



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, ŞİŞLİ HAMİDİYE ETİFAL
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ

**ERKEN EVRE MEME KANSERİNDE NON-SENTİNEL LENF NODU
METASTAZINA ETKİ EDEN FAKTÖRLER**

Dr. Zeynep Gül Demircioğlu

İSTANBUL/2020

**ERKEN EVRE MEME KANSERİNDE NON-SENTİNEL
LENF NODU METASTAZINA ETKİ EDEN FAKTÖRLER**

2020



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, şİşLİ HAMİDİYE ETFAL
SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ**

GENEL CERRAHİ KLİNİğİ

**ERKEN EVRE MEME KANSERİNDE NON-SENTİNEL LENF NODU
METASTAZINA ETKİ EDEN FAKTÖRLER**

Dr. Zeynep l Demircioğlu

**TEZ DANIřMANI:
Prof. Dr. Sıtkı rkan Yetkin**

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2020

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında danışmanım olarak görev alan hocam Prof. Dr. Sıtkı Gürkan Yetkin'e,

Uzmanlık eğitim süresince bilgisi ve deneyimleriyle yol gösteren Prof. Dr. Mehmet Mihmanlı'ya ve yanında olup birlikte çalışmaktan büyük gurur duyduğum sayın hocam Prof. Dr. Mehmet Uludağ'a,

Asistanlık süresince bana bir tek bilgi, bir tek teknik, bir tek bakış açısı öğreten üzerimde emeği olan tüm uzmanlarıma,

Birlikte uykusuz nöbetlerde Şişli Etfal'in yükünü paylaştığım başta yeni uzmanlar Op. Dr. Mehmet Taner Ünlü ve Op. Dr. Tuğba Ata olmak üzere tüm asistan arkadaşlarım ve dostlarıma,

Gerçek bir akademisyen, gerçek bir bilim insanı olmayı öğreten sevgili babama,

Bu yorucu süreçte 'onsuz asla yapamazdım' dediğim bir tanecik anneme,

Varlığıyla içimi ısıtan canım kardeşime,

Ve de;

Doğduğu gün hayatımı değiştiren, bana anne olmayı öğreten oğlum Oğuz Alp'e,

Bir ömrü, bir yuvayı paylaştığım en büyük destekçim sevgili eşim Kaan'a

Sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum...

Zeynep Gül Demircioğlu

İstanbul/2020

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
KISALTMALAR	viii
TABLO DİZİNİ	ix
RESİM DİZİNİ	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. MEME KANSERİ TARİHÇESİ.....	3
2.2. MEMENİN ANATOMİSİ.....	5
2.2.1. İnnervasyon	6
2.2.2. Arterler	7
2.2.3. Venler	7
2.2.4. Lenfatik Sistem	7
2.3. AKSİLLER BÖLGE ANATOMİSİ VE AKSİLLER BÖLGE LENF NODLARI	8
2.4. MEME KANSERİ EPİDEMİYOLOJİSİ	11
2.5. MEME KANSERİ EVRELEME VE PROGNOSTİK FAKTÖRLER	11
2.5.1. Evreleme.....	11
2.5.2. Prognostik Faktörler	15
2.5.3. Histolojik Alt Tipler	18
2.6. AKSİLLA CERRAHİSİ	22
2.6.1. Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi	22
2.6.2. Aksiller Diseksiyon	23
2.6.3. Aksiller Diseksiyon Komplikasyonları	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM	25
4. BULGULAR.....	28

5. TARTIŞMA	36
6. SONUÇ	43
7. KAYNAKLAR	44
8. EKLER.....	49
8.1. EK 1: Tez Konusu Onay Formu	49
8.2. EK 2: Etik Kurul Kararı.....	50
8.3. EK 3: Özgeçmiş	51



ÖZET

ERKEN EVRE MEME KANSERİNDE NON-SENTİNEL LENF NODU METASTAZINA ETKİ EDEN FAKTÖRLER

Giriş-Amaç:

Meme kanseri kadınlar arasında en sık görülen kanser olup, kansere bağlı ölümlerde akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır. (1) Meme kanseri lenfatik drenaj yoluyla en sık aksiller lenf nodlarına metastaz yapmaktadır. Günümüzde aksiller lenf nodu cerrahisi en az primer meme cerrahisi kadar önem taşımaktadır.

Meme kanseri nedeniyle ameliyat edilen hastalar sentinel lenf nodu biyopsisi patolojik frozen inceleme ile metastaz açısından pozitif olması durumunda aksiller diseksiyona tabi tutulmaktadır. Aksiller diseksiyon postoperatif dönemde kronik lenfödem, güçsüzlük, his kaybı ve ağrı gibi birçok morbiditeye sebep olabilecek bir cerrahi prosedürdür. Kemoterapi ve radyoterapi ile desteklenen günümüz meme cerrahisinde uygun hasta gruplarında aksiller diseksiyondan kaçınmaya yönelik güncel yaklaşımlar sergilenmektedir. (2)

Erken evre meme kanseri nedeniyle ameliyat edilen hastaların %40-70'inde sadece sentinel lenf nodu metastaz açısından pozitif olarak görülmüştür. Non-sentinel lenf nodu metastazı hastaların oldukça az kısmında bulunmuştur. (3) Çalışmamızda preoperatif aksillası negatif meme kanseri hastalarında non-sentinel lenf nodu metastazına etki eden öğelerin değerlendirilmesi ve öngörülmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem:

Çalışmaya Ocak 2011 – Ocak 2020 tarihleri arasında Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi genel cerrahi kliniğinde meme kanseri nedeniyle ameliyat edilen ve ameliyat sırasında sentinel lenf nodu biyopsisi pozitif bulunduğu için aksiller diseksiyon yapılan tüm kadın hastalar dahil edildi. İleri evre, neoadjuvan kemoterapi alan hastalar çalışma dışı bırakıldı. 65 kadın hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Hastalar yaş, ameliyat öncesi hemoglobin değerleri, tümör lokalizasyonu, tümör çapı, frozen incelemeye gönderilen sentinel lenf nodu sayısı, tümörün patolojik özellikleri (histolojik grade, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, tümör nekrozu, tümör multisentritesi, östrojen reseptörü ve progesteron reseptörü, tümör nekrozu, Ki67, tümör tipi), aksiller diseksiyon ile çıkarılan non-sentinel lenf nodu sayısı ve metastatik lenf nodu sayısı açısından incelendi ve non-sentinel lenf nodu metastazına etki edip etmediği istatistiksel analizlerle araştırıldı.

Bulgular:

Sentinel lenf nodu metastazı pozitif gelen hastalara yapılan aksiller diseksiyonda metastatik non-sentinel lenf nodu sayısı Cerb-B2 pozitif hastalarda negatif hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p=0,046$). Evre ilerledikçe metastatik non-sentinel lenf nodu sayısının beklenildiği üzere arttığı saptandı ($p<0,001$).

Sonuç:

Günümüz aksilla cerrahisinde sentinel lenf nodu pozitif dahi olsa uygun hasta gruplarında aksiller diseksiyondan kaçınma yeni bir yaklaşım olarak benimsenmektedir. Bu hastaların cerrahi tedavisi planlanırken Cerb-B2 pozitif hastaların aksiller non-sentinel lenf nodu metastazına daha yatkın olduğu ve aksiller diseksiyon ihtiyacı duyabileceği ameliyat öncesi dönemde göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar kelimeler: meme kanseri, nonsentinel, metastaz, Cerb-B2, evre

ABSTRACT

FACTORS THAT EFFECT ON NON-SENTINEL LYMPH NODE METASTASIS IN EARLY BREAST CANCER

Introduction:

Breast cancer is the most common cancer among women and ranks second after lung cancer in cancer-related deaths. (1) Breast cancer most often metastasizes to axillary lymph nodes through lymphatic drainage. Today, axillary lymph node surgery is at least as important as primary breast surgery.

Patients who are operated for breast cancer are subjected to axillary dissection if sentinel lymph node biopsy is positive for metastasis by pathological frozen examination. Axillary dissection is a surgical procedure that can cause many morbidities such as chronic lymphedema, weakness, loss of sensation and pain in the postoperative period. In today's breast surgery supported by chemotherapy and radiotherapy, current approaches to avoid axillary dissection are displayed in appropriate patient groups. (2)

In 40-70% of patients operated on for early breast cancer, only sentinel lymph node was found positive in terms of metastasis. Non-sentinel lymph node metastasis has been found in very few of the patients. (3) In our study, it was aimed to evaluate and predict elements affecting non-sentinel lymph node metastasis in early stage clinically node negative breast cancer patients.

Materials and Methods:

All female patients who underwent surgery for breast cancer in Şişli Hamidiye Etfal Training and Research Hospital general surgery clinic between January 2011 and January 2020 and who had positive sentinel lymph node biopsy during surgery were included in the study. Patients who received neoadjuvant chemotherapy and advanced stage were excluded from the study. Data of 65 female patients were analyzed retrospectively. Patients age, preoperative hemoglobin values, tumor localization, tumor diameter, number of sentinel lymph nodes sent for frozen examination, tumor pathological features (histological grade, lymphovascular invasion, perineural invasion, tumor necrosis, tumor multicentricity, estrogen receptor and progesterone receptor, tumor necrosis, Ki67, tumor type) was investigated in terms of the number of non-sentinel lymph nodes and metastatic lymph nodes removed by axillary dissection and whether it affects non-sentinel lymph node metastasis was investigated by statistical analysis.

Results:

In axillary dissection of patients with positive sentinel lymph node metastasis, the number of metastatic non-sentinel lymph nodes was statistically significantly higher in Cerb-B2 positive patients than in negative patients ($p = 0.046$). As the stage progressed, the number of metastatic non-sentinel lymph nodes increased as expected ($p < 0.001$).

Conclusion:

In today's axilla surgery, even if the sentinel lymph node is positive, avoiding axillary dissection in appropriate patient groups is adopted as a new approach. When planning the surgical treatment of these patients, it should be considered in the preoperative period that Cerb-B2 positive patients are more prone to axillary non-sentinel lymph node metastasis and may need axillary dissection.

Keywords: breast cancer, nonsentinel, metastasis, Ki67, Cerb-B2, stage



KISALTMALAR

ASCO: American Society of Clinical Oncology

ACOSOG: The American College of Surgeons Oncology Group

AD: Aksiller diseksiyon

AJCC: American Joint Committie on Cancer

Ark. : Arkadaşları

BRCA1 ve BRCA 2: Breast cancer 1 ve 2 tümör supressör gen

DCIS: Duktal karsinoma insitu

ER: Östrojen reseptörü

GLOBOCAN: Global Cancer Observatory

Hb: Hemoglobin

HER2: İnsan epidermal büyüme faktör reseptörü 2

IHC: İmmunhistokimya

İHK: İmmunhistokimyasal

LCIS: Lobüler karsinoma insitu

MRM: Modifiye radikal mastektomi

MKC: Meme koruyucu cerrahi

Non-SLN: Non-sentinel lenf nodu

NST: Non-spesifik tip

PR: Progesteron reseptörü

RT-PCR: Reverse transcriptase polymerase chain reaction

SEER: Surveillance Epidemiology and End Results

SLNB: Sentinel lenf nodu biyopsisi

SLN: Sentinel lenf nodu

UICC: Union for International Cancer Control

TABLO DİZİNİ

Tablo 1: Meme kanseri güncel evrelemesi	14
Tablo 2: Meme kanseri prognostik faktörleri	15
Tablo 3: DCIS ve LCIS'in genel özellikleri ve farkları	19
Tablo 4: İnvaziv meme kanseri tipleri	20
Tablo 5: Kanser saptanan meme tarafına göre hastaların dağılımı	28
Tablo 6: Tümör lokalizasyonuna göre hastaların dağılımları	29
Tablo 7: Histopatolojik incelemeye göre tümör tiplerinin dağılımı	29
Tablo 8: Histolojik ve nükleer grade'lerine göre hastaların gruplanması	30
Tablo 9: Tümörlerin ayrıntılı histopatolojik ve İHK özelliklerine göre bazı özellikleri	31
Tablo 10: Evrelere göre hastaların dağılımı	31
Tablo 11: SLNB ve AD'da lenf nodu sayıları	32
Tablo 12: Takip ve hastalıksız sağkalım	32
Tablo 13: Spearman korelasyon analizine göre metastatik non-sentinel lenf nodu sayısı ile ilişkili faktörler	33
Tablo 14: Metastatik non-sentinel lenf noduna etki eden faktörler	34
Tablo 15: Enter ve Backward metodlarına göre metastatik lenf nodu sayısına etki eden faktörler	35

RESİM DİZİNİ

Resim 1: Meme anatomisi	5
Resim 2: Aksiller ven ve pektoralis minör kasına göre yerleşimleri gösteren level I-II-III lenf nodları	10



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri kadınlar arasında en sık görülen kanser olup, kansere bağlı ölümlerde akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır (1). Bu nedenle meme kanseri tedavisi en çok değişen ve gelişen tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır. Meme kanseri lenfatik drenaj yoluyla en sık aksiller lenf nodlarına metastaz yapmaktadır. Günümüzde memenin korunmasına yönelik minimal invaziv meme cerrahisi tüm otoritelerce kabul görmüş olup aksillaya yaklaşım daha büyük önem arzetmektedir.

Meme kanserinde aksiller lenf nodu tutulumu en önemli prognostik faktörlerdendir. American Joint Committie on Cancer (AJCC) 8. baskısına göre meme kanseri evrelemede TNM sınıflaması kullanılmaktadır. TNM sınıflamasında metastatik lenf nodu sayısına göre üç gruba ayrılır. pN1: 1–3 pozitif lenf nodu, pN2: 4-9 pozitif nodu ve pN3: ≥ 10 lenf nodu şeklindedir. AJCC aksiller bölgenin değerlendirilmesi için en az 6 lenf nodu disseke edilmesi gerektiğini önerse de sağlıklı aksiller evreleme için güncel olarak en az 10 lenf nodu disseke edilmesi güncel olarak tüm otoritelerce benimsenmiştir (4).

Aksiller diseksiyon postoperatif dönemde kronik lenfödem, güçsüzlük, his kaybı ve ağrı gibi birçok morbiditeye sebep olabilecek bir cerrahi prosedürdür. Bu sebeple ameliyatta aksiller diseksiyonun gerekliliği ve genişliği en doğru şekilde yapıp minimal invaziv cerrahi prensiplere sadık kalınmalıdır. Güncel çalışmalar aksiller diseksiyon yapılan ve yapılmayan erken evre meme kanseri hastalarını karşılaştırmakta ve birçok morbidite nedeni aksiller diseksiyon yavaş yavaş geçerliliğini kaybetmektedir. American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2017’de erken evre meme kanseri hastalarında sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) güncellemesinde üç önemli öneride bulunmaktadır:

- Birincisi, sentinel lenf nodu (SLN) metastaz açısından negatif olan hastaların aksiller diseksiyon (AD) gerektirmediği;
- İkincisi, meme koruyucu cerrahi planlanan ve bir veya iki SLN pozitif olan hastalar radyoterapi alacağından birçok vakada AD yapılmaması gerektiği;
- Üçüncüsü ise mastektomi planlanan ve SLN metastazı bulunan hastalara AD yapılması gerektiği olarak açıklanmıştır (5).

Erken evre meme kanseri nedeniyle ameliyat edilen hastaların %40-70’inde sadece sentinel lenf nodu metastaz açısından pozitif olarak görülmüştür. Non-sentinel lenf nodu metastazı çalışmadan çalışmaya farklılık gösterse de hastaların oldukça az kısmında pozitif

bulunmuştur (3). AD aksiller metastazın standart tedavisi olmaktan çıkmış, yerini radyoterapiyle paylaşır hale gelmiştir. Aksiller diseksiyonun, sentinel lenf nodu biyopsisi sonrasında sistemik tedaviyle desteklenmesine göre üstünlüğü saptanmamıştır (6).

Çalışmamızda aksiller lenf nodu metastazını önceden öngörebilecek hasta ve tümör özellikleriyle ilgili faktörler değerlendirilmiştir. Erken evre meme kanseri hastalarında non-sentinel lenf nodu metastazına etki eden prediktif öğelerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Böylece hangi hasta gruplarında aksiller diseksiyondan kaçınılabileceği pre-operatif dönemde değerlendirilebilecektir. Kadınlarda en sık görülen ve mortalitenin ikinci en sık nedeni olan meme kanserinin her an gelişen ve değişen tedavi seçeneklerine ışık tutmak amaçlanmaktadır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. MEME KANSERİ TARİHÇESİ

Meme kanserinin tarihçesi milattan öncesine kadar dayanmaktadır. En eski kayıtlar Teb şehrinde (Mısır) 1862 yılında bulunan ve Imhotep tarafından kayıt altına alınmış M.Ö. 3000 yıllarına ait papirüslerdir (7). Sonraki tarihlerde yine papirüslerde ve eski yazıtlarda meme kanseri ile ilgili çeşitli kaynaklara ulaşılmıştır. Ancak aksiller bölge lenf nodlarından bahsedilmesi ancak MS. 100'lü yıllarda olmuştur.

