler kullanılarak yapılan ilk çalışma 1993 yılında Vermont Üniversitesinden Kvag ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada Tc-99m ile işaretli filtre edilmemiş sülfür kolloid kullanılmıştır. Meme kanserinde SLN biyopsi için mavi boyayı Giuliano (30) ve arkadaşları 1994 yılında kullanmış ve 1996 yılındada Moffitt Kanser Merkezlerinden Albertini radyoaktif madde ve mavi boya ile boyama tekniklerini beraber kullanmışlardır (31). SLNB’nin öneminin ortaya konmasıyla melanom ve meme kanserinden sonra kolorektal, mide, vulva, tiroid, serviks, prostat gibi solid tümörlerde kullanılmaya başlandı. Sentinel lenf nodu tekniği tarihsel gelişimini halen tamamlamamıştır.

1.6.2. Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi

Primer tümörün drene olduğu sentinel lenf nodunun belirlenmesi, aksillaya daha selektif bir yaklaşım sağlamaktadır. Sentinel lenf nodu, metastazın görüleceği

en olası lenf nodudur. SLNB yapılarak, aksiller lenf nodu diseksiyonu ile harcanacak ek maliyet ve zamanın önüne geçilir ve SLNB ile tüm aksilla değerlendirilebilir. SLNB; hem aksiller evreleme hakkında bilgi edinilip hem de ALND'ye bağlı morbiditeyi azaltmak için geliştirilmiş bir tekniktir. Klinik olarak nod negatif olan pek çok hasta SLNB ile nod pozitif tanısı alabilmekte ve ALND'den fayda görmektedirler. SLNB negatif olan hastalar aksiller diseksiyonun morbiditesinden korunmuş olurlar. Sentinel nod cerrahisinde, radyoaktif kolloid, mavi boya veya her ikisi primer tümörün bulunduğu meme alanına enjekte edilir. Enjekte edilen materyal lenfatik kanallar ile ilk drene oldukları lenf noduna gelir ve burada birikir. Belirteç ajanlar primer tümör üzerindeki subareolar ve subdermal alana da uygulanabilir. Eğer sentinel lenf nodunun patolojik incelemesi sonucu negatif gelirse, diğer nodların etkilenmiş olma olasılığı oldukça düşüktür ve ALND'a gerek yoktur.

NSABP B-32 çalışmasında 5611 klinik olarak nod negatif meme kanseri hastası randomize edilerek SLNB ve ALND veya SLNB pozitifse ALND yapıldı (32). Her iki grupta %26 hastada sentinel nod pozitif olarak tespit edildi. Patolojik olarak negatif sentinel nodu olan (n=3986) hastalarda sağkalım, hastalıksız sağkalım veya rejiyonel kontrol oranlarında farklılık saptanmadı. Bu da demek oluyordu ki ALND yapmamak SLNB klinik olarak nod negatif hastalar için uygun bir yaklaşımdı. Avrupa onkoloji enstitüsü tarafınca yapılan ve pek çok tek merkezli çalışmada NSABP B-32 çalışması ile benzer sonuçlar elde edildi ve uygulanan teknik doğrulandı. Sentinel lenf nodunun belirlenmesi metastaz olabilecek lenf nodunun daha detaylı bir analizini sağlıyordu.

Genel olarak patologlar sentinel nodun kısa aksına paralel olarak parafin bloklarda inceliyordu. Parafin bloklar hematoxilen-eosin ile kesitleniyordu. Bazı patologlar sentinel nodlar için daha detaylı bir inceleme yaptılar. Parafin blokları aşamalı olarak sitokeratin için immunhistokimyasal çalışma yaptılar. Bu da mikrometastazlar açısından daha sensitif bir inceleme yöntemi oldu. İmmunhistokimyasal çalışma ile mikrometastazların ve küçük tümör depozitlerinin tespiti klinik olarak anlamlı olup olmadığı ise halen çalışılmakta olan bir alandır. NSABP B-32 çalışması okkült metastatik hastalığın araştırılması için bir fırsat sağlamıştır. Hematoxilen-eosin boyama ile negatif sentinel nodları olan hastalarda ek olarak immunhistokimyasal çalışma yapılması okkült metastazların saptanmasını

sağlamıştır. Okkült metastazı olan olgular için 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranları %86,4 iken okkült metastazı olmayan hastalar için %89,2 olarak bulunmuştur. Yine okkült metastazı olan hastalar için 5 yıllık genel sağkalım oranı %94,6 iken, okkült metastazı olmayan hastalar için 5 yıllık genel sağ kalım oranı %95,8'tir. Bu farklılıklar büyük hasta sayısına göre düşünüldüğünde istatistiksel olarak anlamlı gözükse de yüzdesel olarak farklılıklar düşük bulunmuştur bu nedenle NSABP çalışmasında görev alanlar okkült metastazın klinik olarak önemsiz bulmuşlardır. Ulaşılan bu sonuç ACOSOG Z0010 çalışması ile de desteklenmiştir. Bu çalışmada meme koruyucu tedavi planlanan hastalarda sentinel nod ve kemik iliği mikro metastazlarının klinik olarak anlamlılığı değerlendirilmiştir. Bu çalışmada immunhistokimyasal olarak pozitif ve negatif sentinel nodlar karşılaştırılmıştır. Hastalıksız sağkalım oranları %90'a %92 ($p=0,82$) ve genel sağ kalım oranları %95'e %96 ($p=0,64$) olarak bulunmuştur (33).

1.6.3. SLNB Tekniği

SLNB için teknesyum 99m işaretli sülfür kolloid, mavi boyalar (izosülfan mavi boya, patent blue, metilen mavisi) kullanılabilir. Patent blue ve izosülfan mavi boyası birbirinin izomeridir. Yapılan çalışmalarda izosülfan mavisi ve metilen mavisi arasında başarı yönünden bir farklılık bulamamışlardır. Metilen mavisinin avantajı daha ucuz ve daha az alerjen olmasıdır. İzosülfan uygulamalarında %0,1-1,1 oranında alerjik durumlar tespit edilmiştir (34,35,36,37)

Çalışmalar her iki tekniğin kombine kullanılmasının yanlış negatiflik oranını azalttığını göstermiştir. Radyoaktif madde ve mavi boya memenin farklı bölümlerine farklı tekniklerle enjekte edilebilirler. Bu bölüm ve teknikler subdermal, peritümöral, intratümöral, intradermal, subareolar enjeksiyonlardır (38,39,40,41,42). Preoperatif lenfosintigrafi primer tümörü drene eden lenf nodları hakkında bize bilgi verebilir. Peritümöral enjeksiyon tekniği kullanıldığında, lenfatik drenajın hastaların %70'inde aksillaya, %20'sinde aksilla ve internal mammarian lenf nodlarına birlikte , %2-3 oranında internal mammarian lenf nodlarına olduğu görülürken, %8 hastada rejonel lenf nodlarına bir lenfatik drenajın olmadığı görülmüştür. Eğer subareolar veya subdermal enjeksiyon tekniği kullanılırsa lenfatik drenajın özellikle aksiller lenf nodlarına olduğu görülmüştür. Operasyondan bir gün

önce lenfosintigrafi için 2.5 mCi teknesyum 99m işaretli sülfür kolloid enjekte edilirse operasyon günü sentinel lenf nod biyopsisi için tekrar enjeksiyon yapmaya gerek olmadığı, çünkü lenf nodunda intraoperatif lenfatik örnekleme için yeterli radyoaktif maddenin kaldığı görülmüştür. Lenfosintigrafi kullanmayan cerrahlar ise 0.5-1.0 mCi teknesyum 99m işaretli sülfür kolloidi operasyon günü uygulayabilir. Böylece preoperative ağrı ve vasovagal semptomlar engellenir. Radyoaktif madde enjeksiyon alanları primer tümörün çevresi, primer tümör cilde yakınsa tümöre yakın subdermal alana, subareolar bölgeye ve biyopsi yapılacaksa biyopsi alanının çevresine yapılır. Eğer hasta daha öncede eksizyonel biyopsi geçirdiyse ultrasonografi eşliğinde radyoaktif madde biyopsi alanı çevresindeki meme parankimine yapılır (40,43,44).

Mavi boyalar ise ameliyathanede hemen işlem öncesi uygulanır. Mavi boya 3-5 ml kadar subareolar veya peri tümöral alana enjekte edilir. Lenfatik drenajı kolaylaştırmak için masaj yapılır. Subkutan enjeksiyon ciltte nekroza ve tatuaja neden olduğundan önerilmez fakat mastektomi yapılacak memelerde subkutan uygulanabilir.

Gama prob yardımıyla radyoaktivitenin artmış olduğu alan transkutan olarak lokalize edilir. Gama probe sentinel lenf nod prosedürü için insizyon yerinin belirlenmesinde yardımcı olur. İnsizyon yapıldıktan sonra gama prob yardımıyla artmış radyoaktivite alanı tespit edilerek sentinel lenf nodlarına giden mavi boyanmış lenfatik yollar bulunur. Disseksiyon yapılırken afferent lenfatik yolların bozulmaması için dikkat edilmelidir. Eğer mavi boyanmış lenfatik kanallar veya artmış radyoaktivite alanı tespit edilemezse arka plandaki radyoaktiviteyi azaltmak için enjeksiyon yapılan tümör alanı çıkarılabilir. Sentinel lenf nod çıkarıldıktan sonrada lenf nodunun çıkarıldığı alan kontrol edilmeli ve radyoaktivitenin düştüğü görülmelidir. Sentinel lenf nodunun çıkarıldığı alandaki radyoaktivite oranı ölçülen en yüksek ex-vivo radyoaktiviteye sahip lenf nodunun %10 undan düşük olmalıdır. İşlem radyoaktivite istenilen orana ve tüm maviye boyanmış lenf nodları çıkarılana kadar devam etmelidir. Dört adet lenf nodu çıkarıldığında eğer aksilla pozitif ise %98 oranında pozitif lenf nodu tespit edilmiştir. Bu nedenle dört adet lenf nodu çıkarmak yeterlidir.

SLND uygulamasında tecrübeli olan cerrahlar hastaların %95' inde sentinel lenf nodu tespit edebilirler. NSABPB-32 çalışması SLNB 'de yanlış negatiflik oranının %0-11 aralığında değiştiğini göstermiştir (45). Cerrahlar evreleme aracı olarak bu prosedürü kullanmadan önce SLND tekniği ile ilgili eğitilmelidirler. Klinik olarak lenf nodu pozitifliği olan hastalar ultrasonografi ile değerlendirilmeli ve ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılmalıdır. Eğer aksiller metastaz tespit edilmezse, evreleme için SLNB uygulanabilir.

Bazı çalışmalar primer tümörüne eksizyonel biyopsi yapılan hastalarda, SLNB uygulandığında yanlış negatiflik oranının yüksek olduğunu göstermiştir. Bu biyopsi alanındaki lenfatik yolların biyopsi nedeniyle bozulmasına bağlı gelişebilir. Bu nedenle meme kanserinden şüphelenen kişilerde tanı koymak için ilk olarak iğne biyopsileri tercih edilmelidir.

Eski çalışmalar, neoadjuvan kemoterapi gören hastalarda SLNB'nin doğruluğunun az olduğunu belirtmişlerdir. Sentinel nod cerrahisi hakkında yayınlanmış bir meta analiz kemoterapi sonrasında bu tekniğin doğru sonuçlar verdiğini öne sürmüştür. Yeni yapılan bir karşılaştırmada da ilk cerrahi olan hastaların SLNB yanlış negatif sonuçları ile neoadjuvan sonrası SLNB yapılanların yanlış negatif sonuçları birbirine yakın bulunmuştur (46)

1.7. Meme ve Aksillanın Görüntüleme Teknikleri

1.7.1. Mamografi

Meme kanserinin temel tarama yöntemi mamografidir. Mamografi 1960 yılından beri kullanılan bir yumuşak doku görüntüleme tekniğidir (47,48,49). Mamografide alınan radyasyon dozu miktarı (ortalama 3-4 mGy), bir akciğer filminde alınan radyasyon dozunun yaklaşık 4-5 katıdır. Mamografi meme kanseri riskini artırmaz. Mamografi çekiminde her meme için birisi kraniokaudal (CC) ve diğeri mediolateraloblik (MLO) olmak üzere iki pozisyonda görüntüleme yapılır. Mamografinin, 40 yaş üzeri asemptomatik kadınlarda yıllık tarama için gerçekleştirilmesi önerilmektedir. Genç kadınlarda meme yapısının bez yönünden çok zengin ve yoğun olması nedeniyle bu tetkik tarama amacıyla 40 yaş altı

kadınlarda yapılmaz. Günümüzde 20 yaş üzeri genç kadınlara önerilen üç yılda bir meme muayenesi yaptırmalarıdır.

Mamografi tarama ve tanısal mamografi olmak üzere iki temel başlıkta incelenebilir. Mamografinin, fizik muayene yanında tarama programında kullanılmaya başlanmasıyla meme maligniteleri daha erken evrelerde tespit edilmeye başlanmıştır. Yapılan çalışmalar taramalarda, mamografinin meme kanserini tespit etmede fizik muayeneye daha üstün olduğunu göstermiştir. Ancak fizik muayene ve mamografi ise yalnızca mamografiden daha üstündür. Mamografinin tarama programına eklenmesi ile meme malignitelerinden ölümlerde %33 oranında azalma olduğu tespit edilmiştir (50). Semptomları olan kadınlarda diagnostik (tanısal) mamografi yapılır. Tanısal mamografide standart görüntülemelere ek olarak 90 derece lateral, spot mamogram, magnifikasyon veya tomosentez gibi ek çekimlerde eklenebilir.

Mamografinin zaman içerisinde uygulanma sürecinde kseromamografinin yerini zamanla konvansiyonel film mamografi almıştır. Çünkü benzer etkinlikte olmalarına rağmen konvansiyonel film mamografi daha düşük doz radyasyon içermektedir. Günümüzde ise konvansiyonel mamografinin yerini fullfield dijital mamografi almıştır. Dijital mamografide elde edilen görüntüler dijital ortamda saklanabilmekte, dijital ortamda parlaklık ve kontrast ayarları yapılabilmekte, teleradyolojide kullanılmak üzere iletilebilmektedir. Bunlar konvansiyonel film mamografiye üstünlükleridir. Çalışmalar fullfield dijital mamografinin 50 yaş altı dens memeyeye sahip menapoz öncesi kadınlarda daha başarılı sonuçlar elde ettiğini göstermiştir.

Son yıllarda gelişen dijital tomosentezle daha ayrıntılı ve 3 boyutlu görüntüler elde edilebilmektedir. Günümüz teknolojisi ile tomosentez ve mamografide radyasyon dozu eşittir. Yapılan çalışmalarda tomosentezin dens memelerdeki daha küçük lezyonları saptayabildiği, özellikle yapısal bozulma ve asimetrik dansiteleri göstermede mamografiye üstün olduğu, erken meme kanseri teşhisinde daha başarılı olduğu görülmüştür.

Gruplaşan mikrokalsifikasyonlar, spiküler-mikrolobüle kitle, asimetrik dansite artışı, meme cildinde kalınlık artışı, mamografide saptanan malignite

yönünden şüpheli bulgulardır. Gençlerde ise yalnızca mikrokalsifikasyon anormallik olarak saptanabilir. Bu nedenlerde gençlerde çekilen mamografilerde mikrokalsifikasyon önemlidir. Mamografi trucut, ince iğne biyopsilerde kılavuzluk etmek için ve stereotaktik işaretlemelerde de kullanılmaktadır.

BI-RADS KATEGORİLERİ (MAMOGRAFİ)

Kategori 0: Yetersiz değerlendirme

Ek görüntüleme gerektirir ve/veya önceki görüntülemelerin karşılaştırılması önerilir

Kategori 1: Negatif

Rutin mamografi ile takip önerilir (Malignite riski %0)

Kategori 2: Benign

Rutin mamografi ile takip önerilir (Malignite riski %0)

Kategori 3: Muhtemel benign

Kısa aralıklarla kontrol (6 ay) veya takip mamografisi önerilir (Malignite riski <% 2)

Kategori 4: Malignite açısından şüpheli

Histopatolojik örnekleme önerilir (Malignite riski % 2-95)

Kategori 4A: Düşük malignite şüphesi (Malignite riski % 2-10)

Kategori 4B: Orta malignite şüphesi (Malignite riski % 10-50)

Kategori 4C: Yüksek malignite şüphesi (Malignite riski % 50-95)

Kategori 5: Yüksek olasılıkla malignite

Histopatolojik örnekleme önerilir (Malignite riski >%95)

Kategori 6: Patolojik olarak kanıtlanmış malignite

Cerrahi eksizyon önerilir

1.7.2. USG (Ultrasonografi)

Memede, mamografiden sonra en çok kullanılan görüntüleme yöntemi ultrasonografidir (USG). Meme ultasonografisi ile muayenede veya mamografide tespit edilen kitlelerin solid-kistik ayrımı yapılabilir. USG’de kist, ön ve arka duvarları net olarak seçilebilen, duvarları düzgün, keskin kenarlı anekoik iç yapıda izlenen yapı olarak görüntülenir. Benign diğer meme kitleleride kistlere benzer şekilde keskin sınırlı olma özelliği gösterirler. Malign meme kitleleri ultrasonografide sınırları düzensiz olarak izlenir. Çok nadiren bazı malign kitlelerin sınırları düzgün olur ve akustik güçlenme gösterebilirler.

Ultrasonografi eşliğinde, memedeki kitlelere kor biyopsi, ince iğne biyopsisi ve stereotaktik işaretleme gibi invaziv işlemlerde yapılabilir. Uygulama bakımında en kolay yöntem olması, iyonizan radyasyon içermemesi, ucuz ve ulaşılabilir olması nedeniyle biyopsilerde kılavuz yöntem olarak en çok ultrasonografi tercih edilmektedir.

Ultrasonografi memede malignitesi bulunan kişilerde aksiller değerlendirme içinde kullanılır. Ultrasonografide benign lenf nodları, hipoekoik ince kortekse, hiperekoik medullaya sahip ovoid yapıda izlenir. Korteks düzgündür genişliği ve korteks kalınlığı hilus genişliğinin yarısından azdır. Doppler USG'de merkezden kortekse doğru ışınsal tarzda kanlanması mevcuttur (51, 52). Bunun yanında lenf nodlarında yağ birikimi olur. Bu lenf nodlarını çevre dokuyla izoekoik duruma getirir. Buda lenf nodlarının ultrasonda tespit edilmelerini güçleştirir. Bu fizyolojik değişimleri bilmek lenf nodlarını değerlendirmede önemlidir (53, 54).

Ultrasonografik incelemede lenf nodlarına metastaz olup olmadığı değerlendirilirken, en önemli parametreler;

- 1-Lenf nodunun şekli
- 2-Boyutu
- 3-Hilusun görünümü
- 4-Korteks kalınlığı

5-Vasküler beslenmesi.

Metastatik lenf nodları yuvarlak şekillidir. Kanser hücreleri ilk olarak yayılımlarını lenf nodunun korteksine yapar. Buda lenf nodunda yuvarlak irregüler, asimetrik bir yapıya neden olur (55). Lenf nodlarının metastatik olup olmadığı değerlendirilirken uzun aksın, kısa aksa oranı değerlendirilir. Çalışmalarda uzun aks / kısa aks oranları 1'e yaklaştıkça metastaz açısından anlamlı olsa da, tek başına yeterli bir parametre değildir. Malign lenf nodlarında hilus kaybolur. Fakat palpe edilemeyen lenf nodüllerinde hilus kaybı oranı çok düşüktür. Ayrıca 1 cm'den daha küçük çapa sahip lenf nodlarında hilus ayırt edilemediğinden, 1 cm'den büyük çaplı lenf nodüllerinde güvenilir bir parametre olarak kabul edilmiştir.

Korteks kalınlığı ultrasonografik incelemede en önemli parametrelerden biridir. Malign hücreler ilk olarak kortekse yerleşir. Zamanla korteksten hilusa doğru yayılır. Kortekste asimetrik kalınlaşma olur ve hilusu iter. Lenf nodunun bir alanındaki kortikal kalınlaşma diğer bölümün iki katı kalınlıktan fazla ise bu asimetrik kortikal kalınlaşma olarak tanımlanır (56). İleri dönemde korteks diffüz olarak kalınlaşır. Çalışmalar lenf nodundaki asimetrik kortikal kalınlaşmanın malignite yönünden en önemli bulgu olduğunu göstermiştir.

Doppler USG'de normal lenf nodlarında kan akım yada hilustan perihiler alana doğru ışınsal tarzda iken malign lenf nodlarında ise artmış periferik vaskülarizasyon görülür. Özellikle transkapsüler vaskülarizasyon en önemli kriterlerden biridir.

BI-RADS KATEGORİLERİ (ULTRASON)

Kategori 0: Yetersiz değerlendirme

Ek görüntüleme yapılması önerilir

Kategori 1: Negatif

Rutin takip önerilir (Malignite riski %0)

Kategori 2: Benign

Rutin takip önerilir (Malignite riski %0)

Kategori 3: Muhtemel benign

Kısa aralıklarla kontrol (6 ay) veya sürekli gözlem önerilir (Malignite riski <%2)

Kategori 4: Malignite açısından şüpheli

Histopatolojik örnekleme önerilir (Malignite riski % 2-95)

Kategori 4A: Düşük malignite şüphesi (Malignite riski % 2-10)

Kategori 4B: Orta malignite şüphesi (Malignite riski % 10-50)

Kategori 4C: Yüksek malignite şüphesi (Malignite riski % 50-95)

Kategori 5: Yüksek olasılıkla malignite

Histopatolojik örnekleme önerilir (Malignite riski >%95)

Kategori 6: Patolojik olarak kanıtlanmış malignite

Cerrahi eksizyon önerilir

1.7.3. MRG (Manyetik Rezonans Görüntüleme)

Meme kanseri taramasında mamografi gold standart görüntüleme modalitesi, ultrasonografi de iyi bir yardımcı teknik olmasına rağmen halen yeterli sensitivite ve spesifite sağlanamıştır. Bu nedenle meme incelemelerinde MRG kullanmaya başlanmıştır. Ancak teknik üstünlüklerine rağmen MRG klinik kullanımda hakettiği seviyeye ulaşamamıştır (57). Bunun nedenleri MRG maliyetlerinin yüksek olması, uygun görüntüleme için hastanın menstürel siklusunun belli bir döneminde olması, aksiller alanın her zaman tetkike dahil olmaması, çekim tekniğinin USG ve mamografiye göre daha zor olması sayılabilir. Malign kitlelerin tespit edilmesinde MRG diğer meme görüntüleme yöntemlerine göre daha başarılıdır (58). Bunun yanında daha küçük lezyonların tespitinde, multifokal, multisentrik odakların saptanmasında da MRG daha başarılıdır (59- 61).

Meme MRG endikasyonları:

- BRCA-1 ve BRCA-2 gen mutasyonu saptanan kişiler
- Birinci derece akrabalarında BRCA-1 ve BRCA-2 gen mutasyonu bulunan kişiler

- Yüksek riske sahip kişilerde (istatistiksel risk modellerine göre % 15-25 den fazla olanlar)
- Kendileri ve birinci derece yakınları Li-Fraumeni, Cowden sendromu olanları
- Neoadjuvan kemoterapi sonrasında memenin değerlendirilmesi
- Preoperatif olarak memenin ve kontralateral memenin değerlendirilmesi (multifokalite/multisentrisite)
- Daha önce meme kanseri nedeniyle opere olmuş kişilerde lokal nüksün değerlendirilmesi
- Toraks bölgesine yüksek doz radyasyon alan kişilerde
- Meme rekonstrüksiyonu yapılmış kişilerde implantın durumunu değerlendirmek amacıyla
- Primeri belli olmayan malignitelerde
- Yapılan eksizyonel biyopsilerde patoloji sonucu cerrahi sınırda tümör pozitifliği olan olgularda memeyi değerlendirmek için
- Lobüler karsinoma in situ, atipik duktal hiperplazi ve atipik lobüler hiperplazi tespit edilen kişilerde
- Yalnızca manyetik rezonans görüntülemeye tespit edilen kitlelerin biyopsilerinde

Meme MRG ile İDK tespit etme oranı %100 iken, İLK tespit edebilme oranı %100'ün altındadır (57). Meme kanserlerinin %34'ünü oluşturan DKİS (duktal karsinoma insitu) vakalarında MRG duyarlılığı %92'dir (62,63). İDK, İLK ve DKİS MRG de kontrastlanma şekilleri farklıdır. MRG'de kontrastlanma şekilleri invaziv duktal karsinomda halkasal tarzda, invaziv lobüler karsinomda fokal veya yaygın kontrastlanma şeklinde iken duktal karsinoma in situda kaldırım taşı şeklinde kontrastlanma şeklindedir.

Lezyonların büyüklükleri değerlendirildiğinde 4 cm'den büyük tümörlerde, dens memelerde ve lobüler kanserlerde MRG daha hassastır. İnvaziv lobüler

karsinomun multifokal, multisentrik ve bilateral olma oranı yüksektir. Bu nedenle invaziv lobüler karsinomun görüntülenmesinde MRG'nin önemi fazladır.

Yapılan çalışmalar preoperatif MRG'nin, cerrahi yaklaşımda farklılaşma, multifokal, multisentrik odakların tespitinde ve kontralateral memede senkron tümör saptanması gibi olumlu faydalar sağlamaktadır. Ancak %20 oranında benign lezyonların MRG de yalancı pozitif sonuç vermesi ve buna bağlı maliyet artışı gereksiz biyopsi ile tedavide gecikmeyle hasta anksiyetesinde artış, kozmetik problemler ve mastektomi oranında artış gibi olumsuz etkilerinin olduğunu göstermiştir (64,65,66).

DİFÜZYON MRG

Güncel MRG incelemelerinde neredeyse tüm organ sistemlerinde konvansiyonel sekanslarında yanında rutin kullanıma giren difüzyon ağırlıklı görüntülemenin (DAG) temeli doku içerisindeki su moleküllerinin mikroskopik hareketinin görüntülenmesine dayanmaktadır. Başlangıçta nöroradyolojik incelemelerde serebral iskemik olayların tanısında kullanılmıştır. İlk olarak 1997 yılında Englander ve arkadaşları memede DAG kullanmış ve DAG'nin meme lezyonunu değerlendirmede ve malign benign ayrımında yüksek duyarlılıkla kullanılabileceğini göstermişlerdir. Normal şartlarda difüzyon her yöne doğru gerçekleşebilmektedir (serbest difüzyon) ancak biyolojik dokularda hücrelere ait membranlarla bu hareket sınırlanmaktadır (kısıtlanmış difüzyon). DAG görüntülerde en az 2 b değeri kullanılarak ADC haritaları oluşturulmaktadır. Biyolojik dokularda difüzyon katsayısı için ADC (Apparent diffusion coefficient) terimi kullanılmaktadır. Difüzyon görüntülemesinde yüksek b değerlerinin kullanılması patolojik lenf nodu tespit etmekte faydalıdır. Herhangi bir lezyondan elde edilen ADC değerleri tümör dokusunun sellülaritesi ile paralellik göstermektedir. Çalışmalarda tümörlerin karakterizasyonunda DAG'nin tanıya önemli katkılar sağladığı ve malign kitlelerin sellülaritesi fazla olması nedeniyle, malign kitlelerin benign lezyonlara oranla daha fazla difüzyon kısıtlılığı gösterdiği ve bu nedenle daha düşük ADC değerlerine sahip oldukları belirtilmektedir (67,68,69). Malign meme kitleleri düşük ADC değerlerine sahiptir (70). MRG ile aksilla değerlendirilirken düzensiz korteks kalınlaşması, hilus kaybı, kenar düzensizliği, karşı taraf aksilla ile lenf nodu sayı ve boyutunda fark olması lenf

nodu metastazını saptamada kullanılan parametrelerdir. ADC değerinin $0.8-1.10^{-3}$ mm²/s'den düşük olması durumunda aksiller lenf nodları patolojik olarak kabul edilmektedir (71).

BI-RADS KATEGORİLERİ (MRG)

Kategori 0: Yetersiz değerlendirme

Ek görüntüleme gerektirir; mamografi veya ultrason önerilir.

Kategori 1: Negatif

Hayat boyu risk skoru >%20 ise rutin meme MRG ile takip önerilir.
(Malignite riski %0)

Kategori 2: Benign

Hayat boyu risk skoru >%20 ise rutin meme MRG ile takip önerilir.
(Malignite riski %0)

Kategori 3: Muhtemel benign

Kısa aralıklarla kontrol (6 ay) (Malignite riski % 0-2)

Kategori 4: Şüpheli

Histopatolojik örnekleme önerilir (Malignite riski % 2-95)

Kategori 5: Yüksek olasılıkla malignite

Histopatolojik örnekleme önerilir (Malignite riski >%95)

Kategori 6: Patolojik olarak kanıtlanmış malignite

Cerrahi eksizyon önerilir.