Antik Yunan döneminde Büyük İskender tarafından MÖ. 330'da kurulmuş olan İskenderiye şehrinde ilk defa insan bedeni üzerinde anatomi çalışmalarının yapıldığı, bu şekilde cerrahinin gelişmesinin sağlandığı bir tıp okulu mevcuttu. Bu okulun yetiştirdiği en önemli cerrahlardan olan Leonides (MS. 100), tarihte ilk defa meme kanserini mastektomi ve aksiller küraj ile tedavi eden hekimdir (8). Leonides bu cerrahi prosedürde koterizasyon ve bağlama tekniklerini kullanmıştır.

16. yüzyılın başlarında yaşamış ve devrinin en büyük cerrahı olarak kabul edilen Ambrose Pare aksiller lenf nodlarının memedeki tümör nedeni ile büyüdüğünü gözlemleyerek bu lenf nodlarının çıkarılması gerektiğini belirtmiştir (7).

17. ve 18. yüzyılda Avrupada memenin ve aksiller lenf nodlarının anatomisi ve ilişkisi anlaşıp, lenf nodlarının kanser ameliyatları sırasında çıkarılması kabul görmüştür. 17. yüzyılda yaşamış olan Lorenz Heister ve Le Dran meme kanserinde lenfatiklerin çıkarılmasının önemini vurgulamıştır. Aynı dönemlerde Jean Louis Petit ise memenin geniş eksizyon ile birlikte aksiller lenf nodlarının diseksiyonunun dikkatlice ve yeterince yapılmasını önererek meme cerrahisinin ilkelerini ortaya koymuştur. Ayrıca B. Perilhe ve R. Wiseman memeyi, aksiller lenf nodlarını ve pektoral kası birlikte çıkaran ilk cerrahlardır (9).

19. yüzyılda büyük onkolojik gelişmeler olmuştur. Sappey (1885) meme lenfatiklerini net olarak tanımlamıştır. Moore, meme ve aksilla lenf nodlarının 'en bloc' çıkarılmasının hastalığın yaygınlaşmasını engelleyeceğini savunmuş (10), WM Bank bu kuralı klinik olarak negatif aksiller lenf nodlarının her zaman çıkarılması gerektiğini savunarak her hastada uygulamıştır (11). 1875 yılında Volkmann meme lenfatiklerinin aksiller nodlar ve pektoral fasya ile olan ilişkisini tespit ettikten sonra aksiller diseksiyonu desteklemiştir. Lister (1837-1912) pektoral kası keserek aksillada daha iyi diseksiyonun yapılabileceğini göstermiştir.

Meme cerrahisinin en önemli isimlerinden Halsted (1852-1923) meme kanserin lokal bir hastalık olduğu ve lenfatikler yoluyla aksillaya yayıldığı varsayımına dayanan Halsted Hipotezini ortaya atmıştır. İlk radikal mastektomi ameliyatını yapmış ve 1894 yılında ise 50'ye yakın bir seriyle bu ameliyat tekniğini ayrıntılı bir şekilde tarif ederek yayınlamıştır (12). Halsted'in ardından Willy Meyer, bu tekniğe küçük pektoral kası da çıkararak uygulamış ve Halsted'le paylaşarak klasik radikal mastektomiyi şekillendirmişlerdir (13). Halsted'in klasik radikal mastektomiyi tanımlamasından sonra yaklaşık 80 yıl süre ile dünyanın hemen hemen her yerinde uygulanmıştır.

Yirminci yüzyılın başlarında birçok cerrah tarafından sürviyi arttırmak adına radikal mastektominin daha da genişletilerek uygulanmış, supraklavikuler, mamma interna ve mediastinal lenf nodu disseksiyonları uygulanmıştır. Ancak bu ameliyatların hastalara ciddi bir yarar sağlamadığı ve prognozu iyileştirmede, aksine çok geniş diseksiyon alanının iyileşmeyi uzattığı görülmüştür.

Patey ve Dyson 1948 yılında çıkarılmasıyla oldukça büyük deformiteler yaratan büyük pektoral kası yerinde bırakan, pektoralis minor kasını ve aksilla lenfatiklerini çıkaran modifiye radikal mastektomi ameliyatını önermişlerdir (14).

Aksiller diseksiyon meme kanseri tedavisinde evreleme ve prognozu belirleme açısından yapılmıştır. Ancak zaman ilerledikçe majör cerrahilerden minimal invaziv cerrahiye geçiş meme kanseri cerrahisini de şekillendirmiştir. Mastektomiden çok sayıda randomize kontrollü çalışma sonrasında meme koruyucu cerrahiye geçiş yaşandığı gibi tedaviye radyoterapinin de katkısı olduğu günümüz cerrahisinde aksilladaki majör girişimler de sınırlandırılmıştır.

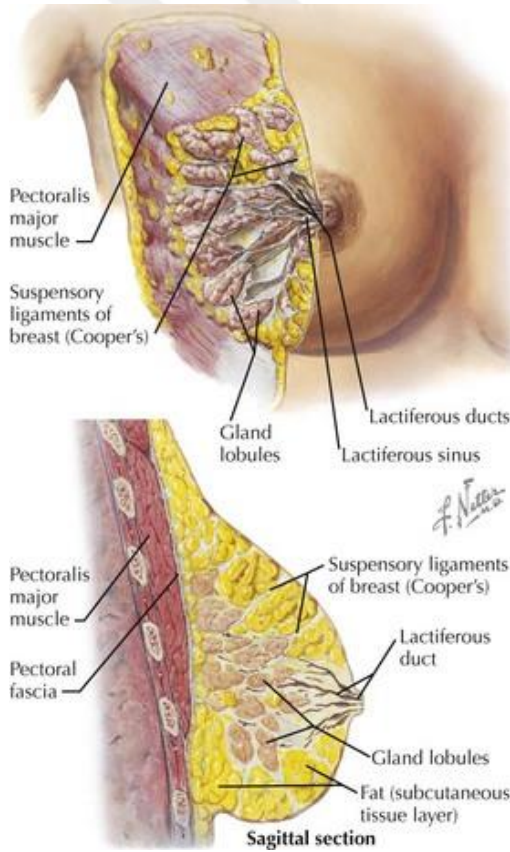
Sentinel lenf nodu biyopsisinin geliştirilmesi bu aşamada çok önemli olup aksiller örneklemeyi sağladığından pre-operatif ve per-operatif aksillanın cerrahi yönetimini belirleme açısından çağ atlatıcı olmuştur. Guiliano 1994'de meme kanserli hastalarda sentinel lenf nodu biopsisinin tekniğini ve sonuçlarını yayınlamıştır. Yayımladığı seride başarı oranı % 90'nın üzerindedir; yanlış negatiflik oranı ise % 1- 11 arasında değişmektedir (15). Bu başarılı oranlardan sonra SLNB benimsenmiş, pek çok merkez SLNB yapmaya başlamıştır.

Zaman içinde Imhotep'in ilk kez meme kanserini tarif etmesi, Leonides'in ilk defa meme kanserli bir hastayı ameliyat etmesi, Halsted'in meme cerrahisine yön veren hipotezi ve radikal mastektomisinden bu yana meme cerrahisi en çok gelişen ve değişen cerrahi tedavi

olmuştur. Hasta ve meme koruyucu minimal invaziv tekniklerin kullanılmasıyla SLNB geliştirilmiş ve aksiller metastaz durumunda dahi aksiller diseksiyon yavaş yavaş gündemden düşmeye, yeni onkolojik ve radyoterapi tedavileri önemli rol almaya başlamıştır.

2.2.MEMENİN ANATOMİSİ

Meme vertikal düzlemde 2. ve 6. kotlar arasını kaplayan, transvers düzlemde sternumdan orta aksiller çizgiye dek uzanmaktadır. Göğüs ön duvarının yüzeyel pektoral fasyasının yüzeyel ve derin tabakaları arasında bulunan ileri derecede özelleşmiş bir apokrin glanddır. Ortalama vertikal çapı 10-12 cm ve santral bölgede maksimum kalınlığı 5-7 cm' dir. Laktasyonda olmayan bir memenin ağırlığı 150-200 gram olmakla beraber laktasyonda ise 400-500 grama kadar çıkabilir (16).



Resim 1: Meme anatomisi (17)

Meme başı (papilla mammaria) merkezden önde doğru uzanan konik şekilli memenin tepesinde yerleşmiş çıkıntılardır ve ductus lactiferi'ler bu bölgeye açılır. Papilla mammaria'nın şekli ve bulunduğu bölge her kadına göre farklılık göstermekle birlikte çoğu genç kadında 4. interkostal aralıkta ve orta-klavikuler hatta bulunur. (Resim.1)

Meme başını çevreleyen yuvarlak şekilli koyu renkli dokuya *areola mammae* adı verilir. Areola çevresinde gelişmiş ter, yağ bezleri ve Montgomery bezleri denilen aksesuar areolar bezler bulunur. Montgomery bezleri areolada küçük kabartılar halinde görülürler. Memede meme dokusundan çevreye doğru uzanan fibröz çıkıntılar mevcuttur. İlk defa Sir Astley Cooper tarafından tarif edildiği için bu fasyal septalar ‘Cooper ligamanları’ olarak isimlendirilmişlerdir (18). Bu ligamanlar yüzeyde yüzeysel fasyanın yüzeysel tabakası ve cilde, derinde de yüzeysel fasyanın derin tabakasına ve pektoral fasyaya yapışıktır. Meme kanserinde hastalık ilerledikçe bu fibröz ligamanlarda kısalma ve anormal bir çekilme ortaya çıkar. Bu durum özellikle meme kanserinin önemli bulgularından biridir ve meme cildi retraksiyonu olarak isimlendirilir.

Memenin üst-dış kadranı, diğer kadrana nazaran daha fazla glandüler eleman içerir ve bu kadranda meme tümörleri daha sık görülür. Meme dokusunun koltuk altına doğru olan uzantısına özel isimle ‘Spence’nin aksiller kuyruğu’ adı verilir. Memede başlayan birçok patolojik gelişim çoğunlukla aksiller spence’e doğru oluşmaktadır.

Gelişmiş meme; asinüsler, duktuslar ve stromal elemanlardan oluşmuştur. Memenin glandüler komponenti makroskopik olarak onbeş ila yirmi lobdan ve bu lobları oluşturan lobüllerden, ayrıca sekretuar ürünleri meme başına ulaştıran süt kanallarından oluşur. Memenin esas salgı üretim birimi miks tubuloasiner mikroskopik laktiferöz glandlardan oluşur. Bu glandlar bir alveoler boşluğa açılan asiner hücreler ve glandın sekresyonunu terminal duktusa ulaştıran tek katlı küboidal epitel yapısındaki kanaldan oluşur. Terminal duktus ve interlobüler duktuslarla toplanan sekresyon ürünleri o lobu drene eden süt kanalına drene olup, areolaya taşınır. Matürasyonunu tamamlamış memede bir lobülü oluşturan alveolar gland topluluğu ve onları drene eden terminal duktus bir bütün olarak terminal duktolobüler ünite olarak adlandırılır (19).

2.2.1. Memenin İnnervasyonu

Meme derisinden kaynaklanan duyular medial, lateral ve superior kutanöz dallarla iletilirler. Üst bölüm plexus cervicalis’in deri dallarından olan n. supraclavicularis tarafından alınırken, iç ve dış bölüm 2.-6. nn. intercostales tarafından alınır. Sempatik sinirler memeye vazomotor aktivite göstermek için gelirken, parasempatik sinirlerin meme innervasyonunda rolü yoktur. Süt salgılanması ise tamamen inervasyondan bağımsız olarak hormonal düzenlenme ile gerçekleşir (20).

2.2.2. Memenin Arterleri

Meme kanlanma bakımından oldukça zengin bir organdır. Memenin arteriyal beslenmesini sağlayan üç ana arter vardır. Bunlar: İnternal torasik (eski adıyla internal mamma) arterin perforan dalları, posterior interkostal arterlerin lateral dalları ve aksiller arterin dallarıdır (20).

2.2.3. Memenin Venleri

Areola etrafındaki sirküler yapıdaki plexus venosus areolaris'ten ve meme dokusundan gelen venöz damarlar v. axillaris, v. thoracica interna ve v. intercostalis'lere açılırlar. Medialden kaynaklanan venler genellikle v. thoracica interna'ya, lateralden kaynaklananlar ise v. axillaris'e açılırlar. Memenin venöz sistemi ile vertebraların venöz sistemi arasında yakın ilişki mevcuttur bu da meme kanserinde ortaya çıkan vertebra metastazlarının oluşumunu açıklar. Batson teorisine göre memenin bir kısım venöz kanını drene eden interkostal venler ile vertebral venöz plexuslar arasında ilişki mevcuttur (21). Bundan dolayı venöz kan ile memeden gelen tümör hücreleri doğrudan vertebral venöz plexusa geçebilir. Bu venöz sistemde valv mevcut değildir ve kemiklerde metastaza neden olabilirler.

2.2.4. Memenin Lenfatikleri

Meme lenfatikleri yüzeysel ve derin lenfatikler olarak iki gruba ayrılır.

- Yüzeysel lenfatikler:

Meme derisini drene eden iki farklı grup lenfatik mevcuttur: Subepitelyal plexus ve subdermal lenfatik plexus.

Memenin subepitelyal lenfatik plexusu ile vücudu örten derinin subepitelyal lenfatikleri arasında yakın bir ilişki vardır. Areolanın altında subareoler plexus (Sappey plexusu) bulunur. Subareoler plexus, meme başı ve areolanın lenfatik drenajını sağlar. Subepitelyal ve subdermal plexusla vertikal lenf damarları vasıtasıyla bağlantı içindedir. Memenin yüzeysel lenfatikleri, esas olarak derin lenfatikler aracılığı ile aksiller lenf nodlarına, sekonder olarak da mamma interna lenf yolu ile subklaviküler lenf nodlarına drene olur.

- Derin lenfatikler:

Meme içindeki lenf akımı derin subkütanöz ve meme içindeki lenfatik damarlardan yayılımla aksiller ve mamma interna lenf nodlarına iletilir. Meme glandındaki lenfin yaklaşık çoğu aksiller nodlara giderken az bir kısmı da internal mammarian lenf yoluna gitmektedir (22). İnternal mammarian lenf yolu her iki memede ilişki içindedir. Bu nedenle bir tarafın lenfatikleri internal mammarian yolla diğer memeye, hatta nadir de olsa karşı aksillaya dahi açılabilirler.

2.3. AKSİLLA ANATOMİSİ VE AKSİLLER LENF NODLARI

Aksilla göğüs duvarı, üst ekstremité ve klavikula arasında piramide benzer anatomik yapıdır. Sınırlarını;

- Lateralde; latissimus dorsi kası,
- Üst (superior); aksiller ven
- Medial; toraks duvarı
- İnterior (alt); serratus anterior kası ile latissimus dorsi kasının kesişim noktası
- Posterior (tabanı); subskapular kas oluşturur.

Aksiller boşluk Medialde serratus anterior kası ve göğüs duvarı, lateralde latissimus dorsi kası, yukarıda aksiler ven ve arkada subskapular kas, teres majör kası ve kısmen latissimus dorsi kası ile sınırlıdır. Üzerini klavipektoral fasya örter ve apeksini aksiler venin subklaviküler ven olarak adlandırılmaya başladığı yerde bulunan kostoklaviküler ligaman (Halsted ligamanı) oluşturur.

Aksillanın ön duvarı cerrahi anatomi bakımından önemlidir. Pektoralis majör ve minör kasları ve bunların fasyaları bu duvarı oluşturur. Pektoralis major kası sternumun ön yüzünden başlar. Bu kasın arkasında pektoralis minör kası bulunur ve fasya ile çevrelenmiştir. Aksillanın tam bir disseksiyonu için pektoralis minör kasının daima kesilmesi gerekir.

Aksiller boşluğun iç duvarı, kostalar, interkostal kaslar ve serratus anterior kasının 4. ve 5. parçaları tarafından oluşturulur. Aksillanın arka duvarı esas olarak subskapuler ve

latissimus dorsi kasları tarafından oluşturulur. Latissimus dorsi kası mastektomide aksiller diseksiyonun lateral sınırını göstermesi bakımından da önemli bir yapıdır.

Aksillada, aksiller damar-sinir demeti (aksiller arter ve ven, brakial pleksus) ve bunlardan ayrılan yan dallar, korakobrakial kas, biceps braki kasının birleşik tendonları, interkostal aralıktan gelen damar ve sinirler, meme dokusunun aksiller uzantısı (Spence kuyruğu), interkostal aralıklardan gelen damar ve sinirler, lenf nodları, bütün bu yapıları saran gevşek, göze ve yağlı bir doku bulunur (23).

Aksiller ven aksilladaki ana anatomik yapıdır. Aksiller diseksiyonun üst sınırını belirler ve morbiditeye sebep olmamak adına korunmasına özen gösterilmelidir.