1.8. Meme Kanseri

1.8.1. Epidemiyoloji

Meme kanseri hastalığı, kanser ilişkili ölümler arasında akciğer kanserinden sonra ikinci sırada gelmektedir. 2015 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde yeni 234.190 invaziv meme kanseri ve 60.290 in situ karsinom tanısı konulacağı tahmin edilmiştir. Yıllık meme kanseri nedeniyle ölüm sayısı ise yaklaşık olarak 40.000

civarındadır. Türkiye’de ise 2018 yılında yaklaşık 22.000 kişi yeni meme kanseri tanısı almıştır (72). Meme kanseri tüm dünyada global bir sağlık problemidir ve her yıl dünya çapında 1 milyondan fazla kişiye meme kanseri tanısı konmaktadır. Son dekatlarda artan ortalama yaşam süresi, değişen yaşam tarzı alışkanlıkları ve diğer hastalıklara bağlı ölüm oranlarının azalması ile meme kanserinin insidansı artmıştır. Meme kanseri insidansı 1999 yılından 2006 yılına kadar yaklaşık olarak yıllık %2 azalmıştır. Bu durum HRT kullanımının azalmasına bağlanmıştır (73). Fakat bu durum mamografi kullanımındaki azalmanın da bir sonucu olabilir.

Meme kanserli hastalarda son birkaç dekatta sağ kalım oranları istikrarlı bir şekilde artmıştır. Meme kanseri mortalitesindeki azalma radyolojik görüntüleme ve taramalarla tanının erken konmasına, azalmış meme kanseri insidansına ve tedavilerdeki gelişmelere bağlanabilir.

1.8.2. Meme kanseri Klasifikasyonu

NON-İNVAZİV EPİTELYAL

İn situ duktal karsinom

*Papiller

*Kribriform

*Solid

*Komedo tip

İNVAZİV EPİTELYAL

İnvaziv lobuler karsinom (%10)

İnvaziv duktal karsinom

*İnvaziv duktal karsinom, NST (%50 - %70)

*Tübüler karsinom (%2 - %3)

*Müsinöz karsinom (%2 - %3)

*Medüller karsinom (%5)

*İnvaziv kribriform karsinom (%1 - %3)

1.8.3. Meme Kanserinde Risk Faktörleri (74)

Değiştirilemez Risk Faktörleri

İleri yaş

Kadın cinsiyet

Erken menarş (<12 yaş)

Geç menopoz (>55 yaş)

Nulliparite

Ailede meme kanseri öyküsü

Genetik predispozisyon (BRCA-1, BRCA-2 Gen mutasyonu)

Kişide meme kanseri hikayesi

İrk, etnisite (beyaz ırkta risk yüksek)

Radyasyona maruziyet hikayesi

Değiştirilebilir Risk Faktörleri

İlk doğum yaşı

Parite

Emzirmede eksiklik

Obezite

Alkol tüketimi

Sigara kullanımı

Hormon replasman tedavisi almış olmak

Yetersiz fiziksel aktivite

Uyku düzenini bozan vardiyalı gece çalışmak

Histolojik Risk Faktörleri

Proliferatif meme hastalıkları

Atipik Duktal Hiperplazi

Atipik Lobular Hiperplazi

Lobular Carcinoma in situ

1.8.4. İmmünohistokimyasal Sınıflama

Luminal A: Meme kanseri hormon reseptör pozitifdir (ER ve/veya PR pozitif). HER2 negatif ve düşük seviye protein Ki67 (<%14) seviyesine sahiptir. (75)

Düşük grade'li,

Erken evrede tespit edilen,

Hormon terapiye iyi yanıt alınan (75)

Düşük rekürrens oranlarına sahip,

Diğer immünohistokimyasal tiplendirmelere göre en iyi prognoza sahip kanserlerdir (75).

Luminal B: Meme kanseri hormon reseptör pozitif (ER ve/veya PR pozitif) ve HER2 pozitif veya ER/PR pozitif, HER2 negatif ve Ki67 > %14'tür (75).

Bu hasta grubuna hormon terapi uygulanır.

Prognozu Luminal A grubuna göre kötüdür (76).

Yüksek grade'li olmaya eğilimlidir.

HER2 pozitif (amplifiye): Meme kanseri ER/PR negatif, HER2 pozitifdir.

Yüksek grade'li tümörlerdir.

Klinik olarak agresif seyir gösterirler.

Hormon terapi uygulanmaz.

Luminal A/B'ye göre prognozu kötüdür.

Hedefe yönelik tedavi uygulanır (Transtuzumab)

Erken sistemik metastaz görülür.

Triple negatif/Basal-Like; Meme kanseri ER/PR/HER2 negatiftir.

BRCA-1 gen mutasyonu olan kadınlarda sık görülür,

Genç ve siyahi kadınlar

Rekürrens oranı yüksek (77).

Prognozu kötüdür (77).

Hormon terapi ve Transtuzumab uygulanamaz.

TNM EVRELEMESİ (78)

Primer tümör (pT) (Tablo 1)

pTX	Değerlendirilemedi
pT0	Primer tümör görülemedi
pTis	Duktal karsinoma in situ, paget hastalığı, enkapsüle papiller karsinom ve solid papiller karsinom
PTis (DCIS)	invaziv karsinom olmaksızın Duktal karsinoma in situ
PTis (paget)	invaziv karsinom olmaksızın paget hastalığı
PT1mi	tümör <1mm
PT1a	tümör >1mm fakat <5mm
pT1b	tümör >5mm fakat <10mm
pT1c	tümör >10mm fakat <20mm
pT2	tümör >20mm fakat <50mm
pT3	tümör >50mm
pT4a	göğüs duvarına uzanım (pektoral kas korunmuş)
pT4b	Ödem (peau d'orange), deride ülserasyon veya ipsilateral satellit deri lezyonları
pT4c	T4a+T4b
pT4d	inflamatuvar karsinom (meme derisinin >1/3 fazla, primer olarak klinik bir tanıdır)

Notlar;

Lobuler karsinoma in situ (LCIS) artık Tis olarak sınıflandırılmamaktadır, risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Malignite olarak sayılmamaktadır.

İnvaziv tümörler için pT boyut hesaplarırken in situ komponenti hesaplamaya dahil etmeyiniz.

Bölgesel Lenf Nodları (pN) (Tablo 2)

pNX	Değerlendirilemedi
pN0	Histolojik olarak bölgesel lenf nodu metastazı yoktur
pN0(i-)	Histolojik veya İmmunhistokimyasal olarak bölgesel lenf nodu metastazı yoktur
pN0(i+)	İzole tümör hücreleri (kümeleşme $\leq 0.2\text{mm}$ ve < 200 hücre)
pN0(mol+)	ışık mikroskopunda negatif fakat RT-PCR pozitif
pN1mi	Mikrometastaz (tümör odağı $> 0.2\text{mm}$ ve $< 2.0\text{mm}$ veya $< 0.2\text{mm}$ ve >200 hücre)
pN1a	1-3 aksiller lenf noduna metastaz, en küçük tümör depoziti $>2.0\text{mm}$
pN1b	İnternal mammaryan sentinel lenf noduna metastaz, tümör depoziti $>2.0\text{mm}$
pN1c	pN1a + pN1b
pN2a	4-9 aksiller lenf noduna metastaz, en küçük tümör depoziti $>2.0\text{mm}$
pN2b	Patolojik olarak aksiller lenf nodu tutulumu olmaksızın klinik olarak pozitif internal mamaryan lenf nodları
pN3a	≥ 10 aksiller lenf noduna metastaz, en küçük tümör depoziti $>2.0\text{mm}$ veya infraklaviküler lenf nodu metastazı
pN3b	pN1a veya pN1b ile beraber görüntülemeye internal mammaryan lenf nodu pozitifliği
pN3c	ipsilateral supraklaviküler lenf nodu metastazı

Uzak Metastaz (M) (Tablo 3)

pM1	Histolojik olarak kanıtlanmış 0.2mm 'den büyük uzak metastaz
-----	---

EVRELEME (78) (Tablo 4)

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

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Genel Cerrahi Anabilim Dalında Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayı (28.11.2019 tarih ve 17/III sayılı kararı) ile yapılmıştır. Prospektif dizayn edilen bu çalışmaya meme kanseri tanısı almış ve merkezimizde opere edilen ve dışlama kriterlerine sahip olmayan 101 hasta ardışık olarak dahil edildi. Üç hasta biateraldi. Bu hastaların her iki memesi ayrı ayrı değerlendirildi. Çalışmamızda toplam 104 meme değerlendirildi. Tüm hastalar çalışma ile ilgili bilgilendirilerek gönüllü olur formu ile yazılı onamları alındı.

2019-2021 yılları arasında meme koruyucu cerrahi, mastektomi, SLNB ve ALND planlanan, tanı aşamasında ve preoperatif hazırlık aşamasında meme USG, mamografi ve meme MRG tetkikleri yapılan malignite tanılı meme kanseri hastaları çalışmaya dahil edildi. Meme malignitesi tanılı erkek hastalar çalışma dışı bırakıldı. Neoadjuvan tedavi görüp preoperatif döneme ait MRG, MMG ve USG'leri olmayan hastalar değerlendirilmeye alınmadı. Üç hastada bilateral meme malignitesi mevcuttu.

Bu inceleme sırasında hastaların demografik, radyolojik ve patolojik verileri değerlendirilmiştir. Memede lokalizasyon, multifokalite ve multisentrisite, lezyonların BIRADS sınıflaması (ACR), tümör boyutu, histolojik tipi, grade, ER,PR,HER2 ve Ki67 mitoz indeksi, biyolojik tip, aksiller lenf nodlarının radyolojik durumu, lenf nodu korteks kalınlığı ve MRG'de lenf nodu ve tümörün ADC değerleri, T ve N evrelendirmesi (AJCC-8), SLNB ve ALND sonuçları, lenfovasküler ve perinöral invazyon durumları değerlendirildi.

Radyolojik değerlendirmede tüm modalitelerde lezyonlar “ Lesions were classified in accordance with the American College of Radiology Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) Atlas 5th edition “ atlasına göre değerlendirilmiştir.

Ultrasonografi verileri, farklı radyologlar tarafından gerçekleştirilen USG raporları üzerinden elde edilmiştir. Aksilla ve meme USG'ler merkezimizde bulunan Toshiba Aplio 500 ve 300 cihazları (Toshiba Medical System Corporation, Tokyo, Japan). ile 7-12–MHz prob kullanılarak gerçekleştirilmiştir. (Mamografi ve meme

MRG tetkikleri 10 yıllık deneyimi olan tek bir radyolog tarafından değerlendirilmiştir. Ultrasonografi raporları üzerinden tümörün boyutu, USG'de aksiller lenf nodlarının patolojik durumu, aksilla patolojik görünümlü lenf nodu sayısı, USG lenf nodu korteks kalınlığı, USG BIRADS sonucu, memede lokalizasyon, multisentrisite/multifokalite, tümörün olduğu meme tarafı gibi parametreler not edilmiştir.

Mammografi incelemeleri standart kraniokaudal ve mediolateral oblik projeksiyonlarda Giotto Tomo mamografi cihazı (IMS Bologna, Italya) ile gerçekleştirilmiştir. Mamografi tetkikleri patolojik aksiller lenf nodu bulunup bulunmaması, tümör boyutu, mamografi BIRADS sonucu, açısından değerlendirilmiştir. MRG'de değerlendirilen parametreler tümör boyutu, aksiller patolojik lenf nodu durumu, aksiller patolojik lenf nodu korteks kalınlığı, aksiller patolojik lenf nodu sayısı, aksiller lenf nodu ADC minimum değeri, aksiller lenf nodu ADC maksimum değeri, aksiller lenf nodu ADC ortalama değeri , tümör ADC değeri, kas ADC değeridir.

MRG tetkiki 3T MR cihazı ile (Siemens Magnetom Skyra, Erlangen, Germany) IV kontrast madde verilerek supin pozisyonda gerçekleştirilmiştir. Difüzyon ağırlıklı görüntülemelerde ADC haritaları 3 b değeri (50, 400, 800 s / mm²) kullanılarak oluşturulmuştur. Difüzyon katsayısı ADC haritaları üzerinden ROI (region of interest) ile ölçülmüştür. MRG'de lezyon bulunan ipsilateral taraf aksillasında lenf nodu korteks kalınlığı 3 mm ve daha fazla olan lenf nodları değerlendirilmiş, bu lenf nodlarından korteks kalınlığı en fazla olan lenf nodundan ADC haritası üzerinden 2 kez ROI konularak ölçüm gerçekleştirilmiştir. ROI lenf nodu korteksinden taşmayacak çizilebilen en geniş çapta olacak şekilde yuvarlak ROI kullanılarak elde edilen ölçümler minimum ve maksimum değer olarak kaydedilmiştir. Bunların ortalaması ve minimum maksimum ADC değerleri arasındaki fark hesaplanmıştır. Ayrıca tümörce aynı taraf pektoral kas üzerinden de 2 şer kez ölçüm yapılarak ölçümlerin ortalama değerleri kaydedilmiştir. Bu ölçümler üzerinden lenf nodu ortalama ADC/TM ADC, Lenf nodu ortalama ADC/Kas ADC, TM/Kas ADC oranları hesaplanmıştır. Korteks kalınlığı 3 mm'den az olan lenf nodları yeterli büyüklükte ROI de yerleştirilemeyeceği için difüzyon ölçümü yapılmamıştır. MRG'de ADC ölçümü yapıldıktan sonra aynı radyolog tarafından

aksiller lenf nodları morfolojik özellikleri (korteks kalınlığı, asimetrik/egzantrik kalın korteks bulunması, hilusun daralması ya da bulunmaması, lenf nodunun sferik form kazanması gibi) açısından değerlendirme yapılarak MRG'de aksilla durumu belirlenmiştir. Eğer patolojik lenf nodu birden fazla ise patolojik lenf nodu sayısı not edilmiş ve ölçümlerde de bu lenf nodu kullanılmıştır.

Patoloji raporları incelenerek tümörün histolojik tipi, tümörün subgrubu, immünohistokimyasal belirteçler (ER,PR,Cerb-2,Ki-67 indeksi), grade, T evresi, N evresi, patolojik tümör boyutu, SLNB sonucu, aksiller metastatik lenf nodu sayısı, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon gibi veriler not edilmiştir. Hastalar AJCC-8 TNM evrelemesi 8. Basım'a göre T ve N evrelerine ayrılmıştır.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların operasyonları genel anestezi altında gerçekleştirildi. Anestezi indüksiyonundan sonra patent blue periareolar alana 4 kadrandan subareolar olarak uygulandı. Her hastaya toplamda 5ml patent blue subareolar ve intraparankimal olarak enjekte edildi. Boya enjeksiyonu sonrası standart olarak dış kadranda tümörlerinde 5dk, iç kadranda tümörlerinde 7-10 dakika masaj uygulanması yapıldı. İnsizyonlar aksiller kıl çizgisinin 1 cm altından yapıldı. Disseksiyonlar belirli anatomik yapılar göz önünde bulundurularak mavi boyanmış lenf duktusları takip edilerek klavikulopektoral fasyanın derinliklerine doğru yapıldı. İşlem sırasında mavi boyanmış lenf nodları ve patolojik görünümlü tüm lenf nodları çıkarıldı. İntraoperatif olarak eksize edilen boyanmış ve patolojik görünümdeki lenf nodları frozen çalışması için hastanemiz patoloji bölümüne gönderildi. İntraoperatif olarak sentinel lenf nodunda 2 lenf nodundan fazla metastaz saptanan olgulara aksiller lenf nodu disseksiyonu yapıldı. Tüm hastaların postoperatif patoloji sonuçları incelenerek veriler çalışmamızda değerlendirildi.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada ölçülen değişkenler ile kategorik gruplara ilişkin çeşitli tanımlayıcı istatistikler paylaşıldı. Çalışmamızda elde edilen verilere ilişkin değişkenlerin kategorik gruplara göre dağılımlarını tespit etmek üzere Shapiro-Wilk tekniği uygulandı. Normal dağılım işaret eden değişkenler için normal dağılım testleri seçildi ve sonuçlar ortalama ve standart sapma değerleri ile paylaşıldı. Çalışmada gruplar arası farkların hesaplanmasında t-testi ve ANOVA testleri uygulandı. Ayrıca ANOVA testinde alt grupların karşılaştırmalarında Post-hoc test LSD yöntemi tercih edildi. Kategorik değişkenler arası ilişkilerin tespitinde Pearson ki-kare testi kullanıldı. Ölçülen tüm sürekli değişkenler arası ilişkilerin tespit edilip yorumlanması için Pearson korelasyon katsayısı (r) hesaplandı. US, MMG ve MR kategorik verilere ilişkin sonuçların tutarlılıklarının değerlendirilmesinde Kappa testi kullanıldı, sensitivite, spesifisite, ppv, npv ile accuracy değerleri hesaplandı. Patoloji sonucu tespit edilen durumun, çeşitli ADC değerleri ile teşhis etmedeki gücünün tespiti için ROC curve analiz uygulandı. ROC eğrileri her bir ADC değeri için ayrı ayrı çizilerek görselleştirildi. ROC eğrisi altında kalan alan, cutoff ve kritik değer aralıkları hesaplanarak paylaşıldı. Bu çalışma verilerinin analizinde SPSS versiyon 25 (SPSS Inc. Chicago, Illinois USA) kullanıldı. P değeri <0,05 düzeyinde anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamıza yaşları ortalaması 55.48 ± 13.93 olan 101 kadın birey dahil edildi. Çalışmaya ilişkin çeşitli tanımlayıcı istatistikler Tablo 1 ve 2’de paylaşıldı. Yapılan ameliyatlarda %3 mastektomi+SLNB, %32 MRM, %28 MKC+SLNB, %8 MKC+ALND olarak kaydedildi (Tablo 5). Tümörün yerleştiği memeye göre tarafı %56.7 sağ %43.3 sol olarak tespit edildi (Tablo 5). Multisentrisite/multifokalite toplam vakaların %16.3’ünde bulunurken, %83.7’sinde ise tek odakta tümör mevcuttu (Tablo 1).

Çalışmamızda 101 hastanın 28’ine preoperatif patolojik olarak ispatlanmış aksiller metastazı bulunmaktaydı. Bu hastalara SLNB yapılmaksızın ALND yapıldı (%26,9). Geri kalan 76 hastaya SLNB prosedürü uygulandı. Bu hastaların 58’inde SLNB negatif olarak değerlendirilirken (%55,8), 18 hastada SLNB pozitif olarak saptandı ve operasyonun devamında ALND yapıldı (%17,3).

Toplam 101 hastanın 99’undan ultrasonografik değerlendirmesi mevcutken 2 hastada bulunmamaktadır. Malignitelerin ultrasonografik incelemede tümör boyutu aralığı 7 mm ile 75 mm arasında değişmekteydi. Ortalama tümör boyutu 24mm olarak değerlendirildi. Aksillaların ultrasonografik incelemesinde 63 (%60.6) hastada patolojik lenf nodu saptanmamışken 39 (%37.5) hastada patolojik görünümde lenf nodu tespit edildi (Tablo 5). Patolojik lenf nodu saptanan 39 hastanın aksiller lenf nodlarının durumu incelendiğinde; 15 hastada 1 adet, 9 hastada 2 adet lenf nodu, 11 hastada 3 adet lenf nodu, 1 hastada 4 adet lenf nodu, 2 hastada 5 adet lenf nodu patolojik görünümde tespit edildi. Patolojik görünümde lenf nodları tespit edilen 39 hastanın lenf nodu korteks kalınlıkları incelendiğinde 3 mm ile 20,5 mm arasında değişkenlik gösterdiği ve ortalama korteks kalınlığı değeri 6,3 mm olarak tespit edildi.

Mamografik incelemede toplam 101 hastamızın 11’inin mamografi incelemesi bulunmamaktadır, 28 hastamızda ise mamografik incelemede tümör boyutundan bahsedilmemektedir. 65 hastada tümör boyutu 4mm ile 76mm arasında değişmektedir ve ortalama tümör boyutu 26,43mm olarak değerlendirilmiştir. Bu mamografilerde 22 (%21.2) hastada patolojik görünümlü aksiller lenf nodu tespit

edilmişken, 71 (%68.3) hastada aksillada patolojik görünümlü lenf nodu tespit edilmemiştir (Tablo 5).

MRG'ler incelendiğinde 101 hastanın 10'unda MRG incelemesi bulunmamaktadır. MRG incelemesi bulunan 94 hastanın 39'unda aksillasında metastaz ile uyumlu lenf nodu tespit edilmişken, 55 hastanın aksillasında patolojik görünümlü lenf nodu tespit edilmemiştir (Tablo 5).

Çalışmamızdaki en sık histopatolojik tip invaziv duktal karsinom bulundu. Histopatolojik tipler gruplandığında invaziv duktal karsinom 94 hasta (%90.499, invaziv lobuler karsinom 5 hasta (%4.8), DKIS 5 hasta (%4.8) olarak bulundu (Tablo 2). Tümörün subgrupları değerlendirildiğinde 39 hasta (%37.5) luminal A, 40 hastada (%38) luminal B, 16 hastada (%15.4) üçlü negatif, 5 hastada (%4.8) Her2 zengin tip bulundu (Tablo 6)

Tablo 5. Çalışmaya ilişkin çeşitli tanımlayıcı istatistikler

Değişken	Kategori	Sıklık	%
NEOADJUVAN TEDAVİ	YOK	86	82.7
	VAR	18	17.3
YAPILAN AMELİYATLAR	MRM	32	30.8
	MKC+SLNB	28	26.9
	MKC+ALND	8	7.7
	MASTEKTOMİ+ SLNB	36	34.6
TÜMÖRÜN YERLEŞİMİ	SOL	59	56.7
	SAG	45	43.3
MULTİSENTRİSİTE/ MULTİFOKALİTE	YOK	87	83.7
	VAR	17	16.3
USG AKSİLLA PATOLOJİK LENF NODU DURUMU	YOK	63	60.6
	VAR	39	37.5
USG BIRADS	4	47	45.2
	5	44	42.3
	6	4	3.8
MMG AKSİLLA PATOLOJİK LENF NODU DURUMU	YOK	71	68.3
	VAR	22	21.2
MMG BIRADS	4	29	27.9
	5	30	28.8
	6	8	7.7
MRG AKSİLLA PATOLOJİK LENF NODU DURUMU	YOK	55	52.9
	VAR	39	37.5

% = Yüzde

Tablo 6. Çalışmaya ilişkin çeşitli tanımlayıcı istatistikler

Değişken	Grup	Sıklık	%
Tümör histopatolojik tip	ILK	5	4.8
	DKIS	5	4.8
	IDK	94	90.4
Tümör subgrupları	Luminal A	39	37.5
	Luminal B	40	38.5
	HER2	5	4.8
	ÜÇLÜ (-)	16	15.4
pT Evresi	T1	20	19.2
	T1A	1	1
	T1B	1	1
	T1C	10	9.6
	T2	50	48.1
	T3	11	10.6
	T4	1	1
	T4B	2	1.9
	TIS	4	3.8
pN Evresi	N0	62	59.6
	N1A	19	18.3
	N1B	1	1
	N2A	9	8.7
	N3A	11	10.6
Patoloji aksiller metastaz durumu	YOK	64	61.5
	VAR	40	38.5
Lenfovasküler invazyon	YOK	48	46.2
	VAR	46	44.2
Perinöral invazyon	YOK	61	58.7
	VAR	33	31.7

% = Yüzde

Bu korelasyon sonuçlarına göre, USG tümör boyutu ile mamografi, MRG tümör boyutu ve patolojik tümör boyutu arasında pozitif yönlü, yüksek şiddetli ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlemlenmiştir ($r = 0.630$, $p < 0.01$; $r = 0.828$, $p < 0.01$; $r = 0.588$, $p < 0.01$ sırası ile). MRG tümör boyutu ile patolojik tümör boyut arasında pozitif yönlü, yüksek şiddetli ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlemlenmiştir ($r = 0.611$, $p < 0.01$). USG lenf nodu korteks kalınlığı ile MRG lenf nodu korteks kalınlığı yine pozitif yönlü, orta şiddetli ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edilmiştir ($r = 0.582$, $p < 0.01$). Mamografi tümör boyutu ile MRG tümör boyutu arasında $r = 0.795$ düzeyinde pozitif yönlü ve şiddetli korelasyon bulunurken, patolojik tümör boyutu ilişkisi nispeten zayıf olmakla birlikte yine pozitif yönlü ve anlamlıydı ($r = 0.277$, $p < 0.05$). Diğer değişkenler arası ilişkiler Tablo 7’de gösterildiği üzere istatistiksel olarak anlamlı tespit edilemedi.

Tablo 7. Değişkenler arası korelasyon

Değişken	USG tümör boyutu	USG lenf nodu korteks kalınlığı	Mamografi tümör boyutu	MRG lenf nodu korteks kalınlığı	MRG tümör boyutu	MRG patolojik lenf nod sayısı	Patoloji lenf nod sayısı
USG lenf nodu korteks kalınlığı	0.173						
Mamografi tümör boyutu	0.630**	0.197					
MRG lenf nodu korteks kalınlığı	0.112	0.582**	-0.246				
MRG tümör boyutu	0.828**	0.225	0.795**	-0.154			
MRG patolojik lenf nod sayısı	0.201	0.562**	0.135	0.514**	0.084		
Patoloji lenf nod sayısı	-0.051	0.370*	-0.019	0.286	0.038	0.583**	
Patoloji tümör boyutu	0.588**	0.136	0.277*	0.129	0.611**	0.250	0.225

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

Not: Tablo içerisinde rakam ile belirtilen değerler Pearson korelasyon katsayı (r) değerleridir.

İki değişken arası korelasyon değeri tespiti için değişkenlerin kesişim değeri dikkate alınmalıdır

Patolojik sonuçlar ile USG, mamografi ve MRG sonuçlarının tutarlılıkları değerlendirildiğinde ise sonuçlara göre, en tutarlı testin MRG olduğu sonucuna varılmıştır (Cohen’s kappa = 0.660, $p = 0.000$). MRG test tutarlılığını USG takip

etmektedir (Cohen's kappa = 0.496, p=0.000). Mamografi ile patoloji tutarlılığı istatistiksel olarak anlamlı tespit edilememiştir (p=0.368). Öte yandan, MRG ile USG birlikte değerlendirildiğinde ise her ne kadar anlamlı düzeyde tutarlılık sunmuş olsa da Cohen's kappa = 0.567, p=0.000, agreement düzeyi MRG'nin altında kalmıştır (Cohen's kappa 0.567<0.660).

Tablo 8. Patoloji ile USG, Mamografi, MRG ve USG&MRG sonuçlarının benzerlikleri

Parametreler	Gruplar	N PATOLOJİ		Kappa	p
		YOK	VAR		
USG aksilla	YOK	49	12	0.496	0.000
	VAR	12	27		
Mamografi Aksilla	YOK	45	24	0.090	0.368
	VAR	12	10		
MRG aksilla	YOK	48	6	0.660	0.000
	VAR	9	29		
USG & MRG aksilla	YOK	46	6	0.567	0.000
	VAR	16	34		

p değeri KAPPA testi ile elde edilmiştir.

Kappa testine ek olarak USG, mamografi ve MRG sonuçlarının NPatoloji ile hastalığı doğru teşhis edebilmelerine ilişkin çeşitli güvenilirlik düzeyleri Tablo 9'da dikkate sunulmuştur. Buna göre, MRG, diğer testlere kıyasla, sensitivite, spesifite, PPV, NPV ve doğruluk (accuracy) düzeyleri ile daha iyi tespit gücüne sahip bir test olduğu sonucuna varılmıştır.