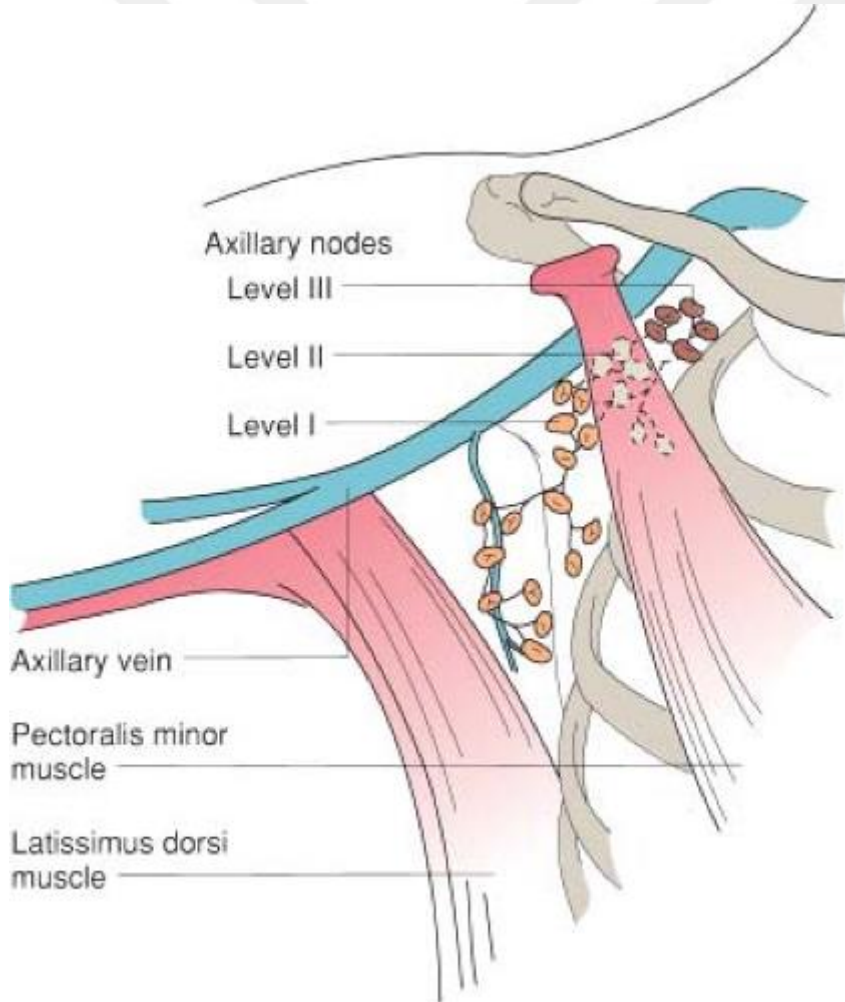
Aksillada brakial pleksustan iki önemli yan dal ayrılır. Bunlar, serratus anterior kasına giden N. thoracicus longus (Bell siniri) ve latissimus dorsi kasına giden N. thoracodorsalis'tir. Bu sinir aksiller diseksiyon esnasında dikkatli bir şekilde korunmalıdır. N. thoracicus longus sinirin kesilmesi serratus anterior kasının felcine ve "Scapula Alata" (kanat scapula) durumunun ortaya çıkmasına neden olur. N. thoracodorsalis ise latissimus dorsi kasına ulaşır. Mastektomi sonrası rekonstrüksiyon amaçlı latissimus dorsi kası kullanılabilir. Bu nedenle kası innerve eden N. thoracodorsalis'in aksiller diseksiyon sırasında korunması kasın atrofiye gitmesini engelleyerek mastektomi sonrası olası rekonstrüksiyon açısından hastanın yararına olacaktır.

Aksilladaki lenf nodları 6 gruba ayrılarak incelenir. Aksiller venin medial ya da posteriorundaki 4-6 lenf nodu "aksiler ven grubu"nu oluşturur ve üst ekstremité lenfatik drenajının da büyük kısmını alır. Memenin lateral kısmının büyük ölçüde drene olduğu "eksternal mammarian grup" pektoralis minör kasının alt kenarı boyunca lateral torasik damarları izleyen yaklaşık 5-6 lenf nodunu içerir. "Skapular grup" aksillanın arka duvarında skapulanın lateral kenarında subskapular damarlar boyunca uzanan 5-7 lenf nodundan oluşur ve boyunun alt kısmı, omuz ve gövdenin posterior kısımlarının drenajını alır. Bu 3 lenf nodu grubunun drene olduğu "santral grup" ise pektoralis minör kasının hemen arkasında aksiler yağlı doku içine gömülmüş 4-5 lenf nodundan oluşur. Bu gruba memeden de direkt drenaj görülür. Cilde yakın olduğu için palpasyonla ele gelen metastatik lenf nodları genellikle santral gruba aittir. Pektoralis minör ve majör kasları arasında "interpektoral lenf nodu grubu" (Rotter) yer alır, 1-4 lenf nodundan oluşur, direkt olarak memeden drenaj alır. Santral ve subklaviküler lenf nodlarına drene olur. Tüm lenf nodu gruplarının boşaldığı grup ise

“subklaviküler (apikal) grup”tur. Pektoralis minör kasının üst sınırının superiorunda yer alan 6-12 lenf nodunu içerir. (24)

Cerrahi açıdan bu 6 grup lenf nodu pektoralis minör kasına göre yerleşimleri dikkate alınarak üç farklı düzeye ayrılmıştır (Resim.2):

- Level 1: pektoralis minör kasının lateral kenarının lateralinde bulunan aksiler ven, eksternal mammarian ve skapular gruplar yer alır.
- Level 2: Pektoralis minör kasının medial ve lateral kenarları arasında yer alan santral ve interpektoral gruplar yer alır.
- Level 3: Pektoralis minör kasının üst sınırının medialinde ya da yukarısında yer alan subklaviküler grup yer alır.



Resim 2: Aksiller ven ve pektoralis minör kasına göre yerleşimleri gösteren level I-II-III lenf nodları (25).

2.4. MEME KANSERİ EPİDEMİYOLOJİSİ

Meme kanseri kadınlar arasında en sık görülen kanser olup, kansere bağlı ölümlerde akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır. Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) 2018 verilerine göre her yıl yaklaşık 18.100.000 kişiye yeni kanser tanısı konulmakta ve bunların 2.100.000 tanesini yeni meme kanseri tanıları oluşturmaktadır. Meme kanseri yıllık insidansı tüm dünya kadınları göz önüne alındığında 4.630.000 kişi ile ilk sırada olup kansere bağlı ölümlerde tüm dünya nüfusunda 1.300.000 kişi ile ikinci sırada yer almaktadır (1). Ülkemiz için GLOBOCAN verilerine göre 2018 yılında Türkiye’de 933.000 kadına yeni meme kanseri tanısı konulmuştur (26).

2.5.MEME KANSERİ EVRELEME VE PROGNOSTİK FAKTÖRLER

2.5.1. Evreleme

Meme kanserinde iki çeşit evreleme vardır:

- Klinik evreleme: Meme ve aksilla dahil fizik muayene ile görüntüleme teknikleri kullanılarak yapılan evrelemedir.
- Patolojik Evreleme: Klinik evrelemeye ek olarak çıkarılan meme dokusunun ve aksiller lenf nodlarının patolojik incelemesi ile evreleme yapılır.

Ameliyat sonrası patolojik evreleme klinik evrelemeden farklı olabilir. Bu durumda hastanın kanserinin evresi güncellenmiş olur.

Meme kanserinde kullanılan evreleme sistemi tüm dünyaca kabul gören Tümör-Nod-Metastaz (TNM) evreleme sistemidir. TNM sisteminde; T, primer tümörü; N, bölgesel lenf nodlarını; M, uzak metastazı temsil etmektedir. Mevcut evreleme sistemi 2017 yılında American Joint Committee on Cancer (AJCC) ve Union for International Cancer Control (UICC) tarafından güncellenmiştir (27). (Tablo.1)

T (Primer tümör)

- TX: Primer tümör değerlendirilemiyor.
- T0: Primer tümör bulgusu yok.
- Tis: Karsinoma in situ
- Tis (DCIS): Duktal karsinoma in situ

- Tis (LCIS): Lobüler karsinoma in situ
- Tis (Paget's): Memenin Paget hastalığı (Altta yatan kitle olmaksızın)
- T1: Tümör ≤ 20 mm
 - T1mic: ≤ 1 mm
 - T1a: >1 mm, ≤ 5 mm
 - T1b: >5 mm, ≤ 10 mm
 - T1c: >10 mm, ≤ 20 mm
- T2: >20 mm, ≤ 50 mm
- T3: >50 mm
- T4: Göğüs duvarı veya meme cildi içine büyüyen her boyuttaki tümör. Buna inflamatuvar göğüs kanseri dahildir.
 - T4a: Göğüs (toraks) duvarı invazyonu. Toraks duvarından kasıt kaburgalar ve interkostal kaslardır. Sadece pektoral kaslara invazyon sayılmaz.
 - T4b: Meme cildinde ülserasyon veya satellit nodüller veya bölgesel peau d'orange portakal kabuğu görünümü
 - T4c: T4a+T4b
 - T4d: İnflamatuvar meme karsinomu

Klinik N (Klinik Lenf Nodu Metastazı)

- NX: Primer tümör değerlendirilemiyor (Örneğin: daha önce opere olmuş, parsiyel opere edilmiş..)
- N0: Lenf nodu metastazı yok
- N1: Hareketli ipsilateral, level I-II lenf nodu (nodları)
- N2: Fikse ya da konglomere level I-II lenf nodu (nodları) veya internal mammarian lenf nodları
 - N2a: Fikse ya da konglomere level I-II lenf nodu (nodları)
 - N2b: İnternal mammarian lenf nodları (aksillada metastaz kliniği yok)
- N3: İpsilateral infraklavikular lenf nodu (level III) veya internal mammarian lenf nodu + level I-II aksiller lenf nodu veya, supraklavikular lenf nodu tutulumu
 - N3a: İpsilateral infraklavikular lenf nodu (level III) metastazı
 - N3b: İnternal mammarian lenf nodu + level I-II aksiller lenf nodu metastazı
 - N3c: Supraklavikular lenf nodu tutulumu

Patolojik N (Patolojik Lenf Nodu Metastazı)

- pNX: Primer tümör değerlendirilemiyor
- pN0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok
- pN0(i-): Histolojik lenf nodu tutulumu yok, negatif IHC (immunhistokimya)
- pN0(i+): Histolojik lenf nodu tutulumu yok, pozitif IHC (immunhistokimya)
- pN0(mol-): Histolojik lenf nodu tutulumu yok, negatif RT-PCR (reverse transcriptase polymerase chain reaction)
- pN0(mol+): Histolojik lenf nodu tutulumu yok, pozitif RT-PCR (reverse transcriptase polymerase chain reaction)
- pN1: 1-3 aksiller lenf nodu tutulumu veya internal mammarian lenf nodunda mikroskopik tutulum. (klinik olarak benign görünümlü).
 - pN1mi: Mikrometastaz mevcut (0,2-2 mm)
 - pN1a: 1-3 aksiller lenf nodunda metastaz mevcut
 - pN1b: İnternal mammarian lenf nodunda mikroskopik metastaz (klinik olarak benign görünümlü).
 - pN1c: 1-3 aksiller lenf nodu metastazı + İnternal mammarian lenf nodunda mikroskopik metastaz
- pN2: 4-9 aksiller lenf nodu tutulumu veya internal mammarian lenf nodunda klinik tutulum.
 - pN2a: 4-9 aksiller lenf nodu tutulumu
 - pN2b: internal mammarian lenf nodunda klinik tutulum.
- pN3: 10 ya da daha fazla aksiller lenf nodu tutulumu veya infraklaviküler lenf nodu (level III), veya klinik internal mammarian lenf nodu tutulumu + aksiller lenf nodu tutulumu (level I-II), veya 3'ten fazla aksilla lenf nodu + internal mammarian arter mikrometastazı veya ipsilateral supraklaviküler lenf nodları
 - pN3a: 10 ya da daha fazla aksiller lenf nodu tutulumu veya infraklaviküler lenf nodu (level III)
 - pN3b: klinik internal mammarian lenf nodu tutulumu + aksiller lenf nodu tutulumu (level I-II), veya 3'ten fazla aksilla lenf nodu + internal mammarian arter mikrometastazı
 - pN3c: İpsilateral supraklaviküler lenf nodları

M (Uzak Metastaz)

- MX: Uzak metastaz araştırılmamış
- M0: Uzak metastaz yok
- M1: Uzak metastaz var

Tablo 1: Meme kanseri güncel evrelemesi

AJCC ve UICC 8. Basıma göre Meme Kanseri Evrelemesi

Evre 0	Tis	N0	M0
Evre 1A	T1	N0	M0
Evre 1B	T0	N1mi	M0
	T1	N1mi	M0
Evre 2A	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Evre 2B	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Evre 3A	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Evre 3B	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Evre 3C	Herhangi T	N3	M0
Evre 4	Herhangi T	Herhangi N	M1

2.5.2. Prognostik faktörler

Meme kanseri prognozu hastaya ve tümöre bağlı nedenlere göre değişkenlik gösterir. (Tablo.2)

Tablo 2: Meme kanseri prognostik faktörleri	
Tümöre bağlı faktörler	Hastaya Bağlı Faktörler
Lenf nodu tutulumu olması	Yaş
Tümörün çapı	Premenopozal
Histolojik-nükleer grade	Aile öyküsü
Lenfatik-vasküler invazyon varlığı	Önceden bireysel meme kanseri öyküsü
Patolojik evre	İmmunosupresyon
Hormon reseptör durumu (ER-PR (-) ise kötü)	Beslenme durumu
DNA içeriği (anöploidi)	Kemoterapi öyküsü
HER2/neu – Cerb-B2	Radyoterapi öyküsü

Meme kanseri lenfatikler aracılığıyla aksillaya metastaz yapmaktadır. Aksiller lenf nodu tutulumu meme kanserinde bilinen en güçlü prognostik faktördür. Aksiller lenf nodu tutulumu ile uzak metastaz arasında ilişki vardır. Hastalıksız yaşam süresi, nüks, nüks hızı ve tedaviye yanıtızsızlık pozitif aksiller lenf nodu sayısı ile orantılı bulunmuştur (28). Yapılan bazı çalışmalarda;

- N0: Lenf düğümü negatif; 5 yıllık sağkalım %82,8
- N1: 1-3 lenf düğümü tutulumu olan, 5 yıllık sağkalım %73
- N2: 4-9 lenf düğümü tutulumu olan, 5 yıllık sağkalım %45,7
- N3: 10 ve fazla lenf düğümü tutulumu olan, 5 yıllık sağkalım %28,4 olarak saptanmış olup sağkalımla direkt olarak ilişkili en önemli faktör lenf nodu metastazı olarak gösterilmiştir.

Aksiller lenf nodu metastazı olmayan hastalarda en güçlü prognostik belirteç tümör büyüklüğüdür. Tümör boyutu arttıkça aksiller nod tutulumundan bağımsız olarak nüks riski artmaktadır (29). Bu nedenle erken evrede tümörü saptamak için yapılan tarama programları hastalığın prognozu açısından büyük önem taşımaktadır.

Histolojik grade de önemli bir prognostik faktördür. Spesmenin patolojik değerlendirilmesi sırasında üç morfolojik özellik değerlendirilerek grade belirlenmektedir. En sık kullanılan skorlama sistemi olan Modifiye Bloom-Richardson sınıflamasına göre; Tubul formasyonu: Skor 1-3, Nükleer pleomorfizm: Skor 1-3, Mitoz sayısı: Skor 1-3 puan eklemektedir.

- Grade 1: Toplam skor 3-5
- Grade 2: Toplam skor 6-7
- Grade 3: Toplam skor 8-9 olarak grade belirlenmektedir.

Grade arttıkça prognoz kötüleşmektedir (30).

Tümör hücreleri lenfatik kanallar vasıtasıyla rejyonel ve uzak lenf nodlarına metastaz yapma eğilimindedir. Tümörün kendisinden salınan lenfanjiyogenik faktörlerle oluşan lenfanjiyogenezis tümör hücrelerinin komşu lenf yollarına yayılımına sebep olur. Bu yayılıma lenfovasküler invazyon denir ve direkt olarak lenf nodu metastazı ile ilişkilidir. Lenfanjiyogenez, lenfovasküler invazyon ve uzak lenf nodu metastazı basamak basamak oluşuyor gibi görülse de net açıklanamamış mekanizmalar mevcuttur. Ancak lenfovasküler invazyon varlığı kötü prognoz (31) ve azalmış hastalıksız sağkalımla ilişkilidir. (32)

Tümör boyutu ve aksiller lenf nodu tutulumu kötü prognozla direkt ilişkili olduğundan evre de en önemli prognostik faktörler arasında yer almaktadır. Tümör boyutu arttıkça ve aksiller lenf nodu metastazı varlığı ve metastatik lenf nodu sayısı arttıkça evre de artar, prognoz kötüleşir.

Östrojen ve progesteron reseptörleri hücre içi intrasellüler proteinlerdir ve meme kanseri tedavisinde immunhistokimyasal yöntemlerle hormon reseptörü açısından durumu araştırılmalıdır. Östrojen reseptörü (ER) ve progesteron reseptörü (PR) meme kanserinde hormonal tedaviye yanıt/yanıtsızlık durumunu belirleyen prediktif bir belirteçtir. ER ve PR pozitif tümörler postmenopozal dönemde daha sık görülür ve prognozları negatif olanlara göre daha iyidir (33). Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) veritabanında ER(-) ve PR(-) meme kanserlerinin daha çok premenopozal hasta grubunda görüldüğü ve daha kötü prognozla seyrettiği belirtilmiştir. Ayrıca her yaş grubunda ER(+) ve PR(+) tümörlerin ER(-) ve PR(-) tümörlere göre daha iyi prognoz ve sağkalımla ilişkili olduğu belirtilmiştir (34).