Tablo 9. Patoloji ile USG, MMG, MRG ve USG&MRG sonuçlarının güvenilirlik düzeyleri

Parametre	Sensitivite	Spesifite	PPV	NPV	Doğruluk
USG Aksilla & N Patoloji	0.692	0.803	0.692	0.803	0.760
MMG Aksilla & N patoloji	0.294	0.789	0.454	0.652	0.604
MRG Aksilla & N patoloji	0.828	0.828	0.763	0.888	0.837
USG Aksilla+MRG Aksilla & N Patoloji	0.850	0.741	0.680	0.884	0.784

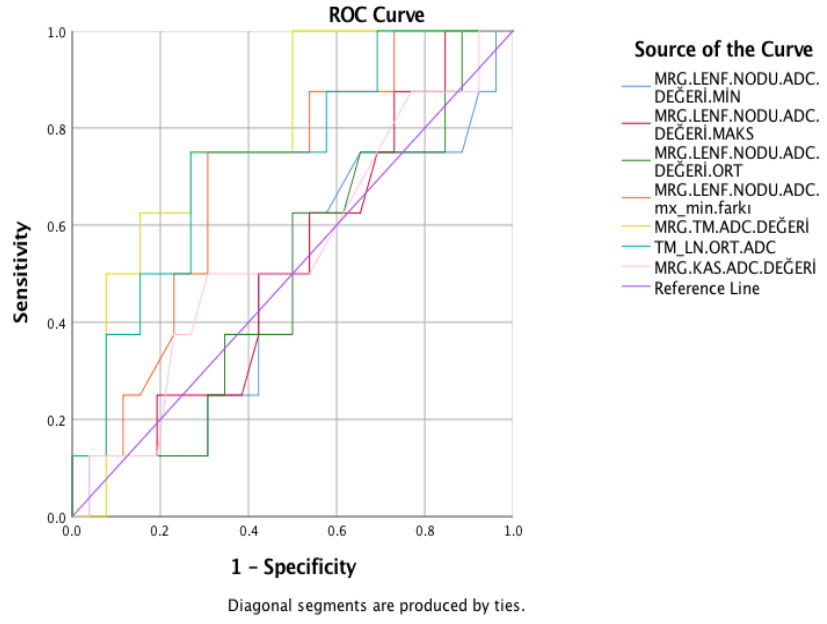
PPV: Positive predictive value; NPV: Negative predictive value

Tablo 10. Patoloji sonucu tespit edilen hastalık durumunun ADC değerleri ile tespit gücü, duyarlılık, özgüllük, eşik ve kritik değerleri

	Roc eğrisi altında kalan alan		Duyarlılık	Özgüllük	Eşik Değer	Kritik Değer $\geq \% 90$ (Threshold)
Parametre	(95 % CI)	p	Sensitivite	Spesifite	Cut-off	Duyarlılık – Özgüllük
MRG tümör ADC değeri	0.784 (0.617 - 0.950)	0.017	0.750	0.731	0.935	0.810 - 1.055
Tümör ADC/ Lenf nod ort. ADC	0.736 (0.542 - 0.929)	0.047	0.750	0.731	1.118	0.843 - 1.317
MRG lenf nodu ADC maks-min farkı	0.697 (0.503 - 0.892)	0.096	0.750	0.692	0.150	0.065 - 0.330
MRG kas ADC değeri	0.546 (0.313 - 0.778)	0.700	0.500	0.538	1.055	0.845 - 1.160
MRG lenf nodu ADC değeri maks.	0.524 (0.301 - 0.747)	0.839	0.625	0.462	0.855	0.720 - 1.090
MRG lenf nodu ADC değeri ort.	0.498 (0.270 - 0.725)	0.984	0.625	0.500	0.820	0.625 - 1.005
MRG lenf nodu ADC değeri min.	0.474 (0.242 - 0.705)	0.823	0.625	0.462	0.725	0.525 - 0.945

ROC: Receiver operating characteristic

ROC eğrisi analiz sonuçlarına ilişkin ADC değerlerinin hastalığı tespit gücü, duyarlılık, özgüllük, eşik ve kritik değerleri Tablo 6’da paylaşıldı ve bu sonuçlara ilişkin ROC eğrileri aşağıda Şekil 3’de gösterildi. Sonuçlara göre, hastalığın tespitinde MRG tümör ADC değerinin tespit gücünün %78.4 olduğu, Tümör ADC /Lenf nodu ortalama ADC oranı değerinin tespit gücünün ise %73.6 olduğu gösterilmiştir. Diğer ADC değerlerinin tespit güçleri istatistiksel olarak anlamlı değildi, fakat $p < 0.05$ kritik değerine en yakın sonuç MRG lenf nodu ADC max-min farkı olduğu ($p=0.096$) bulundu. Sonraki çalışmaların MRG lenf nodu ADC max-min tespit gücünü daha yüksek örneklem hacminde tekrar test etmesi tavsiye edilir. MRG tümör ADC değerine ilişkin 0.750 duyarlılık ve 0.731 özgüllük değerine sahip eşik değer (cut-off) 0.935 tespit edildi. Tümör ADC/Lenf nodu ortalama ADC oranı için duyarlılık değeri 0.750 ve özgüllük değeri 0.731’e karşılık gelen eşik değer ise 1.118 olarak belirlendi.



Şekil 3. ROC eğrisi – Tüm ADC değerleri için

Tablo 11. N Patoloji alt gruplarının ADC değerleri üzerine etkisi

Değişkenler	NPATOLOJİ	Ortalama	Standart Sapma	P
MRG LENF NODU ADC DEĞERİ MİN	YOK	0.77	0.15	0.880
	VAR	0.76	0.13	
MRG LENF NODU ADC DEĞERİ MAKS	YOK	0.94	0.20	0.329
	VAR	0.88	0.14	
MRG LENF NODU ADC DEĞERİ ORT	YOK	0.85	0.17	0.542
	VAR	0.82	0.13	
MRG LENF NODU ADC maks-min farkı	YOK	0.17	0.10	0.120
	VAR	0.12	0.08	
MRG TM ADC DEĞERİ	YOK	0.92	0.27	0.162
	VAR	0.84	0.22	
TM_LN ORT ADC	YOK	1.26	0.34	0.078
	VAR	1.05	0.28	
MRG KAS ADC DEĞERİ	YOK	1.00	0.13	0.275
	VAR	1.03	0.13	

p değeri t-test sonucu elde edilmiştir

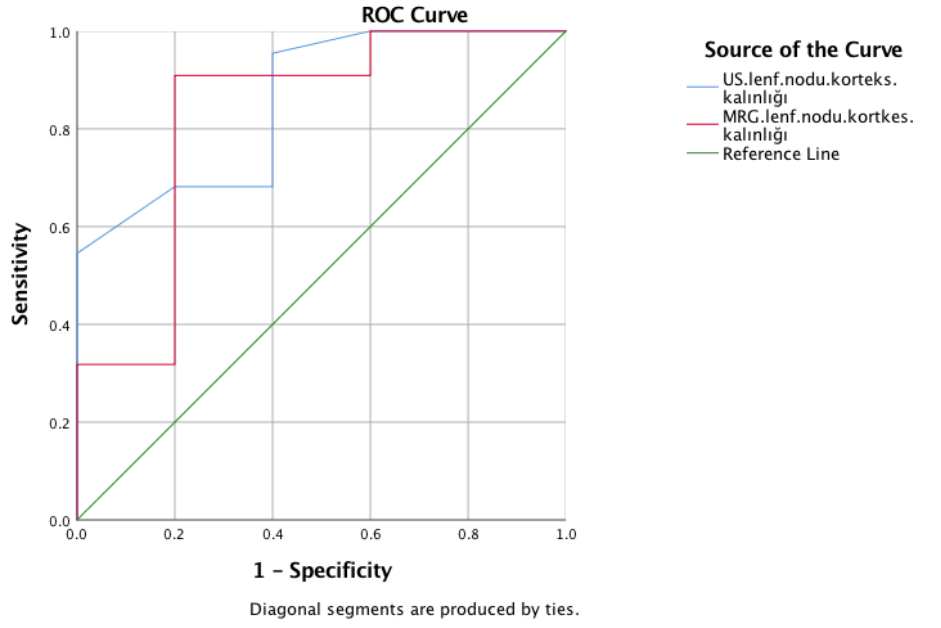
Tablo 12. N Patoloji alt gruplarının korteks kalınlığı üzerine etkisi

	N Patoloji	Ortalama	Standart Sapma	p
USG lenf nodu korteks kalınlığı	YOK	3.90	1.66	0.004
	VAR	7.26	3.82	
MRG lenf nodu korteks kalınlığı	YOK	5.48	1.90	0.049
	VAR	8.80	4.74	

p değeri t-test sonucu elde edilmiştir

Tablo 13. Patoloji sonucu tespit edilen hastalık durumunun MRG ve USG korteks kalınlığı ile tespit gücü, duyarlılık, özgüllük, eşik ve kritik değerleri

	Roc eğrisi altında kalan alan		Duyarlılık	Özgüllük	Eşik Değer	Kritik Değer $\geq$ % 90 (Threshold)
Parametre	(95 % CI)	p	(Sensitivite)	(Spesifite)	(Cut-off)	Duyarlılık - Özgüllük
US lenf nodu korteks kalınlığı	0.855 (0.679 – 1.000)	0.015	0.818	0.600	4.75	4.20 – 5.75
MRG lenf nodu korteks kalınlığı	0.827 (0.588 – 1.000)	0.025	0.909	0.800	5.45	5.45 – 10.50
ROC: Receiver operating characteristic						



Şekil 4. Roc eğrisi – USG & MRG Lenf Nodu Korteks Kalınlığı

Tablo 14. N Evresi ile Patoloji, USG ve MRG Tümör Boyutu ilişkileri

Korelasyon	Değişkenler	r	p
Spearman's rho	N.Evresi – P TM Boyutu	0.382**	0.000
	N.Evresi – USG TM Boyutu	0.264**	0.000
	N.Evresi – MRG TM Boyutu	0.203	0.064

Tablo 15. N Evresi alt gruplarının patoloji tümör boyutu üzerindeki etkileri

Degisken	N Evresi	Ortalama	Standart Sapma	p
Patoloji tümör boyutu	N0	24.41	15.77	0.000
	N1A	34.63	22.16	
	N1B	50.00	n/a	
	N2A	25.22	15.27	
	N3A	30.55	22.43	

Tablo 16. Tümör subgruplarının çeşitli değişkenler üzerindeki etkileri

Degisken	Tümör subgrup	Ortalama	Standart Sapma	p
USG tümör boyutu	A	20.61	14.08	0.082
	B	25.60	12.54	
	HER2	23.20	4.44	
	TRIP-	31.13	17.05	
MRG tümör boyutu	A	24.18	17.35	0.159
	B	30.61	16.93	
	HER2	25.00	3.46	
	TRIP-	37.00	23.25	
MRG lenf nodu korteks kalınlığı	A	5.96	1.81	0.328
	B	8.66	5.42	
	HER2	11.00	n/a	
	TRIP-	9.30	3.85	
MRG tümör ADC değeri	A	0.87	0.27	0.479
	B	0.85	0.21	
	HER2	1.03	0.14	
	TRIP-	0.92	0.24	
MRG lenf nodu ADC değeri ortalama	A	0.86	0.17	0.263
	B	0.83	0.12	
	HER2	0.92	n/a	
	TRIP-	0.73	0.14	

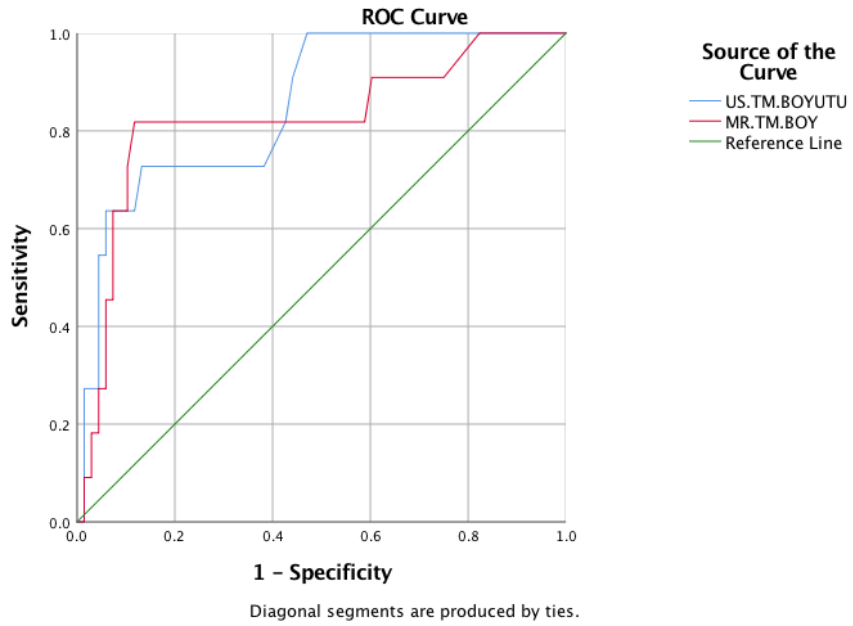
p değeri ANOVA testi sonucu elde edilmiştir

Tablo 16’da her ne kadar ortalama değerlerde farklılık görülse de, tümör subgruplarının US tümör boyutu, Patolojik lenf nodu sayısı, MR tümör boyutu, MRG lenf nodu korteks kalınlığı, MRG tümör ADC değeri ve MRG lenf nodu ADC değeri

ortalama üzerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklarının bulunmadığı görüldü (p=0.082, 0.457, 0.159, 0.328, 0.479 ve 0.263 sırası ile).

Tablo 17. T evrelerinin MRG ve USG tümör boyutu ile tespit gücü, duyarlılık, özgüllük, eşik ve kritik değerleri

	Roc eğrisi altında kalan alan		Duyarlılık	Özgüllük	Eşik Değer	Kritik Değer $\geq$ % 90 (Threshold)
Parametre	(95 % CI)	p	(Sensitivite)	(Spesifite)	(Cut-off)	Duyarlılık - Özgüllük
USGTümör boyutu	0.850 (0.734 – 0.965)	0.000	0.727	0.868	32.50	19.50 – 66.00
MRG Tümör boyutu	0.823 (0.669 – 0.977)	0.001	0.818	0.882	36.50	18.50 – 42.50
ROC: Receiver operating characteristic						



Şekil 5. Roc eğrisi – USG & MRG Tümör Boyutu – T evresi

TARTIŞMA

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser tipidir ve kansere bağlı ölüm nedenleri arasında ikinci sırada yer almaktadır (79). Meme kanserinin görülme sıklığı 8 kadında birdir (80). Gelişmiş toplumlardaki kadınlarda meme kanseri daha sık görülmektedir. Meme kanseri uygulanan tarama programları ve radyolojik tekniklerin yardımıyla erken evrelerde tespit edilebilmektedir. Bu durum meme kanserinin mortalitesini düşürmektedir.

Meme kanserinin tedavisi cerrahidir. Meme kanserinde en önemli prognostik faktörlerden bir tanesi aksiller lenf nodu metastazıdır. Metastatik aksiller lenf nodlarının varlığı evreleme, cerrahi tedavinin ve medikal onkolojik tedavinin belirlenmesinde önemlidir. Ayrıca 5 yıllık sağ kalım oranı metastatik lenf nodu sayısı arttıkça azalmaktadır (81). Preoperatif olarak aksillanın durumunun metastatik lenf nodları açısından değerlendirilmesi önemlidir. Çünkü aksiller lenf nodu disseksiyonu morbiditesi yüksek bir yöntemdir.