Tümöral DNA'nın içeriğinde anöploidi mekanizmaları net olarak belirtilememiş olsa da meme kanseri gibi bazı kanser türlerinde anöploidinin mitotik transkripsiyonel aktivatörlerin overekspresyonuna sebep olup kötü prognozla ilişkili olduğu açıklanmıştır (35).

Hastaya bağlı faktörler arasında yaş önemli bir prognostik faktör olup premenopozal hastalarda tedaviye yanıt ve hastalıksız sağkalımın daha az olduğu görülmüştür. Yine daha önceden de meme kanseri teşhisi olması, immunsupresyon durumu olması, beslenmenin kötü olması ve ayrıca önceden kemoterapi veya radyoterapi öyküsü kötü prognozla ilişkilidir.

Meme kanserlerinin %10-30'unun herediter faktörlere bağlı olduğu düşünülse de yalnızca %5-10'unun kalıtsal geçişi ve neden olan faktörleri gösterilebilmiştir. Meme kanseri herediter, otozomal dominant ve çoğu BRCA-1 ve BRCA-2 (breast cancer 1 ve 2) gen mutasyonuna bağlıdır. BRCA-1 ve BRCA-2 genleri tümör süpresör genlerdir. Daha nadir olmak üzere p53 (Li-Fraumeni Sendromu) (%1) STK11/LKB1 (Peutz-Jeghers Sendromu) (<%1), PTEN (Cowden hastalığı) (<%1) MSH2/MLH1 (Muir-Torre Sendromu) (<%1) ve ATM (Ataxia-telangiectasia) ile ilişkili herediter meme kanserleri görülebilir (36).

İnsan epidermal büyüme faktör reseptörü 2 (HER2), tirozin kinaz aktivitesine sahip epidermal büyüme faktör reseptör ailesinin bir üyesidir. Meme kanseri hastalarının yaklaşık %15'inde bulunur ve çeyrek asırdır kötü prognoz ve tedaviye yanıtsızlık ile ilişkilendirilmektedir (37). HER2 pozitif hastalarda trastuzumab, lapatinib ve pertuzumab gibi ajanlar kullanılabilmektedir.

Cerb-B2 HER2/neu olarak da adlandırılan bir protoonkogendir. Birçok çalışmada Cerb-B2 amplifikasyon veya overekspresyonunun özellikle aksiller lenf nodu tutulumu olan

hastalarda genel ve hastalıksız sağ kalım süresi üzerine olumsuz etkisi olduğu bildirilmiştir (38).

İnvaziv meme kanserine yeni yaklaşımlar hormon reseptörü ve onkogen durumuna göre yapılmaktadır (33).

Buna göre;

- Luminal A: ER(+), PR(+), HER2(-), Ki67 <%20
- Luminal B: ER(+), PR(+), herhangi HER2, Ki67 >%20
- Üçlü negatif (Triple negatif, bazal benzeri): ER(-), PR(-), HER2(-)
- HER2 eksprese eden: ER(-), PR(-), HER2(+) olarak belirlenmiştir.

Luminal A grubu meme kanseri daha iyi prognoz ve hormonoterapiye daha iyi yanıt verirken triple negatif meme kanseri en kötü prognoza sahip meme kanseri alt tipidir.

Ki67, proliferen olan hücrelerde nükleer antijenlere karşı oluşan bir monoklonal antikordur. Hızlı proliferen olan hücrelerde yüksek bulunur. Proliferasyon belirteci olarak da değerlendirilir ve yüksek olması kötü prognoz ile ilişkilidir.

İnvaziv meme kanserinde sağkalımı ve adjuvan tedaviyi belirlemede en önemli majör prognostik faktör aksiller lenf nodlarının durumu olarak gösterilmiştir. Aksillanın durumu yanında hastalığın prognozunu gösterebilecek birçok faktör yukarıda da sayılmıştır. Bu nedenle meme kanserli hastanın prognozunu ve tedaviye yanıtını multifaktöriyel olarak değerlendirmek en uygun yaklaşımdır.

2.5.3. Histolojik alt tipler:

Meme kanserini temel olarak invaziv ve non-invaziv meme kanseri olarak ikiye ayırabiliriz.

Non-invaziv meme kanserinde tümör hücreleri olduğu yerde kalmış, bazal membranı aşmamıştır. Bu nedenle ‘karsinoma in situ’ olarak adlandırılırlar. Bunlar duktal karsinoma insitu (DCIS) ve lobüler karsinoma insitu (LCIS) olarak iki farklı prekanseröz lezyondur. (Tablo.3)

DCIS ve LCIS'in temel özellik ve farklılıkları incelendiğinde;

Tablo 3. DCIS ve LCIS'in genel özellikleri ve farkları

	DCIS	LCIS
Yaş	54-58	44-47
İnsidans	%5-10	%2-5
Klinik bulgu	Kitle, ağrı, meme başı akıntısı	Genellikle klinik bulgu yok
Mammografik bulgu	Mikrokalsifikasyonlar	Genellikle mammografik bulgu yok
Premenopozal	1/3	2/3
Senkron invaziv kanser varlığı	%2-46	%5
Multisentrite	%40-80	%60-90
Bilateralite	%10-20	%50-70
Aksiller metastaz	%1-2	%1
Sonradan gelişen kanser için;		
İnsidans	%25-70	%25-35
Lateralite	İpsilateral	Bilateral
Tanı için geçen süre	5-10 yıl	15-20 yıl
Histolojik tip	Duktal	Duktal

DCIS, LCIS'ten daha heterojen yapıdadır ve patologlar dört farklı DCIS alt tipi tanımlamışlardır: papiller, kribriform, solid ve komedo. DCIS'in solid ve komedo tipleri daha yüksek gradeli lezyonlardır. Henüz tamamen anlaşılamamış nedenlerden ötürü DCIS eğer tedavi edilmezse invaziv kansere dönüşür ve sıklıkla invaziv kanserle birlikte olma eğilimindedir (40).

İnvaziv meme kanserleri ise olduğu lobül veya duktustan bazal membranı aşarak komşu dokulara gittiği için invaziv terimi kullanılır. Bu nedenle lenfatik kanallara veya damarlara açılarak lenf nodları ve uzak organlara (kemik, karaciğer, beyin, akciğer vb...)

metastaz yapabilir. Non-invaziv meme kanserleri bazal membranı aşmadığı için metastaz yapmadığı varsayılmaktadır (40).

Tablo 4. İnvaziv meme kanseri tipleri

İnvaziv duktal karsinom
• NST (non-spesifik tip, skiröz, simpleks), %80
• Medüller karsinom, %4
• Müsinöz (kolloid) karsinom, %2
• Papiller karsinom, %2
• Tübüler karsinom, %2
• Kribiriform karsinom
İnvaziv lobüler karsinom, %10
Meme başının Paget hastalığı, %1
İnflamatuvar meme kanseri, %1-3
Nadir meme kanserleri; Skuamoz hücreli (epidermoid) karsinom, adenoid kistik karsinom, apokrin karsinom, sarkomlar, lenfomalar

İnvaziv meme kanserlerinin yaklaşık %80'ini invaziv duktal karsinom NST oluşturur. SEER veritabanına göre invaziv duktal karsinomların yaklaşık %70-80'inde östrojen reseptörü, %60-70'inde progesteron reseptörü, %15-30'unda HER-2/neu ekspresyonu pozitifdir (41). İnvaziv duktal karsinomların bu özelliği tedavi planlanma aşamasında önem kazanmaktadır. Çoğunlukla post-menopozal ve perimenopozal görülür ve prognozu kötüdür. (Tablo.4)

Medüller karsinom tüm meme kanserleri arasında %4 oranında görülür. BRCA-1 ilişkili herediter meme kanserleri arasında daha sık görülür ve prognozu invaziv duktal karsinomdan daha iyidir. Sıklıkla eşlik eden DCIS bulunur ve bilateral olma eğilimi vardır.

Müsinöz (kolloid) karsinom görece daha yaşlı kişilerde saptanır ve tüm meme kanserlerinin %2'sini oluşturur. Mikroskopisinde müsin birikimleri görüldüğü için bu ad verilmiştir ve prognozu invaziv duktal kansere göre daha iyidir.

Papiller karsinomlar ise 70 yaş üzeri hastalarda görülmektedir ve tüm meme kanserlerinin %2'sini oluşturur.

Tübüler karsinomlar da %2 oranında görülür ve prognozu kribriform kanserler gibi iyi prognozludur. Tübüler karsinom ve invaziv kribriform kanserlerde uzak metastazlar nadirdir ve uzun dönem sağkalımları %100'e ulaşmaktadır.

İnvaziv lobüler karsinom invaziv duktal karsinom – NST'den sonra %10 ile en sık görülen invaziv meme kanseridir. Sinsi ilerler muayene ve radyoloji tetkikleri ile tanı koymak zordur. İnvaziv lobüler karsinom sıklıkla multifokal, multisentrik ve bilateralidir. İnvaziv lobüler kanserlerin %90'dan fazlası ER pozitifdir (41).

Meme başının Paget hastalığı ilk olarak 1874'te tarif edilmiştir. Meme başı ya da areoler epidermis hücrelerinden kaynaklanan özel bir malignite alt grubudur. Klinik olarak meme derisinde eritem ve ülserasyonlarla seyirlidir. Mammografik olarak olguların büyük bölümünde meme başında anormallik izlenmez. Sıklıkla eşlik eden DCIS bulunur. Mikroskopisinde epitelin rete peglerinde geniş, soluk ve boşluklu hücreler bulunması hastalık için patognomiktir. Meme başının Paget hastalığında tutulumun genişliğine göre segmental mastektomi veya mastektomi gerekebilir.

İnflamatuvar meme kanseri tüm kanserlerin %1-3'ünü oluşturur ve oldukça kötü seyirlidir. Tüm meme kanserleri arasında en agresif tümör olan inflamatuvar meme kanseri meme cildinde diffüz ödem, eritem ve hipertermi ile klinik bulgu verir. Mammografik olarak meme derisinde diffüz kalınlaşma, subkutanöz dokuda ve parankimde yer alan trabeküler yapılarda belirginleşme ve nadiren malign tip mikrokalsifikasyonlar izlenir. Ultrasonografik incelemede meme cilt kalınlığında belirgin artış, Cooper ligamalarında kalınlaşma ve subkutanöz dokuda ödematöz değişiklikler izlenir. Olguların büyük çoğunluğunda fokal bir kitle lezyonu izlenmez. Olguların %30'u 'triple negatif' meme kanseridir. Tanı anında yaklaşık %30'unda uzak metastaz görülür. Tedavisinde uygun vakalarda cerrahi yapılabilse de genellikle radyoterapi ve palyatif tedavi uygulanır. 5 yıllık sağkalım %5'in altındadır (42).

Nadir görülen meme kanserleri arasında skuamoz hücreli karsinom, adenoid kistik karsinom, apokrin karsinom, sarkomlar ve lenfomalar sayılabilir.

Metaplastik kanserler mikst tip kanserler ve mikropapiller kanserler prognozu invaziv duktal kanserden daha kötü olan kanser tipleridir. Metaplastik kanser nadir görülür ve

yaklaşık %67'si 'triple negatif'tir. Bu agresif tümörün lokorejyonel kontrolü için radyoterapi önemli bir tedavi şeklidir (43).

2.6. AKSİLLA CERRAHİSİ

16. yüzyıldan bu yana meme kanserinin aksiller lenf nodları ile ilişkisi bilinmekte ve çeşitli cerrahi yöntemler denenmektedir. Halsted'in majör cerrahisinden günümüz minimal invaziv aksilla cerrahisine geçiş sürecinde birçok yöntem denenmiştir. Majör aksiller diseksiyonun uzun dönem sağkalımda bir artışı olmadığı, ancak bazı komplikasyonları beraberinde getirdiği bilindiğinden artık evreleme amaçlı SLNB ve sonrasında aksilla radyoterapisi gündeme gelmiştir.

2.6.1. Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi

Sentinel kelime anlamı olarak 'bekçi' demektir. Sentinel lenf nodu (SLN) ise kanser hücrelerinin primer tümörden lenfatik kanallar aracılığıyla drene olduğu ilk lenf düğümüdür, birden fazla sayıda olabilir. Bu lenf nodları meme kanserinin lenfatik yolu üzerinde bulunduğu için, lenfatik metastaz varlığında kanser hücrelerini ilk içerecek istasyon olduğu kabul edilir. Non-sentinel lenf nodu ise aksilladaki sentinel olmayan ve lenfatik drenajın yönlendiği diğer lenf nodlarına denmektedir.

İlk olarak Cabanas 1970'li yıllarda penis kanserlerinde mavi boya ile SLN çalışmalarının öncülüğünü yapmıştır. 1990'lı yıllarda Morton ve arkadaşları malign melanomlarda izosülfan mavi boya ile, Giuliano ve ark.'ları ise erken evre meme kanserli hastalarda SLN çalışmalarını başlattı. Daha sonra David Krag ve ark. Tc99m ile işaretli filtre edilmemiş sülfür kolloidi dokuya enjekte edip aksillada gamma prob ile tespit edilebileceğini bildirdi (44).

SLB teknik olarak mavi boya veya radyoaktif izotopla veya her ikisiyle birlikte yapılmaktadır. Yaklaşık 5 ml mavi boya operasyon esnasında peritümöral (tümörün 1cm etrafına, 4 kadrandan), subareolar ya da eksizyon uygulanmış vakalarda kavite duvarlarına enjekte edilir. Tümörün aksillaya uzaklığına bağlı olarak 7 dakika aksillaya doğru masaj yapılır. Ardından kıl çizgisinin hemen altına yapılan 2-3 cm uzunluğunda transvers bir insizyonla aksillaya girilir. Klavipektoral fasya açıldıktan sonra mavi kanallar veya radyoaktif sinyal takip edilerek sentinel lenf nodu/nodları bulunur. Sentinel lenf nodu biyopsisi sırasında

yalnızca boyanan değil palpabl ve şüpheli lenf nodları da çıkarılmalıdır. Sentinel lenf nodu biyopsisi ile çıkarılan lenf nodları ameliyat sırasında eş zamanlı patolojik frozen section inceleme ile değerlendirilir.

2.6.2. Aksiller Diseksiyon

Günümüzde geniş lenfatik rezeksiyonun hasta sağkalımına fayda sağlamadığı bilinmektedir. Bu nedenle rutin aksiller diseksiyonda sadece level 1 ve 2 lenf nodları çıkartılır. level 3 lenf nodlarına ulaşmak için pektoralis minör kası kesilmelidir. İnsizyonla aksiller loja ulaşıp klavipektoral fasya açıldıktan sonra aksillanın üst sınırı olan aksiller ven, lateralde latissimus dorsi kası, inferiorda da latissimus dorsi ile serratus anterior kaslarının kesişim noktasına dek ulaşılır. Aksiller lenf nodlarının enblok çıkartılmasına dikkat edilmelidir. Pektoralis majör kası ekarte edilerek interpektoral bölgede palpabl lenf nodu (Rotter ganglionu) aranır. Bu alanda bulunabilecek 1-2 lenf nodu, anteriordaki pektoralis majör kasına ilerleyen lateral pektoral pediküle zarar verilmeden ince bir diseksiyonla çıkartılır. Bazı vakalarda pektoralis minör kası kesilmeden de iyi bir ekartasyonla level 3'te varsa palpabl lenf nodları çıkartılabilir (45).

Aksiller diseksiyon sırasında korunması gereken üç önemli yapı vardır:

- Aksiller ven
- N. thoracicus longus ve
- N. thoracodorsalis.

2.6.3. Aksiller Diseksiyon Komplikasyonları

Her ne kadar aksiller cerrahide minimal invaziv teknikler tercih edilse de halen birçok hastaya aksiller diseksiyon uygulamak gerekmektedir. Aksiller diseksiyon morbidite açısından riskli bir prosedürdür.

Belli başlı aksiller diseksiyon komplikasyonları şunlardır:

1. Nörovasküler yaralanma: Nörovasküler yaralanmadan kaçınmak için per-operatif tüm yapılar net değerlendirilmelidir. Net aksiller haritalandırma yapılmadan gereksiz cerrahi girişim yapılmamalıdır.

2. Seroma: Seroma oluşumunu engellemek için aksiller diseksiyon sonrası aspiratif drenler önerilmektedir. Drenlerin çıkartılması sonrasında oluşan seromalar ise mutlaka peruktan aspirasyonla dikkatlice boşaltılmalıdır.

3. Hematom: Ameliyat sırasında hemostazın özenli yapılması hematom oluşma riskini engelleyen en önemli faktördür.

4. Yara enfeksiyonu: Uygun cerrahi yöntem ve asepsi kurallarına uyulması temiz cerrahi grubunda olan meme kanseri cerrahisi için yeterlidir.

5. Hareket kısıtlılığı ve kronik ağrı: Hastaların yarısından fazlasında post-operatif dönemde hareket kısıtlılığı ve 3 aydan uzun süren nöropatik ağrılar olabilmektedir.

6. Lenfödem: Aksiller diseksiyon sonrası periferik lenfatiklerin radyoterapi ile ışınlanması lenfödem riskini arttıran bir faktördür. Ayrıca tekrarlayan lenfanjit ve selülit atakları kolda lenfödem riskini artırır. 2-3 cm'e kadar olan lenf ödem hafif lenf ödemdir ve level 1-2 ALND yapılan hastaların %20-30'unda görülür, daha fazla şişmesi ciddi lenfödemdir ve hastaların %5'inden azında görülür. Level 3 ALND diseksiyonu yapılan hastalarda ciddi lenfödem riski %30'dur, bu nedenle özel bir durum olmadıkça yapılmamaktadır. SLNB sonrası %5 oranında hafif lenfödem görülebilir (46).

Lenfödemin evreleri:

Evre 0: Sadece kolda ağırlık hissi vardır.

Evre 1: Gode bırakır tarzda ödem vardır (geridönüşümlüdür)

Evre 2: Kol gerginlik ve fibrozis mevcuttur

Evre 3: Elefantiazis. fibrozis, skleroz ve keratoz gibi cilt bulguları eşlik eder

Ciddi komplikasyonları olan ALND endikasyonunu dikkatlice belirlemek gerekmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma öncesi Şişli Hamidiye Etfal SUAM etik kurulundan 22.01.2019 tarihinde 2235 numarası ile onay alındı. Çalışmaya Ocak 2011 – Ocak 2020 tarihleri arasında Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi genel cerrahi kliniğinde meme kanseri nedeniyle ameliyat edilen ve ameliyat sırasında sentinel lenf nodu biyopsisi pozitif bulunduğu için aksiller diseksiyon yapılan tüm kadın hastalar dahil edildi. Pre-operatif klinik ya da radyolojik açıdan aksillanın pozitif olması, daha evvel geçirilmiş meme cerrahisi, metastatik/ lokal ileri/ nüks hastalığın olması, modifiye radikal mastektomi (MRM) yapılması, ameliyat sırasında SLN'nin frozen ve parafin incelemede negatif olması ve erkek cinsiyet çalışmanın dışlama ölçütlerini oluşturdu. Aksillada sentinel lenf nodu bulunamadığı için aksiller diseksiyon yapılan hastalar da çalışma dışı bırakıldı. Böylece erken evre invaziv meme kanseri saptanan, klinik ve radyolojik açıdan SLN negatif olan, ancak intraoperatif frozen inceleme sonucu SLN pozitif gelip aynı seansta aksiller diseksiyon yapılan hastalar çalışmaya dahil edildi. Toplamda 65 kadın hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. SLN pozitifliği ile non-sentinel lenf nodu (non-SLN) pozitifliğini etkileyebileceği düşünülen değişkenler arasındaki ilişkiyi tanımlayabilen lojistik bir model oluşturuldu.

SLN işaretlemesinde metilen mavisi ve/veya Tc-99m ile işaretli kolloid kullanıldı. Ameliyata başlamadan 7 dakika önce periareolar metilen mavisi ile işaretleme hastaların hepsine uygulandı. Radyoizotopla işaretleme yalnızca birkaç hastada ameliyat sabahı yapıldı. SLNB memeye uygulanacak cerrahi işlem den önce tamamlandı ve patoloji laboratuvarına frozen inceleme için gönderildi.

SLN'lerin hepsi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim Araştırma Hastanesi tıbbi patoloji anabilim dalı tarafından intraoperatif (frozen kesit) ve postoperatif (parafin kesit) incelendi. Rutin histopatolojik yöntemlerle metastaz saptanamayan SLN'lere seri kesit ve/veya immunohistokimyasal (İHK) boyama da uygulandı. SLN'de makrometastaz saptanan olguların tamamına aynı seansta AD uygulandı. SLN'de frozen kesitte metastaz saptanmayıp, İHK boyama sonrasında mikrometastaz saptanan 7 olguya AD uygulanmadı. Hastaların primer cerrahisi meme koruyucu cerrahi veya basit mastektomi idi, ancak aksiller değerlendirme üzerinde durulduğundan hastalar bu kritere göre gruplandırılmadı.

Hastalar;

- Yaş,
- Ameliyat öncesi hemoglobin değerleri,
- Ek hastalık varlığı,
- Takip süresi,
- Hastalısız sağkalım süresi,
- Tümör lokalizasyonu (Taraf ve kadran)
- Saat yönüne göre tümörün konumu,
- Tanı ile ameliyat arasında geçen süre,
- Tümör çapı,
- Tümörün histopatolojik özellikleri
 - Tümör tipi,
 - Histolojik grade,
 - Lenfovasküler invazyon,
 - Perinöral invazyon,
 - Tümör nekrozu,
 - Tümör multisentritesi, multifokalitesi
 - Östrojen reseptörü ve progesteron reseptörü,
 - Tümör nekrozu,
 - Ki67,
 - Cerb-B2 (HER2)
- Frozen incelemeye gönderilen sentinel lenf nodu sayısı,
- Aksiller diseksiyon ile çıkarılan non-sentinel lenf nodu sayısı ve metastatik lenf nodu sayısı açısından incelendi ve non-sentinel lenf nodu metastazına etki edip etmediği istatistiksel analizlerle araştırıldı.

Hastaların takip süresine, rekürrensiz sağkalıma ve nüks olup olmadığına poliklinik kayıtları ve güncel takipleri incelenerek ulaşıldı.

Çalışmaya alınan hastalarda tümörün boyutu klinik ya da radyolojik olarak değil, patolojik olarak belirlendi (pT1-T2). Tümör boyutunun ve SLN metastaz boyunun patolojik sınıflamasında ve tüm evrelemede AJCC/IUCC (Amerikan Kanser Komitesi/Uluslararası Kanser Kontrol Birliği) evreleme klavuzu 8. basımında öngörülen ölçütler kullanıldı.

Ki67 indeksi için St. Gallen 2015 meme kanseri optimal tedavi konsensusuna göre gruplandırmalar yapıldı. Cerb-B2 (HER2) immunhistokimyasal analizi için ASCO rehberine göre (++) ve (+++) olanlar pozitif kabul edildi. ER ve PR durumu Allred skora göre sınıflandırıldı.

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum olarak verildi. Sayısal değişkenler normal dağılım koşulunu sağlamadığından bağımsız iki grup karşılaştırmaları Mann Whitney U testi ile yapıldı. İki'den çok grup karşılaştırmaları gruplarda sayısal değişkenler normal dağılım koşulunu sağlamadığından Kruskal Wallis testi ile yapıldı. Alt grup analizleri Mann Whitney U testi ile yapılarak Bonferroni düzeltmesi ile yorumlandı. Sayısal değişkenler arası ilişkiler parametrik test koşulu sağlanmadığından Spearman Korelasyon Analizi ile incelendi. Gruplarda oranlar Ki Kare Analizi ile karşılaştırıldı. Sayısal değişkeni belirleyici faktörler Lineer Regresyon Analizi ile araştırıldı. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya Ocak 2011 – Ocak 2020 tarihleri arasında Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi genel cerrahi kliniğinde meme kanseri nedeniyle ameliyat edilen ve ameliyat sırasında sentinel lenf nodu biyopsisi pozitif bulunduğu için aksiller diseksiyon yapılan 65 kadın hasta dahil edildi.

65 hastanın ortalama yaşları $52,6 \pm 10,4$ olarak belirlendi. En genç hasta 32, en yaşlı hasta 87 yaşında idi.

Hastaların 35 tanesinde (%53,8) sağ memede kanser saptanırken 30 tanesinde (%46,2) sol memede kanser saptanmıştır. Bilateral meme kanseri olan hasta saptanmadı. (Tablo.5)

Hastaların ameliyat öncesi kan tetkiklerinde hemoglobin değerlerine bakıldığında ortalama: $12,3 \pm 1,4$ gr/dL (min-maks) ($7,7-14,6$ gr/dL) olarak görülmüştür.

Tablo 5: Kanser saptanan meme tarafına göre hastaların dağılımı

		n	%
Taraf	Sağ	35	53,8
	Sol	30	46,2

Tümör lokalizasyonuna göre hastaları gruplandırdığımızda en sık üst dış kadranda lokalizasyonunda tümör saptanmıştır. Toplamda 35 hastada (hastaların %53,8'i) tümör üst dış kadranda, 7 hastada (%10,8) üst iç kadranda, 3 hastada (%4,6) alt dış kadranda, 3 hastada (%4,6) alt iç kadranda, 7 hastada (%10,8) retroareolar alanda, 6 hastada (%9,2) orta dış kadranda, 1 hastada (%1,5) orta iç kadranda saptanmıştır. 4 hastada (%6) iki farklı lokalizasyonda tümör saptanmıştır. Bunlar sırasıyla üst-orta dış kadranda 1 hasta (%1,5), üst-alt iç kadranda 1 hasta (%1,5), alt iç-dış kadranda 1 hasta (%1,5) ve üst iç-retroareolar alanda 1 hasta (%1,5) olarak görülmüştür. (Tablo.6)

Tablo 6: Tümör lokalizasyonuna göre hastaların dağılımları

		n	%
Kadran	Üst dış	35	53,8
	Üst iç	7	10,8
	Retroareolar	7	10,8
	Orta dış	6	9,2
	Alt dış	3	4,6
	Alt iç	3	4,6
	Orta iç	1	1,5
	Üst dış+ orta dış	1	1,5
	Alt dış+ alt iç	1	1,5
	Üst iç+	1	1,5
	Üst iç+ retroareolar+ orta dış	1	1,5

Tümörlerin histopatolojik incelemesi sonucunda 50 hastaya (%76,9) invaziv duktal karsinom tanısı konulmuş olup en sık görülen tümör invaziv duktal karsinom olarak belirlenmiştir. 8 hasta (%12,3) invaziv lobüler karsinom tanısı almışken 3 hastada (%4,6) invaziv duktal + invaziv lobüler mikst tip karsinom saptanmıştır. 2 hastaya (%3,1) invaziv mikropapiller kanser tanısı, 1 hastaya (%1,5) tübüler karsinom tanısı konulmuştur. 1 hastada da (%1,5) invaziv duktal veya lobüler ayrımı yapılamayan kanserle beraber mikropapiller kanser birlikte görülmüştür. Tümör boyutları ortalama $2,49 \pm 1,16$ cm olarak saptanmış olup en küçük tümör çapı 0,4 cm, en büyük tümör çapı ise 6 cm olarak bulunmuştur. (Tablo.7)

Tablo 7: Histopatolojik incelemeye göre tümör tiplerinin dağılımı

		n	%
Tümör Tipi	İnvaziv Duktal Karsinom	50	76,9
	İnvaziv Lobüler Karsinom	8	12,3
	İnvaziv Duktal + Lobüler Ca (Mikst tip)	3	4,6
	İnvaziv Mikropapiller Ca	2	3,1
	İnvaziv duktal veya Lobüler + Mikropapiller ca	1	1,5
	Tübüler karsinomlar	1	1,5
Maksimum Tümör Boyutu(cm) Ort.±SD (min-maks)		$2,49 \pm 1,16$ (0,4-6)	

Histopatolojik incelemeler sonucu Modifiye Bloom-Richardson skorumaya sistemine göre tümörler histolojik ve nükleer gradelerine göre gruplandırıldı. 6 hastanın (%9,2) tümörü histolojik grade 1 iken, 38 hastanın (%58,5) histolojik grade 2, 21 hastanın ise (%32,3) histolojik grade 3 olarak belirlendi. Nükleer grade'lere göre gruplandırma sonuçlarında 5 hastada (%7,7) nükleer grade 1, 31 hastada (%47,7) nükleer grade 2, 29 hastada (%44,6) nükleer grade 3 olarak belirlendi. (Tablo.8) Eski tarihli patoloji sonucu olan bir hastada histolojik grade ve iki hastada da nükleer grade patoloji raporlarında belirtilmemiştir.

Tablo 8: Histolojik ve nükleer grade'lerine göre hastaların gruplanması			
		n	%
Histolojik Grade	1	6	9,2
	2	38	58,5
	3	21	32,3
Nükleer Grade	1	5	7,7
	2	31	47,7
	3	29	44,6

Tümörlerin ayrıntılı histopatolojik, immünohistokimyasal özellikleri tablo 9'da gösterilmiştir. Hastaların 50'sinde (%76,0) lenfovasküler invazyon, 35'inde (%53,8) perinöral invazyon saptanmıştır. 40 hastada (%61,5) tümöre eşlik eden duktal karsinoma in situ (DCIS) varlığı bulunmuş olup 9 hastada (%13,8) multisentrite, 19 hastada da (%29,2) multifokalite saptanmıştır. Tümör nekroz odakları 30 hastada (%46,2) gözlemlenmiştir. 50 hasta (%76,9) ER açısından pozitif, 48 hasta (%73,8) PR açısından pozitif bulunmuştur. İHK çalışmalarla ER pozitiflik yüzdesi ortalama $56,5 \pm 36,0$, PR pozitiflik yüzdesi ise ortalama $43,9 \pm 35,6$ olarak bulunmuştur. Proliferasyon belirteci olarak bilinen Ki67 antikor yüzdesi ise ortalama olarak $20,9 \pm 17,4$ saptanmıştır. Hastaların %41,5'inde Ki67 antikor yüzdesi %14'ten küçük, %58,5'inde %14'ten büyük olarak saptanmıştır. Cerb-B2 /HER-2 neu ekspresyonu hastaların 23'ünde (%35,4) pozitif olarak bulunmuştur. (Tablo.9)

Tablo.9 Tümörlerin ayrıntılı histopatolojik ve İHK özellikleri			
		n	%
Lenfovasküler İnvazyon		50	76,9
Perinöral İnvazyon		35	53,8
DCIS Varlığı		40	61,5
Multisentrite		9	13,8
Multifokalite		19	29,2
Tümör Nekrozu		30	46,2
ER varlığı		50	76,9
ER pozitiflik yüzdesi Ort.±SD (min-maks)		56,5±36,0 (0-95)	
PR varlığı		48	73,8
PR pozitiflik yüzdesi Ort.±SD (min-maks)		43,9±35,6 (0-90)	
Ki67 yüzdesi Ort.±SD (min-maks)		20,9±17,4 (3-80)	
Ki67	<%14	27	41,5
	>%14	38	58,5
Cerb-B2 pozitifliği		23	35,4

Çalışmamıza klinik olarak aksillası negatif olan hastalar dahil edildi. Ameliyat sonrası patolojik inceleme sonrası hastaların evreleri 23 hastanın (%29,9) evre 2A, 39 hastanın (%50,6) evre 2B, 10 hastanın (%13,0) evre 3A ve 5 hastanın (%6,5) evre 3C olduğu saptanmıştır. Klinik olarak erken evre düşünülen 5 hasta (%6,5) ameliyat sonrası evresi evre 3C olarak güncellenmiş ve ileri evre hastalık olarak değerlendirilmişlerdir. Klinik takiplerinde 2 hastada (%2,6) lokal nüks saptanmıştır. (Tablo.10)

Tablo 10: Evrelere göre hastaların dağılımı			
		n	%
Evre	Evre IIA	17	26,2
	Evre IIB	30	46,2
	Evre IIIA	12	18,5
	Evre IIIC	6	9,2
İleri evre	Hayır	59	90,8
	Evet	6	9,2
Lokal nüks	Var	2	3,1
	Yok	63	96,9

65 hastanın ameliyatına da önce SLNB ile başlandı. Tüm hastaların sentinel lenf nodu ameliyat başında bulunmuş ve patolojik frozen incelemeye gönderilmiştir. Meme koruyucu cerrahi veya mastektomi prosedürüne SLNB tamamlandıktan sonra geçilmiştir. Patolojik frozen incelemeye gönderilen ortalama sentinel lenf nodu sayısı $2,1\pm1,1$ idi. En çok 6, en az 1 SLN patolojik incelemeye gönderilmişti. Frozen incelemede metastaz açısından pozitif lenf nodu sayısı ortalama $1,6\pm0,8$ olarak saptandı. Sentinel incelemede en az 1 lenf nodu pozitif bulunurken, en çok 4 lenf nodu pozitif bulunmuştur. Aksiller diseksiyonda çıkarılan toplam lenf nodu sayısı en az 10, en çok 26 olup ortalama $14,2\pm3,2$ olarak bulunmuştur. Çalışmamızda esas olarak değerlendirdiğimiz metastatik non-sentinel lenf nodu sayısı ortalama $1,5\pm2,5$ olarak bulunmuştur. 33 hastada (%50,7) non-sentinel lenf nodunda metastaz saptanmamıştır. En fazla metastatik non-sentinel lenf nodu sayısı 10 olarak bulunmuştur. Reaktif lenf nodu sayısı da ortalama $12,5\pm4,8$ olarak bulunmuştur. (Tablo.11)

Tablo 11: SLNB ve AD'da lenf nodu sayıları	
	Ort.±SD (min-maks)
Frozen'a Gönderilen Lenf Nodu Sayısı	2,1±1,1 (1-6)
Frozen'da Pozitif Lenf Nodu Sayısı	1,6±0,8 (1-4)
Aksiller Diseksiyonda Çıkarılan Lenf Nodu Sayısı	14,2±3,6 (10-26)
Aksiller Diseksiyonda Reaktif Non-Sentinel Lenf Nodu Sayısı	12,5±4,8 (0-26)
Aksiller Diseksiyonda Metastatik Non-Sentinel Lenf Nodu Sayısı	1,7±2,8 (0-11)