Altın standart tanı yöntemi olarak patolojik evrelendirmede ise SLNB ve ALND ile eksize edilen lenf nodları değerlendirilir. ALND'nin morbiditesi göz önünde bulundurulduğunda SLNB patolojik evrelendirmede önem kazanmaktadır. ALND sonrası hastalarda lenfödem, nöropatik problemler, ağrı, his kaybı, kol ve omuz hareketlerinde fonksiyonel bozukluklar, brakial pleksus hasarı gibi istenmeyen komplikasyonlar gelişebilmektedir. SLNB'nin yanlış negatiflik oranları %0-29 arasında değişkenlik gösterir (82). Aksillanın evrelemesi prognoz ve tedavide önemli bir parametre olduğundan bu yanlış negatiflik önem arz etmektedir. Bunun yanısıra invaziv bir yöntem olan SLNB yerine non-invaziv görüntüleme yöntemleri ile aksillanın preoperatif başarılı şekilde değerlendirilmesinin maliyet ve operasyon süresinde azalma gibi kazanımları olacaktır. Aksiller lenf nodlarının ultrasonografik değerlendirilmesinde patolojik ve patolojik olmayan lenf nodlarının ortalama çap farkı arasında anlamlı fark bulunamamasına karşılık, malign lenf nodların longitudinal/transvers çap oranının düşük olduğu ve yağlı hilusun kaybolduğu tespit edilmiştir. Yine meme MRG'da lenf nodu korteks kalınlığı ve ADC oranlarının malign lenf nodlarının tespitinde kullanılabildiği önceki çalışmalarda bildirilmiştir.

Ancak bu yöntemler lenf nodunun tamamının veya büyük bir kısmının tutulduğu metastatik yayılımlarda kolaylıkla tanı koyabilirken metastatik yayılımın daha sınırlı olduğu durumlarda ve mikrometastazların saptanmasında SLNB halen en duyarlı yöntem olarak bildirilmektedir. Sentinel lenf nodunun ve mikrometastaz düzeyindeki nodal yayılımların radyolojik olarak non-invaziv yöntemlerle saptanarak cerrahiye yol gösterebilecek yöntemler geliştirilmesi sentinel lenf nodu biyopsisi gerekliliğini ve cerrahi süresini kısaltmak açısından büyük önem arz etmektedir.

Biz bu çalışmamızda kliniğimizde opere edilecek olan meme kanseri tanıılı hastaların preoperatif mamografi, USG ve MRG aksiller değerlendirme sonuçlarını intraoperatif SLNB ve postoperatif aksiller patoloji sonuçları ile karşılaştırdık.

Literatürde, meme kanseri hastaları ile gerçekleştirilen çalışmalarda metastatik lenf nodlarının benign olanlardan ayırımı yapmak amacıyla meme MRG'de aksiller LN ADC değerleri ölçümü ve ADC cut-off değeri kullanıldığı bilinmektedir. Pek çok çalışmada malign lenf nodlarının ADC değerlerinin benign lenf nodlarına göre anlamlı olarak daha düşük olduğu görülmüştür

Lenf nodu ADC değerleri ilgili çalışmalar değerlendirildiğinde, İnanç ve arkadaşlarının 85 meme kanserli olgunun aksiller lenf nodlarını değerlendirdikleri çalışmalarında histopatolojik olarak metastatik olduğu tespit edilen lenf nodlarının ADC değerlerinin $0,89 \pm 0,18 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ve benign olanların ise $1,41 \pm 0,21 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ($P < 0.0001$) bulunduğu bildirilmiştir (83). Çalışmada benign malign ayrımı için anlamlı ADC cut-off değeri olarak $0.985 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ seçildiğinde sensitivite %83, spesifite %98, PPV %95 ve NPV %93 olarak bulmuşlardır (83). Yamaguchi ve arkadaşlarının metastatik ve metastatik olmayan aksiller lenf nodlarının ADC değerlerini karşılaştırdıkları çalışmalarında ortalama ADC değerlerini malign lenf nodları için $0,746 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, benign lenf nodları için $1,034 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ($P < 0.001$) olarak değerlendirmişlerdir (84). Çalışmada benign malign ayrımı için anlamlı ADC cutoff değeri olarak $0.852 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ seçildiğinde sensitivite %85, spesifite %91, PPV %95 ve NPV %93 olarak bulmuşlardır (84). Fornasa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise metastatik lenf nodlarının ortalama ADC değeri $0,878 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, benign lenf nodları için ise $1,494 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ olarak değerlendirmişlerdir ($P < 0.001$) (85). ADC cutoff değeri $1.09 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ olarak belirlendiğinde

sensitivite %94,7, spesifite %91,7, PPV %90 ve NPV %95,7 olarak bulmuşlar (85). Ningbin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada metastatik lenf nodları için ortalama ADC değeri $0.787 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, benign olanların ise $1.043 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ olarak değerlendirmişlerdir ($P>0.05$) (86). Lenf nodu ADC cut-off değeri $0,889 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ olarak belirlendiğinde sensitivite %82,28, spesifite %82,35 olarak tespit etmişler (86). Kim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada metastatik lenf nodlarının ortalama ADC değeri $0,910 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, benign lenf nodlarının ortalama ADC değerleri $1,270 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ den anlamlı olarak düşük bulmuşlardır (87). Lenf nodu ADC cut-off değeri $0,986 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ olarak belirlendiğinde sensitivite %75,8, spesifite %83,9, PPV %72,6, NPV %86 olarak tespit etmişlerdir (87).

Çalışmamızda ölçüm yapılan metastatik lenf nodlarının ortalama ADC değerleri $0.820 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ olup benign olanların ise $0.850 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ olarak bulunmuştur (tablo18). Ortalama ADC değeri için cut-off $0.820 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ olarak bulunmuş olup bu değer seçildiğinde ortalama ADC değerlerinin sensitivitesi %62 ve spesifitesi %50 olarak bulunmuştur (Tablo 10). Çalışmamızda 3T MRG kullanılmış olmakla birlikte lenf nodu ortalama ADC ölçüm değerleri 1,5 T ile gerçekleştirilen çalışmalarla benzer tespit edilmiştir. Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak metastatik lenf nodu ADC ortalama değerleri benign olanlardan düşük olarak bulunmuştur. Ancak çalışmamızda az sayıdaki reaktif histopatolojik tanısı bulunan lenf nodlarının ortalama ADC değerleri literature göre düşük olarak bulunmuştur. Bunun nedeni bizim çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak yalnızca MRG’de malign görünümlü lenf nodlarının ADC değerleri hesaplanmıştır. Benign görünümlü lenf nodlarının ADC değerleri ölçülmemiştir. Bunun nedeni az sayıdaki reaktif lenf noduna bağlı olabileceği gibi, çalışmamızda korteks kalınlığı 3 mm’nin altında olan lenf nodlarından ölçüm yapılmamasından da kaynaklanmış olabilir. Ayrıca her hasta için en kalın korteksli lenf nodundan ölçüm yapılması da bu farklılığa neden olmuş olabilir. Bu konuda ADC değeri ölçülen lenf nodlarının prospektif değerlendirildiği geniş serili çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda lenf nodu ADC değerleri yanında tümör ADC değerleri, kas ADC değerleri ölçülmüştür. Ayrıca tümör ADC değerinin lenf nodu ADC değerine oranıyla elde edilen “tümör ADC değeri / lenf nodu ADC değeri” oranında değerlendirilmiştir. Ningbin ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, metastatik ve benign

lenf nodlarının ayrımında sadece lenf nodu ADC değerlerini kullanmanın yeterli olmayabileceğini söylemişlerdir (86). Primer lezyon ADC değeri ile metastatik lenf nodlarının ADC değerlerinin birbiri ile korelasyon gösterdiklerini söylemektedirler ($p<0.05$). Bu çalışmada AUC değeri lenf nodu ADC değeri / tümör ADC değeri oranı için hesaplandığında 0,906 iken ADC değeri için hesaplandığında 0.833 olarak bulunmuşlardır (86). Cut-off değeri 1.097 olarak belirlendiğinde sensitivite %84,44, spesivite %88,2 olarak tespit etmişlerdir (86). Bu değerler bizim bulduğumuz değerlerle korelasyon göstermektedir. Bu çalışmada lenf nodu ADC değerinin primer lezyon ADC değerine oranını metastatik olgularda anlamlı olarak düşük tespit etmişlerdir ($p<0.005$). Bizim çalışmamızda tümör ADC değeri / lenf nodu ADC değeri oranı için cut-off değeri 1.118 olarak belirlendiğinde ise sensitivite %75, spesifite %73, AUC değeri 0.736 ($p=0.047$) hesaplanmıştır (Tablo 10). Bu oran çalışmamızda metastatik lenf nodları için $1.05 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ iken reaktif lenf nodları için $1.26 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, bulunmuş olup bizim çalışmamızda da malign grupta ADC oranı düşük bulunmuştur (Tablo 11). Erken meme kanserinde aksiller lenf nodlarının değerlendirirken lenf nodu ADC / tümör ADC oranını kullanmanın sadece lenf nodu ADC değerini kullanmaktan daha anlamlı olarak bulunmuşlardır. Biz de çalışmamızda malign-reaktif lenf nodu ayrımında sadece lenf nodu ADC değeri ölçümüne kıyasla Tümör/Lenf nodu ADC oranlarının daha başarılı olduğunu bulduk.

Ayrıca biz çalışmamızda tümör ADC değerini tümör ADC değeri / lenf nodu ADC değeri oranı ve aksiller lenf nodu ADC değerine göre metastazı saptamada daha anlamlı bulduk. Çalışmamızda tümör ADC değeri için cut-off değeri 0.935 olarak tespit edildiğinde sensitivite %75 , spesifite %73, AUC değeri 0.784 ($p= 0.017$) (Tablo 10), metastatik lenf nodu olan tümörlerde ortalama ADC değeri $0.840 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ iken lenf nodu metastazı olmayan tümörlerde ortalama tümör ADC değeri $0.920 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ olarak hesaplanmıştır (Tablo 11). You Kim ve arkadaşları yaptıkları çalışmada metastatik lenf nodu metastazı olan tümörlerde ortalama ADC değerini $0.888 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, lenf nodu metastazı olmayan tümörlerde ortalama ADC değerini $0.999 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ olarak bulunmuşlardır (88). Metastatik lenf nodu saptamak için cut-off değeri $0.991 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ olarak seçildiğinde sensitivite %86.2 spesifite %52.4, AUC değeri 0.701 ($p=0.001$) olarak bulunmuştur (88). Belli ve arkadaşları da metastatik lenf nodu metastazı olan hastalarda tümör ortalama ADC

değerini $0.980 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, metastazı olmayan hastalarda tümör ortalama ADC değerini $1.080 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ($p=0.001$) olarak bulmuşlardır (89). Belli ve arkadaşlarının çalışmasında lenf nodu metastazı olan tümörlerle lenf nodu metastazı olmayan tümörler karşılaştırıldığında tümör ADC değeri lenf nodu metastazı olan tümörlerde daha düşüktür.

Bizde, aksi yönde çalışmalar da olmasına rağmen, Ningbin ve arkadaşları gibi lenf nodu ADC değerinin tek başına kullanmanın yeterli olmadığını düşünmekteyiz. Çalışmamızda lenf nodu ADC değeri, yanında tümör ADC değeri ve tümör ADC değeri / lenf nodu ADC değeri oranında lenf nodu metastazı saptamada gözönünde bulundurulması gereken parametreler olduğunu göstermiş olduk. Çalışmamızda, meme MRG'de tümör ADC değeri, aksiller lenf nodu ortalama ADC değerine göre aksiller lenf nodu metastazını saptamada daha anlamlı bulunmuştur ($p=0.017$). Lenf nodu durumu açısından radyolojik olarak arada kalınan, sınırdaki vakalarda tümör ADC değerleri klinik karar vermede kullanılabilir. Tümör ADC değeri cut-off değeri olan 0,935'in altında ise bu olgularda lenf nodlarının patolojik olma ihtimali göz önünde bulundurularak pratik uygulama gerçekleştirilebilir.

Lenf nodu korteks kalınlığı lenf nodu metastazını saptamada önemli bir parametredir. Yapılan çalışmaları incelediğimizde, Choi ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, ultrasonografi ile yaptıkları kortikal kalınlık ölçümlerinde korteks kalınlığı 3 mm den fazla olan lenf nodlarında korteks kalınlığı 3 mm'den az olan lenf nodlarına göre metastaz olma riskinin 4.14 kat arttığını tespit etmişlerdir (90). Akissue de Camargo Teixeira ve arkadaşları yaptıkları çalışmada ultrasonografi ile yaptıkları ölçümlerde metastatik lenf nodu korteks kalınlığını ortalama $3.7 \pm 2.0 \text{ mm}$, metastaz olmayan lenf nodu korteks kalınlığı ortalamasını ise $2.3 \pm 1.3 \text{ mm}$ olarak tespit etmişlerdir ($p>0.001$) (91). Cut-off değer $>2.65 \text{ mm}$ olduğunda sensitivite %71.2 spesifite %70.2 olarak bulmuşlardır. AUC değeri ise 0,753 olarak tespit edilmiştir (91). Bizim çalışmamızda USG için korteks kalınlığı eşik (cut-off) değeri 3 mm ve üzeri olarak değerlendirme yapılmış olup 3 mm altı lenf nodları USG incelemesinde reaktif olarak değerlendirilmiş olup ölçüm yapılmamıştır. Çalışmamızda USG için korteks kalınlığı ortalaması benign tanı alanlarda 3.90 mm, malign tanı alanlarda 7.26 mm olarak bulunmuştur (Tablo 12). Eşik (Cut-off) değeri USG lenf nodu korteks kalınlığı için 4.75 mm tespit edildiğinde sensitivite %82,

spesifite %60 ve AUC değeri 0.855 (p=0.015) olarak bulunmuştur (Tablo 13). Bu değerler istatistiksel olarak anlamlıdır. Çalışmamızdaki veriler literatürdeki verilerle benzerdir. Korteks kalınlığı metastatik lenf nodlarını tespit etmede lenf nodu ADC değerlerine göre daha başarılı bir parametre olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda MRG’de korteks kalınlığı 3 mm ve üzerinde olan lenf nodlarında kullanılabilen en geniş ROI ile ölçüm gerçekleştirilmiştir. MRG ile Lenf nodlarının patolojik kabul edilebilmesi için korteks kalınlığı yanı sıra morfolojik özellikleri de (kortekste asimetrik/egzantrik kalınlık artışı, ovoidliğin azalarak sferik form kazanması, yağlı hilusun ince olması ya da seçilememesi, lenf nodlarının düzensiz kenarlı olması vb.) değerlendirilerek MRG’de lenf nodunun nihai sonucuna karar verilmiştir. Kim ve ark. yaptığı çalışmada MRG ile lenf nodu korteks kalınlıklarını ölçmüşlerdir. Lenf nodu maksimum korteks kalınlığı 3,7mm eşik değeri seçildiğinde sensitivite %72,5, spesifite %74,1, PPV %61,1, NPV %82,7 olarak bulmuşlardır (87). Scranelo ve arkadaşlarının MRG ile ölçülen lenf nodu korteks kalınlıkları ile ilgili yaptığı çalışmada korteks kalınlığı 3 mm üstünde olduğunda metastaz ile yüksek ilişki olduğunu tespit etmişlerdir (p<0.001) (92). Korteks kalınlığı için AUC değeri yüksek ve değeri 0.857 olarak bulunmuştur (92). Ramirez-Galvan ve arkadaşları yaptıkları çalışmada MRG ile metastatik lenf nodları korteks kalınlığını 10.3 ± 5.32 mm , kontralateral benign lenf nodlarının korteks kalınlığını 4 ± 1.17 mm olarak ölçmüşlerdir (93). Eşik değer korteks kalınlığı ≥ 6.7 mm olduğunda metastatik lenf nodlarını saptama sensitivitesi %80, spesifitesi %97.7 olarak tespit etmişlerdir (93). Çalışmamızda MRG için korteks kalınlığı ortalaması benign tanı alanlarda 5.48 mm, malign tanı alanlarda 8.80 mm olarak bulunmuştur (Tablo 12). Eşik (Cutoff) değeri MRG korteks kalınlığı için 5.45 tespit edildiğinde sensitivite %90, spesifite %80 ve AUC değeri 0.827 olarak bulunmuştur (Tablo 13). Çalışmamızdaki veriler literatürdeki verilerle korelasyon göstermektedir. Korteks kalınlığı metastatik lenf nodlarını tespit etmede lenf nodu ADC değerlerine ve USG korteks kalınlığı ölçümlerine göre daha başarılıdır.