Hastalar ameliyat sonrası poliklinikte takip edilmiştir. Ortalama takip süresi $17,0\pm13,6$ ay idi. Hastalar tanı aldıktan ortalama $1,9\pm1,6$ ay sonra ameliyata alınmışlardır. Takiplerinde hiçbir hastada mortalite saptanmamıştır. Hastalısız sağkalım tüm hastalarda $16,8\pm13,6$ ay olarak belirlenmiştir. (Tablo.12)

Tablo 12: Takip ve hastalısız sağkalım	
	Ort.±SD (min-maks)
Takip (Ay)	17,0±13,6 (1-60)
Hastalısız Sağkalım (Ay)	16,8±13,6 (1-60)
Tanı-Ameliyat Arası Süre (Ay)	1,9±1,6 (1-10)

Sayısal değişkenler arası ilişkiler parametrik test koşulu sağlanmadığından Spearman Korelasyon Analizi ile incelendi. Aksiller diseksiyonda metastatik non-sentinel lenf nodu sayısı, aksiller diseksiyonda reaktif non-sentinel lenf nodu sayısı istatistiksel olarak anlamlı ilişkili saptandı. ($p=0,001$). (Tablo.13)

Tablo 13: Spearman korelasyon analizine göre metastatik non-sentinel lenf nodu sayısı ile ilişkili faktörler

	Metastatik Non-Sentinel Lenf Nodu Sayısı	
	rho	p
Yaş	0,019	0,884
Preop Hemoglobin	-0,092	0,467
Maksimum Tümör Boyutu	0,033	0,794
ER pozitiflik	0,075	0,551
PR pozitiflik	-0,059	0,638
Ki67	-0,184	0,153
Takip (Ay)	0,177	0,168
Hastalıksız sağkalım (Ay)	0,156	0,227
Tanı-Ameliyat Arası Süre (Ay)	0,152	0,246
Frozena Gönderilen Lenf Nodu Sayısı	0,130	0,304
Frozen'da Pozitif Lenf Nodu Sayısı	0,194	0,121
Aksiller Diseksiyonda Çıkarılan Lenf Nodu Sayısı	-0,172	0,172
Aksiller Diseksiyonda Reaktif Non-Sentinel Lenf Nodu Sayısı	-0,557	<0,001

Tablo 14'te metastatik non-sentinel lenf nodu sayısı ile ilişkili faktörler gösterilmiştir. Cerb-B2 pozitif hastaların aksiller diseksiyonda metastatik non-sentinel lenf nodu sayısı negatif hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0,046$). Hastalar Ki67 antikoru yüzdesine göre %14'ten küçük ve büyük olmak üzere gruplara ayrıldığında aksiller non-sentinel lenf nodu metastazı açısından anlamlı fark saptanmadı. Evre gruplarında metastatik non-sentinel lenf nodu sayı ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). (Tablo.14) İleri evre hastaların metastatik non-sentinel lenf nodu sayısı erken evrelere göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p<0,001$).

Tablo 14: Metastatik non-sentinel lenf noduna etki eden faktörler

		Metastatik Non-Sentinel Lenf Nodu Sayısı			
		Ort.±SD	Min- Maks	Median	p
Taraf	Sağ	1,66±2,65	0-10	0	0,898
	Sol	1,73±2,92	0-11	0,5	
Kadran	Üst Dış	1,61±2,88	0-11	0	0,403
	Diğer	1,79±2,64	0-9	1	
Tümör Tipi	İnvaziv Duktal Karsinom	1,92±3,05	0-11	0	0,959
	İnvaziv Lobüler Karsinom	0,63±0,52	0-1	1	
	İnvaziv Duktal + Lobüler Ca	1,67±2,08	0-4	1	
	İnvaziv Mikropapiller Ca	1,50±2,12	0-3	1,5	
	İnvaziv duktal veya Lobüler + Mikropapiller ca	1			
	Tübüler karsinomlar	0			
Histolojik Grade	1	0,50±0,55	0-1	0,5	0,816
	2	1,63±2,49	0-10	0,5	
	3	2,14±3,48	0-11	0	
Nükleer Grade	1	0,60±0,55	0-1	1	0,858
	2	1,55±2,59	0-10	0	
	3	2,03±3,12	0-11	0	
Lenfovasküler İnvazyon	Negatif	1,67±3,04	0-10	0	0,619
	Pozitif	1,70±2,70	0-11	0,5	
Perinöral İnvazyon	Negatif	1,33±2,51	0-10	0	0,350
	Pozitif	2,00±2,95	0-11	1	
DCIS Varlığı	Negatif	2,16±3,10	0-9	0	0,569
	Pozitif	1,40±2,51	0-11	0	
Multisentrite	Negatif	1,86±2,91	0-11	0,5	0,289
	Pozitif	0,67±1,12	0-3	0	
Multifokalite	Negatif	1,33±2,38	0-9	0	0,081
	Pozitif	2,58±3,42	0-11	1	
Tümör Nekrozu	Negatif	1,63±2,49	0-9	0	0,909
	Pozitif	1,77±3,08	0-11	0	
ER	Negatif	2,00±3,25	0-9	0	0,859
	Pozitif	1,60±2,62	0-11	0,5	
PR	Negatif	1,82±3,09	0-9	0	0,759
	Pozitif	1,65±2,66	0-11	0,5	
Cerb-B2	Negatif	1,19±2,32	0-11	0	0,046
	Pozitif	2,61±3,27	0-10	1,0	
Ki67	<%14	1,93±3,01	0-10	1	0,634
	>%14	0,53±2,59	0-11	0	
Evre	Evre 2A	0,47±0,72	0-2	0	<0,001
	Evre 2B	0,47±0,86	0-3	0	
	Evre 3A	2,83±1,90	0-6	3,0	
	Evre 3C	9,00±1,41	7-11	9,0	
İleri evre	Hayır	0,95±1,46	0-6	0	<0,001
	Evet	9,00±1,41	7-11	9,0	

Metastatik non-sentinel lenf nodu sayısını belirleyen faktörler tek değişkenli analizlerle değerlendirilmek istendi ve Backward metodu uygulandı. Çoklu doğrusal regresyon analizi için Enter metodu uygulandı. Aksiller kürajda metastatik non-sentinel lenf nodu sayısını belirleyen faktörler tek değişkenli analizlerde $p < 0,250$ olan değişkenlerden oluşturulan modelde yalnızca evre istatistiksel olarak anlamlı faktör olarak saptandı ($p < 0,001$). (Tablo.15)

Tablo 15: Enter ve Backward metodlarına göre metastatik lenf nodu sayısına etki eden faktörler				
		B	Beta	p
Enter Metot	Sabit	-3,223		
	Kİ67 <%14 vs >14	-0,154	-0,027	0,715
	DCIS varlığı	0,329	0,058	0,444
	Multifokalite	0,538	0,091	0,239
	Cerb-B2	0,364	0,064	0,413
	Evre	2,107	0,834	<0,001
	Frozen'da metastatik lenf nodu sayısı (SLNB)	-0,196	-0,060	0,460
	Tanı-ameliyat arası süre (Ay)	0,061	0,035	0,638
Backward Metot	Sabit	-3,049		
	Evre	2,121	0,839	<0,001

5. TARTIŞMA

Meme kanserinde metastatik lenf nodu sayısı en önemli prognostik faktörlerdendir. Çalışmamıza ameliyat sırasında SLNB metastaz açısından pozitif olan ve AD yapılan hastalar dahil edildi. Bu nedenle en az bir sentinel lenf nodu pozitif olduğundan en düşük hasta evresi Evre 2A olarak belirlenmiştir. Aksillada non-sentinel lenf nodlarına metastazı etkileyebilecek faktörlerin retrospektif olarak değerlendirilmesini amaçladık.

Hastaların verileri incelendiğinde 65 kadın hastanın ortalama yaşları $52,6 \pm 10,4$ olarak belirlenmiştir. Hastaların yaşlarının non-sentinel lenf nodu metastazı üzerinde istatistiksel olarak etkili olmadığını saptadık ($p=0,884$). Yaşın non-sentinel lenf nodu metastazı üzerinde etkisi olmadığı sonucuna ulaşan birçok çalışma bildirilmiştir (46,60). Bunun yanında Kenney ve ark. 2008’de yayınladıkları makalede siyah ırkta premenopozal kadınların aksiller lenf nodu metastazı açısından daha yüksek risk altında olduklarını istatistiksel olarak anlamlı bulmuşlardır (47). Ülkemizden Altındağ ve ark. Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü’nde 2017’de yayınladıkları makalede 3325 hastayı incelemiş ve 35 yaş altı premenopozal kadınların triple negatif meme kanseri, evre 3 tümör, ileri lenf nodu evresi ve lenfovasküler invazyona daha yatkın olduğunu saptamışlardır (48).

Hastalarımızın %53,8’inde sağ memede kanser saptanırken %46,2’sinde sol memede kanser saptanmıştır. Literatürdeki yayınların çoğunu incelediğimizde sağ meme – sol meme arasında aksiller non-sentinel lenf nodu metastazı açısından anlamlı fark saptanan çalışmaya rastlanmamıştır. Meme kanserinde lateralitenin metastaz açısından önemi olmadığını düşünmekteyiz ($p=0,898$).

Ameliyat öncesi dönemde hastaların kan tetkiklerinde hemoglobin değerlerine bakıldığında ortalama: $12,3 \pm 1,4$ gr/dL (7,7-14,6) olarak görülmüştür. Dünya Sağlık Örgütü hemoglobin (Hb) 9.0 gr/dL’den düşük olmasını şiddetli anemi, 9 ile 12 gr/dL arasında olmasını ise hafif anemi olarak sınıflandırmıştır. Üç hastanın Hb değeri 9 gr/dL’nin altında, 20 hastanın Hb değeri 9-12 gr/dL arasında idi. Çalışmamızda Spearman korelasyon analizine göre hemoglobin değerinin non-sentinel lenf nodu metastazı üzerinde anlamlı etkisi bulunmamıştır ($p=0,467$).

Anemi birçok kanser komplikasyonundan yalnızca bir tanesidir. Zhang ve ark. 2014 yılında yayınladığı 2960 kişilik meme kanseri hasta serisinde anemik hastaların anemik

olmayan hastalara göre belirgin şekilde lokal nüks, uzak metastaz ve lenf nodu metastazı ve hatta mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek risk taşıdıklarını saptamışlardır. Aynı çalışmada neoadjuvan veya adjuvan kemoterapi sonrası kemik iliği depresyonu nedeniyle hastaların zaten anemiye yatkın olduğu ancak daha önce pre-operatif hemoglobin değeri ile ilgili bu denli geniş bir vaka serisinin olmadığını vurgulamışlardır (49). Bizim çalışmamızda da pre-operatif hemoglobin değeri üzerinde duruldu ancak Zhang ve ark. ile benzer sonuçlar saptamadık.

Hastaların yarısında (%49,4) tümör üst dış kadranda yerleşimlidir. Literatürü incelediğimizde meme kanserinin histopatolojik alt tipten bağımsız olarak en sık üst dış kadranda yerleşimli olduğunu görmekteyiz. Bright ve ark. 'ın SEER veritabanında 1975'ten 2013'e kadar tüm meme kanserlerini inceledikleri 1.751.141 hastanın verileri sonucunda meme tümörlerinin zamansal süreç içerisinde en sık üst dış kadranda görüldüğü saptanmıştır (50). Yine 2018'de Siotos ve ark. 5295 hastayla yayınladıkları çalışmada meme kanserlerinin %36,2 oranında üst dış kadranda yerleştiğini saptamışlardır. Bu çalışmada diğer literatürden farklı olarak mortalitenin en sık retroareolar yerleşimli tümörlerde görüldüğü, birden fazla tümör görülen hastalarda rekürrens daha sık görüldüğünü belirtmişlerdir. Ancak bu çalışmada non-sentinel lenf nodu metastazından bahsedilmemiştir (51). Çalışmamızda tümör yerleşimlerinin daha yüksek oranda (%53,8) üst dış kadranda yerleşimli olduğu, ancak tümör yerleşiminin aksiller non-sentinel lenf nodu metastazı üzerine anlamlı etkisi olmadığı saptanmıştır. (p=0.403) Nüks ve mortalite üzerinde de tümör yerleşiminin anlamlı etkisi saptanmamıştır.

Histopatolojik incelemede hastaların %76,9'u invaziv duktal karsinom tanısı almış olup en sık görülen tümör invaziv duktal karsinom olarak belirlenmiştir. İkinci en sık görülen tümör %12,3 ile invaziv lobüler karsinom olarak belirlenmiştir. Daha agresif tümörler arasında yer alan invaziv mikropapiller kanser ise hastaların %3,1'ini oluşturmaktadır. (Tablo.7) Tüm meme kanserleri arasında en sık görülen tümör invaziv duktal kanserdir. Çalışmamızda histopatolojik alt tiplerin sınıflandırılması genel literatür ile paralellik göstermektedir. İnvaziv duktal karsinom ve invaziv lobüler karsinom vaka serilerinde küçük değişiklikler olmasına rağmen en sık görülen iki alt tiptir. İnvaziv mikropapiller kanser bizim çalışmamızda %3,1 oranında görülerek genel literatürden bir miktar daha sık saptanmıştır (52). Histopatolojik alt tiplere göre gruplamalar yapıldığında univariate analizlerde kanser histopatolojisinin aksiller Non-SLN metastazı üzerinde istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır. (p=0,959) Ülkemizden Öz ve ark. ameliyat öncesi klinik olarak T1-2 hastalarda

yaptığı çalışmada 110 hastada SLN pozitif bulunmuş ve %94 oranında invaziv duktal karsinom bulunmuş olup kanser histopatolojisinin Non-SLN metastazı üzerinde etkisi olmadığını saptamışlardır. Aynı çalışmada tümör çapları $2,9\pm 2,1$ cm olarak saptanmış ve yine Non-SLN metastazı üzerinde tümör çapının etkili olmadığını savunmuşlardır (3). Bizim çalışmamızda ortalama tümör çapı $2,49\pm 1,16$ (0,4-6) cm'dir ve Spearman korelasyon analizine göre ortalama tümör çapının Non-SLN metastazı üzerinde istatistiksel olarak anlamlı sonuç yaratmadığı saptanmıştır ($p=0,794$). Tümör çapı büyüdükçe klinik T evresi yükselir ve çalışmaya klinik olarak erken evre hastalar dahil edildiği için ortalama tümör çaplarının düşük olduğu görülmektedir. Bu nedenle Non-SLN metastazı üzerinde etkili sonuç bulunmadığı düşünmekteyiz.

Modifiye Bloom-Richardson skorumla sistemi ile tümörler histolojik ve nükleer gradelerine göre gruplandırıldı. (Tablo.8) Histolojik ve nükleer grade'in Non-SLN metastazı üzerinde etkisi olmadığı saptandı. (sırasıyla $p=0,816$, $p=0,858$) Bizim çalışmamız Öz ve ark. çalışmasıyla paralellik göstermekte ve histolojik grade'in Non-SLN metastazı üzerinde etkisi olmadığını saptamışlardır (3). Grade arttıkça mitotik indeks, tümör hücrelerinde nükleer polimorfizm ve tubul formasyonu artmaktadır. Histolojik ve nükleer grade'in aksillada Non-SLN metastazı üzerinde etkili olmaması nedeninin primer tümörün aksillaya direkt yayılımla değil, lenfatik kanallarla yayılması olduğu düşünülmektedir (53).

Tümörlerin %76,9'u lenfovasküler invazyon açısından pozitif bulunmuştur. Lenfovasküler invazyon literatürde birçok çalışmacının üzerinde durduğu bir konudur. Zheng ve ark. 2018'de 1125 hastayla yayınladıkları çalışmalarında tümör çapı, lenfovasküler invazyon pozitifliği ve HER2 overekspresyonunun Non-SLN metastazı ile ilişkili bağımsız faktörler olduğunu saptamışlardır (54). Bazı çalışmalar Non-SLN metastaz ihtimalini hesaplayan online veritabanları geliştirmişlerdir. İlgili kaynakta gösterilen veritabanında yalnızca üç parametre kullanılarak Non-SLN metastazı önceden tahmin edilebileceğini öngörmektedir. Bunlar: lenfovasküler invazyon, tümör çapı ve metastatik SLN'nin çapı olarak gösterilmiştir (55). Çalışmacılar lenfovasküler invazyonun tek başına olmasa da tümör çapı ile birlikte kullanıldığında Non-SLN metastazı üzerinde tahmin ettirici gücü olduğunu istatistiksel olarak açıklamışlardır. Bizim çalışmamızda lenfovasküler invazyon ile Non-SLN metastazı arasında korelasyon bulunmamaktadır ($p=0,619$). Çalışmamızdaki patolojik incelemelerde sentinel lenf nodu çapı belirtilmediği için bu parametre değerlendirilememiştir. Tümör özelliklerini ayrıntılı incelediğimizde tümör nekrozu, perinöral invazyon, multisentrite ve multifokalite ile Non-SLN metastazı arasında istatistiksel anlamlı sonuç bulunamamıştır.