Yapılan eski çalışmalarda mamografi, USG, MRG radyolojik görüntüleme tekniklerinin aksiller lenf nodu metastazını tespit etmedeki başarıları değerlendirilmiştir. Barco ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada USG’nin metastatik lenf nodunu tespit etmedeki sensitivitesi %47.5 spesifitesi %93.6 PPV (pozitif

prediktif değer) %82.5 NPV (negatif prediktif değer) %73.8 olarak bulunmuştur (94). Aynı alışmada MRG'nin metastatik lenf nodunu tespit etmedeki sensitivitesi %29.8 spesifitesi %96.6 PPV (pozitif prediktif değer) %84.9 NPV (negatif prediktif değer) %%68.4 olarak bulunmuştur (94). Zhou ve arkadaşlarının yaptıkları meta analizde MRG'nin sensitivitesi %77 spesifitesi %90 olarak bulunmuştur (95). Liu ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada USG'nin sensitivitesi %90.4, spesifitesi %68.2, PPV %36.5 NPV %97.2, mamografinin sensitivitesi %66.9, spesifitesi %80.8, PPV %41.3, NPV %92.3, mamografi ve USG beraber kullanıldığında sensitivite %94.9, spesifite %62.4 PPV %33.8 NPV %98.4 olarak bulunmuştur (96). Bizim alışmamızda metastatik lenf nodunu tespit etmede, mamografi sensitivitesi %29.4 spesifitesi %78.9 PPV %45.4 NPV %65.2 , USG sensitivitesi %69.2 spesifitesi %80.3 PPV %69.2 NPV %80.3, MRG sensitivitesi %82.8, spesifitesi %82.8, PPV %76.3, NPV 0%88.8 USG ve MRG beraber değerlendirildiğinde sensitivitesi %85, spesifitesi %74.1 PPV %68 NPV %88.4 olarak tespit edilmiştir (Tablo 9). Bizim alışmamızdaki veriler kappa testi ile değerlendirildiğinde patolojik sonuçlar ile USG, mamografi MRG sonuçlarının tutarlılıkları arasında, en tutarlı testin MRG olduğu sonucuna varılmıştır (Cohen's kappa = 0.660, p=0.000). MRG test tutarlılığını USG takip etmektedir (Cohen's kappa = 0.496, p=0.000). Mamografi ile patoloji tutarlılığı istatistiksel olarak anlamlı tespit edilememiştir (p=0.368) (Tablo 8). Diğer alışmalarda USG ve mamografinin metastatik lenf nodunu tespit etmedeki sensitivite, spesifitesi bizim alışmamızdaki USG ve mamografi sensitivite ve spesifitesinden daha yüksek iken bizim alışmamızdaki MRG'nin metastatik lenf nodunu tespit etmedeki sensitivitesi ve spesifitesi literatürdeki çalışmalara göre daha yüksektir. Liu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada mamografi ve USG'nin beraber kullanımı verilerde anlamlı bir değişikliğe neden olmamıştır. Bizim alışmamızda da, MRG ile USG birlikte değerlendirildiğinde, her ne kadar anlamı düzeyde tutarlılık sunmuş olsa da Cohen's kappa = 0.567, (p=0.000), agreement düzeyi MRG'nin (Cohen's kappa = 0.660) altında kalmıştır (Tablo 8)

Çalışmamızda tümör boyutu ile aksiller lenf nodu metastazı arasında orta şiddette pozitif yönlü r katsayısı 0.382 (spearman's rho) (p=0.000) olan ilişki mevcuttu (Tablo 10). Aynı zamanda N evresinin, patolojik tümör boyutu üzerinde anlamlı düzeyde farklılıklar bulunduğu görüldü (p=0.000) (Tablo 15). Kim You ve

arkadaşlarında yaptıkları çalışmada büyük tümör boyutu aksiller lenf nodu metastazında güçlü bir ilişki tespit etmişlerdir. Tümör boyut $>2\text{cm}$ olduğunda düzeltilmiş $\text{OR}=2.755$ olarak bulmuşlardır ($p=0.027$) (88). Chung ve arkadaşlarında yaptıkları çalışmada artmış tümör boyutu (düzeltilmiş $\text{OR}=2.27$, %95 CI 1.42-3.93) ile aksiller lenf nodu metastazı arasında önemli ilişki tespit etmişlerdir (97). Bizde çalışmamızda tümör boyutu ile aksiller lenf nodu metastazı arasında istatistiksel olarak anlamlı değerler bulduk. Diğer çalışmalarında gösterdiği gibi tümör boyut aksiller lenf nodu metastazını tespit etmede önemli bir prediktif değerdir.

Kim ve arkadaşları yaptıkları çalışmada tümör ADC değerleri ile tümör subtipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamamışlardır ($p=0.051$) (88). Bizde çalışmamızda tümör ADC değerleri ile tümör subtipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edemedik ($p=0.479$) (Tablo 16)

Çalışmamızda patoloji tümör boyutu ile mamografi, USG tümör boyutu ve MRG tümör boyutu ile ilgili ölçümler yapılmıştır. Bu ölçümlere ilişkin korelasyon sonuçlarına göre, patoloji tümör boyutu ile mamografi tümör boyutu, USG tümör boyutu, MRG tümör boyutu ve patolojik tümör boyutu arasında pozitif yönlü, yüksek şiddetli ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlemlenmiştir ($r = 0.277$, $p<0.05$; $r = 0.588$, $p<0.01$; $r = 0.611$, $p<0.01$ sırası ile) (Tablo 7). Aynı zamanda T evrelerinin MRG ve USG tümör boyu ile tespit gücü, duyarlılık, özgüllük, eşik değerleri açısından yaptığımız değerlendirmede, USG tümör boyutunun T evresini tespit etmede cut-off değeri 32.50 olarak belirlediğimizde sensitivite: %72.7, spesifite: %86.8, AUC değeri: 0.850 ($p=0.000$) olarak bulunmuştur (Tablo 17). MRG tümör boyutunun T evresini tespit etmede ise cut-off değer 36.50 olarak belirlediğimizde sensitivite: %81.8, spesifite: %88.2, AUC değeri: 0.823 ($p=0.001$) olarak tespit edilmiştir (Tablo 17). Azhdeh ve arkadaşlarının yaptıkları meme tümör boyutunu saptamada mamografi, USG ve MRG'nin kıyaslandığı çalışmada konkordans oranları sırasıyla mamografide %64.3, USG'de %76.2, MRG'de %82.1 olarak tespit etmişlerdir ve MRG'nin USG ve mamografiye oranla patolojik tümör boyutunu saptamada daha başarılı olduğunu belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda da patolojik tümör boyutunu tespit etmede MRG, mamografi ve USG' ye göre daha başarılıdır (98)

SONUÇ VE ÖNERİLER

Tümör boyutunu belirlemede en uyumlu modalite MRG'dir. Aksiller lenf nodlarının durumunu preoperatif non-invaziv yöntemlerle belirlemede çalışmamızda en başarılı yöntem meme MRG olarak bulunmuştur. Düşünülenin aksine aksiller lenf nodu ADC değeri lenf nodu metastazını değerlendirmede tümör ADC değerine göre daha düşük duyarlılık-özgüllük oranlarına sahiptir. Tümör boyutu aksiller lenf nodu durumunu belirlemede önemli parametrelerden birisi olarak görünmektedir. Ayrıca lenf nodu korteks kalınlığı lenf nodunun metastatik olup olmadığını belirlemede kullanılacak önemli bir görüntüleme özelliğidir. Çalışmamızda bulduğumuz veriler göstermektedir ki, aksiller lenf nodu metastazını tespit etmede SLNB'nin yerini alabilecek özellikle radyolojik görüntüleme tekniği günümüz koşullarında bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394-424.
2. Aydın H. (2017). Meme kanseri evrelemesinde aksiller radyoloji: Mammografi, ultrasonografi, manyetik rezonans görüntüleme ve lenfanjiyografik yöntemler. Türk Radyoloji Derg 2017; 36: 69-75
3. Breasted JH(1930) The Edwin Smith Surgical papyrus.The University of Chicago Press, Chicago,III
4. Ariel IM (1987) Breast cancer, a historical review: is the past prologue? In; Ariel IM, Clearly JB (eds) Breast cancer diagnosis and treatment. McGraw-Hill, New York , pp3-26
5. Wood WC (1994) Progress from clinical trials on breast cancer. Cancer 74 : 2606-2609
6. Le Dran HF (1757) Memoires avec un precis de plusieurs observations sur le cancer. Mem Acad R Chir 3:1-54
7. Halsted WS (1894) The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June 1889 to January 1894. Ann Surg 20 : 497-455
8. Patey DH, Dyson WH (1948) The prognosis of carcinoma of the breast in relation to the type of operation performed. Br J Cancer 2:7
9. Bland KI, Romrell Lj. Congenital and acquired disturbances of breast development and growth. In: Bland KI, Copeland EMI,eds. The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases . Philadelphia: WB Saunders; 1998:214
10. Rosenbloom AL. Breast physiology: normal and abnormal development and function. In: Bland KI, copeland EMI eds. The Breast: Comprehensive

Management of Benign and Malignant Diseases. Philadelphia: WB saunders; 1998:38

11. Donegan WL. General considerations. In: Nora Pf (ed). Operative Surgery: Principles and Techniques (2nd ed). Philadelphia: Lea & Febiger, 1980.

12. Lonnerdal B. Nutritional and physiologic significance of human milk proteins . Am J Clin Nutr . 2003;77:1537S-1543S

13. Maliniac JW. Arterial blood supply of the breast : Revised anatomic data relating to reconstructive surgery. Arch surg 1943;47:329

14. Browse NL. Lymphedema pathophysioogy and clasification. J. Cardiovas. Sur. 1985;28:91-106

15. Tanis PJ, Nieweg OE, Valdes Olmos RA, et al. Anatomy and physiology of lymphatic drainage of the breast from perspective of sentinel node biopsy. J Am Coll Surg. 2001;192:399-408

16. Spratt JS, Donegan WL, Tobin G Gross Anatomy of the breast . In : Cancer of the breast . Donegan WL, Spratt JS. Ed. Elsevier Saunders 2002. P. 29-44.

17. Nathanson SD , Wachna DL, Gilman D, et al. Pathways of lymphatic drainage from breast. Ann. Surg. Oncol.2001;8:237-43

18. Rommel JL, Bland IK. Anatomy of the breast, axilla, chest Wall and related metastatic sites . In : The Breast . Bland IK, Copeland ME. Ed. Elsevier Saunders 2004 . p. 21-42

19. Ünal G. Memenin cerrahi anatomisi. Meme hastalıkları Ed. Ünal G, Ünal H. Nobel Tıp Kitapevleri. 2001. S. 10-28.

20. Haagensen C D. Anatomy of the mammary glands . In:Diseases of the breast . Haagensen CD. Ed. Saunders Company 1986 . p. 1-48

21. Tanis PJ, Nieweg OE, Valdes Olmos RA, et al. History of sentinel node and validation of the technique. Breast Cancer Res. 2001;3:109-12

22. Morl F. Importance of the sternal lymph vessels for metastases of cancer of the breast Chirurg. 1952;23:298-300

23. Haagensen CD. Lymphatics of the breast . In: Haagensen CD, Feind CR, Herter FP, Slanetz CA, Weinberg JA, eds, The lymphatics in Cancer 1 st. Ed. Philadelphia: WB Saunders, 1972, p 300.
24. Sherman AI, Ter-Pogossian M. Lymph-node concentration of radioactive colloidal gold following interstitial injection. Cancer. 1953;6:1238-40
25. Hultborn KA, Larsson LG, Ragnhult I. The lymph drainage from the breast to axillary and parasternal lymph nodes, studied with the aid of colloidal Au198. Acta Radiol. 1955;43:52-64
26. Hauser W, Atkins HL, Richards P. Lymph node scanning with 99mTc-sulfur colloid .Radiology. 1969;92:1369-71
27. Ege GN. Internal mammary lymphoscintigraphy in breast carcinoma: a study of 1072 patients . Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1977;2:755-61
28. Kett K; Varga G, Lukacs L. Direct lymphography of breast. Lymphology 1970;1: 3-12.
29. Morton DL. Wen DR , Wong JH, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma . Arch surg. 1992;127: 392-9
30. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, et al. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. Ann Surg. 1994;220:391-8
31. Albertini JJ, Lyman GH, Cox C, et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. JAMA. 1996;276:1818-22
32. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: Overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2010;11:927-933.
33. Giuliano AE, Hawes D, Ballman KV, et al. Association of occult metastases in sentinel lymph nodes and bone marrow with survival among women with early-stage invasive breast cancer. JAMA. 2011;306:385-393.