(Sırasıyla $p=0,909$, $p=0,350$, $p=0,289$, $p=0,081$) Lale ve ark. 2019’da yayınladıkları hasta serisine bakıldığında SLN 1 veya 2 pozitif olan hastalar arasında Non-SLN metastazına etki eden faktörleri araştırmış ve bizim serimizden farklı olarak lenfovasküler invazyon, ektrakapsüler yayılım ve metastatik SLN çapını istatistiksel olarak anlamlı bulmuşlardır. (56)

Bu çalışmanın bizim serimizle benzer yanları Cerb-B2 pozitif, Ki67 oranı yüksek olan hastaların Non-SLN metastazı açısından riskli durumda olduğunu belirtmesidir. Moleküler subtipler arasından Cerb-B2 pozitif olanların daha yüksek oranda Non-SLN metastazı yaptıklarını belirlemişlerdir. Ki67 indeksi proliferasyonu göstermekte olup prognoz belirteci olarak yaygın şekilde kullanılan bir parametredir. Yüksek hızda proliferen olan hücrelerin yayılmasının da aynı yüksek hızda olmasını bekleriz. Literatürdeki bazı çalışmalar da Ki67’nin kötü prognoz ve aksiller yayılımla yakından ilişkili olduğunu göstermektedir. (56) Genel görüş birliği üzerine hastalar Ki67 indeksine göre %14’ten küçük ve %14’ten büyük olmak üzere iki gruba ayrıldı. (57,58) Bizim çalışmamızda Ki67 indeksi ile aksiller Non-SLN metastazı açısından anlamlı ilişki saptamadık. Her ne kadar proliferasyonu yüksek tümörlerin yayılımının da hızlı olacağı düşünülse de çalışmamızda bunu destekleyen sonuç elde edilmemiştir. Çalışma grubumuz erken evre meme kanseri hastalarından oluşturulduğu için Ki67 indeksi yüksek hastalar zaten çalışma dışı kaldıklarından, Ki67 indeksi ile aksiller Non-SLN metastazı arasında korelasyon bulunamadığını düşünmekteyiz.

Cerb-B2 onkoproteini amplifikasyonu veya overekspresyonunun kötü prognozla ilişkisi literatürde tanımlanmıştır. Ancak bu kötü prognoz anti-HER2 antikorları ile tedavi sağlanabilmesi ile ileri evre hastalıkta bir açıdan olumlu görülmektedir. Çalışmamızdaki hastalarımız klinik olarak erken evre meme kanserli hastalardan oluştuğu için Cerb-B2 ekspresyonu önem kazanmıştır. Erken evre meme kanserli hastalarda Cerb-B2 pozitif saptanırsa bu hastaların aksiller metastaz ve kötü prognozla ilişkili olabileceği akılda tutulmalıdır (59). Patolojik incelemelerde HER2, Cerb-B2 olarak raporlanmış ve İHK inceleme ile HER2 +2 ve +3 olanlar pozitif kabul edilmiştir. Şüpheli olgularda FISH analizi ile doğrulama yapılmıştır. Hastalarımızın 23 tanesinde (%35,4) Cerb-B2 pozitif bulunmuştur ve aksiller Non-SLN metastazı üzerinde Cerb-B2 negatif olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek riskli bulunmuştur ($p=0,046$). İlgili kaynakta bizim de çalışmamızda üzerinde durduğumuz konu olarak Cerb-B2 overekspresyonunun aksiller lenf nodu metastazı üzerinde etkili bağımsız faktör olarak bulunmuştur. Özellikle ER ve PR negatif meme kanserlerinde Cerb-B2 pozitif olması tümör evresi arttıkça aksilla metastazını öngörebilecek kuvvetli faktör olarak saptanmıştır (60). Bizim çalışmamızda ER ve PR durumunun aksiller Non-SLN

metastazı ile anlamlı ilişkisi saptanmamıştır. Kaptan ve ark. 2014'te yayınladıkları çalışmada meme kanseri moleküler subtiplerinin Non-SLN metastazı üzerinde anlamlı etkisi olduğu ve luminal B ve HER2 eksprese eden grupta anlamlı olarak Non-SLN metastazı yüksek oranda bulunmuştur. Yeni çalışmalar meme kanserinin artık yalnızca patolojik bir tanı olmaktan öte farklı subtiplerin prognozda önemli yeri olduğunu belirtmektedir (61).

AJCC TNM evreleme sistemine göre nodal tutulum arttıkça evrenin ilerlediği bilinmektedir. Bu nedenle beklenildiği üzere çalışmamızda evre 2A'nın evre 2B'ye göre, evre 2B'nin de evre 3A'ya göre metastatik Non-SLN açısından giderek artan lenf nodu metastazı sayısı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Her biri için $p<0,001$). Evrenin ilerlediği durumda Non-SLN metastazının artması çalışmamızın tutarlılığını göstermektedir.

Klinik olarak aksillası negatif olduğu için çalışmaya dahil edilen 6 hastanın patolojik spesmenlerinin incelenmesi sonrası evrelerinin arttığını ve evre 3C olması nedeniyle ileri evre hastalık olarak değerlendirildiği görülmüştür. Bu durum fizik muayene ve pre-operatif aksiller görüntülemenin ne kadar değerli de olsa zaman zaman yanılabildiğini göstermektedir. Bu hastaların ameliyat öncesi tetkikleri incelendiğinde aksiller evresinin bu denli ileri olduğu belirtilmemiştir. TNM sınıflamasına göre gerçek evre tümör boyutu (T), nodal durum (N) ve uzak metastaz (M) ile değerlendirilir. Fizik muayene ile aksillada palpabl olmayan ve pre-operatif dönemde ultrasonografi ile malign özellik saptanmayan lenf nodları ameliyat sırasında patolojik frozen inceleme sonrasında metastatik olarak değerlendirilebilirler. Non-SLN metastazının da aksiller diseksiyon yapılan hastalarda negatif yönde bağımsız bir prognostik faktör olduğu kanıtlanmıştır. (62)

Ameliyat sırasında patolojik frozen incelemeye gönderilen lenf nodu sayısının yaklaşık ortalama 2 olduğu saptanmıştır. Gerek mavi boya, gerekse radyoaktif izotopla veya her ikisiyle kombine SLNB yapılabilir. Vaka serimizde her hastada uygun teknikle SLNB prosedürü ameliyat öncesinde yapılmıştır. SLN bulunamadığı veya aksillada boya tutan lenf nodu saptanmadığı takdirde AD yapılması gerekmektedir. Çünkü SLN aksillayı AD yapmadan değerlendirebileceğimiz yegâne cerrahi yöntemdir. SLNB gibi minimal invaziv bir yöntem aksillanın yönetimi ve ileri tedavisinin planlanması açısından şarttır. SLNB başarıyla tamamlanamadığı için AD yapılan hastalar çalışmamızın dışında bırakılmıştır. Çalışmamızda pozitif SLN sonucunda aksiller diseksiyon yapılmıştır ve aksillada pozitif Non-SLN sayısı ortalama $1,7\pm 2,8$ (minimum 10, maksimum 26 lenf nodu) olarak bulunmuştur. 65 hastadan 33'ünde (%50,7) aksillada Non-SLN metastazı saptanmamış, tüm lenf nodları reaktif olarak

raporlanmıştır. Hastaların %50,7'sinde aksillada SLN dışında metastaz saptanmazken, literatürde benzer çalışmalar incelendiğinde yaklaşık aynı oranlar görülmüştür. Zhou ve ark. yayınladıkları çalışmada %60,78 , Kaptan ve ark. yayınladıkları çalışmada ise %52 oranında Non-SLN metastaz açısından negatif bulunmuştur. Bu nedenle aksiller diseksiyonun aslında bir 'fazladan tedavi' olup olmadığı tartışılmaktadır. Çoğu vakada yalnızca ilk pozitif bulunan SLN dışında aksillada metastaz saptanmamakta veya üçten az lenf nodu pozitif bulunmaktadır (61, 63). Bu da hastaların AD ile hastaların evrelerinin değişmediğini göstermektedir.

Aksiller Non-SLN metastazı varlığı dışında Non-SLN sayısına etki eden faktörler olup olmadığı değerlendirildiğinde istatistiksel olarak yeni oluşturulan modelde yalnızca evre ($p<0,001$) bağımsız değişken olarak bulunmuştur. Evre ilerledikçe metastatik lenf nodu sayısının artması beklenen bir tablodur. Çalışmamızda da evre ilerledikçe aksillada Non-SLN metastazının arttığı teyit edilmiştir.

ACOSOG randomize kontrollü Z0011 çalışmasının 10 yıllık sonuçlarını 2017 yılında yayınlamıştır. Bu çalışmayla klinik olarak negatif aksillada SLN'de bir veya iki metastatik lenf nodu bulunsan da meme koruyucu cerrahi yapılması planlanan hastalarda post-operatif dönemde radyoterapi tedavisi verileceği için aksiller diseksiyondan vazgeçilmesi önerilmiştir. (64) ACOSOG Z0011 yakın zamanda aksiller evrelemeye ve uzun süreli sağkalımın değerlendirilmesine büyük ışık tutmaktadır. Klinik olarak erken evre, palpabl lenf nodu olmayan ve SLN 1 veya 2 tane metastaz saptanan hastalara tedavinin cerrahinin tamamlayıcısı olarak radyoterapide tüm meme ışınlanması yapıldığı için aksiller diseksiyonun tedaviye ek katkısı olmadığını göstermişlerdir. 10 yıllık takipte hastalıksız sağkalım ve genel sağkalımın yalnızca SLNB yapılan grubun AD yapılan grupla benzer olduğu gösterilmiştir. Çalışmamız retrospektif bir çalışma olduğu için genel takip ortalama $17,0\pm13,6$ ay olup bu süre zarfında mortalite saptanmamıştır. Hastalıksız sağkalımın Non-SLN metastazı ile arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,227$). Takip süresi ve tanıyla ameliyat arasında geçen süre ile non-SLN metastazı arasında da anlamlı ilişki saptamadık (sırasıyla $p=0,168$, $p=0,246$).

Birçok çalışma "Aksiller diseksiyon gerekli midir?" sorusunu yinelemekte ve ciddi randomize kontrollü çalışmalarla günümüz tedavi seçenekleri şekillenmektedir. Kasım 2019'da Horvart ve ark. yayınladıkları çalışmada pre-operatif aksiller görüntülemeye metastatik lenf nodu şüphesi olan meme kanserlerinde dahi primer tümör çapının 2 cm altında olması durumunda AD yapıldığında 3'ten fazla metastatik lenf nodu olma ihtimalini oldukça düşük bulmuşlardır. Tümörün klinikopatolojik özellikleri ile aksiller lenf nodu metastazı

arasında korelasyon bulunmamıştır. Ameliyat öncesinde aksillanın klinik olarak pozitif olduğu durumlarda dahi tümör boyutu küçükse aksiller diseksiyondan kaçınmayı savunmaktadırlar (65). Öyle ki bu durumda klinik olarak erken evre meme kanseri hastalarında çok daha esnek ve çok daha konservatif yaklaşım sergilemek olağan hale gelmektedir.

ACOSOG Z0011 çalışmasını inceleyen Ozcan ve ark., bu çalışmanın dahil edilme kriterlerine dikkat çekmişlerdir. Dahil edilme kriterlerini;

- Klinik olarak evre T1-T2 invaziv meme kanseri,
- Palpabl lenfadenopatinin olmaması (cN0),
- Uzak metastaz olmaması (M0) ve
- SLN 1 veya 2 metastaz saptanması oluştururken

3 veya daha fazla SLN metastaz saptanması, fiks lenf nodları ve gross ektranodal hastalık ve neoadjuvan tedavi almış olmak hariç tutulma kriterlerini oluşturmaktadır (66). Çalışmaya dahil edilen hastalar arasından yalnızca SLNB yapılanlar ve AD yapılanlar arasında 10 yıllık takipte hastaliksız ve genel sağkalım arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Aksiller diseksiyon her ne kadar morbidite açısından riskli bir prosedür olsa da Z0011 çalışmasında da belirtildiği gibi hala aksiller diseksiyondan kaçınmanın kısıtlı hasta grubunda uygulanabilir olduğu açıktır. SLNB aksillanın nodal durumunun belirlenmesi için vazgeçilmez bir prosedürdür. Total aksiller diseksiyon ise endikasyonun doğru belirlenmesi gerektiği riskli bir cerrahi işlemdir. Erken evre meme kanserli hastalarda rutin olarak SLNB yapıldığını göz önünde bulundurursak Non-SLN metastazı olup olmadığını, SLN dışında aksiller lenf nodu tutulumu olup olmadığını öngörmek tedaviye büyük katkı sağlayacaktır. Çalışmamızda evre ve Cerb-B2 Non-SLN metastazı ile ilişkili parametreler olarak saptanmıştır.

6. SONUÇ

Aksiller diseksiyon son yıllardaki birkaç değişiklik dışında son 100 yıldır aksiller metastazın kabul edilen tedavi şekli olmuştur. Sentinel lenf nodu biyopsisi, aksiller diseksiyonun morbiditelerinden kaçınarak aksiller lenf nodu metastazını değerlendirebileceğimiz bir yöntem olarak geliştirilmiştir.

Güncel gelişmelerle meme kanserinin tedavi planlanması radikal cerrahi girişimlerden 'tümör biyolojisi ve karakteristiğine bağlı sistemik terapi' olarak değişmiştir. İnvaziv meme kanserinin histopatolojik özellikleri ve hastaya ait özellikler incelendiğinde beklenildiği gibi evresi daha ileri meme kanseri hastalarında Non-SLN metastazı daha yüksek oranda saptanmıştır. Cerb-B2'si yüksek ve ileri evre hastalar Non-SLN metastazı açısından istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır.

Yeni gelişmelerle aksillanın cerrahi yönetimini Non-SLN metastazını önceden öngörebilecek parametrelerle birleştirdiğimizde daha selektif ve hastaya göre farklı tedavi şekilleri planlayabileceğimiz açıktır. Meme kanserinin lokal yayılan ve radikal cerrahi yöntemlerle tedavi edilmesi gerektiğini savunan Halsted'den, her hastaya ve hatta her tümöre farklı sistemik tedavileri uyguladığımız günümüz cerrahisine gelmiş bulunmaktayız. Bu süreçte hastaların yararına olacak, sağkalımı arttıracak, rekürrensi azaltacak, kozmezisi sağlayacak ve aksiller yayılımı önleyecek her bir yeni bilgi bu uzun soluklu yolda biz cerrahlara yardımcı olacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Globocan 2018. Estimated age-standardized incidence and mortality rates (World) in 2018, worldwide, both sexes, all ages. (est. date: 29.12.2019)
2. Mamtani A, Barrio AV, King TA, Van Zee KJ, Plitas G, Pilewskie M et al. How Often Does Neoadjuvant Chemotherapy Avoid Axillary Dissection in Patients With Histologically Confirmed Nodal Metastases? Results of a Prospective Study. *Ann Surg Oncol*. 2016 Oct;23(11):3467-3474
3. Öz B, Akcan A, Doğan S, Abdulrezzak Ü, Aslan D, Sözüer E, et al. Prediction of nonsentinel lymph node metastasis in breast cancer patients with one or two positive sentinel lymph nodes. *Asian J Surg*. 2016;30181–30186
4. Breast Cancer Staging System: AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition. American College of Surgeons 2017 doi: 10.1007/978-3-318-40618-3_48
5. Lyman GH, Somerfield MR, Bosserman LD, Perkins CL, Weaver DL, Giuliano AE. Sentinel Lymph Node Biopsy for Patients With Early-Stage Breast Cancer Update. *J Clin Oncol*. 2017 Feb 10;35(5):561-564
6. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2011;305:569e575.
7. Donegan WL. History of breast cancer in breast cancer. In: Winchester DJ, Winchester DP, Hudis CA, Norton L (eds) *Breast Cancer*, 2th edition. s.l : Ontario: DC Decker Inc. 2006:1-14.
8. Beenken SW, Wanger FB, Bland K. History of the therapy of breast cancer. In: Bland KI, Copeland EM (eds) . *The Breast*, 3rd edition. s.l : St. Louis:Saunders –Elsevier. 2004: 3-18.
9. Sanders P, Goebel S. Crisis and Controversy: Historical Patterns in Breast Cancer Surgery. s.l. : CBMH, 1991;8:77-99.
10. Moore C. On the influence of inadequate operations on the theory of cancer. *R Med Chir Soc, London*. 1867;1:244-280.
11. Banks WM. On free removal of mammary cancer with extirpation of the axillary glands as a necessary accompaniment. *BMJ* 2. 1882:1138-1141.
12. Halsted WS. A clinical and histological study of certain adenocarcinomata of the breast. s.l. : *Ann Surg*, 1898, 28: 557.
13. Lewinson EF. Breast cancer surgery from Halsted to 1972. *Proc Natl Cancer Conf* 7. 1972: 275-279.
14. Patey DH, Dyson WH. The prognosis of carcinoma of the breast in relation to the type of operation performed. *BJ J Cancer* . 1948;2:7-13.
15. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM et al. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg*. 1994 Sep;220(3):391-8; discussion 398-401.
16. Kalaycı G, Acarlı K, Demirkol K, Ertekin C. Meme anatomisi ve gelişmesi. *Genel cerrahi cilt 1.Türkiye, İstanbul*. Nobel: 537-542; 2002
17. Mammary gland. <https://basicmedicalkey.com/breast-diseases/> (est date: 10.12.2019)
18. Cooper sir AP. The anatomy and disease of the breast. Lea and Blanchard, Philedelphia 1999, pp. 1845.