34. 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*. 2001;182:393-398
35. Montgomery LL, Thorne AC, Borgen PI, et al. Isosulfan blue dye reactions during sentinel lymph node mapping for breast cancer. *Anesth Analg*. 2002;95:385-388
36. Cimmino VM, Brown AC, Szocik JF, et al. Patients blue on patent blue: An adverse reaction during four sentinel node procedures. *Surg Oncol*. 2005;14:151-154
37. Masannat Y, Shenoy H., Speirs., et al. Review article: Properties and characteristics of the dyes injected to assist axillary sentinel node localization in breast surgery. *J Cancer Surg* 2006; 39:27-32
38. Clarke D, Mansel R E. How we do it: Cardiff university approach. In: Cody III H S (ed) *Sentinel lymph node biopsy*. 1 st ed. London: 1 st ed. London: Martin Dunitz Ltd, 2002 p,
39. Noguchi M Current controversies concerning sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2004;84:261-71
40. Kaleya R N., Heckman J T, Most M, et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy: A surgical perspective. *Semin Nucl Med*. 2005;35:129-134
41. Schauer A J., Becker W., Reiser M., Possinger K. (2005) *The sentinel lymph node concept*. Springer, Berlin. P. 177-250
42. Motomura K., Iwaga C., Komoike Y., et al. Sentinel node biopsy for breast cancer : Technical aspects and controversies. *Breast Cancer* 2007;14:25-30
43. Lyman GH, Giuliano A E, Somerfield M R, et al. American society of clinical oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clinical Oncol*. 2005; 23:7703-7720
44. Cox C E., Saludnc., Reintgen D S. The dye-plus-isotope technique. In: Cody III H S (ed) *Sentinel lymph node biopsy* . 1 st. Ed. London: Martin Dunitz Ltd, 2002 p. 227-256

45. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: Overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2010;11:927–933.
46. Hunt KK, Yi M, Mittendorf EA, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy is accurate and reduces the need for axillary dissection in breast cancer patients. *Ann Surg.* 2009;250:558–566.
47. Bassett LW. Breast imaging. In: Bland KI, Copeland EMI, eds. Philadelphia: WB Saunders; 1998:648
48. Fletcher SW, Elmore JG. Clinical practice. Mammographic screening for breast cancer. *N Engl J Med.* 2003;348:1672-1680
49. Schnall MD. Breast MR imaging . *Radiol Clin North Am.* 2003;41:43-50
50. Glasziou P, Houssami N. The evidence base for breast cancer screening. *Prev Med.* 2011;53:100-102.
51. Ying M, Ahuja A, Brook F, et al. Power Doppler sonography of normal cervical lymph nodes. *J Ultrasound Med* 2000;19:511-517.
52. Tshammler A, Ott G, Schang T, et al. Lymphadenopathy: Differentiation of benign from malignant disease – color Doppler US assessment of intranodal angioarchitecture. *Radiology* 1998;208:117-123
53. Stavros AT (ed). Evaluation of regional lymph nodes in breast cancer patients. In: *Breast Ultrasound*. Lippincott Williams & Wilkins , 2004, Philadelphia. PP:834-876
54. Esen G, Gurses B, Yilmaz MH, et al. Gray scale and power Doppler Us in the preoperative evaluation of axillary metastases in breast cancer patients with no palpable lymph nodes. *Eur Radiol* 2005;15:1215-1223.
55. Ahuja A, Ying M. Sonography of neck lymph nodes. Part II: Abnormal lymph nodes: *Clin Radiol* 2003;58:359-366

56. Vassallo P, Wernecke K, Roos N, et al. Differentiation of benign from malignant superficial lymphadenopathy: the role of high resolution US. *Radiology* 1992;183:215-220
57. Balcı P, Meme Manyetik Rezonans Görüntüleme Endikasyonları ve Yorumu Zor Olan Bulgular. *Trd Sem* 2014; 2: 252-267
58. Sardanelli F, Giuseppetti GM, Panizza P, Bazzocchi M, Fausto A, Simonetti G, et al. Sensitivity of MRI versus mammography for detecting foci of multifocal, multicentric breast cancer in Fatty and dense breasts using the whole-breast pathologic examination as a gold standard. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 183: 1149-57.
59. Orel SG, Schnall MD, Powell CM, Hochman MG, Solin LJ, Fowble BL, et al. Staging of suspected breast cancer: effect of MR imaging and MR-guided biopsy. *Radiology* 1995; 196: 115-22.
60. Boetes C, Mus RD, Holland R, Barentsz JO, Strijk SP, Wobbes T, et al. Breast tumors: comparative accuracy of MR imaging relative to mammography and US for demonstrating extent. *Radiology* 1995; 197: 743.
61. Berg WA, Gutierrez L, NessAiver MS, Carter WB, Bhargavan M, Lewis RS, et al. Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination, US, and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer. *Radiology* 2004; 233: 830-49.
62. Lehman CD. Magnetic resonance imaging in the evaluation of ductal carcinoma in situ. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2010; 2010: 150-1
63. Kuhl CK, Schrading S, Bieling HB, et al. MRI for diagnosis of pure ductal carcinoma in situ: a prospective observational study. *Lancet* 2007;370:485-92
64. Turnbull L, Brown S, Harvey I, et al. Comparative effectiveness of MRI in breast cancer (COMICE) trial: a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 375: 563-71.
65. Liberman L, Morris EA, Dershaw DD, Abramson AF, Tan LK. MR imaging of the ipsilateral breast in women with percutaneously proven breast cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 180: 901-10.

66. Van Goethem M, Schelfout K, Dijckmans L, et al. MR mammography in the pre-operative staging of breast cancer in patients with dense breast tissue: comparison with mammography and ultrasound. *Eur Radiol* 2004; 14: 809-16.
67. Woodhams R, Ramadan S, Stanwell P, Sakamoto S, Hata H, Ozaki M, Kan S, Inoue Y. Diffusion-weighted imaging of the breast: principles and clinical applications. *Radiographics*.2011;31(4):1059–1084
68. Koral K. et al. Common pediatric cerebellar tumors: correlation between cell densities and diffusion coefficient metrics. *Radiology*. 2013 Aug;268(2):532-7.
69. Kinoshita T, Yashiro N, Ihara N, Funatu H, Fukuma E, Narita M. Diffusionweighted half-Fourier single-shot turbo spin echo imaging in breast tumors: differentiation of invasive ductal carcinoma from fibroadenoma. *J Comput Assist Tomogr*. 2002 Nov- Dec;26(6):1042-6
70. Pronin IN, Kornienko VN, Fadeeva LM, Rodionov PV, Golanov AV. Diffusion- weighted image in the study of brain tumors and peritumoral edema *Zh Vopr Neirokhir Im N N Burdenko*. 2000 Jul-Sep;(3):14-6.
71. Kim EJ, Kim SH, Kang BJ, Choi BG, Song BJ, Choi JJ. Diagnostic value of breast MRI for predicting metastatic axillary lymph nodes in breast cancer patients: diffusion-weighted MRI and conventional MRI. *Magn Reson Imaging* 2014;32:1230—6.
72. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424.
73. Clarke CA, Glaser SL, Uratsu CS, et al. Recent declines in hormone therapy utilization and breast cancer incidence : clinical and population-based evidence. *J Clin Oncol*. 2006;24:e49-e50
74. Klimberg VS, Hunt KK, , et al. Section VII, the Breast. In: Townsend C, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox K, editors. *Sabiston Textbook of Surgery*, 21th Edition, The Biological Basis of Modern Surgical Practice. 21 ed: Elsevier; 2021. p. 821

75. Gao, J.J. and Swain, S.M. (2018), Luminal A Breast Cancer and Molecular Assays: A Review. *The Oncol*, 23: 556-565. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0535>
76. Györfy B, Schäfer R. Meta-analysis of gene expression profiles related to relapse-free survival in 1,079 breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2009; 118:433–41
77. Bozkurt KK, Durak Ö, Çiriş İM, Kapucuoğlu N, Devrim T. The relationship of the molecular subtypes with the clinicopathological features in breast cancer. *Med J SDU* 2020; 27(2): 160-165.
78. Hortobagyi GN, Connolly JL, D’Orsi CJ et al. Breast. In: Amin MB, Edge S, Greene F et al, eds; American Joint Committee on Cancer. *AJCC cancer staging manual*. 8th ed. New York, NY: Springer, 2017; 589–636.
79. Huang W, Fisher PR, Dulaimy K, Tudorica LA, O’Hea B. Detection of breast malignancy: diagnostic MR protocol for improved specificity. *Radiology* 2004; 232:585-591.
80. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424.
81. B. Fisher, M. Bauer, D.L. Wickerham, C.K. Redmond, E.R. Fisher, A.B. Cruz, et al. Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. *An NSABP update Cancer*, 52 (1983), pp. 1551-1557
82. Rozenberg S, Leibens F, Ham H. The sentinel node in breast cancer: acceptable false-negative rate. *Lancet* 1999; 353: 1937–38.
83. Guvenc I, Whitman GJ, Liu P, Yalniz C, Ma J, Dogan BE. Diffusion-weighted MR imaging increases diagnostic accuracy of breast MR imaging for predicting axillary metastases in breast cancer patients. *Breast J*. 2019 Jan;25(1):47-55. doi: 10.1111/tbj.13151. Epub 2018 Nov 16. PMID: 30444286.
84. Yamaguchi K, Schacht D, Nakazono T, Irie H, Abe H. Diffusion weighted images of metastatic as compared with nonmetastatic axillary lymph nodes

in patients with newly diagnosed breast cancer. *J Magn Reson Imaging*. 2015 Sep;42(3):771-8. doi: 10.1002/jmri.24829. Epub 2014 Dec 30. PMID: 25556886.

85. Fornasa F, Nesoti MV, Bovo C, Bonavina MG. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the characterization of axillary lymph nodes in patients with breast cancer. *J Magn Reson Imaging*. 2012 Oct;36(4):858-64. doi: 10.1002/jmri.23706. Epub 2012 May 30. PMID: 22648570.

86. Luo N, Su D, Jin G, Liu L, Zhu X, Xie D, Liu Y. Apparent diffusion coefficient ratio between axillary lymph node with primary tumor to detect nodal metastasis in breast cancer patients. *J Magn Reson Imaging*. 2013 Oct;38(4):824-8. doi: 10.1002/jmri.24031. Epub 2013 Feb 25. PMID: 23440958.

87. Kim EJ, Kim SH, Kang BJ, Choi BG, Song BJ, Choi JJ. Diagnostic value of breast MRI for predicting metastatic axillary lymph nodes in breast cancer patients: diffusion-weighted MRI and conventional MRI. *Magn Reson Imaging*. 2014 Dec;32(10):1230-6. doi: 10.1016/j.mri.2014.07.001. Epub 2014 Jul 26. PMID: 25072504.

88. Kim JY, Seo HB, Park S, Moon JI, Lee JW, Lee NK, Lee SW, Bae YT. Early-stage invasive ductal carcinoma: Association of tumor apparent diffusion coefficient values with axillary lymph node metastasis. *Eur J Radiol*. 2015 Nov;84(11):2137-43. doi: 10.1016/j.ejrad.2015.08.009. Epub 2015 Aug 20. PMID: 26318821.

89. Belli P, Costantini M, Bufi E, Giardina GG, Rinaldi P, Franceschini G, Bonomo L. Diffusion magnetic resonance imaging in breast cancer characterisation: correlations between the apparent diffusion coefficient and major prognostic factors. *Radiol Med*. 2015 Mar;120(3):268-76. doi: 10.1007/s11547-014-0442-8. Epub 2014 Aug 6. PMID: 25096888.

90. Choi SY, Chang YW, Park HJ, Kim HJ, Hong SS, Seo DY. Correlation of the apparent diffusion coefficient values on diffusion-weighted imaging with prognostic factors for breast cancer. *Br J Radiol*. 2012 Aug;85(1016):e474-9. doi: 10.1259/bjr/79381464. Epub 2011 Nov 29. PMID: 22128125; PMCID: PMC3587081.

91. Akissue de Camargo Teixeira P, Chala LF, Shimizu C, Filassi JR, Maesaka JY, de Barros N. Axillary Lymph Node Sonographic Features and Breast Tumor Characteristics as Predictors of Malignancy: A Nomogram to Predict Risk. *Ultrasound Med Biol.* 2017 Sep;43(9):1837-1845. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2017.05.003. Epub 2017 Jun 17. PMID: 28629690
92. Scaranelo AM, Eiada R, Jacks LM, Kulkarni SR, Crystal P. Accuracy of unenhanced MR imaging in the detection of axillary lymph node metastasis: study of reproducibility and reliability. *Radiology.* 2012 Feb;262(2):425-34. doi: 10.1148/radiol.11110639. Epub 2011 Dec 5. PMID: 22143924.
93. Ramírez-Galván YA, Cardona-Huerta S, Elizondo-Riojas G, Álvarez-Villalobos NA, Campos-Coy MA, Ferrara-Chapa CM. Does axillary lymph node size predict better metastatic involvement than apparent diffusion coefficient (ADC) value in women with newly diagnosed breast cancer? *Acta Radiol.* 2020 Nov;61(11):1494-1504. doi: 10.1177/0284185120903449. Epub 2020 Feb 16. PMID: 32064890.
94. Barco I, Chabrera C, García-Fernández A, Fraile M, González S, Canales L, Lain JM, González C, Vidal MC, Vallejo E, Deu J, Pessarrodona A, Giménez N, García Font M. Role of axillary ultrasound, magnetic resonance imaging, and ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in the preoperative triage of breast cancer patients. *Clin Transl Oncol.* 2017 Jun;19(6):704-710. doi: 10.1007/s12094-016-1589-7. Epub 2016 Nov 28. PMID: 27896640.
95. Zhou P, Wei Y, Chen G, Guo L, Yan D, Wang Y. Axillary lymph node metastasis detection by magnetic resonance imaging in patients with breast cancer: A meta-analysis. *Thorac Cancer.* 2018 Aug;9(8):989-996. doi: 10.1111/1759-7714.12774. Epub 2018 Jun 6. PMID: 29877048; PMCID: PMC6068453.
96. Liu Q, Xing P, Dong H, Zhao T, Jin F. Preoperative assessment of axillary lymph node status in breast cancer patients by ultrasonography combined with mammography: A STROBE compliant article. *Medicine (Baltimore).* 2018 Jul;97(30):e11441. doi: 10.1097/MD.00000000000011441. PMID: 30045266; PMCID: PMC6078763.

97. Chung MJ, Lee JH, Kim SH, Suh YJ, Choi HJ. Simple Prediction Model of Axillary Lymph Node Positivity After Analyzing Molecular and Clinical Factors in Early Breast Cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2016 May;95(20):e3689. doi: 10.1097/MD.00000000000003689. PMID: 27196477; PMCID: PMC4902419.

98. Azhdeh S, Kaviani A, Sadighi N, Rahmani M. Accurate Estimation of Breast Tumor Size: A Comparison Between Ultrasonography, Mammography, Magnetic Resonance Imaging, and Associated Contributing Factors. *Eur J Breast Health*. 2020 Dec 24;17(1):53-61. doi: 10.4274/ejbh.2020.5888. PMID: 33796831; PMCID: PMC8006785.