19. Ellis, H., G.L. Colborn, and J.E. Skandalakis, Surgical embryology and anatomy of the breast and its related anatomic structures. *Surg Clin North Am*, 1993. 73(4): p. 611-32.
20. Aydın S, Akça T. Tüm yönleriyle meme kanseri. Adana Nobel kitabevi 2011. s:20
21. Batson OV. The role of the vertebral veins in metastatic process of the breast cancer. *Ann Int Med*. 1942;2:16-38.
22. Hultborn KA, Larsen KG, Ragnhult I. The lymph drainage from the breast to axillary and parasternal lymph nodes studied with the aid of colloidal Au 198. *Acta Radiol* 1955;43:52.
23. Wai JC. Axillary anatomy and history. *Curr Probl Cancer*. 2012 Sep-Oct;36(5):234-44.
24. Brunicardi FC, Andersen D, Biliar TR, Dunn DL, Hunter JG, Matthews JB et al. Schwartz – Cerrahinin ilkeleri Onuncu baskı Güneş Tıp Kitabevi – Ankara B. 17 Meme S:502-503 , 2016
25. Morrow M, Khan S. Breast disease. In: Mulholland MW, Lillemoe KD, Doherty GM, et al., eds. *Greenfield's Surgery: Scientific Principles and Practice*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2006
26. Globocan 2018. Estimated age-standardized incidence and mortality rates (World) in 2018, Turkey, females, all ages (est. date. 29.12.2019)
27. American College of Surgeons, Chicago, Illinois. The original and primary source for this information is the AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition (2017) published by Springer International Publishing.
28. Kim JY, Ryu MR, Choi BO, Park WC, Oh SJ, Won JM, Chung SM. The Prognostic Significance of the Lymph Node Ratio in Axillary Lymph Node Positive Breast Cancer. *J Breast Cancer*. 2011 Sep;14(3):204-212.
29. Welch HG, Prorok PC, O'Malley AJ, Kramer BS. Breast-Cancer Tumor Size, Overdiagnosis, and Mammography Screening Effectiveness. *N Engl J Med* 2016; 375:1438-1447
30. Pegram MD, Casciato DA. Chapter 10: Breast Cancer. Casciato DA, Territo MC. *Manual of Clinical Oncology*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2009. p.237-64.
31. Zhang S, Zhang D, Yi S, Gong M, Lu C, Cai Y, et al. The relationship of lymphatic vessel density, lymphovascular invasion, and lymph node metastasis in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017 Jan 10; 8(2): 2863–2873.
32. Viale G, Giobbie-Hurder A, Gusterson BA, Maiorano E, Mastropasqua MG, Sonzogni A et al. Adverse prognostic value of peritumoral vascular invasion: is it abrogated by adequate endocrine adjuvant therapy? Results from two International Breast Cancer Study Group randomized trials of chemoendocrine adjuvant therapy for early breast cancer. *Ann Oncol*. 2010 Feb;21(2):245-54. Epub 2009 Jul 24.
33. Yip CH, Rhodes A. Estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *Future Oncol*. 2014 Nov;10(14):2293-301
34. Grann VR, Troxel AB, Zojwalla NJ et al. Hormone receptor status and survival in a population-based cohort of patients with breast carcinoma. *Cancer* 2005. 103, 2241–2251
35. Pfister K, Pipka JL, Chiang C, Liu Y, Clark RA, Keller R et al. Identification of Drivers of Aneuploidy in Breast Tumors. *Cell Rep*. 2018 May 29;23(9):2758-2769

36. Apostolou P, Fostira F. Hereditary breast cancer: the era of new susceptibility genes. *Biomed Res Int*. 2013;2013:747318. doi: 10.1155/2013/747318. Epub 2013 Mar 21.
37. Figueroa-Magalhães MC, Jelovac D, Connolly R, Wolff AC. Treatment of HER2-positive breast cancer. *Breast*. 2014 Apr;23(2):128-136. doi: 10.1016/j.breast.2013.11.011. Epub 2013 Dec 19.
38. Hicks DG, Kulkarni S. HER2+ breast cancer: review of biologic relevance and optimal use of diagnostic tools. *American journal of clinical pathology* 2008;129:263–73.
39. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, et al. World Health Organization classification of tumours of the breast. 4th ed. Lyon, France: IARC Press 2012.
40. Brunicardi FC, Andersen D, Biliar TR, Dunn DL, Hunter JG, Matthews JB et al. Schwartz – Cerrahinin ilkeleri Onuncu baskı Güneş Tıp Kitabevi – Ankara B. 17 Meme S:519-520 , 2016
41. Dunnwald LK, Rossing MA, Li CI. Hormone receptor status, tumor characteristics, and prognosis: a prospective cohort of breast cancer patients. *Breast Cancer Res*. 2007;9(1):R6.
42. Mamouch F, Berrada N, Aoullay Z, El Khanoussi B, Errihani H. Inflammatory Breast Cancer: A Literature Review. *World J Oncol*. 2018 Nov;9(5-6):129-135. doi: 10.14740/wjon1161. Epub 2018 Nov 23.
43. Leyrer CM, Berriochoa CA, Agrawal S, Donaldson A, Calhoun BC, Shah C et al. Predictive factors on outcomes in metaplastic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2017 Oct;165(3):499-504. doi: 10.1007/s10549-017-4367-5. Epub 2017 Jul 8.
44. Çelik V. Sentinel lenf nodu biyopsisi. *Meme Kanseri Sempozyum Dizisi* No:54 2006; 99-103.
45. Bromham N,corresponding author Schmidt-Hansen M, Astin M, Hasler E, and W Reed M. Axillary treatment for operable primary breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jan; 2017(1): CD004561. Published online 2017 Jan 4. doi: 10.1002/14651858.CD004561.pub3
46. Holm-Rasmussen EV, Jensen MB, Balslev E, Kroman N, Tvedskov TF. Sentinel and non-sentinel lymph node metastases in patients with microinvasive breast cancer: a nationwide study. *Breast Cancer Res Treat*. 2019;175(3):713-719. doi:10.1007/s10549-019-05200-4
47. Kenney RJ, Marszalek JM, McNally ME, Nelson BV, Herati AS, Talboy GE Jr. The effects of race and age on axillary lymph node involvement in breast cancer patients at a Midwestern safety-net hospital. *Am J Surg*. 2008 Jul;196(1):64-9. doi: 10.1016/j.amjsurg.2007.09.035. Epub 2008 Apr 25.
48. Unlu O, Kiyak D, Caka C, Yagmur M, Yavas HG, Erdogan F, Sener N, Oguz B, Babacan T, Altundag K. Risk factors and histopathological features of breast cancer among women with different menopausal status and age at diagnosis. *J BUON*. 2017 Jan-Feb;22(1):184-191.
49. Zhang Y, Chen Y, Chen D, Jiang Y, Huang W, Ouyang H, Xing W, Zeng M, Xie X, Zeng W. Impact of preoperative anemia on relapse and survival in breast cancer patients. *BMC Cancer*. 2014 Nov 18;14:844. doi: 10.1186/1471-2407-14-844.
50. Bright CJ, Rea DW, Francis A, Feltbower RG. Comparison of quadrant-specific breast cancer incidence trends in the United States and England between 1975 and 2013. *Cancer Epidemiol*. 2016 Oct;44:186-194. doi: 10.1016/j.canep.2016.08.019.
51. Siotos C, McColl M, Psoter K, Gilmore RC, Sebai ME, Broderick KP et al. Tumor Site and Breast Cancer Prognosis. *Clin Breast Cancer*. 2018 Oct;18(5):e1045-e1052. doi: 10.1016/j.clbc.2018.05.007. Epub 2018 May 29.

52. Weigelt B, Geyer FC, Reis-Filho JS. Histological types of breast cancer: how special are they? *Mol Oncol*. 2010 Jun;4(3):192-208. doi: 10.1016/j.molonc.2010.04.004. Epub 2010 Apr 18
53. Volpi A, Bacci F, Paradiso A, et al. Prognostic relevance of histological grade and its components in node-negative breast cancer patients. *Mod Pathol*. 2004;17(9):1038-1044. doi:10.1038/modpathol.3800161
54. Zheng J, Cai S, Song H, Wang Y, Han X, Wu H, Gao Z, Qiu F. Positive non-sentinel axillary lymph nodes in breast cancer with 1-2 sentinel lymph node metastases. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Nov;97(44):e13015. doi:10.1097/MD.00000000000013015.
55. Kohrt HE, Olshen RA, Bermas HR, Goodson WH, Wood DJ, Henry S et al. New models and online calculator for predicting non-sentinel lymph node status in sentinel lymph node positive breast cancer patients. *BMC Cancer*. 2008 Mar 4;8:66. doi: 10.1186/1471-2407-8-66
56. Lale A, Yur M, Özgül H, Alkurt EG, Yıldırım N, Aygen E, Bahadır Öz A, Arıkan TB. Predictors of non-sentinel lymph node metastasis in clinical early stage (cT1-2cN0) breast cancer patients with 1/2 metastatic sentinel lymph nodes. *Asian J Surg*. 2019 Sep 10. pii: S1015-9584(19)30374-4. doi: 10.1016/j.asjsur.2019.07.019.
57. Kristiina J, Marjut L, Mia K, et al. ER, PR, Her2, Ki-67 and CK5 in early and late relapsing breast cancer-reduced CK5 expression in metastases. *Breast Cancer*. 2013;7:23–34.
58. Wang J, Sang D, Xu B, et al. Value of breast cancer molecular subtypes and Ki67. Expression for the prediction of efficacy and neoadjuvant chemotherapy in a Chinese population. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e3518.
59. Têtu B, Brisson J. Prognostic significance of HER-2/neu oncoprotein expression in node-positive breast cancer. The influence of the pattern of immunostaining and adjuvant therapy. *Cancer*. 1994 May 1;73(9):2359-65.
60. Ahmed AR. HER2 expression is a strong independent predictor of nodal metastasis in breast cancer. *J Egypt Natl Canc Inst*. 2016 Dec;28(4):219-227. doi: 10.1016/j.jnci.2016.09.002
61. Kaptan G, Berberoğlu U, Aydoğan O, Kınaş V. Subtype Is a Predictive Factor of Nonsentinel Lymph Node Involvement in Sentinel Node-Positive Breast Cancer Patients. *J Breast Cancer* 2014 December; 17(4): 370-375 <http://dx.doi.org/10.4048/jbc.2014.17.4.370>
62. Si P, Zhang P, Chen T, Liu G, Lu H, Chen H, Wang C, Zhai B, Li W. Positive nonsentinel lymph nodes are associated with poor survival in breast cancer: results from a retrospective study. *Clin Transl Oncol*. 2019 Aug;21(8):1085-1092. doi: 10.1007/s12094-018-02031-5.
63. Zhou Y, Huang X, Mao F, Lin Y, Shen S, Guan J, Zhang X, Sun Q. Predictors of nonsentinel lymph node metastasis in patients with breast cancer with metastasis in the sentinel node. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Jan;98(1):e13916. doi: 10.1097/MD.00000000000013916.
64. Giuliano AE, Ballman KV, McCall L, Beitsch PD, Brennan MB, Kelemen PR, et al. Effect of Axillary Dissection vs No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017 Sep 12;318(10):918-926. doi: 10.1001/jama.2017.11470.

65. Horváth Z, Paszt A, Simonka Z, Látos M, Kaizer L, Hamar S. Is axillary lymph node dissection necessary for positive preoperative aspiration cytology lymph node results? *Eur J Surg Oncol.* 2019 Nov 1. pii: S0748-7983(19)30923-0. doi: 10.1016/j.ejso.2019.10.043
66. Ozcan LC, Giuliano AE. Is Axillary Lymph Node Dissection Necessary After a Positive Sentinel Lymph Node Biopsy? *Adv Surg.* 2017 Sep;51(1):165-178. doi: 10.1016/j.yasu.2017.03.013. Epub 2017 May 13.



8. EKLER

8.1. EK 1: Tez Konusu Onay Formu

Evrak Tarih ve Sayısı: 24/12/2018-E.36161



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanlığı



Sayı : 48865165-302.14.01
Konu : Dr. Zeynep Gül DEMİRCİOĞLU'nun Tez Konusu
Hakkında

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Adı Soyadı	Dr. Zeynep Gül DEMİRCİOĞLU
TC Kimlik No:	
Uzmanlık	Genel Cerrahi
Dalı (Anadal)	
Uzmanlık Eğitim Kurumu:	SBÜ Şişli Hamidiye Etfal SUAM

Yukarıda kimlik bilgileri belirtilmiş tıpta uzmanlık öğrencisinin Tez konusu, Akademik Kurulumuzda değerlendirilmiş, alınan karar aşağıda belirtilmiştir.

Prof Dr Fikret EZBERCİ
Genel Cerrahi
Anabilim Dalı Başkanı

Akademik Kurul Karar Tarihi:	24.12.2018
Karar No:	69
Tez Konusu:	(X) Uygundur. () Eleştirilen yönlerin giderilmesi şartıyla uygundur. Tekrar değerlendirmeye gerek yoktur () Eleştirilerin giderilmesi veya cevaplanması sonrası tekrar değerlendirilmesi uygundur. () Uygun değildir.

Ek:
1-Tez konusu onay formu
2-Tez konusu hakem değerlendirme formu

e-imzadır
Prof. Dr. Fikret EZBERCİ
Anabilim Dalı Başkanı

8.2. EK 2: Etik Kurul Onayı

T.C
İSTANBUL VALİLİĞİ
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Araştırma ve Uygulama Merkezi(SAUM)
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı:2235
Konu: Düzeltme yazısı

Tarih: 22/01/2019

Prof.Dr.Sıtkı Gürkan YETKİN

“Meme kanserlerinde sentinel lenf nodu frozen sonucu malignite açısından pozitif gelen ve aksiler küraj yapılan hastalarda non-sentinel lenf nodu metastazına etki eden prediktif faktörler” isimli çalışmanızın evrakları incelendi ve etik sakınca bulunmadığına oy çokluğu ile karar verilmiştir.

Prof. Dr.Yüksel Altuntaş
Etik Kurul Başkanı

8.3. EK 3: ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Zeynep Gül Demircioğlu

Doğum yeri ve tarihi: Denizli/1989

Uyruğu: T.C.

Medeni durumu: Evli

E-mail ve telefonu: zeynepguldemircioglu@gmail.com, 05372456106

Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi

SBÜ Şişli Hamidiye Etfal SUAM – Genel Cerrahi Kliniği (2014-Halen)

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (2007-2013)

Denizli Er-Bakır Fen Lisesi (2003-2007)

Denizli Arif Yalınkaya İlköğretim Okulu (1995-2003)

III- Ünvanları

Tabip

IV- Mesleki Deneyimi

Uşak – Eşme Devlet Hastanesi (2013)

SBÜ Şişli Hamidiye Etfal SUAM – Genel Cerrahi Kliniği (2014-Halen)

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Türk Cerrahi Derneği

VI- Bilimsel İlgi Alanları

Meme cerrahisi

Tiroid cerrahisi

Proktoloji

Travma cerrahisi

VII-Yayınları: (Ulusal ya da uluslararası makale, bildiri, poster, kitap/kitap bölümü vb.)

- 21. Ulusal Cerrahi Kongresi Sözlü Sunum: **Tiroidektomi Sonrası Hipoparatiroidizmde Paratiroid Fonksiyonunun Düzeltme Zamanı İle İlişkili Özellikler.** Zeynep Gül Demircioğlu, Mahmut Kaan Demircioğlu, Mehmet Taner Ünlü, Mert Tanal, Ozan Çalışkan, Nurcihan Aygün, Mehmet Mihmanlı, Mehmet Uludağ
- 21. Ulusal Cerrahi Kongresi Sözlü Sunum: **Lenfositik Tiroidit ile Papiller Tiroid Kanseri Agresifliği Arasında İlişki.** Zeynep Gül Demircioğlu, Mahmut Kaan Demircioğlu, Mehmet Taner Ünlü, Mert Tanal, Ozan Çalışkan, Nurcihan Aygün, Müveddet Banu Yılmaz Özgüven, Sıtkı Gürkan Yetkin, Mehmet Mihmanlı, Mehmet Uludağ
- 21. Ulusal Cerrahi Kongresi Sözlü Sunum: **D Vitamini Eksikliği ve TSH Yüksekliği Papiller Tiroid Kanseri Risk Faktörü Müdür?** Zeynep Gül Demircioğlu, Mehmet Taner Ünlü, Mahmut Kaan Demircioğlu, Ozan Çalışkan, Evren Besler, Mert Tanal, Mustafa Fevzi Celayir, Sıtkı Gürkan Yetkin, Mehmet Mihmanlı, Mehmet Uludağ

